



UNIwersytet Medyczny
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska

**Wpływ wybranych stanów chorobowych na przebieg zakażenia
SARS-CoV-2 oraz dynamika powstawania przeciwciał
chroniących przed zakażeniem**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Cykl publikacji powiązanych tematycznie

PROMOTOR

Prof. dr hab. Krystyna Dąbrowska

PROMOTOR POMOCNICZY

Dr n. med. Urszula Grata-Borkowska

Wrocław, 2023

*Składam serdeczne podziękowania mojej Promotor,
Pani Profesor Krystynie Dąbrowskiej za nieustanną motywację, nieocenione wsparcie,
pozytywne podejście podczas poszukiwania rozwiązań napotkanych problemów oraz zaufanie
i stałą opiekę w trakcie realizacji badań*

*Dziękuję moim rodzicom za wychowanie mnie na Dobrego Człowieka
i wsparcie w realizacji celów zawodowych*

*Pracę tę dedykuję mojemu mężowi i dzieciom dziękując za trwanie przy mnie na każdym
etapie jej powstawania oraz godziny wspólnych rozmów, dzięki którym niejednokrotnie
rozwiązywały się sprawy nierozwiązywalne*

Spis treści

1. Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską
2. Omówienie rozprawy doktorskiej
 - 2.1 Wprowadzenie
 - 2.2 Cel badań
 - 2.3 Materiały i metody
 - 2.3.1 Materiały i metody pierwszego artykułu
 - 2.3.2 Materiały i metody drugiego artykułu
 - 2.3.3 Materiały i metody trzeciego artykułu
 - 2.4 Omówienie wyników
 - 2.4.1 Wyniki pierwszego artykułu
 - 2.4.2 Wyniki drugiego artykułu
 - 2.4.3 Wyniki trzeciego artykułu
 - 2.5 Wnioski
3. Artykuł pierwszy

Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level

4. Artykuł drugi

Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.

5. Artykuł trzeci

Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19

6. Streszczenie w języku polskim
7. Streszczenie w języku angielskim
8. Opinia Komisji Bioetycznej
 - 8.1 Opinia Komisji Bioetycznej pierwszego i drugiego badania
 - 8.2 Opinia Komisji Bioetycznej trzeciego badania

9. Oświadczenia współautorów

10. Curriculum vitae

11. Dorobek naukowy

1. Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską

- 1. Szewczyk-Dąbrowska Alina**, Budziar Wiktoria, Baniecki Krzysztof, Pikies Aleksandra, Harhala Marek, Jędruchniewicz Natalia, Kaźmierczak Zuzanna, Gembara Katarzyna, Klimek Tomasz, Witkiewicz Wojciech, Nahorecki Artur, Barczyk Kamil, Grata-Borkowska Urszula, Dąbrowska Krystyna: Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level, PLoS ONE, 2022, vol. 17, nr 9, art.e0274095 [14 s.], DOI:10.1371/journal.pone.0274095

IF 3,752; Punktacja ministerialna: 100 punktów

- 2. Szewczyk-Dąbrowska Alina**, Budziar Wiktoria, Harhala Marek, Baniecki Krzysztof, Pikies Aleksandra, Jędruchniewicz Natalia, Kaźmierczak Zuzanna, Gembara Katarzyna, Klimek Tomasz, Witkiewicz Wojciech, Nahorecki Artur, Barczyk Kamil, Kłak Marlena, Grata-Borkowska Urszula, Dąbrowska Krystyna: Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp, Scientific Reports, 2022, vol. 12, art.15944 [9 s.], DOI:10.1038/s41598-022-20202-x

IF: 4,997; Punktacja ministerialna 140 punktów

- 3. Szewczyk-Dąbrowska Alina**, Banasik Mirosław, Dąbrowska Krystyna, Kujawa Krzysztof, Bombała Wojciech, Sebastian Agata, Matera-Witkiewicz Agnieszka, Krupińska Magdalena, Grata-Borkowska Urszula, Sokołowski Janusz, Kiliś-Pstrusińska Katarzyna, Adamik Barbara, Doroszko Adrian, Kaliszewski Krzysztof, Pomorski Michał, Protasiewicz Marcin, Jankowska Ewa A., Madziarska Katarzyna: Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19, Journal of Clinical Medicine, 2023, vol. 12, nr 3, art.878 [12 s.], DOI:10.3390/jcm12030878

IF: 4,964; Punktacja ministerialna 140 punktów

Sumaryczny IF: 13,713

Sumaryczna Punktacja Ministerialna: 380 punktów

2.Omówienie rozprawy doktorskiej

2.1 Wprowadzenie

Pod koniec roku 2019 zidentyfikowano nieznaną dotąd wirus SARS-CoV-2, którego szybkie rozprzestrzenianie się spowodowało pojawienie się ogromnej liczby zakażeń, przyczyniając się do śmierci milionów ludzi na całym świecie¹. Dnia 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ogłosiła pandemię wywoływaną przez ten wirus choroby COVID-19, która mimo wprowadzonych radykalnych obostrzeń oraz rozpoczęcia szczepień ochronnych, do tej pory nie została uznana za zakończoną, a hospitalizacje z powodu zakażenia tym koronawirusem cały czas występują.

Pomimo oficjalnie potwierdzonych ponad 750 milionów przypadków zakażeń wirusem SARS-CoV-2 na całym świecie, rzeczywista częstość występowania infekcji pozostaje nieznana ze względu m.in. na występowanie zakażeń bezobjawowych oraz różne możliwości diagnostyki, w tym szeroko dostępną możliwość zakupu i wykonania testów antygenowych nie podlegających obecnie obowiązkowi zgłoszenia^{1,3,4,8}.

Natychmiast po identyfikacji wirusa wysiłki koncernów farmaceutycznych skoncentrowane zostały na badaniu kolejnych leków mających służyć do jego zwalczania, jednak opcje terapeutyczne w tej infekcji pozostają nadal bardzo ograniczone². Pandemia SARS-COV-2 stanowi wielowymiarowy problemem, dlatego tak ważne jest przeciwstawianie się patogenowi poprzez prowadzenie badań nad immunologią COVID-19 oraz analizę czynników wpływających na przebieg zakażenia.

Dzięki wiedzy o przebiegu infekcji innymi koronawirusami oraz wiedzy na temat rozwoju odpowiedzi układu odpornościowego na koronawirusy, udało się opracować szczepionki przeciw COVID-19, których skuteczność w zmniejszaniu zakaźności i łagodzeniu przebiegu choroby została potwierdzona^{5,6}. Mimo to, w Polsce pełen cykl szczepień przebyło niespełna 57% Polaków⁹. Odpowiedź serologiczna i związek z objawami klinicznymi są ważne dla zrozumienia patogenezы COVID-19. Kinetyka odpowiedzi przeciwciał po infekcji wirusem SARS-CoV-2 i po szczepieniu jest szeroko opisywana w naukowej literaturze⁷. Większość badań wskazuje, że ciężki przebieg COVID-19 wyzwała wcześniejszą i bardziej intensywną odpowiedź immunologiczną, a badania rozwoju odpowiedzi po szczepieniu wykazują wyższą mianą przeciwciał u osób, które przebyły zakażenie niż u osób nie chorujących wcześniej na

chorobę koronawirusową.^{7,10,11} Dotychczasowe wyniki badań kohortowych potwierdzają ochronne działanie przeciwciał będących wynikiem przebycia naturalnej infekcji przez pięć do ośmiu miesięcy, podczas gdy firmy farmaceutyczne określiły czas trwania odpowiedzi immunologicznej szczepionki na sześć miesięcy po podaniu drugiej i trzeciej dawki^{12,13}. Dużym problemem w strategii ochrony populacji poprzez szczepienia pozostają nowopowstające mutacje wirusa SARS-CoV-2 i brak wiedzy jak daleko można ekstrapolować obserwacje z infekcji jednym wariantem na inny wariant. W związku z tym badania miana przeciwciał i czasu trwania odpowiedzi immunologicznej w różnych fazach pandemii wydają się być niezbędne do zrozumienia mechanizmów ochronnych przeciwciał anty-SARS-CoV-2.

Sam przebieg zakażenia nadal pozostaje nie do końca wyjaśniony. Do dziś nie jest jasne, dlaczego niektóre osoby przechodzą infekcję bezobjawowo lub skąpoobjawowo, inne zaś rozwijają pełnoobjawową chorobę często wymagającą wsparcia oddechowego, nierzadko zakończoną zgonem. Dlatego od początku pandemii podejmowane są próby identyfikacji predyktorów przebiegu zakażenia^{14,15}. W światowej literaturze znajduje się cały szereg publikacji wskazujący na związek otyłości z ryzykiem rozwoju ciężkiej choroby koronawirusowej^{16,17}. Inną ciekawą obserwacją jest korelacja stosunku wytwarzanych przeciwciał anty-N/anty-RBD z przebiegiem zakażenia wirusem SARS-CoV-2¹⁸.

Słabo poznane pozostają natomiast ewentualne związki pomiędzy narażeniem na zakażenie i ciężki przebieg COVID-19, a innymi chorobami infekcyjnymi, na jakie jest narażona część społeczeństwa. Szczególnie dotyczy to zakażeń chronicznych, na przykład, mimo dużego rozpowszechnienia boreliozy na świecie, dotychczas nie przedstawiono badań pozwalających ocenić związek choroby z Lyme ze zwiększonym ryzykiem zakażenia SARS-CoV-2 lub z ciężkim przebiegiem COVID-19¹⁹. Diagnostyka zakażenia krętkiem *Borrelia* jest trudna ze względu na nieswoiste objawy choroby, mnogość szczepów bakteryjnych oraz trudność w interpretacji badań serologicznych pacjentów, ponieważ sama seropozytywność nie jest wystarczająca do rozpoznania czynnej boreliozy, a przeciwciała mogą utrzymywać się przez długi czas nawet po pomyślnym leczeniu przeciwdrobnoustrojowym^{20,21}. Badanie obecności przeciwciał świadczących o kontakcie z krętkiem *Borrelia* u osób zakażonych koronawirusem oraz określenie ich ewentualnej korelacji z ciężkością przebiegu zakażenia wirusem SARS-CoV-2 dostarcza nowych, nieznanych dotąd informacji na temat podatności na COVID-19 osób, u których mogła występować choroba z Lyme.

Infekcja nowo odkrytym koronawirusem często jest opisywana w grupie pacjentów onkologicznych. Choroba nowotworowa została już opisana jako niezależny predyktor

zwiększonego ryzyka śmierci u pacjentów zakażonych SARS-CoV-2²². Pacjenci onkologiczni są uważani za populację szczególnie narażoną na rozwój cięższych objawów COVID-19, co prawdopodobnie wynika z ogólnoustrojowego stanu immunosupresyjnego spowodowanego rozrostem guza, efektami leczenia przeciwnowotworowego, a także często obserwowanym ogólnym złym stanem zdrowia^{23,24}. Analiza wpływu danych diagnostycznych i symptomów rejestrowanych w momencie przyjęcia do szpitala na ryzyko zgonu pacjentów onkologicznych z COVID-19 może wspomóc klinicystów w opiece nad tą grupą chorych.

Mimo, że w przedstawionych badaniach ujętych w tej rozprawie doktorskiej dominującymi wariantami wirusa w Polsce były warianty Alfa i Delta, z uwagi na dużą dynamikę rozprzestrzeniania się choroby, kolejne mutacje drobnoustroju, a także różnorodność osobniczej odpowiedzi humoralnej, szerokie badania czynników wpływających na poziom przeciwciał, przebieg choroby oraz analizy czasu trwania odpowiedzi układu odpornościowego wydają się być podstawą dla zrozumienia patogenezy choroby COVID-19.

2.2 Cel badań:

Głównym celem badań jest analiza przeciwciał skierowanych przeciwko SARS-CoV-2 wytworzonych w wyniku infekcji tym wirusem lub szczepienia oraz analiza przebiegu choroby COVID-19 w zależności od określonych stanów chorobowych.

Cele szczegółowe:

1. Celem pierwszej publikacji jest ocena dynamiki zmian poziomu przeciwciał specyficznych do SARS-CoV-2 w okresie 7 miesięcy u wybranej grupy pacjentów biorących udział w przesiewowym badaniu populacji Dolnego Śląska (Budziar i in.)²⁵ (follow-up). W badaniu tym uwzględniony został wcześniej zidentyfikowany kontakt z wirusem i zaktualizowany status szczepienia. Porównano zmiany poziomu przeciwciał w czasie, uwzględniając decyzję o przyjęciu szczepień przeciwko SARS-CoV-2. Badanie obejmuje też ocenę i porównanie kinetyki przeciwciał u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 w zależności od ciężkości przebiegu choroby.
2. Celem drugiej publikacji jest ocena ewentualnego związku między występowaniem podwyższonych poziomów przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*, a

przebiegiem choroby COVID-19 wśród osób: (i) hospitalizowanych z powodu ciężkiego przebiegu zakażenia koronawirusem, (ii) osób, które przeszły zakażenie koronawirusem bezobjawowo lub skąpoobjawowo, a fakt zakażenia potwierdzono ujawniając przeciwciała przeciwko SARS-CoV-2 podczas badania przesiewowego (Budziar i in.)²⁵, a także (iii) u pacjentów, u których serologicznie potwierdzono brak przebytej infekcji SARS-CoV-2.

3. Celem trzeciej pracy jest analiza wpływu poszczególnych danych diagnostycznych i symptomów rejestrowanych przy przyjęciu do szpitala z powodu COVID-19 na ryzyko zgonu wśród pacjentów onkologicznych. Analiza ta identyfikuje czynniki złego rokowania, których rejestracja i monitorowanie może być konieczne w opiece nad grupą chorych onkologicznych.

2.3 Materiały i metody

2.3.1 Materiały i metody pierwszego artykułu

Badanie to jest kontynuacją badania przesiewowego przeciwciał anti-SARS-CoV-2 przeprowadzonego 15 i 22 maja 2021 r. w populacji Dolnego Śląska u zdrowych osób, które nie były wcześniej szczepione przeciwko COVID-19 i nigdy nie miały stwierdzonego pozytywnego wyniku diagnostycznego dla infekcji SARS-CoV-2²⁵. W okresie od maja do grudnia 2021 r. wystąpiła czwarta fala COVID-19, z udziałem wariantu Delta ocenianym na prawie 100% od połowy października do końca roku²⁶. Próbki krwi do ponownej oceny przeciwciał anti-SARS-CoV-2 pobrano we Wrocławiu 11 grudnia 2021 r., czyli około 7 miesięcy po pierwszym badaniu. Spośród 501 osób przebadanych pod kątem przeciwciał SARS-CoV-2 w maju 2021 r. uczestnicy zostali włączeni do badania kontrolnego z uwzględnieniem wcześniejszego statusu serologicznego określonego w pierwszym badaniu oraz statusu szczepienia. Z badania wykluczono osoby, u których potwierdzono diagnostycznie zakażenie wirusem SARS-CoV-2 między majem a grudniem 2021 r. oraz uczestników, którzy byli częściowo lub w pełni zaszczepieni, ale mniej niż 4 tygodnie przed 11 grudnia 2021 r. Grupy badane zostały ujednolicone pod względem parametrów demograficznych. Spośród 218 wstępnie wybranych uczestników, 109 potwierdziło swoją dyspozycyjność we wskazanym czasie i zgodziło się na udział w badaniu. Ze wszystkimi uczestnikami przeprowadzono wywiad pod kątem możliwej diagnozy COVID-19, aktualnych objawów infekcji, a także palenia, wzrostu i wagi.

Do badania wybrano następujące grupy:

Grupa 1 (N-, V-): Uczestnicy seronegatywni w kierunku przeciwciał SARS-CoV-2 w maju 2021 r. (anty-NCP-ujemni), nieszczepieni; N = 38

Grupa 2 (N-, V+): Uczestnicy seronegatywni w kierunku przeciwciał SARS-CoV-2 w maju 2021 r. (anty-NCP-ujemni), w pełni zaszczepieni przed grudniem 2021 r.; N = 29

Grupa 3 (N+, V-): Uczestnicy seropozytywni w kierunku przeciwciał IgG swoistych dla SARS-CoV-2 w maju 2021 r. (anty-NCP-IgG dodatni) i nieszczepieni; N = 25

Grupa 4 (N+, V+): Uczestnicy seropozytywni na obecność przeciwciał IgG swoistych dla SARS-CoV-2 w maju 2021 r. (anty-NCP-IgG dodatni), w pełni zaszczepieni przed grudniem 2021 r.; N = 17

W badaniu tym analizowano również poziomy przeciwciał anty-SARS-CoV-2 u nieszczepionych pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 (N = 47) w jednoimiennym szpitalu zakaźnym w Bolesławcu (Polska). Próby krwi pobierano w określonych punktach czasowych po szacowanym zakażeniu, tj. w dniu 5, w dniu 10, w dniu 15, w dniu 30 i w dniu 90. W zależności od przebiegu choroby pacjentów podzielono na 3 grupy: przebieg łagodny (N = 21, pacjenci niewymagający terapii wspomagającej układ oddechowy), przebieg umiarkowany (N = 13, pacjenci wymagający nieinwazyjnej terapii wspomagającej układ oddechowy/maski), przebieg ciężki/krytyczny (N = 12, pacjenci wymagający terapii wspomagającej układ oddechowy z użyciem kaniuli donosowej o wysokim przepływie lub intensywnej nieinwazyjnej terapii oddechowej -BiPAP/CPAP lub inwazyjnej wentylacji mechanicznej).

Identyfikację serologiczną zakażenia SARS-CoV-2 przeprowadzono za pomocą: testów Microblot—Array COVID-19 IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o.). Badanie to oceniało przeciwciała IgG swoiste dla wirusowego białka nukleokapsydu (NCP) i domeny wiążącej receptor w białku kolca wirusa (RBD).

Analizy statystyczne przeprowadzono za pomocą GraphPad Prism 9.

2.3.2 Materiały i metody drugiego artykułu

W badaniu tym wybrano następujące grupy:

Grupa 1 (pacjenci hospitalizowani) tzn. uczestnicy z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19 hospitalizowani w szpitalu w Bolesławcu; ci pacjenci wymagali albo i) przejściowej,

nieinwazyjnej terapii oddechowej, ii) terapii oddechowej wspomaganej kaniulą donosową o wysokim przepływie, lub iii) inwazyjnej wentylacji mechanicznej (N = 31);

Grupa 2: uczestnicy z łagodnym lub bezobjawowym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2, którzy byli leczeni w domu lub nie byli świadomi zakażenia, nie byli również szczepieni przeciwko COVID-19, ale zostali zidentyfikowani jako seropozytywni wobec przeciwciał anti-SARS-CoV-2²⁵ (N = 28);

Grupa 3 (kontrolna) tzn. uczestnicy bez diagnozy i historii choroby COVID-19, nieszczepieni przeciwko COVID-19 i zidentyfikowani jako seronegatywni wobec przeciwciał anti-SARS-CoV-2²⁵ (N = 28).

Badane grupy zostały uzgodnione pod względem parametrów demograficznych.

Identyfikację serologiczną zakażenia wirusem SARS-CoV-2 przeprowadzono za pomocą testu Microblot—Array COVID-19 IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o.); macierz zawiera wybrane fragmenty specyficznych antygenów NCP, RBD i Spike S2 wirusa SARS-CoV-2.

Serologiczną identyfikację zakażenia *Borrelia* spp. przeprowadzono z użyciem testów Microblot-Array *Borrelia* IgG i Microblot-Array *Borrelia* IgM (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o.); macierze zawierają specyficzne antygeny *Borrelia* spp.: VlsE *B. afzelii*, VlsE *B. garinii*, VlsE *B. burgdorferi* sensu stricto, p83, p58, p41 *B. afzelii*, p41 *B. burgdorferi* sensu stricto, p39, OspB, OspA *B. afzelii*, OspA *B. garinii*, OspA *B. burgdorferi* sensu stricto, *OspC B. afzelii*, *OspC B. garinii*, *OspC B. burgdorferi* sensu stricto, *OspC B. spielmanii*, OspE, NapA i p17. Obejmują one również antygeny specyficzne dla *Anaplasma phagocytophilum* (p44, OmpA i Asp62), rekombinowany antygen TpN17 (IgG) i EBV p18 (IgM).

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu GraphPad Prism 9.

2.3.3 Materiały i metody trzeciego artykułu

W badaniu tym przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 z rozpoznaniem nowotworu złośliwego z przerzutami lub bez przerzutów (n = 151) w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym oraz szpitalu tymczasowym działającym pod nadzorem Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Grupę kontrolną stanowiło 151 dopasowanych demograficznie osób hospitalizowanych z powodu COVID-19 bez historii choroby nowotworowej. Badanie miało charakter retrospektywny. Dane wszystkich pacjentów zostały zebrane w okresie od marca 2020 r. do sierpnia 2021 r i zdeponowane w bazie danych chronionej hasłem.

Dane dotyczące umieralności uzyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej oraz Urzędu Stanu Cywilnego na dzień 1 sierpnia 2021 r.

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu TIBCO Software Inc. (2017), Statistica (system oprogramowania do analizy danych), wersja 13.

2.4 Omówienie wyników

2.4.1 Wyniki pierwszego artykułu

Dynamika serokonwersji przeciwko SARS-CoV-2 w populacji polskiej w okresie od maja do grudnia 2021 r.

W grupie 1 (N-, V-) znaleźliśmy 29% (11 z 38) uczestników z pozytywnym wynikiem przeciwciał IgG swoistych dla SARS-CoV-2. Uwidacznia to odsetek niezarejestrowanych zakażeń, które wystąpiły u uczestników populacji między majem a grudniem 2021. Dziesięć z tych osób skutecznie wytworzyło przeciwciała anty-RBD IgG, najważniejszą frakcję przeciwciał chroniącą przed zakażeniem ze względu na ich potencjał neutralizujący¹². Jednak średni wzrost poziomu IgG w tej grupie był bardzo słaby, co jest zgodne z faktem, że większość grupy nie miała kontaktu z antygenami wirusa SARS-CoV-2.

W grupie 2 (N-, V+) 93% (27 z 29) uczestników uzyskało wynik pozytywny na obecność przeciwciał IgG swoistych dla SARS-CoV-2 w grudniu, wszystkie te osoby rozwinęły przeciwciała anty-RBD IgG. Zaobserwowano bardzo silny wzrost mediany ilościowej anty-RBD IgG (od 0,398 do 809,6 U/ml), potwierdzając dobrą skuteczność szczepień w indukowaniu wytwarzania przeciwciał ukierunkowanych na RBD. Porównanie przeciwciał anty-NCP IgG, czyli specyficznych do antygenów wirusa nieuwzględnionych w szczepieniu, w grupie 1 (nieszczepionej) i grupie 2 (szczepionej) pokazuje, że znacznie więcej osób zostało zakażonych SARS-CoV-2 między majem a grudniem w grupie pierwszej (odpowiednio 26% i 7%).

W grupie 3 (N+, V-) 76% (19 z 25) uczestników pozostało dodatnich pod względem jakichkolwiek frakcji IgG swoistych dla SARS-CoV-2 również w grudniu, a 13 z nich (52%) miało wykrywalne anty-RBD IgG. Jednak mediana wartości tej potencjalnie neutralizującej wirusa frakcji IgG znacznie spadła z 922,5 U/ml w maju do 202,7 U/ml w grudniu (co było bardzo zbliżone do ujemnej wartości odcięcia testu: 210 U/ml), pokazując w ten sposób, że

potencjał ochronny frakcji IgG swoistej dla SARS-CoV-2 wyindukowany w populacji przed majem pod koniec roku był już bardzo ograniczony.

W grupie 4 (N+V+) 100% (17 z 17) uczestników uzyskało pozytywny wynik testu na obecność IgG anty-SARS-CoV-2. W tej grupie zaobserwowano także najwyższe poziomy IgG swoistych dla RBD, zarówno jako wartość mediany, jak i jako maksymalną indywidualną wartość osiągniętą w dowolnej grupie.

Warto zauważyć, że szczepienie (dostępnymi w Polsce preparatami) zapewnia jedynie immunizację anty-RBD, gdyż antygeny reprezentujące NCP nie są zawarte w preparatach. Dlatego anty-NCP IgG może powstać w wyniku zakażenia wirusem SARS-CoV-2, ale nie w wyniku szczepienia, co wyraźnie wskazuje, u których uczestników badania doszło do zakażenia.

Zgodnie z oczekiwaniami, wysoką skuteczność szczepienia w indukcji przeciwciał specyficznych dla RBD wykazano w obu zaszczepionych grupach. Ogólny poziom anty-RBD IgG był najwyższy u osób, które wcześniej (przed majem 2021 r.) były zakażone SARS-CoV-2, a następnie zdecydowały się na szczepienie. Ta obserwacja podkreśla pozytywną rolę szczepień w utrzymaniu przeciwwirusowej ochrony immunologicznej u rekonwalescentów i jest zgodna z innymi badaniami¹¹.

Serokonwersja u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19

W grupie 47 pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 przeanalizowaliśmy kinetykę IgG w pięciu różnych punktach czasowych: dzień 5, dzień 10, dzień 15, dzień 30 i dzień 90 po zakażeniu, od początku objawów.

Od 10 dnia obserwowano wzrost zarówno przeciwciał anty-RBD IgG, jak i anty-NCP IgG, które osiągnęły wysoki poziom w 30 dniu po zakażeniu i pozostały na wysokim poziomie w 90 dniu po zakażeniu. Dostępne piśmiennictwo wskazuje na wcześniejszą i bardziej intensywną odpowiedź immunologiczną u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby koronawirusowej¹¹; w naszym badaniu mediany obu typów przeciwciał były wyższe w grupie chorych z ciężkim przebiegiem choroby, ale bez istotności statystycznej ($p > 0,05$).

Analizując stosunek anty-N/anty-RBD IgG u każdego pacjenta we wszystkich punktach czasowych, stwierdziliśmy, że w 15 i 30 dniu po zakażeniu wysoki stosunek dodatnio korelował z szansą na łagodny przebieg choroby ($p < 0,05$). Te wyniki są zgodne z doniesieniami literaturowymi prezentującymi podobne tendencje w bezobjawowych i lekkich przypadkach

COVID-19¹⁸. Również otyłość dodatnio korelowała z ciężkością choroby ($p = 0,0163$), co z kolei zwiększało ryzyko umiarkowanego lub ciężkiego przebiegu choroby ($p = 0,005$).

2.4.2 Wyniki drugiego artykułu

Testy wykazały, że wszyscy pacjenci hospitalizowani z powodu choroby COVID-19 mieli pozytywny wynik przeciwciał IgG swoistych dla *Borrelia burgdorferi* (31 z 31). U pacjentów z łagodnym/bezobjawowym COVID-19 stwierdzono 19 przypadków dodatnich (z 28), a wśród uczestników nigdy nie zakażonych SARS-CoV-2 stwierdzono tylko 8 przypadków dodatnich (z 28).

Pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazywali wyższy poziom przeciwciał przeciwko wybranym antygenom *Borrelia* zarówno w porównaniu do dwóch pozostałych grup jak i do grupy osób niezakażonych. Ta obserwacja sugeruje, że wcześniejsza ekspozycja na *Borrelia* czyni pacjentów bardziej podatnymi na ciężki COVID-19 w przypadku zakażenia SARS-CoV-2.

Dodatkowo pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 wykazywali również znacznie wyższy poziom IgG swoistych dla antygenów *Anaplasma*, podczas gdy *Anaplasma* jest często przenoszona razem z *Borrelia* przez kleszcze. To dodatkowo potwierdza sugestię, że zwiększone ryzyko COVID-19 jest związane z historią ukąszeń kleszczy.

Dodatkowo, modelowanie statystyczne wykazało, że prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu COVID-19 rośnie wraz z liczbą stwierdzonych pozytywnych frakcji przeciwciał IgG skierowanych przeciwko poszczególnym antygenom *Borrelia* odczytanych jako pozytywne u danego pacjenta.

Inna analiza wykazała wzrost prawdopodobieństwa hospitalizacji z powodu COVID-19 wraz ze wzrostem poziomu przeciwciał IgG rozpoznających OspB, OspC *B. burgdorferi* sensu stricto i OspC *B. spielmanii*.

U wielu pacjentów zaobserwowaliśmy przeciwciała ukierunkowane na różne gatunki (np. *B. burgdorferi* sensu stricto, a jednocześnie *B. afzelii* i/lub *B. garinii*). Może to odzwierciedlać pewną reaktywność krzyżową przeciwciał, ale prawdopodobnie może wynikać z koinfekcji więcej niż jednym gatunkiem, co zgodnie z literaturą może również wystąpić²⁷.

Chociaż badanie to wykazało istotną korelację między poziomem przeciwciał skierowanych przeciwko *Borrelia* w surowicy a ciężkością przebiegu COVID-19 obserwowaną u tych samych osób, nie można założyć, że korelacja wskazuje na związek przyczynowy. Nie można wykluczyć, że istniał niezidentyfikowany czynnik pierwotny, który powodował u tych pacjentów zarówno większą podatność na zakażenie *Borrelia*, jak i na ciężki przebieg COVID-19.

Jednym z możliwych wyjaśnień badanej zależności może być bardziej szczegółowy wgląd w mechanizmy układu odpornościowego, a dokładniej szlak receptora Toll-like (TLR). Badania wskazują, że szlak TLR pośredniczy w uwalnianiu mediatorów stanu zapalnego w ludzkich monocytach stymulowanych żywymi krętkami *B. burgdorferi*²⁸. Analogicznie, opisano rolę receptorów TLR w zakażeniu SARS-CoV-2, w którym szlak ten przyczynia się do eliminacji wirusów, ale może też zaszkodzić pacjentowi pośrednicząc w zbyt silnej aktywacji stanu zapalnego, prowadzącej do zniszczenia tkanek i niewydolności narządów²⁹. Sugeruje to, że kostymulacja zarówno przez *B. burgdorferi*, jak i SARS-CoV-2 może skutkować jeszcze silniej wzbudzoną nadmierną odpowiedzią zapalną i wyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19. Jednak hipoteza ta wymaga dalszej weryfikacji w przyszłych badaniach.

2.4.3 Wyniki trzeciego artykułu

Do 1 sierpnia 2021 r. w Szpitalu Uniwersyteckim we Wrocławiu z powodu COVID-19 hospitalizowano 151 pacjentów z udokumentowaną chorobą nowotworową.

Mediana wieku pacjentów onkologicznych wynosiła 68 lat (min.–maks.: 17–95); 50,33% (76/151) stanowiły kobiety. U stu dziesięciu pacjentów (72,85%) rozpoznano nowotwór złośliwy bez przerzutów, a u 41 (27,15%) choroba była rozsiana.

Wielowymiarowe modele proporcjonalnego hazardu Coxa uzyskano dla następujących kategorii: *Dane pacjenta*, *Choroby współistniejące*, *Objawy przedmiotowe rejestrowane przy przyjęciu*, *Leki stosowane przed hospitalizacją* i *Wyniki badań laboratoryjnych wykonane przy przyjęciu*. Dzięki modelom opracowanym dla pacjentów onkologicznych zidentyfikowaliśmy następujące zmienne rejestrowane przy przyjęciu, które były powiązane ze znacznie zwiększonym ryzykiem zgonu: płeć męska, obecność przerzutów w chorobie nowotworowej, zaburzenia świadomości (senność lub splątanie), świsty/furczenia/rzężenia drobnobańkowe, liczba krwinek białych (WBC) [$10^3/uL$] i neutrofilii [$10^3/uL$].

Nasze wyniki są zgodne z doniesieniami naukowymi, wskazującymi, że płeć męska jest uznana jako czynnik ryzyka zgonu zarówno w populacji ogólnej, jak i onkologicznej u chorych z COVID-19^{15,22}. W naszej analizie również obecność przerzutowej choroby nowotworowej jest zmienną, która istotnie wpływa na ryzyko zgonu (HR = 1,95), co oznacza, że występowanie przerzutów zwiększa ryzyko zgonu o 95% w porównaniu z chorymi bez przerzutów.

Ciekawą obserwacją pozostaje diagnoza zaburzeń świadomości przy przyjęciu do szpitala, która sugeruje, że klinicyści, widząc pacjentów z objawami neurologicznymi, powinni podejrzewać zakażenie koronawirusem, aby uniknąć opóźnionej diagnozy²⁹. Z kolei fenomeny osłuchowe oraz podwyższona liczba neutrofilii są parametrami, które mogą wskazywać na ciężkie zakażenie układu oddechowego, również wywołane przez wirusa SARS-CoV-2^{31,32}.

Należy podkreślić, że wszystkie nasze badania były przeprowadzone w momencie, kiedy dominującym wariantem koronawirusa były warianty Alfa i Delta, a pierwszy zarejestrowany w Polsce przypadek obecnie dominującego wariantu Omikron pojawił się po zakończeniu zbierania naszych danych (16.12.2021)³³. Do chwili obecnej w obrocie w krajach Unii Europejskiej są dostępne szczepionki zaktualizowane w stosunku do nowej mutacji, a sam koncern Pfizer-BioNTech oświadczył, że trzy dawki szczepionki przeciw COVID-19 generują wystarczającą ilość przeciwciał, by chronić przed infekcją nowym wariantem koronawirusa Omikron³⁴. Doniesienia naukowe dotyczące czwartej dawki szczepienia zapewniają, że jest ona bezpieczna i uznana za skuteczną w zmniejszaniu krótkoterminowego ryzyka powikłań związanych z COVID-19 wśród osób, które otrzymały trzecią dawkę co najmniej 4 miesiące wcześniej³⁵. Dodatkowo maksymalna immunogenność szczepionek mRNA jest osiągana po trzech dawkach, a obniżający się poziom przeciwciał można przywrócić po czwartej dawce³⁶.

Wobec ogromnej skali epidemii oraz szybkości mutacji wirusa wszystkie badania skupiające się na immunogenności i poszukiwaniu czynników wpływających na ciężkość zakażenia stanowią cenne źródło informacji i mogą być przydatne dla opracowania nowych zaleceń dotyczących szczepień i prognozowania podatności na ciężki przebieg choroby koronawirusowej.

2.5 Wnioski:

1. Specyficzne przeciwciała skierowane przeciwko SARS-CoV-2, które rozwinęły się po infekcji nie mogą być uznane za istotny czynnik odporności populacyjnej 7 miesięcy później.
2. Czynnikiem zapewniającym dobry poziom odporności populacji na COVID-19 są szczepienia.
3. Najwyższy poziom ochrony osiągnięto w grupie rekonwalescentów, którzy przyjęli pełny cykl szczepień, co należy uznać za efekt spodziewany z uwagi na nałożenie się stymulacji układu odpornościowego przez antygeny wirusowe pochodzące ze szczepionki oraz wytworzone w czasie infekcji.
4. Mogą istnieć powiązania między obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* a cięższym przebiegiem choroby COVID-19.
5. Badania przesiewowe w kierunku przeciwciał skierowanych przeciwko *Borrelia* mogą przyczynić się do dokładnej oceny zagrożenia koniecznością hospitalizacji pacjentów zakażonych SARS-CoV-2.
6. Czynniki złego rokowania zarejestrowani w momencie przyjęcia do szpitala w grupie pacjentów onkologicznych hospitalizowanych z powodu COVID-19 są: płeć męska, przerzuty w chorobie nowotworowej, świsty/rzężenia drobnobańkowe, zaburzenia świadomości (senność/splątanie), a także mała liczba białych krwinek i wysoka liczba neutrofilii zarejestrowanych przy przyjęciu.

Referencje:

1. World Health Organization, COVID-19 dashboard. 2023 [cited 01.02.2023]. Available: <https://covid19.who.int/>.
2. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15: 102329. pmid:34742052
3. Miłosz M, Słota M, Jakubowski J, Kwiatkowski P, Kasperczyk S, Kozłowska M, Pawłowska B, Matuszek P, Kuta E. Validation of the test for detecting SARS-CoV-2 antigens in the Polish population in patients with suspected SARS-CoV-2 infection. *Cent Eur J Immunol*. 2022;47(1):58-62. doi: 10.5114/ceji.2022.113992. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35600156; PMCID: PMC9115593.
4. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, Armanfard N, Sagan SM, Jahanshahi-Anbui S. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021 May 12;34(3):e00228-20. doi: 10.1128/CMR.00228-20. PMID: 33980687; PMCID: PMC8142517.
5. Soeorg H, Jögi P, Naaber P, Ottas A, Toompere K, Lutsar I. Seroprevalence and levels of IgG antibodies after COVID-19 infection or vaccination. *Infect Dis (Lond)*. 2022;54(1):63-71. doi:10.1080/23744235.2021.1974540
6. Wilder-Smith A. What is the vaccine effect on reducing transmission in the context of the SARS-CoV-2 delta variant? [published online ahead of print, 2021 Oct 29]. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00690-3. doi:10.1016/S1473-3099(21)00690-3
7. Bläckberg A, Fernström N, Sarbrant E, Rasmussen M, Sunnerhagen T. Antibody kinetics and clinical course of COVID-19 a prospective observational study. *PLoS One*. 2021 Mar 22;16(3):e0248918. doi: 10.1371/journal.pone.0248918. PMID: 33750984; PMCID: PMC7984607.
8. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Pucku. Koronawirus. Pytania i odpowiedzi. 2022. [cited 01.02.2023]. Available: <https://www.gov.pl/web/psse-puck/pytania-i-odpowiedzi-koronawirus>
9. Medycyna Praktyczna. Dlaczego Polacy nie chcą się szczepić przeciwko COVID-19? 2022. [cited 28.01.2023]. Available: <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/290152,dlaczego-polacy-nie-chca-sie-szczepic-przeciwko-covid-19>
10. Szymczak A, Jędruchniewicz N, Torelli A, Kaczmarzyk-Radka A, Coluccio R, Kłak M, Konieczny A, Ferenc S, Witkiewicz W, Montomoli E, Miernikiewicz P, Bąchor R, Dąbrowska K. Antibodies specific to SARS-CoV-2 proteins N, S and E in COVID-19 patients in the normal population and in historical samples. *J Gen Virol*. 2021 Nov;102(11). doi: 10.1099/jgv.0.001692. PMID: 34816794.
11. Trougakos IP, Terpos E, Zirou C, Sklirou AD, Apostolou F, Gumeni S, Charitaki I, Papanagnou ED, Bagratuni T, Liacos CI, Scorilas A, Korompoki E, Papassotiriou I, Kastritis E, Dimopoulos MA. Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Med*. 2021 Aug 23;19(1):208. doi: 10.1186/s12916-021-02090-6. PMID: 34420521; PMCID: PMC8380479.
12. Tretyn A, Szczepanek J, Skorupa M, Jarkiewicz-Tretyn J, Sandomierz D, Dejewska J, Ciechanowska K, Jarkiewicz-Tretyn A, Koper W, Pałgan K. Differences in the Concentration of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibodies Post-COVID-19 Recovery or Post-Vaccination. *Cells*. 2021 Jul 31;10(8):1952. doi: 10.3390/cells10081952. PMID: 34440721; PMCID: PMC8391384.
13. Ntanasis-Stathopoulos I, Karalis V, Sklirou AD, Gavriatopoulou M, Alexopoulos H, Malandrakis P, Trougakos IP, Dimopoulos MA, Terpos E. Third Dose of the BNT162b2 Vaccine Results in Sustained High Levels of Neutralizing Antibodies Against SARS-CoV-2 at 6 Months Following Vaccination in Healthy Individuals. *Hemasphere*. 2022 Jun 21;6(7):e747. doi: 10.1097/HS9.0000000000000747. PMID: 35813098; PMCID: PMC9263459.
14. Wynants, L.; van Calster, B.; Collins, G.S.; Riley, R.D.; Heinze, G.; Schuit, E.; Bonten, M.M.J.; Damen, J.A.A.; Debray, T.P.A.; de Vos, M.; et al. Prediction Models for Diagnosis and Prognosis of Covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal. *The BMJ* 2020, 369, doi:10.1136/bmj.m1328.
15. Izcovich, A.; Ragusa, M.A.; Tortosa, F.; Marzio, M.A.L.; Agnoletti, C.; Bengolea, A.; Ceirano, A.; Espinosa, F.; Saavedra, E.; Sanguine, V.; et al. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review. *PLoS One* 2020, 15, doi:10.1371/journal.pone.0241955.

16. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, Zhao HL. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2020 Dec;113:154378. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154378. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002478; PMCID: PMC7521361.
17. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Feb;37(2):e3377. doi: 10.1002/dmrr.3377. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32588943; PMCID: PMC7361201.
18. Tutukina M, Kaznadzey A, Kireeva M, Mazo I. IgG Antibodies Develop to Spike but Not to the Nucleocapsid Viral Protein in Many Asymptomatic and Light COVID-19 Cases. *Viruses*. 2021 Sep 28;13(10):1945. doi: 10.3390/v13101945. PMID: 34696374; PMCID: PMC8539461.
19. United States Environmental Protection Agency. Climate Change Indicators in the United States: Lyme Disease. Updated August 2016. [Online]. Available: https://www.epa.gov/sites/default/files/2017-02/documents/print_lyme_2016.pdf. [data uzyskania dostępu 26.01.2022]
20. Weitzner, E. et al. Long-term Assessment of Post-Treatment Symptoms in Patients with Culture-Confirmed Early Lyme Disease. *Clinical Infectious Diseases* 61, (2015).
21. Moysa, C., Murtagh, R. & Lambert, J. S. Potential persistent borrelia infection and response to antibiotic therapy; a clinical case study and review of recent literature. *Antibiotics* 8, (2019).
22. Bellan, M.; Patti, G.; Hayden, E.; Azzolina, D.; Pirisi, M.; Acquaviva, A.; Aimaretti, G.; Aluffi Valletti, P.; Angilletta, R.; Arioli, R.; et al. Fatality Rate and Predictors of Mortality in an Italian Cohort of Hospitalized COVID-19 Patients. *Sci. Rep.* 2020, 10, 20731.
23. Liu, C.; Zhao, Y.; Okwan-Duodu, D.; Basho, R.; Cui, X. COVID-19 in Cancer Patients: Risk, Clinical Features, and Management. *Cancer Biol Med* 2020, 17.
24. Kuderer, N.M.; Choueiri, T.K.; Shah, D.P.; Shyr, Y.; Rubinstein, S.M.; Rivera, D.R.; Shete, S.; Hsu, C.Y.; Desai, A.; de Lima Lopes, G.; et al. Clinical Impact of COVID-19 on Patients with Cancer (CCC19): A Cohort Study. *The Lancet* 2020, 395, doi:10.1016/S0140-6736(20)31187-9.
25. Budziar W, Gembara K, Harhala M, Szymczak A, Jędruchiewicz N, Baniecki K, Pikies A, Nahorecki A, Hoffmann A, Kardaś A, Szewczyk-Dąbrowska A, Klimek T, Kaźmierczak Z, Witkiewicz W, Barczyk K, Dąbrowska K. Hidden fraction of Polish population immune to SARS-CoV-2 in May 2021. *PLoS One*. 2022 Feb 3;17(2):e0253638. doi: 10.1371/journal.pone.0253638. PMID: 35113873; PMCID: PMC8812878.
26. Główny Urząd Statystyczny. Opracowania związane z COVID-19. 2022. [cited 20 Feb 2022]. Available: <https://stat.gov.pl/covid/opracowania-covid-19/>
27. Hovius, J. W. R. et al. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia garinii* alters the course of murine Lyme borreliosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **49**, 224 (2007).
28. Dennis, V. A. et al. Live *Borrelia burgdorferi* spirochetes elicit inflammatory mediators from human monocytes via the toll-like receptor signaling pathway. *Infect. Immun.* **77**, 1238 (2009).
29. Khanmohammadi, S. & Rezaei, N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* **93** Preprint at <https://doi.org/10.1002/jmv.26826> (2021).
30. Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **2020**, *77*, 683–690
31. Ashraf, U.M.; Abokor, A.A.; Edwards, J.M.; Waigi, E.W.; Royfman, R.S.; Hasan, S.A.M.; Smedlund, K.B.; Hardy, A.M.G.; Chakravarti, R.; Koch, L.G. Sars-Cov-2, Ace2 Expression, and Systemic Organ Invasion. *Physiol. Genom.* **2021**, *53*, 51–60.
32. Johansson C, Kirsebom FCM. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunol.* 2021 Jul;14(4):815-827. doi: 10.1038/s41385-021-00397-4. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33758367; PMCID: PMC7985581.
33. Polska Agencja Prasowa. 2021. [cited 28.01.2023]. Available: <https://www.pap.pl/aktualnosci/news%2C1029540%2Cwykryto-pierwszy-przypadek-wariantu-omikron-w-polsce-zakazona-kobieta>
34. Pfizer. 2021. [cited 28.01.2023]. Available: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant>
35. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, Lipsitch M, Reis BY, Balicer RD, Dagan N. Fourth Dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2022 Apr 28;386(17):1603-1614. doi: 10.1056/NEJMoa2201688. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35417631; PMCID: PMC9020581.

36. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, Meltzer L, Asraf K, Cohen C, Fluss R, Biber A, Nemet I, Kliker L, Joseph G, Doolman R, Mendelson E, Freedman LS, Harats D, Kreiss Y, Lustig Y. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* 2022 Apr 7;386(14):1377-1380. doi: 10.1056/NEJMc2202542. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35297591; PMCID: PMC9006792.

3. Artykuł pierwszy

Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients
and at the population level

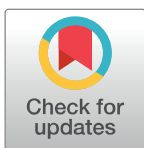
RESEARCH ARTICLE

Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level

Alina Szewczyk-Dąbrowska^{1,2}, Wiktoria Budziar¹, Krzysztof Baniecki³, Aleksandra Pikies³, Marek Harhala^{1,4}, Natalia Jędruchniewicz¹, Zuzanna Kaźmierczak^{1,4}, Katarzyna Gembara^{1,4}, Tomasz Klimek¹, Wojciech Witkiewicz¹, Artur Nahorecki³, Kamil Barczyk³, Urszula Grata-Borkowska², Krystyna Dąbrowska^{1,4*}

1 Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Center, Wrocław, Poland, **2** Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland, **3** Healthcare Centre in Bolesławiec, Bolesławiec, Poland, **4** Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Wrocław, Poland

* krystyna.dabrowska@hirsfeld.pl



OPEN ACCESS

Citation: Szewczyk-Dąbrowska A, Budziar W, Baniecki K, Pikies A, Harhala M, Jędruchniewicz N, et al. (2022) Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level. *PLoS ONE* 17(9): e0274095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274095>

Editor: Yury E. Khudyakov, Centers for Disease Control and Prevention, UNITED STATES

Received: April 11, 2022

Accepted: August 22, 2022

Published: September 9, 2022

Copyright: © 2022 Szewczyk-Dąbrowska et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper and its [Supporting Information](#) files.

Funding: This work was supported by The National Centre for Research and Development in Poland, grant no. SZPITALEJEDNOIMIENNE/48/2020 awarded to WW. <https://www.gov.pl/web/ncbr> The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abstract

The immune response and specific antibody production in COVID-19 are among the key factors that determine both prognostics for individual patients and the global perspective for controlling the pandemics. So called “dark figure”, that is, a part of population that has been infected but not registered by the health care system, make it difficult to estimate herd immunity and to predict pandemic trajectories. Here we present a follow up study of population screening for hidden herd immunity to SARS-CoV-2 in individuals who had never been positively diagnosed against SARS-CoV-2; the first screening was in May 2021, and the follow up in December 2021. We found that specific antibodies targeting SARS-CoV-2 detected in May as the “dark figure” cannot be considered important 7 months later due to their significant drop. On the other hand, among participants who at the first screening were negative for anti-SARS-CoV-2 IgG, and who have never been diagnosed for SARS-CoV-2 infection nor vaccinated, 26% were found positive for anti-SARS-CoV-2 IgG. This can be attributed to of the “dark figure” of the recent, fourth wave of the pandemic that occurred in Poland shortly before the study in December. Participants who were vaccinated between May and December demonstrated however higher levels of antibodies, than those who undergone mild or asymptomatic (thus unregistered) infection. Only 7% of these vaccinated participants demonstrated antibodies that resulted from infection (anti-NCP). The highest levels of protection were observed in the group that had been infected with SARS-CoV-2 before May 2021 and also fully vaccinated between May and December. These observations demonstrate that the hidden fraction of herd immunity is considerable, however its potential to suppress the pandemics is limited, highlighting the key role of vaccinations.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Introduction

The new virus SARS-CoV-2 identified at the end of 2019, through its rapid spread, has caused a global epidemic, overloading or even paralyzing healthcare systems worldwide [1]. To date, efforts directed at therapeutic options for coronavirus disease remain limited, which is why it is so important to target the fight against the pathogen by understanding COVID-19 immunology, which should translate into reducing the spread of SARS-CoV-2 and ending the pandemic [2, 3].

Despite over 440 million confirmed cases of COVID-19, the true prevalence of infection remains significantly underestimated due to a fraction of asymptomatic and oligosymptomatic infections as well as to limited abilities of robust diagnostics worldwide [4–7]. The serological response and the association with clinical symptoms are important in understanding the pathogenesis of COVID-19 [8]. The kinetics of antibody responses after COVID-19 are increasingly described in the literature to date, with early data showing divergent results regarding antibody responses in groups differing in disease severity. Most of the immunological studies, however, show that severe COVID-19 triggers an earlier and more intense immune response in hospitalized patients [8–10]. Many studies focus on assessing the immune response after vaccination, typically showing higher antibody titers in convalescents than in healthy individuals. The results of cohort studies that are currently available confirm the protective effect of natural infection. This protection persists for five to eight months, while pharmaceutical companies have defined the expected duration of the immune response of the vaccine as six months after the second dose [11]. Also, a significant decrease in antibody levels in COVID-19-patients more than 6 months after being discharged from the hospital has been observed [12].

Due to the rapid spread of the epidemic, there is still insufficient knowledge about safe and effective vaccination strategies, and it is not known which vaccination strategies will be most beneficial [11]. More complex is the question of how far observations from infections with one SARS-CoV-2 variant can be extrapolated to a different one. In view of the above, studies on antibody titers and the duration of the immune response in different groups of individuals appear to be necessary to understand and predict the protective mechanisms of anti-SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19.

Here we present a follow-up study for a population screening for SARS-CoV-2 specific antibodies in Polish citizens (N = 501) who had never been positively diagnosed with or vaccinated against SARS-CoV-2 [7]. In that group we identified a significant, hidden fraction of individuals who had developed anti-SARS-CoV-2 antibodies. In this study we evaluated IgG specific to viral nucleocapsid protein (NCP) and to receptor binding domain within spike protein (RBD) 7 months after the first screening for SARS-CoV-2 antibodies, seeking to understand how the antibody levels change with time in patients who were affected by an asymptomatic to a mild course of infection (non-hospitalized). We include an additional immunological factor, vaccination, since a part of that group was vaccinated during 7 months after the first screening for SARS-CoV-2 antibodies. We also include observation of kinetics on the same types of antibodies in patients hospitalized due to COVID-19.

Material and methods

Population screening (inclusion/exclusion criteria)

This study is a follow-up of the anti-SARS-CoV-2 antibody screening completed on 15 and 22 May 2021 in healthy individuals who had not been previously vaccinated against COVID-19 and had never been positively diagnosed for SARS-CoV-2 infection [7]. In the period between

May and December 2021 the fourth wave of COVID-19 occurred, with the Delta variant contribution assessed as almost 100% from mid-October until the end of the year. That wave peaked around 28th November to 10th December, with 7-day averages exceeding 23 000 confirmed SARS-CoV-2 infections [13].

The blood samples for re-evaluation of the anti-SARS-CoV-2 antibodies were collected in Wroclaw (Poland) on December 11, 2021, that is approximately 7 months after the first testing. Out of 501 people screened for SARS-CoV-2 antibodies in May 2021, participants were included in the follow-up study considering previous serological status as identified in the first study and status of vaccination. Those who were affected by diagnosed COVID-19 between May and December 2021 and participants who were partially vaccinated or fully vaccinated but less than 4 weeks before December 11, 2021 were excluded; two doses of Pfizer-BioNTech, Moderna or Astra Zeneca vaccine, or a single dose with the Johnson & Johnson vaccine were considered the full vaccination. Groups were also unified for demographic parameters. Out of 218 preselected participants, 109 confirmed their availability in the indicated time, agreed to participate in the repeated testing, and entered the study (Fig 1).

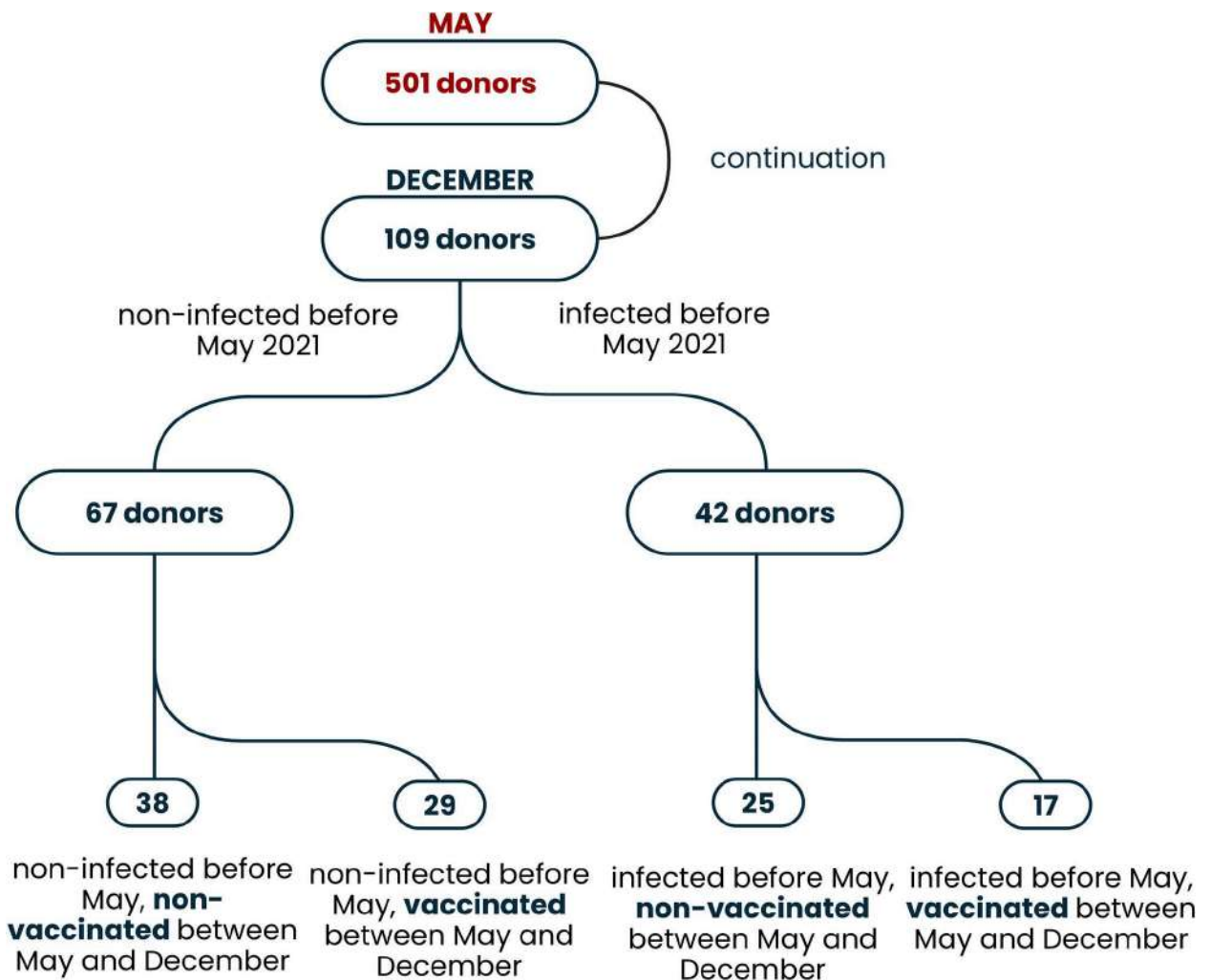


Fig 1. The flow chart presenting recruitment of participants.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274095.g001>

Information on participants' comorbidities was available from data completed at the first screening on May 2021. All participants were interviewed for possible COVID-19 diagnosis, for current infection symptoms, as well as smoking status, their height and weight.

The following groups were selected:

Group 1 (N-, V-): Participants seronegative for SARS-CoV-2 antibodies in May 2021 (anti-NCP-negative), non-vaccinated; N = 38

Group 2 (N-, V+): Participants seronegative for SARS-CoV-2 antibodies in May 2021 (anti-NCP-negative), fully vaccinated before December 2021; N = 29

Group 3 (N+, V-): Participants seropositive for SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in May 2021 (anti-NCP-IgG positive) and non-vaccinated; N = 25

Group 4 (N+, V+): Participants seropositive for SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in May 2021 (anti-NCP-IgG positive), fully vaccinated before December 2021; N = 17

Of note, all vaccinated participants took the vaccination individually; therefore they could be vaccinated at different time points within May and December, and with different types of vaccines; most of them were vaccinated with the Pfizer vaccine (65%, 30 out of 46). Also, we aimed to select groups with the highest possible similarity of demographic parameters, either when compared between groups or when compared to the overall parameters of the whole Polish population. However, availability of participants who could meet these requirements was limited. A comparison of the demographics of the study groups with each other and with the general Polish population is presented in the [S1](#) and [S2](#) Figs.

Patients hospitalized due to COVID-19

Anti-SARS-CoV-2 antibody levels were also analysed in non-vaccinated patients hospitalised for COVID-19 (over 18 years old, N = 47) in the specialized COVID-19 hospital in Boleslawiec (Poland). Blood samples were collected at specific time points after the estimated infection, i.e. at day 5, at day 10, at day 15, at day 30, and at day 90. Depending on the course of the disease, patients were assigned to 3 groups: mild (N = 21, no assisted respiratory therapy required), moderate (N = 13, transient, non-invasive assisted respiratory therapy required/a mask), and severe/critical (N = 12, assisted respiratory therapy with the nasal high-flow cannula or intensive non-invasive assisted respiratory therapy -BiPAP/CPAP or invasive mechanical ventilation). A comparison of the demographics of this group with the general Polish population is presented in the [S3 Fig](#).

Blood samples

Blood samples were collected in test tubes (BD SST II Advance), left to clot for 1 hour at room temperature (RT), and separated from the clot by centrifugation (15 min, 2000 g, RT) and then stored at -20°C for further use.

Serological diagnostic tests

Microblot-Array COVID-19 IgG and Microblot-Array COVID-19 IgA (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o); cat.no. CoVGMA96, LOT 0100060496 and cat. no. CoVAMA96, LOT 0100066601; the arrays contain selected parts of the specific antigens NCP and RBD of SARS-CoV-2 virus. According to the manufacturer's information, IgG-detecting microblot-array demonstrates diagnostic sensitivity 98.7% and diagnostic specificity 99.3%, IgA-detecting microblot-array demonstrates diagnostic sensitivity 98.3% and diagnostic specificity 96.2%.

The tests have been standardized against the 1st WHO international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human): NIBSC code: 20/136, and cut-off for results have been validated by the manufacturers as follow: less than 185 U–negative, 185–210 U–borderline/inconclusive, more than 210 –positive. The regulatory status of this test in European Union is IVD CE (the device complies with the European In-Vitro Diagnostic Devices Directive (IVDD 98/79/EC)).

Bioethics statements

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research was approved by the local Bioethical Commission of the Regional Specialist Hospital in Wroclaw (approval number: KB/02/2020, policy No. COR193657). During the individual interview, all information about the study was provided and written consent was obtained from each participant. The written consent was accepted by the local Bioethical Commission of the Regional Specialist Hospital in Wroclaw (approval number: KB/02/2020).

Statistical methods

Categorical variables are presented as absolute numbers and percentages in relation to the population under investigation. For quantitative variables, arithmetic means, first quartile (Q25%), median, third quartile (Q75%) and range of variability (extremes) were calculated. To determine the significance of differences between experimental subgroups, a one-way analysis of variance (ANOVA) and the Welsh test were performed. To assess differences in antibody levels between time points the t-test was used. Simple linear or logistic regression was used to assess the effect of selected variables on antibody levels and vaccination decisions. Chi² test, Fisher's test and ordinal logistic regression were used to calculate the relationship between obesity, anti-RBD/anti-NCP index and severity of the disease. Ordinal logistic regression was calculated using the MASS package in R programming language [14, 15]. When appropriate, p-values were adjusted using the false discovery rate (FDR) method [16]. Outliers (points) on box-and-whiskers plot were determined by Tukey method [17]. Statistical analyses were performed by GraphPad Prism 9.

Results

Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in Polish population between May and December 2021

Four groups of participants were investigated: (1) (N-, V-) seronegative for SARS-CoV-2 antibodies in May 2021, non-vaccinated until December 2021, (2) (N-, V+) seronegative for SARS-CoV-2 antibodies in May 2021 but fully vaccinated between May and December 2021, (3) (N+, V-) seropositive for SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in May 2021 but non-vaccinated until December 2021, (4) (N+, V+) seropositive for SARS-CoV-2-specific IgG antibodies in May 2021 and vaccinated between May and December 2021. Blood sera from these participants were used to determine levels of antibodies targeting SARS-CoV-2: NCP-specific or RBD-specific IgG, both qualitative (positive/negative) and quantitative (units per millilitre, U/ml) analysis was conducted.

In group 1 (N-, V-) we found 29% (11 out of 38) participants positive for SARS-CoV-2-specific IgG (Table 1). This highlights the rate of unregistered SARS-CoV-2 infections that occurred between May and December in these participants. Twenty-six percent (10 out of 38) efficiently developed anti-RBD IgG, the most important antibody fraction in protection from COVID-19 due to their neutralizing potential [11]. However, the median increase of IgG levels

Table 1. Individuals identified as positive for anti-SARS-CoV-2 antibodies in the population without registered SARS-CoV-2 infections.

		Group 1 (N = 38) negative for anti-NCP IgG in May. non-vaccinated	Group 2 (N = 29) negative for anti-NCP IgG in May. vaccinated	Group 3 (N = 25) positive for anti-NCP IgG in May. non-vaccinated	Group 4 (N = 17) positive for anti-NCP IgG in May. vaccinated
IgG	total positive	11 (29%)	27 (93%)	19 (76%)	17 (100%)
	anti-NCP	10 (26%)	2 (7%)	11 (44%)	3 (18%)
	anti-RBD	10 (26%)	27 (93%)	13 (52%)	17 (100%)
IgA	total positive	8 (21%)	16 (55%)	13 (52%)	17 (100%)
	anti-NCP	3 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12%)
	anti-RBD	7 (18%)	15 (52%)	12 (48%)	17 (100%)

The number of positive individuals and respective fraction (%) are presented. Antibodies were identified in blood samples after separation of blood sera by clotting and centrifugation. Microblot-Array testing was applied to qualify IgG level as positive or negative according to the cut-off given by the manufacturer, NCP–nucleocapsid protein, RBD–receptor binding protein.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274095.t001>

in this group was very weak, consistent with the fact that the majority of the group had no effective contact with SARS-CoV-2 (Table 1, S1 Table, Fig 2).

In group 2 (N-, V+), 93% (27 out of 29) of participants were found positive for SARS-CoV-2-specific IgG in December, with the same fraction of individuals who developed anti-RBD IgG (Table 1). This included a very strong increase of the anti-RBD IgG quantitative median (from 0.398 to 809.6 U/ml) (Fig 2, S1 Table), demonstrating the good efficacy of RBD-targeting antibody production after vaccination. Of note, vaccination provides anti-RBD immunization only, since antigens representing NCP are not included. Anti-NCP IgG can be developed in people who have been infected by SARS-CoV-2. Comparison of anti-NCP IgG in group 1 (non-vaccinated) and in group 2 (vaccinated) reveals that markedly more individuals were infected with SARS-CoV-2 between May and December in the first group (26% and 7%, respectively) (Table 1).

In group 3 (N+, V-), 76% (19 out of 25) of participants remained positive for any fractions of SARS-CoV-2-specific IgG also in December, and 13 of them (52%) presented detectable anti-RBD IgG (Table 1). However, the median value of this potentially virus neutralizing IgG fraction markedly decreased from 922.5 U/ml in May to 202.7 U/ml in December (which was very close to the negative cut-off value of the assay: 210 U/ml) (Fig 2, S1 Table), thus demonstrating that the potential of SARS-CoV-2-specific IgG developed before May in protection against repeated infection at the end of the year was very limited (if any).

In group 4 (N+V+) 100% (17 out of 17) of participants tested positive for anti-SARS-CoV-2 IgG (Table 1). In this group also the highest levels of RBD-specific IgG were observed, both as the median value and as a maximum individual value achieved in any group (Fig 2, S1 Table).

Overall levels of SARS-CoV-2 specific IgA revealed a similar tendency as IgG in all groups, though in most cases fewer individuals were positive for the investigated antibody fractions than those positive for IgG (Table 1).

Seroconversion in patients hospitalized due to COVID-19

Seroconversion was further investigated in 47 unvaccinated patients hospitalized for COVID-19, since in this group time after infection could be estimated with a relatively high accuracy, thus making a reference for the general population (unregistered infections). Patients were categorized into three groups: (1) those showing a disease of mild severity, (2) those with a disease of moderate severity, and (3) those with a severe to critical course of the disease.

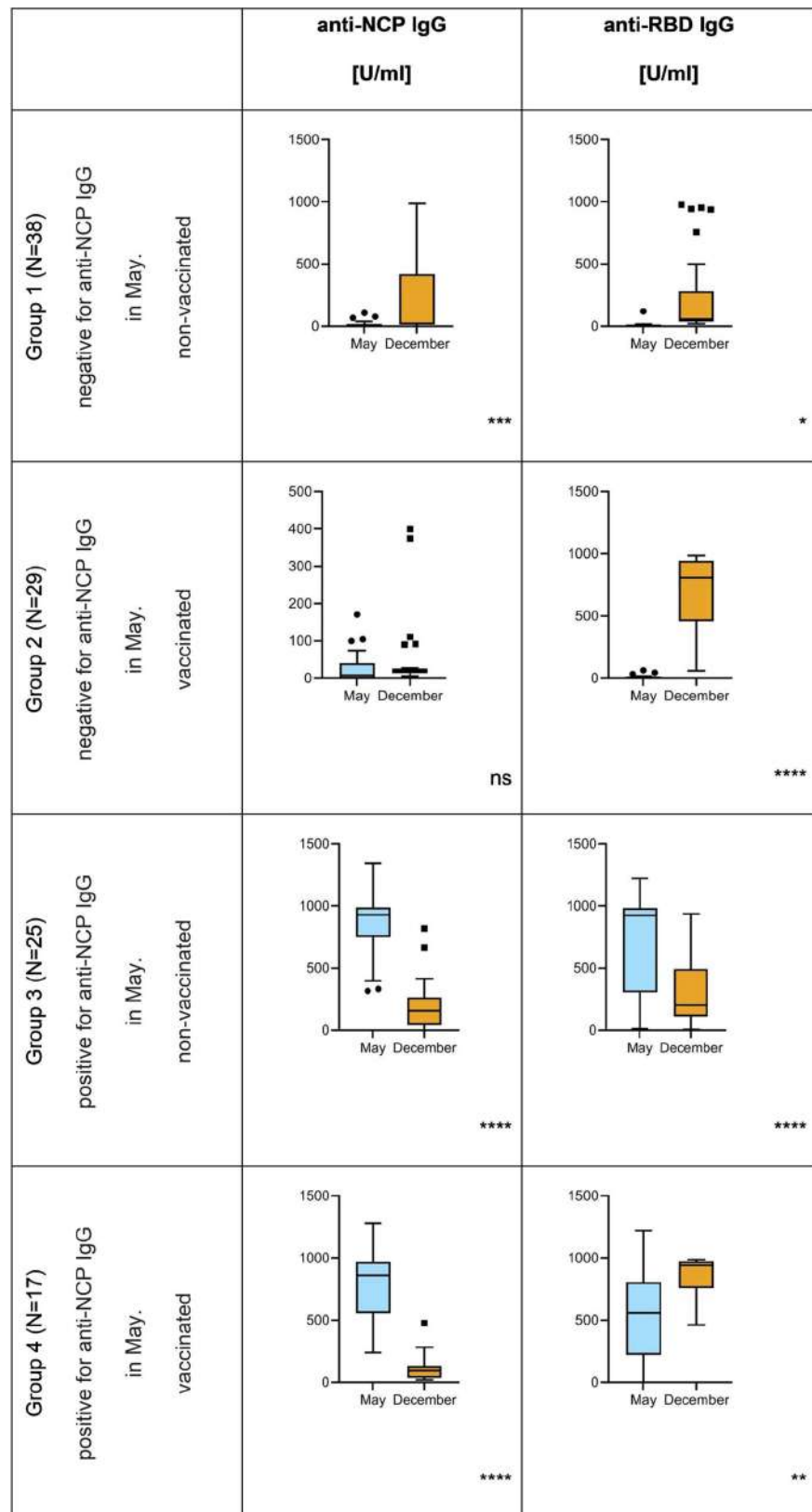


Fig 2. Comparison of SARS-CoV-2-specific IgG between May and December 2021 in population without registered SARS-CoV-2 infections. Antibodies were identified in blood samples after separation of blood sera by clotting and centrifugation. Microblot-Array testing was applied to quantify IgG level (U/ml), NCP–nucleocapsid protein, RBD–receptor binding protein. One-way analysis of variance (ANOVA) showed month to be a statistically significant factor ($p < 0.05$) and Welsh's t-test was used for comparisons between May and December results: median values are presented (dash), with quartiles 1 and 3 (boxes), and minimum/maximum values (whiskers) after outlier elimination (Tukey method), dots represent outliers; ns- $p > 0.05$; *- $p < 0.05$; **- $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$; ****- $p < 0.0001$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274095.g002>

We did not find any significant differences in the antibody responses between infected male and female patients (S4 Fig, S2 Table); thus further analyses were conducted without gender grouping. We analysed the IgG kinetics at five different time points: day 5, day 10, day 15, day 30, and day 90 after infection estimated from symptoms onset.

From day 10, we observed an increase in both anti-RBD IgG and anti-NCP IgG antibodies, which reached high levels on post-infection day 30 and remained at high levels on post-infection day 90 (Fig 3). Available literature indicates an earlier and more intense immune response in patients with a severe course of coronavirus disease [10]; here the median values of both types of antibodies were higher in the group of patients with a severe course of the disease, but without statistical significance ($p > 0.05$).

Interestingly, by analysis of the anti-N/anti-RBD IgG ratio in each patient at all time points, we found that at day 15 and 30 after infection, a high ratio correlated positively with chance of a mild course of the disease ($p < 0.05$). Our observation in the hospitalized individuals is in line with literature reports presenting similar trends in asymptomatic and light COVID-19 cases [18]. Also, obesity correlated positively with the disease severity ($p = 0.0163$), which increased the risk of moderate or severe course of the disease ($p = 0.005$). Study reports confirm that obesity increases the risk of both COVID-19-related hospitalisations and death [19].

Discussion

Among the structural proteins of the SARS-CoV-2 virus, spike protein containing the receptor binding domain (RBD) and nucleocapsid protein (NCP) have been found the most immunogenic, thus being first-choice targets for SARS-CoV-2 diagnostics. Evaluation of antibodies targeting RBD has also the highest potential for assessing possible immunological protection against SARS-CoV-2 infection, due to the neutralising potential of this antibody fraction. NCP-specific antibodies, in turn, are efficient markers of previous exposure to the virus and infection, and they are typically developed in parallel to those targeting RBD [9, 20, 21]. Of note, vaccination (with mRNA or adenoviral vector-based preparations available in Poland) provides anti-RBD immunization only, since antigens representing NCP are not included in the preparations. Therefore anti-NCP IgG can be developed as a result of SARS-CoV-2 virus infection but not vaccination, giving a clear indication that the infection occurred.

In this study we found a considerable fraction (26%) of anti-NCP IgG positive individuals in the population that had never been diagnosed for COVID-19 either before May 2021 or between May and December 2021. This reflects the considerable 'dark figure' of unregistered or even undiagnosed SARS-CoV-2 infections that however affect herd immunity. The same individuals (thus also 26%) demonstrated positive levels of anti-RBD IgG induced by the infection. Interestingly, the 'dark figure' from the previous pandemic waves, which was assessed in patients representing the same geographical region in May 2021, was highly comparable, at 25.6% [7]. Since pandemic waves before May 2021 in Poland were caused by the Alpha variant of the virus, while between May and December 2021 the Delta variant dominated, our observation indicates that the 'dark figure' has not changed with the SARS-CoV-2 variant. Of note, in

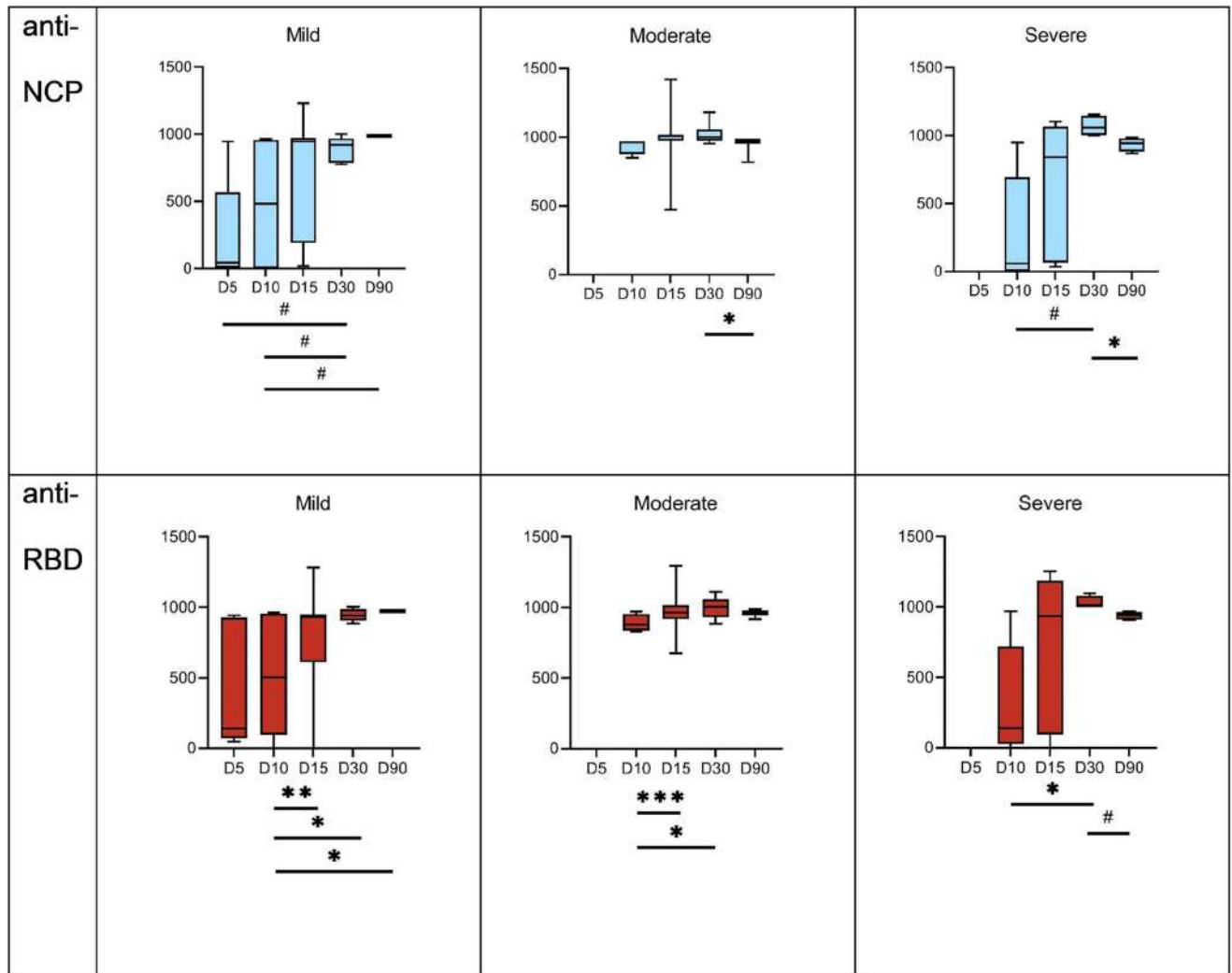


Fig 3. Kinetics of induction of SARS-CoV-2-specific IgG in hospitalized COVID-19 patients; anti-NCP IgG- fraction of IgG specific to nucleocapsid protein of SARS-CoV-2, anti-RBD IgG- fraction of IgG specific to receptor binding protein of SARS-CoV-2, mild-patients treated without assisted respiratory therapy, moderate-patients with limited support of non-invasive assisted respiratory therapy (mask), severe/critical-patients with intensive non-invasive assisted respiratory therapy or invasive mechanical ventilation, D5-D90—days from 5 to 90 representing estimated number of days after onset of infection. Antibodies were identified in blood samples after separation of blood sera by clotting and centrifugation. Microblot-Array testing was applied to quantify IgG level (U/ml). T-test between each time point sample for anti-NCP and anti-RBD IgG titers was applied, #- 0.1 < p < 0.5; *-p<0.05; ** - p<0.01; *** - p<0.001.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274095.g003>

group 2 (vaccinated, no previous infection), anti-NCP IgG was only observed in 2 individuals (7%), thus showing the efficacy of vaccination also in controlling unregistered or undiagnosed (probably asymptomatic to mild) infections with SARS-CoV-2 (Table 1).

As expected, high efficacy of vaccination for the induction of RBD-specific antibodies was revealed in both vaccinated groups (Table 1), although in 2 individuals (both vaccinated with adenoviral vector vaccines in August or September) no anti-SARS-CoV-2 antibodies were detected in December 2021. The literature so far confirms a decrease in the humoral response after vaccination over time, and studies comparing available vaccine types showed a considerable decrease at 8 months of follow-up for the J&J/Janssen vaccine [22, 23]. Recommendations of the European Medicines Agency (EMA) and the European Centre for Disease Prevention

and Control (ECDC) based on the analysis of available scientific evidence report higher immunogenicity and the associated increased efficacy of SARS-CoV-2 vaccines when a heterologous vectored/mRNA vaccine regimen is used, in comparison to immunization with a homologous adenoviral vector vaccines [24, 25]. This may suggest that in our 2 participants the level of protective antibodies fell to an undetectable level. Considering the relatively short time after vaccination (3–4 months), they also may belong to non-responders, that is, patients who do not develop antibodies after vaccination [26].

The overall level of anti-RBD IgG was highest in the individuals who previously (before May 2021) were infected with SARS-CoV-2, and then they decided to take vaccination. All these participants (100%) were positive for anti-RBD IgG (Table 1), also demonstrating the highest levels of these antibodies, markedly higher than those in the individuals also infected with SARS-CoV-2 before May but not vaccinated (groups 3 and 4 in Fig 2). This observation highlights the positive role of vaccination in maintaining antiviral immunological protection in convalescents, and it is consistent with other studies. Trougakos et al. (2021) reported higher antibody titers induced by vaccination in those who recovered from COVID-19 than in healthy individuals [10]. Here we observed the same effect in individuals affected by asymptomatic to mild (and unregistered) infections.

This follow-up study was extended with an analysis of whether information that was given to participants on their serological status in May ($n = 501$) affected their further decisions on vaccination. No correlation was found between levels of anti-NCP or anti-RBD antibodies in May and vaccination/non-vaccination later ($p > 0.4$), thus indicating that serological information given to participants had neither an encouraging nor a discouraging effect on them.

Due to the reports confirming the relationship between obesity, smoking, and lower antibody titres following COVID-19 vaccination [27], we performed analyses that showed no influence of BMI, smoking, or allergies on the level of produced antibodies in the studied groups (simple linear, Welsh test). However, the lack of correlation may be affected by the relatively small size of available subpopulations that were investigated, since other studies in larger cohorts demonstrated slightly reduced seroconversion in individuals with obesity [28, 29]. The small cohort size in our study was a limitation that may negatively affect detection of potentially significant factors that affect seroconversion. On the other hand, our cohort was limited due to agreeing demographic parameters between groups, thus removing potential demographic bias of results. Of note, in case of non-hospitalized participants, self-reporting of their BMI parameters (participants declared their weight and height) might however create an intrinsic bias in that matter. Data on the number of smokers and allergies as well as the distribution of BMI in the studied groups are presented in the S3 and S4 Tables.

We further analysed kinetics of antibody induction in patients hospitalized due to COVID-19. None of these patients were subjected to cytokine inhibitors, to exclude potential effects on seroconversion. In hospitalized patients estimation of time of infection could be much better, and a clear increase of RBD- and NCP-specific antibodies within 2–4 weeks after infection was demonstrated, without significant differences between groups (mild, moderate, severe) (Fig 3). Our overall observation is consistent with the study by Yamayoshi et al. (2021) where IgG titers against RBD proteins S and N peaked around 20 days after the onset of the disease, then gradually decreased and lasted for several months after the disease onset [30]. This observation sheds a light on the potential time that could have passed between asymptomatic or oligo-symptomatic infections that resulted in seroconversion in unregistered convalescents. This time was probably between 2 weeks and a few months from the infection.

This observation suggests that antibodies observed in the general population (unregistered cases) could result mainly from the very recent, fourth pandemic wave in Poland, which started in mid-October and peaked around 28th November to 10th December, with 7-day

averages exceeding 23 000 confirmed SARS-CoV-2 infections [13], thus making approximately 605 cases per one million citizens. This study further demonstrates that epidemiological analysis based on detection of anti-SARS-CoV-2 seroconversion allows for relatively rapid detection of recent cases, and it has a limited window of a few months after the pandemic peak of infections.

Conclusions

In this study we continued population screening for hidden herd immunity to COVID-19 initiated in May 2021 [7], and we found that specific antibodies targeting SARS-CoV-2 that developed before May 2021 cannot be considered important 7 months later, in December 2021. The only factor that provided a good level of population immunity to COVID-19 was vaccination. The highest levels of protection were however achieved in the group that had been infected with SARS-CoV-2 before May 2021 and also fully vaccinated between May and December. This effect should be considered expected, since in that case the infection probably plays the role of an additional dose of viral antigens that boost the immune response. The so-called 'dark figure' of unregistered cases of SARS-CoV-2 infections remains relatively high at 26%, with an evident contribution of the very recent, fourth wave of the pandemic that occurred in Poland shortly before the study in December.

Supporting information

S1 Fig. Demographics in the serological screening of population without registered SARS-CoV-2 infections: Demographic parameters of participants found positive for anti-SARS-CoV-2 IgG in each investigated group compared to general demographic parameters of the group. Antibodies were identified in blood samples after separation of blood sera by clotting and centrifugation. Microblot-array testing was applied to determine IgG level in each participants and positive/negative result was qualified according to the validated test. (PDF)

S2 Fig. Demographics in the serological screening of population without registered SARS-CoV-2 infections: Demographic parameters of each investigated group compared to general demographic parameters of the whole country. (PDF)

S3 Fig. Demographics in patients hospitalized due to COVID-19. (PDF)

S4 Fig. IgG specific to SARS-CoV-2 in non-vaccinated patients hospitalized due to COVID-19: Female and male comparison. Anti-NCP- antibodies specific to nucleocapsid protein N, anti-RBD- antibodies specific to receptor binding domain within spike protein S1 region. Antibodies were identified in blood samples after separation of blood sera by clotting and centrifugation. Microblot-array testing was applied to determine IgG level (U/ml). Median values are presented (dash), with quartiles 1 and 3 (boxes), and minimum/maximum values (whiskers) after outlier elimination (Tukey method), dots represent outliers; $p > 0.05$ by Welsh test. (PDF)

S1 Table. Distributions of quantitative variables of measurements for IgG specific to SARS-CoV-2 NCP and RBD in patients: Group 1: Anti-NCP IgG negative and non-vaccinated patients; group 2: Anti-NCP IgG negative and vaccinated patients; group 3: Anti-NCP IgG positive and non-vaccinated patients; group 4: Anti-NCP IgG positive and

vaccinated patients. NCP–nucleocapsid protein, RBD–receptor binding protein, Min–minimal value, Max–maximum value, Q25%–lower quartile, Q75%–upper quartile.
(PDF)

S2 Table. Distributions of quantitative variables of measurements for IgG specific to SARS-CoV-2 NCP and RBD in groups of hospitalized patients in selected days. D5–D90 – days from 5 to 90 representing estimated number of days after onset of infection; NCP–nucleocapsid protein, RBD–receptor binding protein, Min–minimal value, Max–maximum value, Q25%–lower quartile, Q75%–upper quartile.
(PDF)

S3 Table. Number and percentage of smokers and allergies in studied groups.
(PDF)

S4 Table. Distribution of BMI index in the study groups.
(PDF)

S5 Table. Statistical analysis of differences in average anti-RBD IgG levels detected in groups of hospitalized patients in selected days. D5–D90 –days from 5 to 90 representing estimated number of days after onset of infection, t-test was used, p-values (adjusted) are presented.
(PDF)

S6 Table. Statistical analysis of differences in average anti-NCP IgG levels detected in groups of hospitalized patients in selected days. D5–D90 –days from 5 to 90 representing estimated number of days after onset of infection, t-test was used, p-values (adjusted) are presented.
(PDF)

S1 Data.
(XLSX)

Acknowledgments

The authors are deeply grateful to all participants who agreed to act as serum donors in this study. Thank you for your help, support, understanding, and for your desire to contribute to scientific solutions to combat the disease.

There are also thanks to Jakub Dąbrowski for help in data processing.

Author Contributions

Conceptualization: Krystyna Dąbrowska.

Data curation: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Krystyna Dąbrowska.

Formal analysis: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Marek Harhala, Krystyna Dąbrowska.

Funding acquisition: Wojciech Witkiewicz.

Investigation: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Wiktoria Budziar, Krzysztof Baniecki, Aleksandra Pikies, Marek Harhala, Natalia Jędruchniewicz, Zuzanna Kaźmierczak, Katarzyna Gembara, Tomasz Klimek, Artur Nahorecki, Kamil Barczyk, Krystyna Dąbrowska.

Methodology: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Krystyna Dąbrowska.

Resources: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Natalia Jędruchniewicz, Krystyna Dąbrowska.

Supervision: Wojciech Witkiewicz, Urszula Grata-Borkowska, Krystyna Dąbrowska.

Validation: Krystyna Dąbrowska.

Visualization: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Wiktoria Budziar, Marek Harhala, Krystyna Dąbrowska.

Writing – original draft: Alina Szewczyk-Dąbrowska, Krystyna Dąbrowska.

References

- McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. In: UpToDate [Internet]. 2021 [cited 14 Dec 2021]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Molnupiravir in COVID-19: A systematic review of literature. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021; 15: 102329. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102329> PMID: 34742052
- Case JB, Winkler ES, Errico JM, Diamond MS. On the road to ending the COVID-19 pandemic: Are we there yet? *Virology*. 2021; 557. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.02.003> PMID: 33676349
- Soeorg H, Jōgi P, Naaber P, Ottas A, Toompere K, Lutsar I. Seroprevalence and levels of IgG antibodies after COVID-19 infection or vaccination. *Infectious Diseases*. 2022; 54. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1974540> PMID: 34520315
- Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and techniques for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 detection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2021; 34. <https://doi.org/10.1128/CMR.00228-20> PMID: 33980687
- Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. A narrative review. *Annals of Internal Medicine*. 2020; 173. <https://doi.org/10.7326/M20-3012> PMID: 32491919
- Budziar W, Gembara K, Harhala M, Szymczak A, Jędruchiewicz N, Baniecki K, et al. Hidden fraction of Polish population immune to SARS-CoV-2 in May 2021. *Khudyakov YE, editor. PLOS ONE*. 2022; 17: e0253638. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253638> PMID: 35113873
- Bläckberg A, Fernström N, Sarbrant E, Rasmussen M, Sunnerhagen T. Antibody kinetics and clinical course of COVID-19 a prospective observational study. *PLoS ONE*. 2021; 16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248918> PMID: 33750984
- Szymczak A, Jędruchiewicz N, Torelli A, Kaczmarzyk-Radka A, Coluccio R, Kłak M, et al. Antibodies specific to SARS-CoV-2 proteins N, S and E in Covid-19 patients in the normal population and in historical samples. *Journal of General Virology*. 2021; 102. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001692> PMID: 34816794
- Trougakos IP, Terpos E, Zirou C, Sklirou AD, Apostolou F, Gumeni S, et al. Comparative kinetics of SARS-CoV-2 anti-spike protein RBD IgGs and neutralizing antibodies in convalescent and naïve recipients of the BNT162b2 mRNA vaccine versus COVID-19 patients. *BMC Medicine*. 2021; 19. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02090-6> PMID: 34420521
- Tretyn A, Szczepanek J, Skorupa M, Jarkiewicz-Tretyn J, Sandomierz D, Dejewska J, et al. Differences in the concentration of anti-sars-cov-2 igg antibodies post-covid-19 recovery or post-vaccination. *Cells*. 2021; 10. <https://doi.org/10.3390/cells10081952> PMID: 34440721
- Zhu L, Xu X, Zhu B, Guo X, Xu K, Song C, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 Specific and Neutralizing Antibodies over Seven Months after Symptom Onset in COVID-19 Patients. *Microbiology Spectrum*. 2021; 9. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00590-21> PMID: 34550000
- Główny Urząd Statystyczny. Opracowania związane z COVID-19. 2022 [cited 20 Feb 2022]. Available: <https://stat.gov.pl/covid/opracowania-covid-19/>
- R Core Team (2021). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing. 2021.
- Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S* Fourth edition by. World. 2002.
- Benjamini Yoav; Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate—a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1995.
- J. W. Tukey. *Exploratory Data Analysis* by John W. Tukey. Biometrics. 1977.
- Tutukina M, Kaznadzey A, Kireeva M, Mazo I. Igg antibodies develop to spike but not to the nucleocapsid viral protein in many asymptomatic and light covid-19 cases. *Viruses*. 2021; 13. <https://doi.org/10.3390/v13101945> PMID: 34696374

19. Huang Y, Lu Y, Huang YM, Wang M, Ling W, Sui Y, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2020; 113. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154378> PMID: [33002478](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33002478/)
20. Lo Sasso B, Giglio RV, Vidali M, Scazzone C, Bivona G, Gambino CM, et al. Evaluation of anti-sars-cov-2 s-rbd igg antibodies after covid-19 mrna bnt162b2 vaccine. *Diagnostics*. 2021; 11. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071135> PMID: [34206567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34206567/)
21. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Archives of Medical Research*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.05.012> PMID: [32493627](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493627/)
22. Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, Indenbaum V, Amit S, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114583> PMID: [34614326](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34614326/)
23. Cohn BA, Cirillo PM, Murphy CC, Krigbaum NY, Wallace AW. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. *Science (1979)*. 2022; 375. <https://doi.org/10.1126/science.abm0620> PMID: [34735261](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34735261/)
24. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych WM i PB. Rekomendacje Europejskiej Agencji Leków (EMA) i Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) dotyczące heterologicznych schematów szczepień przeciwko COVID-19. 2021 [cited 20 Jan 2022]. Available: <http://urpl.gov.pl/pl/rekomendacje-europejskiej-agencji-lekow-ema-i-europejskiego-centrum-ds-zapobiegania-i-kontroli>
25. European Medicines Agency. Vaxzevriao. Summary of product characteristics. 2020 [cited 20 Jan 2022]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previous-covid-19-vaccine-astrazeneca>
26. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577> PMID: [33301246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33301246/)
27. Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D, Tozzi R, Risi R, Masi D, et al. Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2022; 38. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3465> PMID: [33955644](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33955644/)
28. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, Calva-Espinosa DY, Moreno-Camacho JL, Mendlovic F, et al. Seroconversion dynamic and SARS-CoV-2 seropositivity in unvaccinated population during the first and second outbreaks in Mexico. *Scientific Reports*. 2022; 12. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09395-3> PMID: [35347208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347208/)
29. Frasca D, Reidy L, Cray C, Diaz A, Romero M, Kahl K, et al. Influence of obesity on serum levels of SARS-CoV-2-specific antibodies in COVID-19 patients. *PLoS ONE*. 2021; 16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245424> PMID: [33760825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760825/)
30. Yamayoshi S, Yasuhara A, Ito M, Akasaka O, Nakamura M, Nakachi I, et al. Antibody titers against SARS-CoV-2 decline, but do not disappear for several months. *EClinicalMedicine*. 2021; 32. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100734> PMID: [33589882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33589882/)

4. Artykuł drugi

Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to *Borrelia* spp.



OPEN

Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to *Borrelia* spp.

Alina Szewczyk-Dąbrowska^{1,2}, Wiktoria Budzian¹, Marek Harhala^{1,4}, Krzysztof Baniecki³, Aleksandra Pikies³, Natalia Jędruchniewicz¹, Zuzanna Kaźmierczak^{1,4}, Katarzyna Gembara^{1,4}, Tomasz Klimek¹, Wojciech Witkiewicz¹, Artur Nahorecki³, Kamil Barczyk³, Marlena Kłak¹, Urszula Grata-Borkowska² & Krystyna Dąbrowska^{1,4}✉

Predictors for the risk of severe COVID-19 are crucial for patient care and control of the disease. Other infectious diseases as potential comorbidities in SARS-CoV-2 infection are still poorly understood. Here we identify association between the course of COVID-19 and Lyme disease (borreliosis), caused by *Borrelia burgdorferi* transmitted to humans by ticks. Exposure to *Borrelia* was identified by multi-antigenic (19 antigens) serological testing of patients: severe COVID-19 (hospitalized), asymptomatic to mild COVID-19 (home treated or not aware of being infected), and not infected with SARS-CoV-2. Increased levels of *Borrelia*-specific IgGs strongly correlated with COVID-19 severity and risk of hospitalization. This suggests that a history of tick bites and related infections may contribute to the risks in COVID-19. Though mechanisms of this link is not clear yet, screening for antibodies targeting *Borrelia* may help accurately assess the odds of hospitalization for SARS-CoV-2 infected patients, supporting efforts for efficient control of COVID-19.

Borreliosis, also known as Lyme disease, is a zoonosis caused by the bacterium *Borrelia burgdorferi* transmitted to humans by ticks. A characteristic symptom of infection is the skin rash called erythema migrans, which however occurs in only 60–80% of infected persons, with a delay of 3–30 days after the tick bite. Other typical symptoms are non-specific, including fever, mild headaches, muscular-articular pain, and fatigue. Thus, a considerable number of cases of *Borrelia* infection can be overlooked, while if left untreated, infection can spread to joints, the heart, and the nervous system^{1,2}. Subjective symptoms may persist or recur for at least six months after a patient was infected, even after antimicrobial treatment^{3,4}. So-called ‘chronic Lyme disease’, sometimes with severe manifestations, remains controversial, lacking clearly recognized or demonstrated significance for a patient’s health⁵.

The diagnostics of *Borrelia* infection is challenging, primarily due to the multitude of bacterial strains that may cause the infection. In Eurasia, *Borrelia burgdorferi* sensu lato includes various spirochete species: *B. burgdorferi* sensu stricto (s.s.), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis*, *B. japonica*, *B. lusitaniae*, *B. sinica*, *B. spielmanii*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. valaisiana*, *B. yangtze*, *B. bissettii*, and *B. carolinensis*. Within the area of this study (Central Europe), the predominant species as the causative agents of borreliosis are *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*, less frequently *Borrelia burgdorferi* s.s.^{6–8}. *B. spielmanii* has also been found in an animal reservoir, postulated as an appropriate antigenic component in diagnostic tests in Europe^{8,9}.

Serological testing of patients’ sera with antigens representing pathogenic species of *Borrelia* is the major approach in diagnostics¹⁰, even though seropositivity alone is not sufficient for a diagnosis of active borreliosis, since antibodies may persist for long after treatment of the disease and they can be detected even in individuals after a successful treatment^{3,4}. Proper interpretation of a patient’s clinical status is difficult due to different life strategies of *B. burgdorferi*; these are related to their antigenic variability, which is in turn linked to adaptation to different environmental conditions, their intracellular residence, and their hiding in immunologically privileged areas^{11,12}. Presence of antibodies targeting multiple antigens of *Borrelia*, however, indicates that an individual has been infected, without a clear indication of whether the infection has been eradicated or it is still active. Thus, serological testing remains the major tool available for epidemiological studies¹⁰.

¹Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Center, Kamieńskiego 73a, Wrocław, Poland. ²Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, 1 Syrokomli St, 51-141 Wrocław, Poland. ³Healthcare Centre in Bolesławiec, Jeleniogórska 4, Bolesławiec, Poland. ⁴Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Weigla 12, Wrocław, Poland. ✉email: krystyna.dabrowska@hirszfeld.pl

The emergence of COVID-19, a new disease caused by the previously unknown SARS-CoV-2 virus, is linked to still very high uncertainty about factors that determine the clinical manifestation and course of this disease. The course of COVID-19 ranges from asymptomatic or mild to severe or fatal with fulminant development and dramatic symptoms. Some crucial conditions in COVID-19 have been revealed, including comorbidities such as diabetes, cardiovascular diseases, cancer, pulmonary disorders, and immunological disorders, but also obesity, advanced age, and others^{13–15}. Infectious diseases, however, have been much less recognized as comorbidities in SARS-CoV-2 infection and their potential effect on the risk of severe COVID-19 is poorly understood. Particularly, the possible association between Lyme disease and COVID-19 disease has not been established, in spite of indications that flu-like symptoms reported in both Lyme disease and COVID-19 can be very similar¹⁶. One available case report by Shutikova et al. (2021) describes a patient with disseminated *Borrelia* infection (starting in mid-2019), after an unsuccessful first round of antibiotic treatment (early 2020), who was infected with SARS-CoV-2 (mid-2020). Anti-COVID-19 treatment included umifenovir, hydroxychloroquine, azithromycin, and ceftriaxone, and it resulted in suppression of borreliosis, as manifested by the first decrease of anti-*Borrelia* IgG in diagnostics. However, that report was not dedicated to possible effects of borreliosis on the course of COVID-19¹⁷. Piotrowski and Rymaszewska (2022) pointed out a reduced number of cases of Lyme disease registered during the COVID-19 pandemic in Poland, and they concluded that it may result from limited outdoor activities in the lockdown, but possibly also from poor access of patients to the overburdened health care system¹⁸.

Further studies, for instance on the potential association of borreliosis with increased risk of SARS-CoV-2 infection or with severe COVID-19, have not been reported so far. In this study we analyzed a wide range of anti-*Borrelia* IgG and IgM antibodies (targeting 19 antigens derived from *Borrelia* spp.) in patients representing three different types of clinical history: severe COVID-19 (hospitalized), asymptomatic to mild COVID-19 (home treated or not aware of being infected), and not infected with SARS-CoV-2, to identify potential association between previous exposure to *Borrelia* spp. and the risk of SARS-CoV-2 infection or severe COVID-19.

Results

A multi-antigen Microblot-Array for the diagnostics of *Borrelia* species was conducted in three groups of patients: with severe COVID-19 (hospitalized), with asymptomatic to mild COVID-19 (home treated or not aware of being infected), and those not infected with SARS-CoV-2. Demographic parameters of the investigated population were different to general demographic parameters of the whole country population, due to the imbalanced representation of hospitalized COVID-19 patients, who tend to be elderly. The studied groups, however, were agreed for concordant demographic parameters without statistically significant differences (Supplementary Figs. S1 and S2). The testing revealed that all patients hospitalized due to COVID-19 disease were positive for *Borrelia burgdorferi*-specific IgG (31 out of 31). In patients with mild/asymptomatic COVID-19, 19 positive cases were found (out of 28), and in participants never infected with SARS-CoV-2 only 8 positive cases were found (out of 28) (as assessed according to the manufacturer's instructions for array interpretation).

For 6 out of 19 *Borrelia* antigens tested, severe COVID-19 patients demonstrated significantly higher specific IgG serum levels than any other group of patients: VlsE *B. garinii*, p41 *B. burgdorferi* sensu stricto, OspB, OspA *B. burgdorferi* sensu stricto, OspC *B. garinii*, and OspC *B. burgdorferi* sensu stricto. For a further 10 *Borrelia* antigens, severe COVID-19 patients also demonstrated significantly higher specific IgG serum levels than participants not infected with SARS-CoV-2: VlsE *B. afzelii*, VlsE *B. burgdorferi* sensu stricto, p58, p41 *B. afzelii*, p39, OspA *B. garinii*, OspC *B. afzelii*, OspC *B. spielmanii*, Nap A and p17 (Fig. 1, all *p*-values are listed in Supplementary Table S1, numbers of patients testing positively for each antigen-specific IgG are listed in Supplementary Table S2). This observation suggests that previous exposure to *Borrelia* renders patients more prone to severe COVID-19 in case of SARS-CoV-2 infection.

Severe COVID-19 patients also demonstrated significantly higher levels of IgGs specific to *Anaplasma* antigens (OmpA and Asp62) (Fig. 1), while *Anaplasma* is often co-transmitted with *Borrelia* by ticks. This further supports the suggestion that increased risks in COVID-19 are linked to a history of ticks bites and related infections.

Testing for *Borrelia*-specific IgM revealed that among patients hospitalized due to COVID-19 disease, 24 (out of 31) were positive for *Borrelia burgdorferi*-specific IgM, while in mild/asymptomatic patients and in participants never infected with SARS-CoV-2 only 13 (out of 28) and 15 (out of 28) positive cases were found, respectively. Significant differences between groups of patients in their IgM reactivity with the tested antigens were found for OspA *B. burgdorferi* sensu stricto and OspE; for these antigens severe COVID-19 patients demonstrated significantly higher specific IgM levels than the two other groups of patients. Also for OspC *B. spielmanii*, severe COVID-19 patients demonstrated significantly higher specific IgM levels than the group of participants seronegative to SARS-CoV-2 (Fig. 2, all *p*-values are listed in Supplementary Table S3, numbers of patients testing positively for each antigen-specific IgM are listed in Supplementary Table S4).

Logistic regression was used as a model for testing the association between number of *Borrelia* antigens recognized by patients' IgG (predictor variable) and hospitalization due to COVID-19 infection (response variable). We found that the odds (probability) of hospitalization for COVID-19 increase with each positive read for a Lyme disease-related antigen for IgG antibodies ($p < 0.05$, Fig. 3) but not for IgM (Supplementary Fig. S3). Post-hoc analysis of selected antigens (Osp proteins, p41, and VlsE) was also included; multivariate analysis showed that odds of hospitalization increased with increasing levels of IgG antibodies targeting OspB, OspC *B. burgdorferi* sensu stricto, and OspC *B. spielmanii* (logistic regression, $p < 0.05$) (Supplementary Table S5). For IgM antibodies, the same association was observed for antibodies targeting OspC *B. spielmanii* and OspE (logistic regression, $p < 0.05$) (Supplementary Table S6).

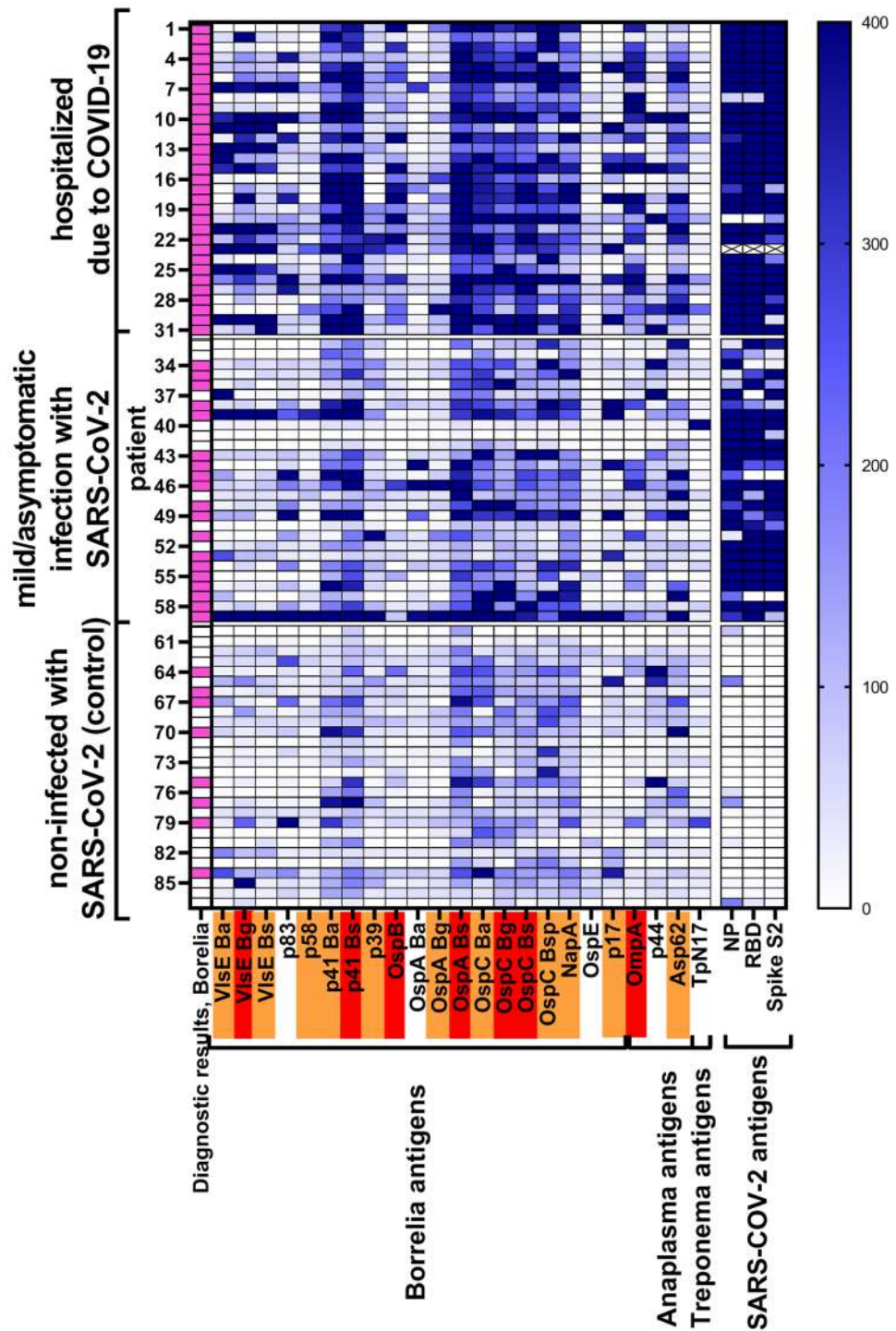


Figure 1. Serum levels of *Borrelia*-specific IgG in patients representing three different types of clinical history for COVID-19: severe (hospitalized), asymptomatic to mild (home treated or not aware of being infected), and not infected with SARS-CoV-2 (seronegative). Each row represents one sample from a patient (numbers from 1 to 87). Highlighted in red – antigens for which IgG reactivity was significantly different between hospitalized patients and two other groups, highlighted in orange – antigens for which IgG reactivity was significantly different between hospitalized patients and those not infected with SARS-CoV-2, diagnostic results-identification of positive (magenta) or negative (white) diagnosis for *Borrelia* IgG as assessed according to the manufacturer’s instructions for array interpretation. Description of all antigens is given in Table 1.

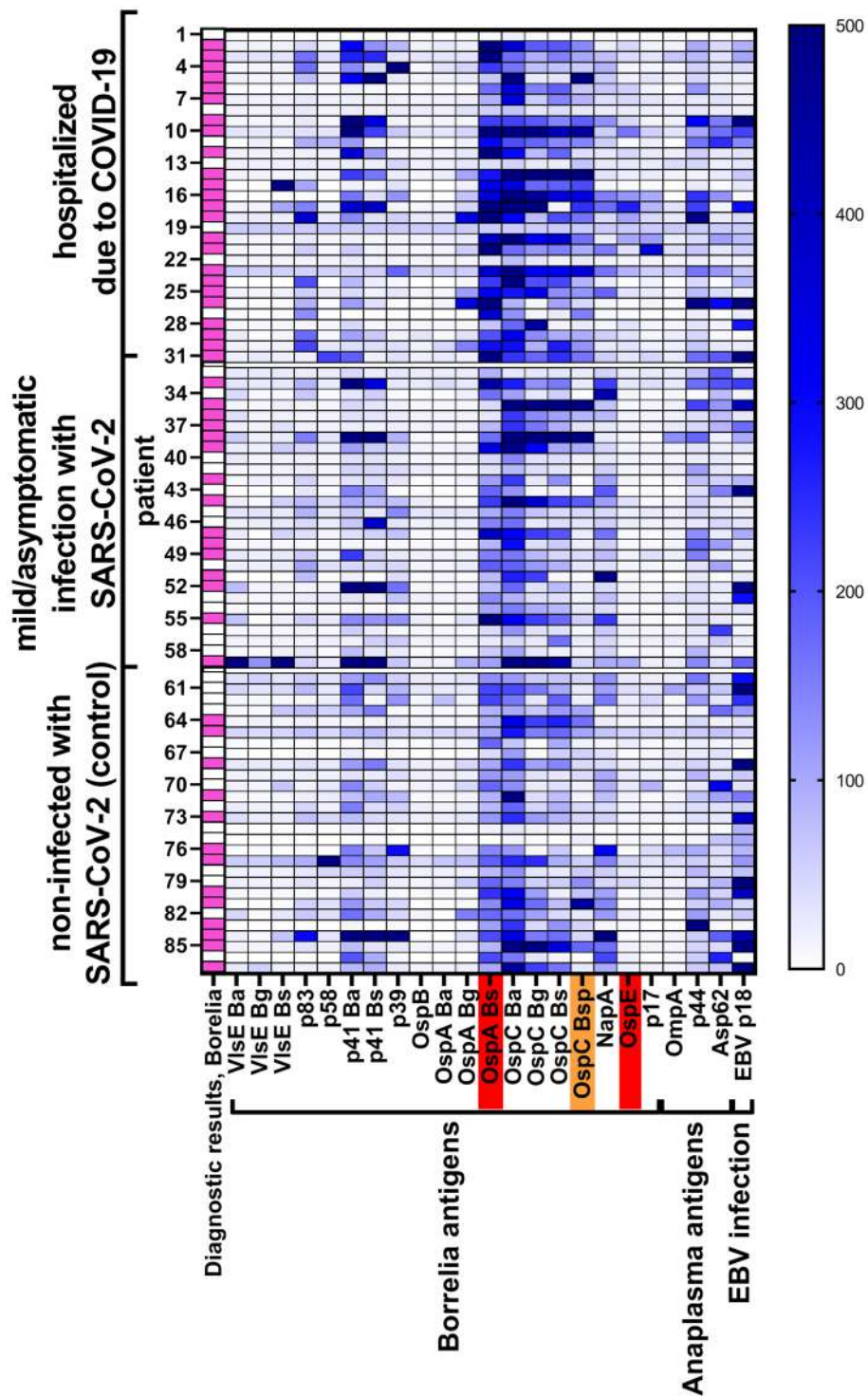


Figure 2. Serum levels of *Borrelia*-specific IgM in patients representing three different types of clinical history for COVID-19: severe (hospitalized), asymptomatic to mild (home treated or not aware of being infected), and not infected with SARS-CoV-2 (seronegative). Each row represents one sample from a patient (numbers from 1 to 87). Highlighted in red – antigens for which IgM reactivity was significantly different between hospitalized patients and two other groups, highlighted in orange – antigens for which IgM reactivity was significantly different between hospitalized patients and those not infected with SARS-CoV-2, diagnostic results-identification of positive (magenta) or negative (white) diagnosis for *Borrelia* IgG as assessed according to the manufacturer’s instructions for array interpretation. Description of all antigens is given in Table 1.

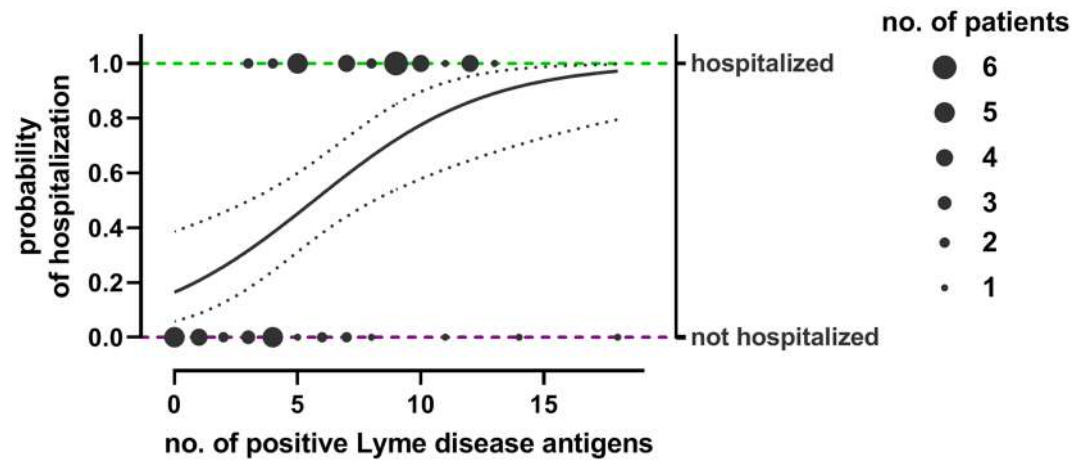


Figure 3. A model for association between number of *Borrelia* antigens recognized by patients' IgG (predictor variable) and hospitalization due to COVID-19 infection (response variable). Size of dots represents number of patients hospitalized or not. Logistic regression (line) was applied (odds ratio = 1.47, $p = 0.0002$).

Discussion

In this study we investigated potential correlations between detected antibody levels indicating exposure to *Borrelia* and the risk of increased severity of COVID-19. Previous exposure to *Borrelia* was identified by multi-antigenic serological testing, and it revealed that increased levels of *Borrelia*-specific IgGs strongly correlated with COVID-19 severity and with the risk of hospitalization (Fig. 1 and 3, Supplementary Tables S1 and S2). For *Borrelia*-specific IgMs, correlations were weaker and mostly insignificant (Fig. 2 and Supplementary Fig. S3, Supplementary Tables S3 and S4).

Typically, pathogen-specific IgM increases at the early stage of infection, while IgG development takes more time. In borreliosis, at the early stage of infection (2–4 weeks) the immunological system detects only a few antigens of *Borrelia*, e.g. p41 (flagellin) and Osp proteins (outer surface proteins), targeted by IgM antibodies. *Borrelia*-specific IgGs, in turn, can be observed several weeks after the tick bite, and their increased serum concentration can remain for a long time, even after the resolution of clinical symptoms. OspC, OspA, and p41 are considered the most immunogenic proteins of *B. burgdorferi*^{19–21}; consistently, in this study IgGs targeting these antigens were also the most frequent and they reached the highest levels (Fig. 1). Other important targets for IgG diagnostics include VisE, p83, p58, and p17^{19–21}, also detected in this study. Interestingly, in many patients we observed antibodies targeting different species (e.g. *B. burgdorferi* sensu stricto, and at the same time *B. afzelii*, and/or *B. garinii*). This may reflect some cross-reactivity of antibodies, but likely it may result from co-infections with more than one species, which according to the literature may also occur²². Also, severe COVID-19 patients demonstrated significantly higher levels of IgG specific to *Anaplasma* (Fig. 1), which is often co-transmitted with *Borrelia* by ticks. This further supports the suggestion that increased risks in COVID-19 are linked to a history of tick bites and related infections (Fig. 4).

Important limitations should be considered for a full understanding of this study's results. First, diagnostics of Lyme disease (active borreliosis) is still difficult and often unclear. Laboratory testing should be considered in conjunction with potential exposure and compatible clinical symptoms¹⁰; data on patients' history of tick bites and on potential borreliosis-related symptoms were not available here. Particularly severe COVID-19 patients under intensive care were not able to give them. Thus, in the investigated group at least some individuals may demonstrate immunological memory of previous *Borrelia* infection/s but not an active disease. On the other hand, difficulties with rapid and unambiguous diagnosis may lead to some *Borrelia*-infected patients going untreated, with the pathogen affecting their health condition even for a long time.

Second, although this study demonstrated a significant correlation between serum levels of anti-*Borrelia* antibodies and COVID-19 severity observed in the same individuals, a correlation cannot be assumed to indicate causation. One cannot exclude that there was an unidentified primary factor that in these patients caused both higher vulnerability to *Borrelia* infection and to severe COVID-19. This could possibly be immunodeficiency, other physiological disorders or comorbidities. Of note, patients in the severe COVID cohort were likely to have more comorbidities than those in the other two groups. For instance, obesity has been indicated as associated with the risk of COVID-19-related hospitalizations and death²³. In Lyme disease, obesity was associated with attenuated and delayed IgG responses to *B. burgdorferi*, thus suggesting less efficient protection from adaptive immunity in obese individuals²⁴. Since these patients demonstrated an efficient antibody response to SARS-CoV-2 (Fig. 1), this issue calls for further research. Demographic parameters, in turn, have been agreed between groups (Supplementary Fig. S2), so for instance elderly age was not a contributing factor here.

Alternatively, prolonged Lyme disease might affect the immune system, decreasing its efficacy in antiviral responses in the viral infection. This has never been demonstrated yet, though important effects that *Borrelia* may have on the immune system have been described^{25,26}. Furthermore, one of the possible explanations for studied relationship may be a more detailed insight into the mechanisms of the immune system, more specifically the Toll-like receptor pathway (TLR), whose innate immunity receptors recognize ligands derived from

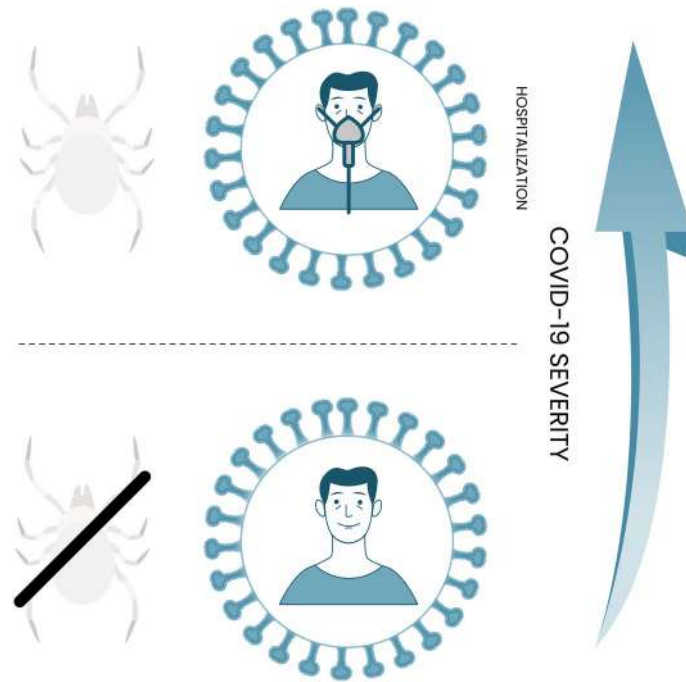


Figure 4. Risks in COVID-19 are linked to a history of tick bites and related infections.

bacteria, fungi, and viruses²⁷. Studies indicate that the TLR pathway mediates, at least in part, the release of inflammatory mediators in human monocytes stimulated with live *B. burgdorferi* spirochetes²⁸. Similarly, the role of TLR receptors has been described in SARS-CoV-2 infection, which contributes to the elimination of viruses, but it can also harm the host due to persistent inflammation and tissue destruction²⁹. Particularly, *B. burgdorferi* has been demonstrated to interact with TLR1/TLR2 heterodimers with resulting stimulation of inflammatory response, including increased inflammatory cytokine markers, like IL-6 and TNF- α ²⁸. The same molecular pathway is targeted by SARS-CoV-2, where stimulation via TLR1 and TLR2 has been indicated as the key factor of excessively upregulated cytokine response and its harmful effects within severe COVID-19^{30,31}. This suggests that co-stimulation from both *B. burgdorferi* and SARS-CoV-2 may result in even more pronounced excessive inflammatory response and a higher risk of severe COVID-19. This hypothesis needs to be further verified in future studies.

In spite of above mentioned important reservations and considerations, a strong link between detected anti-*Borrelia* antibodies and COVID-19 severity was observed in this study (Fig. 1, 2, and 3). This was further supported by post-hoc analysis of IgG targeting selected antigens of *Borrelia*. These antigens included Osp proteins, p41, and VlsE, being highly immunogenic^{19–21} and important in the life cycle of spirochetes; they are engaged in bacterial colonization of ticks and mammals, virulence, and immune evasion by *Borrelia*^{32–34}. The analysis with multivariate logistic regression revealed that increased levels of IgG targeting Osp proteins (only) can be significant predictors of hospitalization due to COVID-19; in this study OspB, OspC *B. burgdorferi* sensu stricto, and OspC *B. spielmanii* demonstrated significance in this model (Supplementary Fig. S4, Supplementary Table S5).

To the best of our knowledge, this is the first observation that suggests links between Lyme disease and COVID-19 prognostics. Screening for antibodies targeting *Borrelia* may contribute to accurately assessing the odds of hospitalization for SARS-CoV-2 infected patients. Though mechanisms of this association are not clear yet, it may help in establishing optimal treatment schedules and in efficient predictions of individual patients' prognostics, supporting efforts for efficient control of COVID-19.

Methods

Participants. *Group 1 (hospitalized)* Participants with severe COVID-19: infection with SARS-CoV-2 confirmed by PCR diagnostics, hospitalized due to their poor condition (Healthcare Centre in Bolesławiec); these patients required either i) transient, non-invasive assisted respiratory therapy, ii) assisted respiratory therapy with the nasal high-flow cannula, or iii) invasive mechanical ventilation ($N = 31$);

Group 2 (asymptomatic/mild) Participants with mild or asymptomatic COVID-19, who were treated at home or unaware of being infected, non-vaccinated against COVID-19 but identified as seropositive to anti-SARS-CoV-2 antibodies³⁵ ($N = 28$);

Group 3 (control) Participants without diagnosis and history of COVID-19 disease, non-vaccinated against COVID-19 and identified as seronegative to anti-SARS-CoV-2 antibodies³⁵ ($N = 28$). The studied groups were agreed for concordant demographic parameters.

Antigen	Description
VlsE Ba	Expressed part of variable major protein-like sequence, significant for IgG antibody response, species-specific antigen
VlsE Bg	
VlsE Bs	
A4 p83	Main extracellular protein (product of p100 degradation)
p58	OppA-2 (oligopeptide permease 2) – membrane transporter, is considered a marker of disseminated stage of Lyme disease
p41 Ba	Internal flagellin, highly specific antigen of early antibody response
p41 Bs	
p39	BmpA (glycosaminopeptide receptor) – marker of late IgG antibody response
OspB	Outer surface protein B, marker of late stage of infection, considered a marker of Lyme arthritis
OspA Ba	Outer surface protein A, highly specific marker of <i>Borrelia</i> infection in IgG class
OspA Bg	
OspA Bs	
OspC Ba	Outer surface protein C – main antigen of early antibody response, immunodominant marker of IgM antibody response
OspC Bg	
OspC Bs	
OspC Bsp	
OspE	Outer surface protein E
NapA	Neutrophil activating protein A – strong immunogen, main marker of Lyme arthritis pathogenesis
p17	DbpA (decorin-binding protein A) – outer membrane protein
p44	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> – main marker of human granulocytic anaplasmosis antibody response
OmpA	Outer membrane protein A of <i>Anaplasma phagocytophilum</i> ; peptidoglycan-associated lipoprotein, significant virulence marker
Asp62	Surface protein – membrane transporter
TpN17	Highly specific membrane protein of <i>Treponema pallidum</i>
VCA-p18	Viral capsid antigen p18 – important marker of EBV infection

Table 1. Antigens tested in this study; Ba – *B. afzelii*, Bg – *B. garinii*, Bs – *B. burgdorferi* sensu stricto, Bsp – *B. spielmanii* (modified from manufacturer's instructions: BioVendor Group, TestLine Clinical Diagnostics, Brno, Czech Republic, Microblot-Array Manual).

Blood samples. Serum was collected into tubes (BD SST II Advance), left for 1 h at room temperature (RT) to clot and separated from the clot by centrifugation (15 min, 2000 g, RT), and then stored at –20 °C for further use.

Bioethics statements. The research was approved by the local Bioethical Commission of the Regional Specialist Hospital in Wrocław (approval no. KB/02/2020, policy no. COR193657) and the procedures were in line with the Declaration of Helsinki. During the interview, all information about the study was provided and written informed consent was obtained from each study participant.

Serological diagnostic tests. Serological identification of SARS-CoV-2 infection was conducted with: Microblot—Array COVID-19 IgG (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o.); the array contains selected fragments of specific NCP, RBD and Spike S2 antigens of SARS-CoV-2 virus. According to the manufacturer's information, this IgG-detecting microblot-array demonstrates diagnostic sensitivity 98.7% and diagnostic specificity 99.3%. The tests have been standardized against the 1st WHO international standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (human): NIBSC code: 20/136 and regulatory status of this test in European Union is IVD CE (the device complies with the European In-Vitro Diagnostic Devices Directive (IVDD 98/79/EC)).

Serological identification of *Borrelia* spp. infection was conducted with: Microblot-Array *Borrelia* IgG and Microblot-Array *Borrelia* IgM (TestLine Clinical Diagnostics s.r.o.); the arrays contain specific antigens of *Borrelia* spp.: VlsE *B. afzelii*, VlsE *B. garinii*, VlsE *B. burgdorferi* sensu stricto, p83, p58, p41 *B. afzelii*, p41 *B. burgdorferi* sensu stricto, p39, OspB, OspA *B. afzelii*, OspA *B. garinii*, OspA *B. burgdorferi* sensu stricto, OspC *B. afzelii*, OspC *B. garinii*, OspC *B. burgdorferi* sensu stricto, OspC *B. spielmanii*, OspE, NapA, and p17. They also include antigens specific for *Anaplasma phagocytophilum* since this pathogen is often co-transmitted from ticks to a host together with *Borrelia* spp. (p44, OmpA and Asp62), recombinant antigen TpN17 (IgG) and EBV p18 (IgM) to exclude false-positive reads that might result from cross-reactivity to *Treponema pallidum* or Epstein-Barr virus. A description of all investigated antigens is presented in Table 1. According to the manufacturer's information, IgG-detecting microblot-array demonstrates diagnostic sensitivity: 97.3% for *Borrelia*, 92.0% for *Anaplasma*, 98.3% for *Treponema*, and diagnostic specificity 98.0% for *Borrelia*, 100.0% for *Anaplasma*, 100.0% for *Treponema*. IgM-detecting microblot-array demonstrates diagnostic sensitivity: 94.6% for *Borrelia*, 95.0% for *Anaplasma*, 100.0% for EBV, and diagnostic specificity 95.8% for *Borrelia*, 100.0% for *Anaplasma*, 98.0% for EBV. Regulatory status of these tests in European Union is IVD CE (the device complies with the European In-Vitro Diagnostic Devices Directive (IVDD 98/79/EC)).

Statistical methods. Statistical significance of differences between groups in serum levels of *Borrelia* spp. antibodies (factor with 3 levels) was tested with one-way ANOVA with the assumption of non-equal SD and Gaussian distribution (Brown-Forsythe and Welch ANOVA test). Dunnett's T3 multiple comparisons test was used to determine the significance of differences between each pair of groups (GraphPad 9).

Logistic regression analysis was used to assess the risk of severe COVID-19 disease (hospitalization, outcome variable) depending on the presence or levels of antibodies against *Borrelia* antigens (predictor variable, main effects and intercept only). Spearman's test was used to calculate correlations between levels of antibodies. Statistical analyses were performed using GraphPad Prism 9 (version 9.1.3 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA, www.graphpad.com). Graphs representing boxplots were plotted with the middle line representing the median; upper and lower border of a boxplot are the 75th and 25th percentile respectively. Whiskers represent the maximum and minimum (max/min) read (Tukey method, as plotted by GraphPad 9). Dots represent reads outside of the max/min range (outliers). Statistical tests were two-tailed.

Data availability

All data generated or analysed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

Received: 27 June 2022; Accepted: 9 September 2022

Published online: 24 September 2022

References

- Russell, A. L. R., Dryden, M. S., Pinto, A. A. & Lovett, J. K. Lyme disease: Diagnosis and management. *Pract. Neurol.* **18**, 455–464 (2018).
- Chomel, B. Lyme disease. *OIE Revue Scientifique et Technique* **34**, 569–576 (2015).
- Weitzner, E. *et al.* Long-term assessment of post-treatment symptoms in patients with culture-confirmed early lyme disease. *Clinic. Infect. Diseases* **61**, 1800 (2015).
- Moysa, C., Murtagh, R. & Lambert, J. S. Potential persistent borrelia infection and response to antibiotic therapy; a clinical case study and review of recent literature. *Antibiotics* **8**, 223 (2019).
- van Hout, M. C. The controversies, challenges and complexities of lyme disease: A narrative review. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **21** Preprint at <https://doi.org/10.18433/jpps30254> (2018).
- Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L. & Oliver, J. H. Updates on borrelia burgdorferi sensu lato complex with respect to public health. *Ticks Tick-borne Diseases* **2** Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.04.002> (2011).
- Smoleńska, Ż., Matujasek, A. & Zdrojewski, Z. Borreliosis – the latest recommendations on diagnosis and treatment. *Rheumatol. Forum* **2**, 58–64 (2016).
- Stanek, G. & Reiter, M. The expanding Lyme borrelia complex-clinical significance of genomic species? *Clinic. Microbiol. Infect.* **17**, 487–493 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x> (2011).
- Richter, D., Schlee, D. B., Allgöwer, R. & Matuschka, F. R. Relationships of a novel Lyme disease spirochete, *Borrelia spielmani* sp. nov, with its hosts in Central Europe. *Appl. Environ. Microbiol.* **70**, 6414 (2004).
- Cutler, S. J. *et al.* Diagnosing borreliosis. *Vector-Borne Zoonotic Diseases* **17**, 22 (2017).
- Anderson, C. & Brissette, C. A. The brilliance of borrelia: Mechanisms of host immune evasion by lyme disease-causing spirochetes. *Pathogens* **10** Preprint at <https://doi.org/10.3390/pathogens10030281> (2021).
- Chaconas, G., Castellanos, M. & Verhey, T. B. Changing of the guard: How the Lyme disease spirochete subverts the host immune response. *J. Biol. Chem.* **295** Preprint at <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.008583> (2020).
- Sanyaolu, A. *et al.* Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *SN Compr. Clin. Med.* **2**, 1069 (2020).
- Ng, W. H. *et al.* Comorbidities in SARS-CoV-2 patients: A systematic review and meta-analysis. *mBio* **12**, e03647 (2021).
- Thakur, B. *et al.* A systematic review and meta-analysis of geographic differences in comorbidities and associated severity and mortality among individuals with COVID-19. *Sci. Rep.* **11**, 8562 (2021).
- Sockrider, M. *et al.* Covid-19 infection versus influenza (flu) and other respiratory illnesses. *Am. J. Respir. Critic. Care Med.* **202** Preprint at <https://doi.org/10.1164/rccm.2020C16> (2020).
- Shutikova, A. L., Leonova, G. N., Popov, A. F. & Shchelkanov, MYu. Clinical and diagnostic manifestations of tickborne mixed infection in combination with COVID-19. *Rus. Clinic. Lab. Diagn.* **66**, 689–694 (2021).
- Piotrowski, M. & Rymaszewska, A. The impact of a pandemic COVID-19 on the incidence of borreliosis in Poland. *Acta Parasitol.* <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00495-0> (2022).
- Talagrand-Reboul, E., Raffetin, A., Zachary, P., Jaulhac, B. & Eldin, C. Immunoserological diagnosis of human borreliosis: Current knowledge and perspectives. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **10** Preprint at <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00241> (2020).
- Edmondson, D. G. *et al.* Enhanced protective immunogenicity of homodimeric borrelia burgdorferi outer surface protein C. *Clinic. Vaccine Immunol.* **24**, e00306 (2017).
- Li, H., Dunn, J. J., Luft, B. J. & Lawson, C. L. Crystal structure of lyme disease antigen outer surface protein A complexed with an Fab. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 3584 (1997).
- Hovius, J. W. R. *et al.* Coinfection with *Borrelia burgdorferi sensu stricto* and *Borrelia garinii* alters the course of murine Lyme borreliosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **49**, 224 (2007).
- Huang, Y. *et al.* Obesity in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism* **113**, 154378 (2020).
- Pětrošová, H. *et al.* Diet-induced obesity does not alter Tigecycline treatment efficacy in murine Lyme disease. *Front. Microbiol.* **8**, 292 (2017).
- Brouwer, M. A. E., van de Schoor, F. R., Vrijmoeth, H. D., Netea, M. G. & Joosten, L. A. B. A joint effort: The interplay between the innate and the adaptive immune system in Lyme arthritis. *Immunol. Rev.* **294**, 63 (2020).
- Elsner, R. A., Hastey, C. J., Olsen, K. J. & Baumgarth, N. Suppression of long-lived humoral immunity following *Borrelia burgdorferi* infection. *PLoS Pathog.* **11**, 1004976 (2015).
- Arpaia, N. & Barton, G. M. The impact of Toll-like receptors on bacterial virulence strategies. *Curr. Opin. Microbiol.* **16** Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.11.004> (2013).
- Dennis, V. A. *et al.* Live *Borrelia burgdorferi* spirochetes elicit inflammatory mediators from human monocytes via the toll-like receptor signaling pathway. *Infect. Immun.* **77**, 1238 (2009).
- Khanmohammadi, S. & Rezaei, N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J. Med. Virol.* **93** Preprint at <https://doi.org/10.1002/jmv.26826> (2021).
- Zheng, M. *et al.* TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat. Immunol.* **22**, 829 (2021).
- Sariol, A. & Perlman, S. SARS-CoV-2 takes its toll. *Nat. Immunol.* **22**, 801 (2021).

32. Kenedy, M. R., Lenhart, T. R. & Akins, D. R. The role of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **66**, 1 (2012).
33. Bankhead, T. Role of the VlsE lipoprotein in immune avoidance by the lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *For. Immunopathol. Dis. Therap.* **7**, 191 (2016).
34. Nakamura, S. Spirochete flagella and motility. *Biomolecules* **10**, 550 (2020).
35. Budziar, W. *et al.* Hidden fraction of polish population immune to SARS-CoV-2 in May 2021. *PLoS ONE* **17**, e0253638 (2022).

Acknowledgements

This work was supported by the National Centre for Research and Development in Poland, grant no. SZPITAL-EJEDNOIMIENNE/48/2020. The authors are deeply grateful to all participants who agreed to act as serum donors in this study. Thank you for your help, support, understanding, and for your desire to contribute to scientific solutions to combat the disease. There are also thanks to Jakub Dąbrowski for help in data processing.

Author contributions

K.D. conceived the study. K.D., A.S.D designed and constructed the study groups. K.Ban, AP, AN secured the day-to-day medical care and intervention for hospitalized patients at COVID-19 ward in Healthcare Centre Bolesławiec. A.S.D, M.H., K.D., W.B., K.Ban., A.P., N.J., Z.K., K.G., T.K., AN, MK performed the analyses and contributed to the collection of data. A.S.D., K.D., M.H., W.B. graphed and interpreted the results. W.W., A.N., and K.Bar. provided medical supervision. A.S.D. and K.D. drafted the manuscript. K.D., W.W., N.J. and U.G.B. critically revised the manuscript. All authors reviewed the manuscript and approved the final version.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20202-x>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to K.D.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

5. Artykuł trzeci

Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19



Article

Assessment of Clinical Indicators Registered on Admission to the Hospital Related to Mortality Risk in Cancer Patients with COVID-19

Alina Szewczyk-Dąbrowska ^{1,2,*}, Mirosław Banasik ³, Krystyna Dąbrowska ^{2,4}, Krzysztof Kujawa ⁵, Wojciech Bombala ⁵, Agata Sebastian ⁶, Agnieszka Matera-Witkiewicz ⁷, Magdalena Krupińska ⁷, Urszula Grata-Borkowska ¹, Janusz Sokołowski ⁸, Katarzyna Kiliś-Pstrusińska ⁹, Barbara Adamik ¹⁰, Adrian Doroszko ¹¹, Krzysztof Kaliszewski ¹², Michał Pomorski ¹³, Marcin Protasiewicz ^{14,15}, Ewa A. Jankowska ^{14,15,†} and Katarzyna Madziarska ^{3,†}

- ¹ Department of Family Medicine, Wrocław Medical University, Syrokomli Street 1, 51-141 Wrocław, Poland
- ² Regional Specialist Hospital in Wrocław, Research and Development Center, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław, Poland
- ³ Clinical Department of Nephrology and Transplantation Medicine, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ⁴ Hirsfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Weigla 12, 53-114 Wrocław, Poland
- ⁵ Statistical Analysis Centre, Wrocław Medical University, K. Marcinkowski Street 2-6, 50-368 Wrocław, Poland
- ⁶ Clinical Department of Rheumatology and Internal Medicine, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ⁷ Screening of Biological Activity Assays and Collection of Biological Material Laboratory, Wrocław Medical University, Borowska Street 211a, 50-556 Wrocław, Poland
- ⁸ Clinical Department of Emergency Medicine, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ⁹ Clinical Department of Paediatric Nephrology, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹⁰ Clinical Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹¹ Clinical Department of Internal and Occupational Diseases, Hypertension and Clinical Oncology, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹² Clinical Department of General, Minimally Invasive and Endocrine Surgery, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹³ Clinical Department of Gynecology and Obstetrics, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹⁴ Institute of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- ¹⁵ Institute of Heart Diseases, University Hospital Wrocław, Borowska Street 213, 50-556 Wrocław, Poland
- * Correspondence: alina.szewczyk-dabrowska@student.umw.edu.pl; Tel.: +48-661-698-162
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Szewczyk-Dąbrowska, A.; Banasik, M.; Dąbrowska, K.; Kujawa, K.; Bombala, W.; Sebastian, A.; Matera-Witkiewicz, A.; Krupińska, M.; Grata-Borkowska, U.; Sokołowski, J.; et al. Assessment of Clinical Indicators Registered on Admission to the Hospital Related to Mortality Risk in Cancer Patients with COVID-19. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>

Academic Editor: Maurizio Gabrielli

Received: 20 December 2022

Revised: 16 January 2023

Accepted: 20 January 2023

Published: 22 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Oncology patients are a particularly vulnerable group to the severe course of COVID-19 due to, e.g., the suppression of the immune system. The study aimed to find links between parameters registered on admission to the hospital and the risk of later death in cancer patients with COVID-19. Methods: The study included patients with a reported history of malignant tumor ($n = 151$) and a control group with no history of cancer ($n = 151$) hospitalized due to COVID-19 between March 2020 and August 2021. The variables registered on admission were divided into categories for which we calculated the multivariate Cox proportional hazards models. Results: Multivariate Cox proportional hazards models were successfully obtained for the following categories: Patient data, Comorbidities, Signs recorded on admission, Medications used before hospitalization and Laboratory results recorded on admission. With the models developed for oncology patients, we identified the following variables that registered on patients' admission were linked to significantly increased risk of death. They are: male sex, presence of metastases in neoplastic disease, impaired consciousness (sommolence or confusion), wheezes/rhonchi, the levels of white blood cells and neutrophils. Conclusion: Early identification of the indicators of a poorer prognosis may serve clinicians in better tailoring surveillance or treatment among cancer patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; infectious diseases; mortality risk; cancer; prognosis

1. Introduction

The rapidly spreading SARS-CoV-2 virus has caused dramatic global difficulties, concern, and a death toll exceeding 6 million people so far [1]. In turn, cancer has been the second leading cause of death in the world for years [2]. Oncology patients are regarded as a population highly vulnerable to SARS-CoV-2 infection and the development of more severe COVID-19 symptoms, which is possibly due to the systemic immunosuppressive state caused by tumor growth and by the effects of anticancer treatment, as well as often observed poor health status in general [3,4]. Furthermore, there are several similarities between cancer and COVID-19 with respect to risk factors for severe disease, which have been elucidated by Zong et al. at the molecular level [5,6]. These include overproduction of cytokines (e.g., interleukin-6 [IL-6] and type I interferon [IFN-I]), involvement of androgen receptors and immune checkpoint signaling [5,6]. They have been shown to affect the incidence and severity of both diseases [5,6]. These reports emphasize the seriousness of COVID-19 infection in oncology patients.

Since the pandemic's beginning, attempts have been made to identify the predictors of the course of infection [7–9]. The initially published studies were designed to support medical decisions. At the same time, the first prognostic models had a high risk of bias, mostly due to the unrepresentative selection of patients from the control group [8]. Among the data available to date, risk factors for death/severe disease in patients with COVID-19 have been shown to include age, male sex, smoking, and comorbidities including a coexisting cancer diagnosis [9,10].

The number of reports on prognostic factors focusing on oncology patients with COVID-19 is increasing and important factors identified so far, besides male sex and age, are metastatic cancer, renal impairment or heart disease [11–13]. The clinical features and epidemiology of COVID-19 differ widely among different countries and during different phases of the pandemic; therefore, further extending available data is the key for full understanding of the medical problem and for reliable predictions for all oncology patients [10]. Currently, when an increase in hospitalizations due to coronavirus infection is again being observed, a retrospective analysis of the variables recorded on hospital admission in a group of oncological patients with COVID-19 may help to identify risk factors of death. In practice, it will draw clinicians' attention to specific signs and symptoms presented by a patient or indicated by laboratory diagnostics on admission, which may translate into more adequate treatment of the patient.

The aim of this study was to find links between the characteristics of cancer patients hospitalized for COVID-19, including diagnostic parameters registered on admission to the hospital, and the risk of later death in these patients. We aimed to improve the recognition of poor prognosis factors, the registration of which may be necessary for the care of this group of patients.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

The study was designed as a retrospective analysis of real-life cohorts. We analyzed medical records of patients hospitalized due to COVID-19 with a reported history of malignant tumor with or without metastases ($n = 151$). The control group consisted of 151 demographically matched people hospitalized due to COVID-19 with no history of cancer.

Data of all patients were collected between March 2020 and August 2021 and deposited in the password-protected database. The records were retrieved from the electronic medical records, which is the software operating in the University Hospital in Wrocław and in

the temporary hospital (operated from 9 March 2021 to 31 May 2021) run under the responsibility of the University Hospital.

Mortality data were obtained from electronic medical records and the Civil Registry Office (the governmental institution which registers births, marriages, and deaths in Poland) on 1 August 2021.

According to WHO recommendations, a positive nasopharyngeal swab obtained on admission determined by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or by an antigen testing was considered confirmed SARS-CoV-2 virus infection.

2.2. Ethical Statement

The study protocol was approved by the Institutional Review Board and Ethics Committee of Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (No: KB-444/2021). The routine data were collected retrospectively and anonymized. The Bioethics Committee approved the publication of anonymized data.

2.3. Statistical Methods

In order to determine the factors (variables) affecting the risk of death, all patients ($n = 302$) were divided according to their outcome (dead or alive). The possible differences were established with Chi-square or Mann–Whitney U test, as appropriate, and the effect size calculated, using Vargha and Delaney's A (K) for the Mann–Whitney test, and Odds Ratio for the Chi-square test [14]. A p -value < 0.05 was considered to determine the study-relevant variables exclusively, which were taken in further statistical analysis (Table S1).

Then, each variable registered on admission to the hospital was assigned to one of 6 categories: (i) patient data, (ii) comorbidities, (iii) signs (parameters measured/examined by a doctor) registered on admission, (iv) symptoms registered on admission, (v) medications used before hospitalization, (vi) laboratory results recorded on admission.

We analyzed the risk factors for death in both groups separately: Oncology Group: patients hospitalized for COVID-19 with cancer ($n = 151$); Non-Oncology Group: patients hospitalized for COVID-19 without cancer (control group) ($n = 151$).

For the categories patient data, comorbidities, symptoms recorded on admission, signs recorded on admission, medications used before hospitalization—the multivariate Cox proportional hazards models were calculated using the “all effects” method. For the category laboratory results recorded on admission, variables with low number of observations (< 100) were excluded and we calculated the Cox model using “the best subset collection method” as a method of selecting variables. The proportionality assumption was met for all calculated Cox models. Finally, we generated graphs of the Breslow survival function.

Additionally, in order to find significant statistical differences between the variables registered on admission between the group of cancer patients and the group of patients without cancer, we performed the Chi-square or Mann–Whitney U tests.

Statistical analyses were performed using TIBCO Software Inc. (Palo Alto, CA, USA) (2017), Statistica (data analysis software system), version 13.

3. Results

3.1. Clinical Characteristics of Oncological Patients

Up to 1 August 2021, 151 patients with documented cancer were hospitalized due to COVID-19 at the University Hospital in Wrocław.

The median age of these oncology patients was 68 (min–max: 17–95); 50.33% (76/151) were women. A hundred and ten patients (72.85%) had been diagnosed with a malignant tumor without metastases, and 41 of them (27.15%) had disseminated disease. Table 1 presents the clinical and demographic characteristics of the study groups. Table S2 contains the additional data on the clinical characteristics of oncology patients.

Table 1. Clinical and demographic characteristics on oncological and non-oncological patients hospitalized due to COVID-19. The table presents only variables included in the study (variables affecting the risk of death with $p < 0.05$ are presented in Table S1).

Variable	Patients with Cancer					Patients without Cancer					p^*
	n	Q1	Median	Q3	Average	n	Q1	Median	Q3	Average	
Patient data											
Alive (1 August 2021)	65/151	-	-	-	-	87/151	-	-	-	-	0.011
Female	76/151	-	-	-	-	76/151	-	-	-	-	1.000
Male	75/151	-	-	-	-	75/151	-	-	-	-	1.000
Age	151	61.00	69.00	78.00	67.78	151	61.00	69.00	78.00	67.78	1.000
Age \geq 60 years	121/151	66.00	73.00	80.00	73.24	121/151	66.00	73.00	80.00	73.24	1.000
Age < 60 years	30/151	40.75	48.00	55.00	45.77	30/151	40.75	48.00	55.00	45.77	1.000
Comorbidities											
Previous Myocardial Infraction	20/151	-	-	-	-	24/151	-	-	-	-	0.514
Previous Coronary Revascularization	15/151	-	-	-	-	20/151	-	-	-	-	0.369
Asthma	2/151	-	-	-	-	9/151	-	-	-	-	0.032
Chronic Kidney Disease	18/151	-	-	-	-	27/151	-	-	-	-	0.146
Hemiplegia	5/151	-	-	-	-	11/151	-	-	-	-	0.123
Signs recorded on admission											
SBP [mmHg]	120	114.50	130.00	142.30	130.40	137	120.00	130.00	145.00	132.40	0.181
Impaired consciousness	17/150	-	-	-	-	21/151	-	-	-	-	0.501
Unconscious, not intubated	3/150	-	-	-	-	3/151	-	-	-	-	0.993
Unconscious, intubated	5/150	-	-	-	-	8/151	-	-	-	-	0.402
Wheezes/Rhonchi	22/151	-	-	-	-	15/151	-	-	-	-	0.219
Medication used before hospitalization											
LMWH	18/151	-	-	-	-	10/151	-	-	-	-	0.112
Laboratory results recorded on admission											
WBC [10^3 /uL]	149	5.90	7.41	10.50	10.46	151	5.51	7.46	11.67	11.01	0.795
Lymphocytes [10^3 /uL]	102	0.56	0.83	1.27	0.95	147	0.66	0.97	1.48	1.29	0.023
Neutrophils [10^3 /uL]	103	3.98	5.98	8.90	7.55	148	3.24	5.78	9.41	6.97	0.563
HGB [g/dL]	149	10.20	11.90	13.20	11.73	151	10.90	12.80	13.90	12.45	0.003
Potassium [mmol/L]	148	3.65	4.10	4.50	4.14	151	0.05	0.11	0.36	1.37	0.480
CRP [mg/L]	149	16.49	68.70	139.36	92.31	151	14.18	41.40	116.84	80.68	0.100
PCT [ng/mL]	105	0.07	0.18	0.72	1.35	145	0.05	0.11	0.36	1.37	0.037
INR	141	1.04	1.13	1.27	1.34	146	1.03	1.16	1.29	1.28	0.647
Urea [mg/dL]	143	29.00	41.00	66.00	57.34	151	29.00	44.00	72.00	58.25	0.671
Creatinine [mg/dL]	148	0.79	0.96	1.41	1.49	151	0.77	1.02	1.46	1.47	0.619

Table 1. Cont.

Variable	n	Patients with Cancer				Patients without Cancer				p*	
		Q1	Median	Q3	Average	n	Q1	Median	Q3		Average
Laboratory results recorded on admission											
GFR [ml/min./1.73 m ²]	148	46.50	70.50	90.00	70.66	150	42.00	67.00	94.00	68.79	0.597
Bilirubin [mg/dL]	115	0.50	0.60	1.00	1.18	140	0.40	0.60	0.90	0.78	0.409
GGTP [U/L]	108	24.50	40.50	120.00	124.30	141	25.00	42.00	87.00	73.56	0.301

p*—statistical difference between the group of cancer patients and the group of patients without cancer, calculated with the Chi-square or Mann–Whitney U tests. SBP: systolic blood pressure; LMWH: Low-molecular-weight heparin (standard prophylactic dose 4000 IU); WBC: White blood cells; HGB: Hemoglobin; CRP: C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; INR: International Normalized Ratio; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; GGTP: Gamma-glutamyl Transferase.

3.2. Factors Registered on Admission to the Hospital Affecting the Risk of Death

Multivariate Cox proportional hazards models were successfully obtained for the following categories: Patient data, Comorbidities, Signs recorded on admission, Medications used before hospitalization and Laboratory results recorded on admission (Table 2). With the models developed for oncology patients, we identified the following variables registered on patients’ admission that were linked to significantly increased risk of death. They are: male sex, presence of metastases in neoplastic disease, impaired consciousness (somnia or confusion), wheezes/rhonchi, the levels of white blood cells (WBC) [10³/uL] and neutrophils [10³/uL] (Table 2).

Table 2. Multivariate Cox proportional hazards models. Significant factors marked with bold.

Variable	p	Patients with Cancer			p	Patients without Cancer		
		HR	95% CI HR Lower	95% CI HR Upper		HR	95% CI HR Lower	95% CI HR Upper
Model I—Patient data								
Age	0.0009	1.030	1.012	1.048	0.0009	1.036	1.015	1.058
Sex (F)	0.0263	0.610	0.394	0.943	0.0964	0.656	0.399	1.078
Tumor with metastases	0.0029	1.959	1.258	3.052	—	—	—	—
Model II—Comorbidities								
Previous Myocardial Infarction	0.0695	1.837	0.953	3.540	0.1616	1.677	0.813	3.461
Previous Coronary Revascularization	0.1904	1.682	0.772	3.664	0.9889	1.006	0.441	2.295
Asthma	0.7491	1.381	0.191	9.973	0.1153	0.202	0.028	1.478
Chronic Kidney Disease	0.4798	1.253	0.670	2.342	0.0206	1.960	1.109	3.464
Hemiplegia	0.3806	1.584	0.566	4.429	0.0763	1.983	0.930	4.226
Model III—Signs recorded on admission								
SBP	0.1014	0.992	0.982	1.002	0.3969	0.994	0.979	1.009
Impaired consciousness (somnia or confusion)	<0.0001	3.739	1.997	7.002	0.7572	1.127	0.527	2.412
Unconscious, not intubated	0.1923	2.598	0.619	10.911	0.1128	3.749	0.732	19.195
Unconscious, intubated	0.3696	1.709	0.530	5.508	0.0086	3.261	1.350	7.876
Wheezes/Rhonchi	0.0136	2.084	1.163	3.732	0.7087	1.172	0.510	2.694

Table 2. Cont.

Variable	<i>p</i>	Patients with Cancer			<i>p</i>	Patients without Cancer		
		HR	95% CI HR Lower	95% CI HR Upper		HR	95% CI HR Lower	95% CI HR Upper
Model IV—Medications used before admission								
LMWH	0.0523	1.768	0.994	3.144	0.3115	1.544	0.666	3.583
Model V—Laboratory results recorded on admission								
WBC [10 ³ /uL]	0.0179	0.833	0.716	0.969	0.1544	1.060	0.978	1.149
Lymphocytes [10 ³ /uL]	0.7275	1.148	0.529	2.491	0.2290	0.747	0.465	1.201
Neutrophils [10 ³ /uL]	0.0058	1.263	1.070	1.491	0.4346	0.960	0.867	1.063
HGB [g/dL]	0.7917	0.977	0.821	1.163	0.4266	0.950	0.837	1.078
Potassium [mmol/L]	0.2420	1.517	0.755	3.052	0.2254	1.345	0.833	2.172
CRP [mg/L]	0.0872	1.004	0.999	1.009	0.9194	1.000	0.996	1.004
PCT [ng/mL]	0.3510	1.049	0.948	1.162	0.0749	1.036	0.996	1.077
INR	0.9575	1.022	0.465	2.245	0.9108	0.978	0.663	1.442
Urea [mg/dL]	0.1288	1.008	0.998	1.019	0.5545	1.003	0.994	1.012
Creatinine [mg/dL]	0.1504	0.734	0.482	1.119	0.6836	1.070	0.773	1.481
GFR	0.7924	0.998	0.985	1.012	0.6550	0.997	0.985	1.010
Bilirubin [mg/dL]	0.1158	1.413	0.918	2.174	0.3690	1.283	0.745	2.208
GGTP [U/L]	0.4975	0.999	0.995	1.002	0.3276	1.002	0.998	1.005

SBP: systolic blood pressure; LMWH: Low-molecular-weight heparin (standard prophylactic dose 4000 IU); WBC: White blood cells; HGB: Haemoglobin; CRP: C-reactive protein; PCT: Procalcitonin; INR: International Normalized Ratio; eGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate; GGTP: Gamma-glutamyl Transferase; CI: Confidence Interval. The *p* value was calculated in Cox models and is used to reject the null hypothesis that HR = 1.

We also generated Breslow survival function graphs for the models (Figures 1–3 and Figure S1A–G). Survival curves for non-cancer patients are shorter as no deaths have been recorded beyond the last marked data point. Figures 1–3 show the variables that are the strongest predictors in our study: sex and the presence of metastases; wheezes/rhonchi; and impaired consciousness (somnolence or confusion) recorded on admission to the hospital.

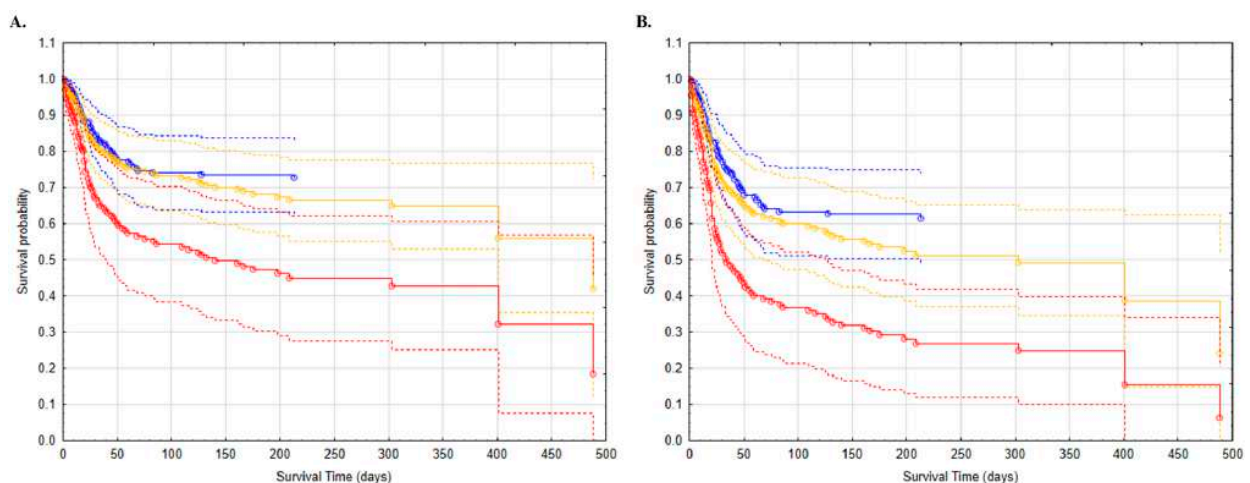


Figure 1. Survival analysis of patients with COVID-19: without cancer (blue); with cancer but without metastases (yellow); with cancer with metastases (red). (A) women; (B) men.

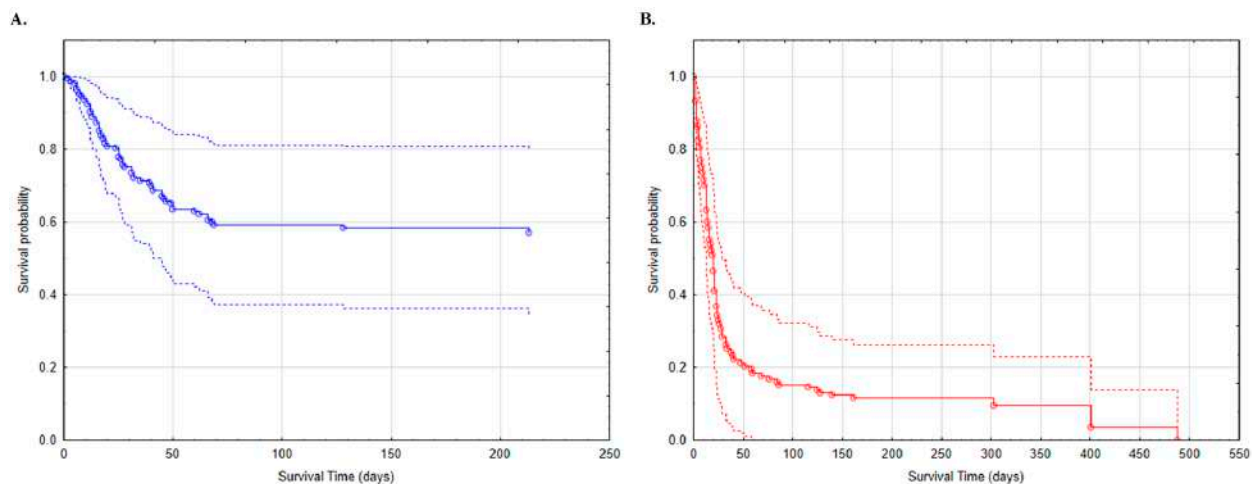


Figure 2. Survival analysis of patients with COVID-19 and impaired consciousness (somnolent/confusion) on admission to the hospital: (A) patients without cancer (blue); (B) patients with cancer (red).

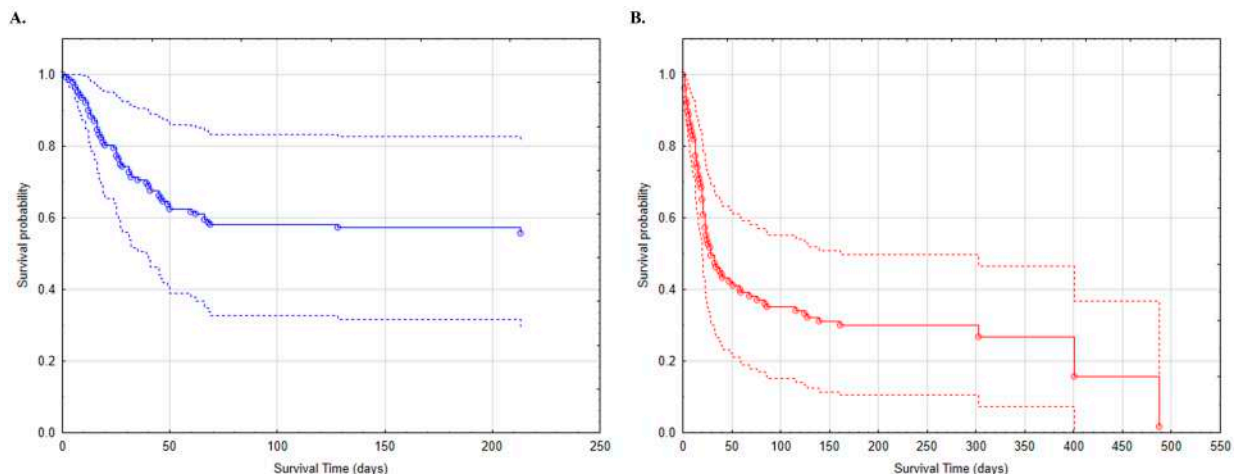


Figure 3. Survival analysis of patients with COVID-19 and wheezes/rhonchi on admission to the hospital: (A) patients without cancer (blue); (B) patients with cancer (red).

4. Discussion

The World Health Organization has not announced the end of the pandemic so far, and there is more information about the growing number of COVID-19 infections in Europe (October 2022). The clinical picture of COVID-19 remains heterogeneous, and it is not entirely clear why some patients have a mild course of the disease and others are affected by a severe one [10]. Previous publications have shown that patients with malignant tumors are particularly vulnerable to severe disease, as evidenced by the activities of global societies of oncology updating their guidelines on an ongoing basis [15,16].

Cancer has already been described as an independent predictor of death in SARS-CoV-2 infected patients [10]. In a case–control study from an Italian group, the mortality of oncology patients with COVID-19 was significantly higher than those without neoplasm disease [10,17]. In our study, the Breslow plots for the variables assessed in our models indicate in most cases that oncology patients with COVID-19 have a lower chance of survival (Figures 1–3 and Figure S1A–G). In addition, the presence of a metastatic solid tumor is a variable that significantly influences the risk of death (HR = 1.95), which means that the occurrence of metastases increases the risk of death by 95% compared to non-metastatic patients (Table 2). It should be noted that we did not analyze the direct cause of deaths, which in both groups could be the result of a diagnosed infection or

comorbidities. However, previous reports show that patients with neoplasm, apart from being more susceptible to SARS-CoV-2 infections, are at an increased risk of more severe sequelae [13,18]. Furthermore, cancer itself is a heterogeneous disease, where, besides the treatment type, primary tumor subtype, age, sex and stage also play a role [19].

We observed that the male sex was a variable that increased the odds of death in the cancer group (HR = 0.61) (Table 2). This observation is consistent with scientific evidence showing male gender as a factor of death risk both in the general and in the oncologic populations with COVID-19 [9,10,13]. Our study demonstrates that being a woman reduces the risk of death by almost 40% in patients with neoplasm and coronavirus disease (Figure 1). The differences between males and females are observed not only in susceptibility to disease, but also in resilience to stress conditions and overall life expectancy [20]. Gender-related differences in the immune system, sex hormone environment and other unknown causes may be contributing factors to the high mortality rate of males under stressful conditions, including COVID-19 [20].

Other variables mentioned as factors of poor prognosis both among oncology patients and in general are age and comorbidities [11,21]. In our study, we successfully obtained the multivariate Cox proportional hazards model for comorbidities, but no disease was a variable that affected the risk of death in patients with both COVID-19 and cancer. In turn, age significantly influences the risk of death in our two investigated groups, therefore we do not present this variable as a cause of death in cancer patients; it represents a risk factor for patients with COVID-19 both with and without cancer. One of the more thorough systemic reviews conducted by Zhang et al. (2021) also indicates that sex (male) and age (elderly) appear to be risk factors associated with poorer prognostics in oncology patients [22]. In contrast to the oncology group, chronic kidney disease and intubation in the control group were found to be the indicators of poor prognosis.

Wheezes and rhonchi are signs of auscultation that may indicate inflammatory lesions in the lungs and are one of the criteria for the diagnosis of bronchitis or pneumonia [23,24]. The occurrence of the above symptoms in patients with COVID-19 infection may indicate severe respiratory disease [25]. We calculated that the presence of such symptoms on admission doubles the risk of death in our cancer patients, and the generated curve shows a lower survival chance in this COVID-19 patient group (Figure 3). The literature confirms that severe pneumonia is frequent in cancer patients with COVID-19 and leads to high mortality [26]. Although rales are considered the most common symptom at chest auscultation in COVID-19 patients [27] and were identified in 26 oncology patients (Table S2), they were not a variable affecting the risk of death ($p = 0.709$). Lung tumors are considered a risk factor for developing this condition [26]. A recent updated study of survival in patients with COVID-19 disease and lung cancer, which included more than 21,000 patients, found that lung cancer modifies COVID-19 prognosis in terms of disease progression and mortality [28]. However, among our patients, there were only 12 participants with primary lung cancer (Table S2) and we did not identify those who presented lung metastases, because the purpose of our study was to examine patients with any malignant tumors.

Impaired consciousness ranging from somnolence to confusion, delirium, stupor and coma has also been reported in patients with COVID-19 [29]. Moreover, there are reports that patients with more severe infections present symptoms such as impaired consciousness, and the study by Mao et al. (2020) suggests that clinicians, when seeing patients with neurologic manifestations, should suspect severe acute respiratory syndrome coronavirus infection to avoid delayed diagnosis [30]. According to our results, the occurrence of such symptoms significantly increases the risk of death in oncology patients (HR = 3.74) compared to the non-tumor group (Table 2, Figure 2). The remaining variables assessing consciousness are included in the Cox model, but do not represent risk factors of death in oncology patients (Table 2).

The analyses we performed showed an increased mortality risk in patients with elevated neutrophil count on admission. Oncological patients usually develop neutropenia during treatment with chemotherapy or as a result of comorbidities [31], but the release of

neutrophil chemoattractant elements and the resulting neutrophil recruitment is a global host response to viral infection [32]. The analyses conducted so far have shown that COVID-19 patients present an increasing number of neutrophils during the severe phase [32]. Moreover, neutrophils as the marker of acute inflammation are associated with poor outcomes [33].

Both cancer and COVID-19 are related to increased risk of venous thromboembolic events, and D-dimer is considered a marker for early warning of disease severity and increased risk of death in patients with coronavirus infection [5,34]. In our study, D-dimer and the prothrombin index were variables affecting the risk of death ($p = 0.0001$ and $p = 0.0420$, respectively), but due to the number of observations they were not included in our model and, therefore, were not considered as factors of poor prognosis.

There are scientific reports on steroid therapy in patients with cancer and COVID-19 that indicate that continuing dexamethasone treatment after COVID-19 diagnosis may increase survival and improve prognosis in COVID-19, as opposed to discontinuing treatment after COVID-19 infection [35]. Among our oncology patients, only eight took oral steroids before hospitalization, seven of them continued treatment during hospitalization, and four died. Oral steroid use before hospitalization was not a variable affecting the risk of death in our patients ($p > 0.05$).

Importantly, this work was conducted as a registry of all cases hospitalized due to COVID-19 in the University Hospital in Wrocław and in its branch (one of the most important temporary hospitals in Lower Silesia). Furthermore, multivariate Cox proportional hazards models developed herein showed results that were consistent with previous observations. The study, however, has a number of limitations that should be mentioned.

Firstly, we had no data available on cancer treatment, so there is a lack of analysis of treatment steps and disease activity; we also did not analyze the risk according to the type of cancer and the site of metastasis. Admittedly, Monnari et al. (2021) indicated that cancer patients, especially those with active cancer, have a higher risk of severe COVID-19 development; however, the research of Dai et al. (2020) shows that COVID-19 patients with both active treatment and just cancer history have a higher risk of developing severe events than non-cancer COVID-19 patients. They concluded that a malignant tumor had a lifetime effect on patients, and that cancer survivors need routine observation after primary treatment [12]. Furthermore, the analysis by Zhang et al. (2021) showed some interesting results. Primarily, there was no statistically significant difference in the increased risk of severe events in patients with lung cancer compared with other solid tumors [22]. Moreover, cancer patients receiving chemotherapy or other anticancer therapies did not show an increased risk of severe events with COVID-19 compared to patients not receiving active treatment [22]. Additionally, considering only patients with active cancer, the analysis showed that treatment (including chemotherapy, immunotherapy, targeted therapy, radiotherapy or surgery) was not associated with an increased risk of worse prognosis [22].

Secondly, the size of the study group and the number of data recorded on admission limited the possibility of analyzing the variables. This is due to the study's retrospective design and the fact that most hospitalizations occurred during the second and third waves of the pandemic, where data input to the electronic system had a lower priority than patient survival. During these waves, a huge overload of the health care system occurred and patients were hospitalized in different wards not only with an internal medicine profile, including a temporary hospital, which became an important part of the strategy to fight the pandemic. A total of 270 doctors, 155 nurses, 100 doctors-in-training and many other medical workers who worked in various departments of the University Clinical Hospital on a daily basis were recruited to work there, and the involvement of physicians of various specialties provided comprehensive care to patients whose multiple diseases and clinical conditions required the cooperation of a multi-specialist team of medical professionals. In our facility, the approach to each patient was individualized, and only laboratory tests necessary to start the therapeutic process were ordered on admission.

In this research, as in other papers on similar topics, original analyses were performed, taking into account local specificity, a different set of predictors, and especially concomitant disease. For example, the study by Tiutan et al. (2022) showed that procalcitonin is a prognostic factor in cancer patients with COVID-19; however, this study did not take into account the survival time, and the observation time (death during or within 30 days of hospitalization) was also different [36]. Another interesting paper by Torres-Ruiz et al. (2021) also varied from our study, because each patient had the same set of lab tests performed on admission, blood samples were stored which improved the data availability, and the Cox model was used to predict both progression in COVID-19 and death, while we focused on death only [37].

In spite of these limitations, the results obtained in this study may provide valuable guidance on the course of hospitalization of cancer patients with COVID-19. We believe that the insights in this study will help to better understand the effects of SARS-CoV-2 infection in cancer patients.

5. Conclusions

In the face of the another observed increase in hospitalizations due to COVID-19 infection, early identification of diagnostic factors linked to poor prognosis may help clinicians in better tailoring surveillance or treatment among oncology patients with COVID-19. This study specifically revealed that these factors are: male sex, tumor metastasis, wheezes/rhonchi, and impaired consciousness (somnia/confusion), as well as low white blood cell count and high neutrophils count registered on admission. Our results may help develop prognostic models or be used to compare the results of other studies, which will translate into improved treatment management, better prognosis and better care in this group of patients.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm12030878/s1>, Table S1: The variables affecting the risk of death in patients hospitalized due to COVID-19; Table S2: Epidemiological and clinical characteristic of oncological patients hospitalized due to COVID-19; Figure S1: (A) Survival analysis of patients with COVID-19 and for choice values of laboratory results recorded on the admission to the hospital. (B) Survival analysis of patients with COVID-19 and previous myocardial infarction. (C) Survival analysis of patients with COVID-19 and previous coronary revascularization. (D) Survival analysis of patients with COVID-19 and asthma. (E) Survival analysis of patients with COVID-19 and Chronic Kidney Disease. (F) Survival analysis of patients with COVID-19 and hemiplegia. (G) Survival analysis of patients with COVID-19 and Low-molecular-weight heparin (LMWH) used before hospitalization.

Author Contributions: Conceptualization: A.S.-D., W.B., M.B., K.K. (Krzysztof Kujawa), E.A.J. and K.M.; Formal analysis: A.S.-D. and W.B.; Investigation: A.S.-D., W.B., K.D., A.S., A.M.-W., U.G.-B., M.K., J.S., K.K.-P., B.A., A.D., K.K. (Krzysztof Kaliszewski), M.P. (Marcin Protasiewicz), M.P. (Michał Pomorski), E.A.J. and K.M.; Methodology: A.S.-D., M.B., W.B., K.D., E.A.J. and K.M.; Supervision: K.M. and E.A.J.; Validation: A.S.-D., E.A.J. and K.M.; Writing—original draft: A.S.-D.; Writing—revised draft: A.S.-D., K.K. (Krzysztof Kujawa), W.B. and K.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the Bioethics Committee of Wrocław Medical University, Wrocław, Poland (Signature number: KB-444/2021).

Informed Consent Statement: The data were collected retrospectively and anonymized. The Bioethics Committee approved the publication of anonymized data.

Data Availability Statement: The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors are grateful to all the staff and the patients at the study center who contributed to this work. There are also thanks due to Jakub Dąbrowski for statistical analyses and tables editing.

Conflicts of Interest: The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

References

- World Health Organization Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int/> (accessed on 14 August 2022).
- World Health Organization Cancer. Available online: <https://www.who.int/health-topics/cancer> (accessed on 14 August 2022).
- Liu, C.; Zhao, Y.; Okwan-Duodu, D.; Basho, R.; Cui, X. COVID-19 in Cancer Patients: Risk, Clinical Features, and Management. *Cancer Biol. Med.* **2020**, *17*, 519. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kuderer, N.M.; Choueiri, T.K.; Shah, D.P.; Shyr, Y.; Rubinstein, S.M.; Rivera, D.R.; Shete, S.; Hsu, C.Y.; Desai, A.; de Lima Lopes, G.; et al. Clinical Impact of COVID-19 on Patients with Cancer (CCC19): A Cohort Study. *Lancet* **2020**, *395*, 1907–1918. [[CrossRef](#)]
- Seneviratne, S.L.; Wijerathne, W.; Yasawardene, P.; Somawardana, B. COVID-19 in Cancer Patients. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **2022**, *116*, 767–797. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Zong, Z.; Wei, Y.; Ren, J.; Zhang, L.; Zhou, F. The Intersection of COVID-19 and Cancer: Signaling Pathways and Treatment Implications. *Mol. Cancer* **2021**, *20*, 76. [[CrossRef](#)]
- Mani, V.R.; Kalabin, A.; Valdivieso, S.C.; Murray-Ramcharan, M.; Donaldson, B. New York Inner City Hospital COVID-19 Experience and Current Data: Retrospective Analysis at the Epicenter of the American Coronavirus Outbreak. *J. Med. Internet Res.* **2020**, *22*, e20548. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Wynants, L.; van Calster, B.; Collins, G.S.; Riley, R.D.; Heinze, G.; Schuit, E.; Bonten, M.M.J.; Damen, J.A.A.; Debray, T.P.A.; de Vos, M.; et al. Prediction Models for Diagnosis and Prognosis of Covid-19: Systematic Review and Critical Appraisal. *BMJ* **2020**, *369*, m1328. [[CrossRef](#)]
- Izcovich, A.; Ragusa, M.A.; Tortosa, F.; Marzio, M.A.L.; Agnoletti, C.; Bengolea, A.; Ceirano, A.; Espinosa, F.; Saavedra, E.; Sanguine, V.; et al. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0241955. [[CrossRef](#)]
- Bellan, M.; Patti, G.; Hayden, E.; Azzolina, D.; Pirisi, M.; Acquaviva, A.; Aimaretti, G.; Aluffi Valletti, P.; Angilletta, R.; Arioli, R.; et al. Fatality Rate and Predictors of Mortality in an Italian Cohort of Hospitalized COVID-19 Patients. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 20731. [[CrossRef](#)]
- Pérez-Segura, P.; Paz-Cabezas, M.; Núñez-Gil, I.J.; Arroyo-Espiguero, R.; Maroun Eid, C.; Romero, R.; Fernández Rozas, I.; Uribarri, A.; Becerra-Muñoz, V.M.; García Aguado, M.; et al. Prognostic Factors at Admission on Patients with Cancer and COVID-19: Analysis of HOPE Registry Data. *Med. Clin.* **2021**, *157*, 318–324. [[CrossRef](#)]
- Dai, M.; Liu, D.; Liu, M.; Zhou, F.; Li, G.; Chen, Z.; Zhang, Z.; You, H.; Wu, M.; Zheng, Q.; et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* **2020**, *10*, 783–791. [[CrossRef](#)]
- Ruiz-García, E.; Peña-Nieves, A.; Alegria-Baños, J.; Cornejo-Juarez, P.; Meneses-García, A.; Rivera, S.R.; Sánchez, J.J.; Gerson-Cwilich, R.; Gerson, D.S.; Franco, H.M.; et al. Prognostic Factors in Cancer Patients Infected with SARS-CoV-2: A Latin American Country Results. *Adv. Chronic Dis.* **2021**, *12*, 20406223211047755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vargha, A.; Delaney, H.D. A Critique and Improvement of the CL Common Language Effect Size Statistics of McGraw and Wong. *J. Educ. Behav. Stat.* **2000**, *25*, 101–132. [[CrossRef](#)]
- Tian, Y.; Qiu, X.; Wang, C.; Zhao, J.; Jiang, X.; Niu, W.; Huang, J.; Zhang, F. Cancer Associates with Risk and Severe Events of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Cancer* **2021**, *148*, 363–374. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Aapro, M.; Lyman, G.H.; Bokemeyer, C.; Rapoport, B.L.; Mathieson, N.; Koptelova, N.; Cornes, P.; Anderson, R.; Gascón, P.; Kuderer, N.M. Supportive Care in Patients with Cancer during the COVID-19 Pandemic. *ESMO Open* **2021**, *6*, 100038. [[CrossRef](#)]
- Stroppa, E.M.; Toscani, I.; Citterio, C.; Anselmi, E.; Zaffignani, E.; Codeluppi, M.; Cavanna, L. Coronavirus Disease-2019 in Cancer Patients. A Report of the First 25 Cancer Patients in a Western Country (Italy). *Future Oncol.* **2020**, *16*, 1425–1432. [[CrossRef](#)]
- Bernabe-Ramirez, C.; Velazquez, A.I.; Olazagasti, C.; Bergerot, C.D.; Bergerot, P.G.; Soto-Perez-de-Celis, E.; Duma, N. The HOLA COVID-19 Study: An International Effort to Determine How COVID-19 Has Impacted Oncology Practices in Latin America. *Cancer Cell* **2020**, *38*, 605–608. [[CrossRef](#)]
- Curigliano, G. Cancer Patients and Risk of Mortality for COVID-19. *Cancer Cell* **2020**, *38*, 161–163. [[CrossRef](#)]
- Pradhan, A.; Olsson, P.E. Sex Differences in Severity and Mortality from COVID-19: Are Males More Vulnerable? *Biol. Sex Differ.* **2020**, *11*, 53. [[CrossRef](#)]
- Pollard, C.A.; Morran, M.P.; Nestor-Kalinoski, A.L. The Covid-19 Pandemic: A Global Health Crisis. *Physiol. Genom.* **2020**, *52*, 549–557. [[CrossRef](#)]
- Zhang, H.; Han, H.; He, T.; Labbe, K.E.; Hernandez, A.V.; Chen, H.; Velcheti, V.; Stebbing, J.; Wong, K.K. Clinical Characteristics and Outcomes of COVID-19-Infected Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* **2021**, *113*, 371–380. [[CrossRef](#)]
- Singh, A.; Avula, A.; Zahn, E. Acute Bronchitis. [Updated 2022 Aug 15]. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448067/> (accessed on 22 August 2022). [[PubMed](#)]

24. Wipf, J.E.; Lipsky, B.A.; Hirschmann, J.V.; Boyko, E.J.; Takasugi, J.; Peugeot, R.L.; Davis, C.L. Diagnosing Pneumonia by Physical Examination: Relevant or Relic? *Arch. Intern. Med.* **1999**, *159*, 1082–1087. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Ashraf, U.M.; Abokor, A.A.; Edwards, J.M.; Waigi, E.W.; Royfman, R.S.; Hasan, S.A.M.; Smedlund, K.B.; Hardy, A.M.G.; Chakravarti, R.; Koch, L.G. Sars-Cov-2, Ace2 Expression, and Systemic Organ Invasion. *Physiol. Genom.* **2021**, *53*, 51–60. [[CrossRef](#)]
26. Peinado, P.; Sanz Garcia, E.; Moreno, I.; Dorta, M.; Alvarez, B.; Alvarez Gallego, R.; Madurga, R.; Ugidos, L.; Rodriguez Pascual, J.; Muñoz, C.; et al. 1760P COVID-19 Severe Pneumonia in Cancer Patients: Impact and Predictive Factors. *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, S1024. [[CrossRef](#)]
27. Wang, B.; Liu, Y.; Wang, Y.; Yin, W.; Liu, T.; Liu, D.; Li, D.; Feng, M.; Zhang, Y.; Liang, Z.; et al. Characteristics of Pulmonary Auscultation in Patients with 2019 Novel Coronavirus in China. *Respiration* **2020**, *99*, 755–763. [[CrossRef](#)]
28. Oldani, S.; Petrelli, F.; Dognini, G.; Borgonovo, K.; Parati, M.C.; Ghilardi, M.; Dottorini, L.; Cabiddu, M.; Luciani, A. COVID-19 and Lung Cancer Survival: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* **2022**, *14*, 5706. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Zambrelli, E.; Canevini, M.; Gambini, O.; D’Agostino, A. Delirium and Sleep Disturbances in COVID-19: A Possible Role for Melatonin in Hospitalized Patients? *Sleep Med.* **2020**, *70*, 111. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Mao, L.; Jin, H.; Wang, M.; Hu, Y.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* **2020**, *77*, 683–690. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Lustberg, M.B. Management of Neutropenia in Cancer Patients. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* **2012**, *10*, 825.
32. Borges, L.; Pithon-Curi, T.C.; Curi, R.; Hatanaka, E. COVID-19 and Neutrophils: The Relationship between Hyperinflammation and Neutrophil Extracellular Traps. *Mediat. Inflamm.* **2020**, *2020*, 8829674. [[CrossRef](#)]
33. Huang, I.; Pranata, R.; Lim, M.A.; Oehadian, A.; Alisjahbana, B. C-Reactive Protein, Procalcitonin, D-Dimer, and Ferritin in Severe Coronavirus Disease-2019: A Meta-Analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2020**, *14*, 1753466620937175. [[CrossRef](#)]
34. Korkusuz, R.; Karandere, F.; Senoglu, S.; Kocoglu, H.; Yasar, K.K. The Prognostic Role of D-Dimer in Hospitalized COVID-19 Patients. *Bratisl. Med. J.* **2021**, *122*, 811–815. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Souan, L.; Al-Khairy, Z.; Al-Binni, M.A.; Battah, A.; Sughayer, M.A. The Effect of Dexamethasone Treatment on COVID-19 Prognosis in Cancer Patients. *Vaccines* **2022**, *10*, 1798. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Tiutan, T.; Wallins, J.S.; Brown, S.; Gonen, M.; Korenstein, D. Prognostic Value of Procalcitonin in Cancer Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2022**, *61*, 339–348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Torres-Ruiz, J.; Pérez-Fragoso, A.; Maravillas-Montero, J.L.; Llorente, L.; Mejia-Domínguez, N.R.; Páez-Franco, J.C.; Romero-Ramírez, S.; Sosa-Hernández, V.A.; Cervantes-Díaz, R.; Absalón-Aguilar, A.; et al. Redefining COVID-19 Severity and Prognosis: The Role of Clinical and Immunobiotypes. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 689966. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

6. Streszczenie w języku polskim

Zidentyfikowany pod koniec 2019 roku wirus SARS-CoV-2 spowodował globalną epidemię paraliżując systemy opieki zdrowotnej oraz systemy gospodarcze na całym świecie. Mimo podjęcia wszelkich prób ograniczania rozprzestrzeniania się patogenu Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) nadal nie ogłosiła końca pandemii, a ogromna liczba zakażeń i zgonów świadczy o jej szczególnie dramatycznym przebiegu. Wobec dużej dynamiki rozprzestrzeniania się wirusa oraz pojawiających się kolejnych mutacji patogenu, wszystkie badania czynników wpływających na poziom przeciwciał rozpoznających SARS-CoV-2, ich wpływ na przebieg choroby oraz analizy kinetyki odpowiedzi układu odpornościowego dostarczają ważnych informacji dla zrozumienia patogenezy choroby COVID-19 i są niezbędne dla prowadzenia czynnej walki z rozprzestrzenianiem wirusa SARS-CoV-2.

Pierwsza praca spośród cyklu prezentuje wyniki badania kontynuacyjne do populacyjnego badania przesiewowego w kierunku przeciwciał swoistych wobec SARS-CoV-2 u obywateli Polski u których nigdy nie zdiagnozowano choroby COVID-19 ani którzy nigdy nie byli zaszczepieni przeciwko SARS-CoV-2. W tym badaniu oceniono przeciwciała IgG specyficzne dla wirusowego białka nukleokapsydu (NCP) i domeny wiążącej receptor w białku kolca (RBD) 7 miesięcy po pierwszym badaniu przesiewowym starając się zrozumieć, jak zmieniają się poziomy przeciwciał w czasie u pacjentów dotkniętych bezobjawowym lub łagodnym przebiegiem zakażenia (niehospitalizowanych). Uwzględniono dodatkowy czynnik immunologiczny jakim są szczepienia. W pracy zaprezentowano również obserwację kinetyki tych samych typów przeciwciał u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Analizy objęły również badanie otyłości i jej wpływu na przebieg choroby.

Druga publikacja analizuje szeroki zakres przeciwciał IgG i IgM specyficznych względem patogenu *Borrelia* (celujących w 19 antygenów pochodzących z *Borrelia spp.*) u pacjentów reprezentujących trzy różne typy historii klinicznej: ciężki COVID-19 (pacjenci hospitalizowani z koniecznością wspomagania funkcji oddechowych), bezobjawowy do łagodnego COVID-19 (osoby leczone w domu lub nieświadome zakażenia) oraz osoby niezakażone wirusem SARS-CoV-2, celem zidentyfikowania potencjalnego związku między wcześniejszą ekspozycją na *Borrelia spp.* oraz ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby COVID-19.

Trzeci artykuł wchodzący w skład cyklu prezentuje powiązania między charakterystyką pacjentów onkologicznych hospitalizowanych z powodu COVID-19, w tym parametrami

diagnostycznymi zarejestrowanymi przy przyjęciu do szpitala, a ryzykiem późniejszego zgonu. Celem pracy było znalezienie czynników złego rokowania, których identyfikacja może pomóc klinicydom w lepszym dopasowaniu leczenia wśród pacjentów onkologicznych z COVID-19.

Powyższe badania wykazały, że poziom specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko SARS-CoV-2, które rozwinęły się po infekcji uległ zmniejszeniu i nie może być uznany za chroniący przed zakażeniem 7 miesięcy później oraz że głównym czynnikiem zapewniającym dobry poziom odporności populacji na COVID-19 są szczepienia. Ponadto, mogą istnieć powiązania między wcześniejszą ekspozycją na krętka z rodzaju *Borrelia* a późniejszym przebiegiem choroby COVID-19, a badania przesiewowe w kierunku przeciwciał skierowanych przeciwko *Borrelia* mogą przyczynić się do oceny szans na hospitalizację pacjentów zakażonych SARS-CoV-2. Ostatnie badanie wykazało, że czynnikami złego rokowania zarejestrowanymi w momencie przyjęcia do szpitala w grupie pacjentów onkologicznych hospitalizowanych z powodu COVID-19 są: płeć męska, przerzuty w chorobie nowotworowej, świsty/rzężenia drobnobańkowe, zaburzenia świadomości (senność/splątanie), a także mała liczba białych krwinek i wysoka liczba neutrofilii zarejestrowanych przy przyjęciu. Wczesna identyfikacja parametrów związanych ze złym rokowaniem może pomóc klinicydom w lepszej opiece nad hospitalizowanymi pacjentami.

7. Streszczenie w języku angielskim

Identified at the end of 2019, the SARS-CoV-2 virus has caused a global epidemic, paralyzing healthcare and economic systems around the world. Despite all attempts to contain the spread of the pathogen, the World Health Organization (WHO) has still not declared the end of the pandemic, and the huge number of infections and deaths testifies to its particularly dramatic course. In view of the high dynamics of the spread of the virus and the emerging mutations of the pathogen, all studies of the factors influencing the levels of antibodies recognizing SARS-CoV-2, their impact on the course of the disease and analyses of the kinetics of the immune system response provide important information for understanding the pathogenesis of COVID-19 disease and are necessary for the active fight the spread of SARS-CoV-2 virus.

The first paper in the series presents the results of a follow-up study to the population screening for SARS-CoV-2-specific antibodies in Polish citizens who have never been diagnosed with COVID-19 or who have never been vaccinated against SARS-CoV-2. This study evaluated IgG antibodies specific to the viral nucleocapsid protein (NCP) and spike protein receptor binding domain (RBD) 7 months after the initial screening, seeking to understand how antibody levels change over time in asymptomatic or mildly infected patients (non-hospitalized). An additional immunological factor, which is vaccination, has been taken into account. The paper also presents the observation of the kinetics of the same types of antibodies in patients hospitalized due to COVID-19. The analyzes also included the study of obesity and its impact on the course of the disease.

The second publication analyzes a broad range of *Borrelia* pathogen-specific IgG and IgM antibodies (targeting 19 antigens derived from *Borrelia spp.*) in patients with three different types of clinical history: severe COVID-19 (patients hospitalized with respiratory support), asymptomatic to mild COVID-19 (individuals treated at home or unaware of infection) and SARS-CoV-2 uninfected individuals to identify a potential link between previous exposure to *Borrelia spp.* and the risk of severe COVID-19 disease.

The third article in the series presents the links between the characteristics of oncology patients hospitalized due to COVID-19, including diagnostic parameters recorded on hospital admission, and the risk of later death. The aim of the study was to find factors of poor prognosis, the identification of which may help clinicians to better match treatment among oncology patients with COVID-19.

The above studies showed that the level of specific antibodies targeted against SARS-CoV-2 that developed after infection decreased and cannot be considered as protective against infection 7 months later and that the main factor ensuring a good level of immunity of the population to COVID-19 is vaccination. In addition, there may be associations between previous exposure to the *Borrelia spp.* and the later course of COVID-19 disease, and screening for antibodies targeted against *Borrelia* may contribute to the assessment of the chances of hospitalization of patients infected with SARS-CoV-2. A recent study showed that the factors of poor prognosis registered at the time of admission to the hospital in a group of oncology patients hospitalized due to COVID-19 are: male gender, metastases in cancer, wheezing/crackles, impaired consciousness (drowsiness/confusion), as well as low white blood cell count and high neutrophil count recorded on admission. Early identification of parameters associated with poor prognosis may help clinicians better care for hospitalized patients.

8. Opinia Komisji Bioetycznej

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ
przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy
51-124 Wrocław ul. Kamińskiego 73A tel. (071) 32 70 196

KB/02/2020


Działając na podstawie art. 29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza (Dz. U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 wraz ze zm.), Zarządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1990 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i funkcjonowania oraz trybu działania Komisji Bioetycznych (Dz. U. Nr 47 poz. 480) oraz zgodnie z zasadami zawartymi w GCP (Good Clinical Practice) oraz w Deklaracji Helsińskiej Komisja Bioetyczna przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodka Badawczo-Rozwojowym w dniu **05.05.2020 r.** przeanalizowała wniosek złożony przez **prof. Wojciecha Witkiewicza i dr hab. Krystynę Dąbrowską** w sprawie badania pt.: **„Identyfikacja obecności i specyficzności przeciwciał rozpoznających mikroorganizmy niepatogenne i patogenne dla człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem przeciwciał specyficznych do SARS-CoV-2 w próbach krwi pochodzących od osób podejrzanych o zakażenie lub osób chorych na COVID-19”**.

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i uzyskaniu odpowiedzi na pytania oraz w wyniku tajnego głosowania, Komisja Bioetyczna podjęła uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku.

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres 20 lat od chwili zakończenia badania.

Od niniejszej uchwały można się odwołać do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym we Wrocławiu Ośrodka Badawczo-Rozwojowym w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej opinii.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej


Prof. dr hab. Zbigniew Hruba

Otrzymują:

1. Wnioskodawca projektu
2. Kierownik jednostki organizacyjnej, w której projekt będzie realizowany.

OPINIA KOMISJI BIOETYCZNEJ Nr KB – 444/2021

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu, powołana zarządzeniem Rektora Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu nr 278/XVI R/2020 z dnia 21 grudnia 2020 r. oraz działająca w trybie przewidzianym rozporządzeniem Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. (Dz.U. nr 47, poz. 480) na podstawie ustawy o zawodzie lekarza z dnia 5 grudnia 1996 r. (Dz.U. nr 514 z 2020 r.) w składzie:

dr Joanna Birecka (psychiatria)
dr Beata Freier (onkologia)
dr hab. Tomasz Fuchs (ginekologia, położnictwo)
prof. dr hab. Dariusz Janczak (chirurgia naczyniowa, transplantologia)
dr hab. Krzysztof Kaliszewski (chirurgia endokrynologiczna)
dr prawa Andrzej Malicki (prawo)
dr hab. Marcin Mączyński (farmacja)
Urszula Olechowska (pielęgniarstwo)
prof. dr hab. Leszek Szenborn (pediatria, choroby zakaźne)
prof. dr hab. Andrzej Szuba (choroby wewnętrzne, angiologia)
ks. prof. Andrzej Tomko (duchowny)
prof. dr hab. Mieszko Więckiewicz (stomatologia)
dr hab. Andrzej Wojnar, prof. nadzw. (histopatologia, dermatologia) przedstawiciel
Dolnośląskiej Izby Lekarskiej)
dr hab. Jacek Zieliński (filozofia)

pod przewodnictwem
prof. dr hab. Jerzego Rudnickiego (chirurgia, proktologia)

Przestrzegając w działalności zasad Good Clinical Practice oraz zasad Deklaracji Helsińskiej,
po zapoznaniu się z projektem badawczym pt.

„Analiza czynników demograficznych, klinicznych i biochemicznych oraz ich wpływ na
odległe rokowania u pacjentów chorych na COVID-19”

Dr J. Zieliński
KOMISJA BIOETYCZNA
przy Uniwersytecie Medycznym
Im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Rasuleckiego 1a, 50-367 Wrocław
tel. 71 784 10 14, 71 784 17 10
e-mail: bioetyka@umw.edu.pl
http://www.umw.edu.pl/bioetyka

Zgłoszonym przez **dr hab. Katarzynę Madziarską**, zatrudnioną w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu i Szpitalu Tymczasowym przy ul. Rakietowej we Wrocławiu oraz złożonymi wraz z wnioskiem dokumentami, w tajnym głosowaniu postanowiła **wyrazić zgodę** na przeprowadzenie badań w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu **pod warunkiem zachowania anonimowości zgromadzonych danych**.

Uwaga: Badanie to zostało objęte ubezpieczeniem odpowiedzialności cywilnej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z tytułu prowadzonej działalności.

Pouczenie: W ciągu 14 dni od otrzymania decyzji wnioskodawcy przysługuje prawo odwołania do Komisji Odwoławczej za pośrednictwem Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu.

Opinia powyższa dotyczy projektu badawczego realizowanego z działalności statutowej.

Przewodniczący Komisji Bioetycznej
przy Uniwersytecie Medycznym

prof. dr hab. Jerzy Rudnicki

Wrocław, dnia 17 maja 2021 r.

Be zgodzić z opinią
KOMISJA BIOETYCZNA
przy Uniwersytecie Medycznym
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu
ul. J. Mikulicza-Radeckiego 44, 50-367 Wrocław
tel. 71 784 10 14, 71 784 12 10
e-mail: bioetyka@umw.edu.pl
<http://www.umw.edu.pl/bioetyka>

9. Oświadczenia współautorów

Alina Szewczyk-Dąbrowska

Wrocław, 28.01.2023

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,

ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a,

51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: opracowaniu koncepcji badania, zaprojektowaniu i zbudowaniu grup badawczych, zebraniu danych, analizie formalnej, prowadzeniu badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, wizualizacji, zebraniu piśmiennictwa naukowego, napisaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy, udzieleniu odpowiedzi recenzentom.

Alina Szewczyk-Dąbrowska



Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej

im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,

Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „ *Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: mój udział polegał na merytorycznym nadzorze w przygotowaniu planu badawczego i realizacji badania, uzyskaniu finansowania, a także korekcie manuskryptu pracy i pomocy w odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska
kierownik
LABORATORIUM BIOLOGII
MOLEKULARNEJ BAKTERIOFAGÓW
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN
Wrocław

dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: merytorycznym nadzorze i ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska
specjalista medycyny rodzinnej
94503/3

Prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a,
51-124 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: mój udział polegał na: uzyskaniu finansowania projektu badawczego, nadzorze medycznym oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


prof. dr hab. Wojciech Witkiewicz
specjalista chirurg ogólny, chirurg naczyń, chirurg
transplantacji kliniczny, angiolog
Wrocław, ul. Kasztanowa 23/4
2736589



Wiktoria Budziar

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „ *Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Budziar Wiktoria

Kępczyńska

Dr Zuzanna Kaźmierczak

Wrocław, 28.01.2023


Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Zuzanna Kaźmierczak



Aleksandra Pikies

Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: zebraniu prób surowic oraz danych medycznych do badania.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Aleksandra Pikies

Krzysztof Baniecki

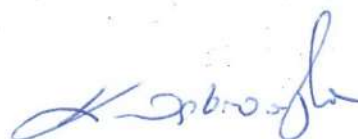
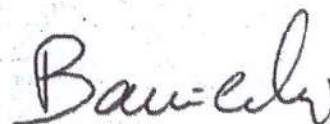
Wrocław, 28.01.2023

Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: zebraniu prób surowic oraz danych medycznych do badania.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Artur Nahorecki
Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

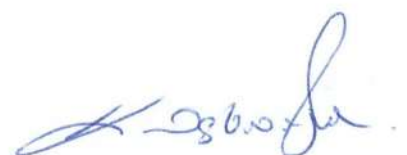
Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: uzyskaniu finansowania projektu badawczego, nadzorze medycznym oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Artur Nahorecki




Kami Barczyk
Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: uzyskaniu finansowania projektu badawczego, nadzorze medycznym oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


DIREKTOR
ZCZ w Bolesławcu
Kamil Barczyk

Tomasz Klimek

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: pomocy w organizacji i przeprowadzeniu badania serologicznego z udziałem zdrowych dawców.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Mgr inż. Katarzyna Gembara

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej

im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,

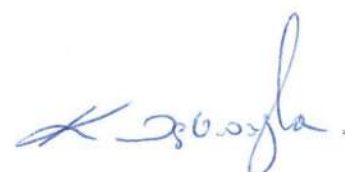
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Katarzyna Gembara



Marek Harhala

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budzian, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „*Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: nadzorze nad analizą statystyczną i wizualizacją oraz pomocy udzieleniu odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


dr mgr inż. Marek Harhala



Dr Natalia Jędruchniewicz
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a,
51-124 Wrocław

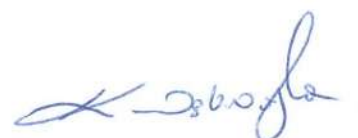
Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa: Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budzian, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Marka Harhali, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembarzy, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pod tytułem „ *Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level*” opublikowanej w czasopiśmie PLOS ONE (2022 Sep 9;17(9):e0274095. doi: 10.1371/journal.pone.0274095) mój udział polegał na: pomocy w organizacji i przeprowadzeniu badania serologicznego z udziałem zdrowych dawców.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

p.c. kierownik
Ośrodka Badawczo-Rozwojowego
dr n. med. Natalia Jędruchniewicz



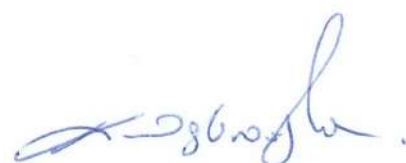
Alina Szewczyk-Dąbrowska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a,
51-124 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: opracowaniu koncepcji badania, zaprojektowaniu i zbudowaniu grup badawczych, uporządkowaniu danych, analizie formalnej, prowadzeniu badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, wizualizacji, zebraniu piśmiennictwa naukowego, napisaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy, udzieleniu odpowiedzi recenzentom.

Alina Szewczyk-Dąbrowska



Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: merytorycznym nadzorze w przygotowaniu planu badawczego i realizacji badania, uzyskaniu finansowania, a także korekcie manuskryptu pracy i pomocy w odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska
kierownik
LABORATORIUM BIOLOGII
MOLEKULARNEJ BAKTERIOFAGÓW
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN
Wrocław

dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: merytorycznym nadzorze i ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska
specjalista med. ogólnego
9451293



Prof. dr hab. n. med. Wojciech Witkiewicz

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

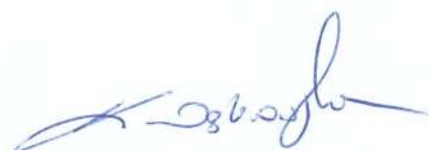

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budzian, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uzyskaniu finansowania projektu badawczego, nadzorze medycznym oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

prof. dr hab. Wojciech Witkiewicz
specjalista chirurgii ogólniej, chirurgi naczyń,
transplantologii, chirurgii angiologii
Wrocław, ul. Kasztanowa 23/4
20-0339



Wiktoria Budziar

Wrocław. 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Klak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Budziar Wiktoria

K. Szewczyk

Marek Harhala

Wrocław, 28.01.2023

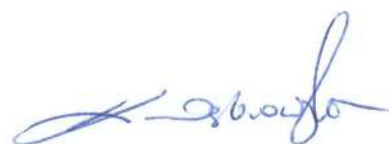
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembarzy, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: nadzorze nad analizą statystyczną i wizualizacją oraz pomocy udzieleniu odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


dr mgr inż. Marek Harhala



Dr Zuzanna Kaźmierczak

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Wrocław, 28.01.2023

Aleksandra Pikies

Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: zebraniu prób surowic oraz danych medycznych do badania.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Aleksandra Pikies

K. Szewczyk

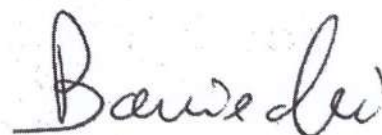
Krzysztof Baniecki
Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: zebraniu prób surowic oraz danych medycznych do badania.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Artur Nahorecki

Wrocław, 28.01.2023

Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: zebraniu prób surowic oraz danych medycznych do badania.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Artur Nahorecki

Kami Barczyk
Zakład Opieki Zdrowotnej w Bolesławcu,
ul. Jeleniogórska 4, 59-700 Bolesławiec

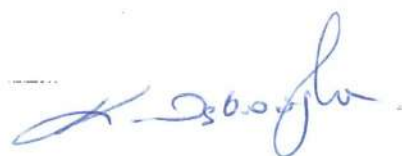
Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uzyskaniu finansowania projektu badawczego, nadzorze medycznym oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


DYREKTOR
ZOZ w Bolesławcu
Kami Barczyk



Tomasz Klimek

Wrocław, 28.01.2023

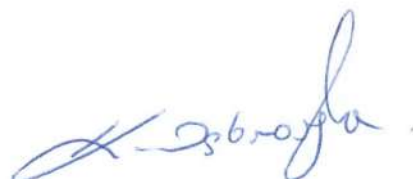
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budzian, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: pomocy w organizacji i przeprowadzeniu badania serologicznego z udziałem zdrowych dawców.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Mgr inż. Katarzyna Gembara

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,
Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Katarzyna Gembara

K. Szewczyk-Dąbrowska

dr n. med. Marlena Kłak
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy,
ul. H. Kamieńskiego 73a,
51-124 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchiewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembar, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: uczestniczeniu w wykonywaniu testów serologicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Marlena Kłak



Dr Natalia Jędruchniewicz

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

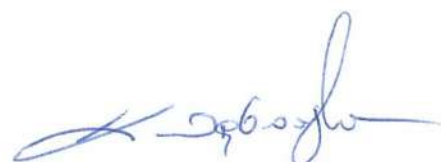
Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Wiktorii Budziar, Marka Harhali, Krzysztofa Banieckiego, Aleksandry Pikies, Natalii Jędruchniewicz, Zuzanny Kaźmierczak, Katarzyny Gembary, Tomasza Klimka, Wojciecha Witkiewicza, Artura Nahoreckiego, Kamila Barczyka, Marleny Kłak, Urszuli Graty-Borkowskiej oraz Krystyny Dąbrowskiej pt. „*Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to Borrelia spp.*” opublikowanej w czasopiśmie Scientific Reports (2022 Sep 24;12(1):15944. doi: 10.1038/s41598-022-20202-x) mój udział polegał na: pomocy w organizacji i przeprowadzeniu badania serologicznego z udziałem zdrowych dawców.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

p.o. kierownik
Ośrodka Badawczo-Rozwojowego
dr n. med. Natalia Jędruchniewicz



Alina Szewczyk-Dąbrowska

Wrocław, 28.01.2023

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,

ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a,

51-124 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: opracowaniu koncepcji badania, zaprojektowaniu i zbudowaniu grup badawczych, uporządkowaniu danych, analizie formalnej, prowadzeniu badań, przeprowadzeniu analiz statystycznych, interpretacji wyników, zebraniu piśmiennictwa naukowego, napisaniu oraz zredagowaniu manuskryptu pracy, udzieleniu odpowiedzi recenzentom.

Alina Szewczyk-Dąbrowska

Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska

Wrocław, 28.01.2023

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu,

Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Kamieńskiego 73a, 51-124 Wrocław

Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej

im. Ludwika Hirszfelda Polskiej Akademii Nauk,

Weigla 12, 53-114 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: wprowadzeniu poprawek merytorycznych i językowych do pierwotnej oraz końcowej wersji manuskryptu oraz pomocy w odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Prof. dr. hab. Krystyna Dąbrowska
kierownik
LABORATORIUM BIOLOGII
MOLEKULARNEJ BAKTERIOFAGÓW
Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN
Wrocław

dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Syrokomli 1, 51-141 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: merytorycznym nadzorze i ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Handwritten signature and blue stamp of Urszula Grata-Borkowska, including the text 'dr. n. med. Urszula Grata-Borkowska' and 'Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej'.

prof. dr. hab. n. med. Mirosław Banasik
Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: wsparciu przy koncepcji pracy oraz zastosowanej metodologii .

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

prof. dr hab.n.med. Mirosław Banasik
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista nefrologii
specjalista transplantologii klinicznej
lekarz 7450306



dr. hab. Krzysztof Kujawa
Centrum Analiz Statystycznych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
K. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: uporządkowaniu bazy danych klinicznych, nadzorze nad analizami statystycznymi oraz pomocy w odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Krzysztof Kujawa

dr. n. farm. Agnieszka Matera-Witkiewicz
Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej
i Gromadzenia Materiału Biologicznego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

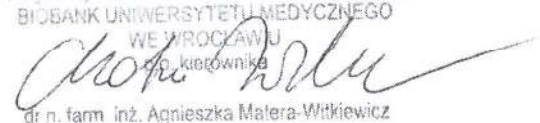
Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: konsultacji w ustaleniu analizy statystycznej oraz sprawdzeniu wersji roboczych, wersji końcowej oraz jej akceptacji.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności
Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego
BIOBANK UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
WE WROCŁAWIU
dr. n. farm. inż. Agnieszka Matera-Witkiewicz



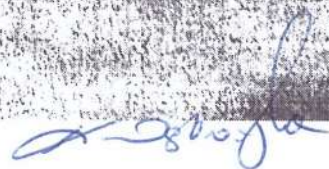
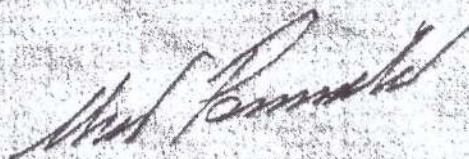
dr. hab. n. med. Michał Pomorski
Klinika Ginekologii i Położnictwa
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



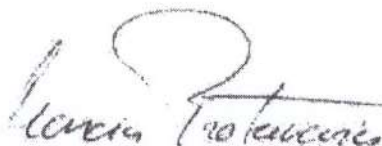
dr. hab. n. med. Marcin Protasiewicz
Instytut Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokolowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszeko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878, <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: współudziale w opracowaniu, utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



dr. n. med. Agata Sebastian
Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

dr. n. med.
Agata Sebastian
reumatolog
specjalista chorób wewnętrznych
2457180



Prof. dr. hab. n. med. Adrian Doroszko
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych
i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878, <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Adrian Doroszko
Prof. dr. hab. n. med. Adrian Doroszko
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-556 Wrocław

Alina Szewczyk-Dąbrowska

Wojciech Bombala
Centrum Analiz Statystycznych
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
K. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombały, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: uporządkowaniu bazy danych klinicznych, nadzorze nad analizami statystycznymi oraz pomocy w odpowiedzi recenzentom.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Wojciech Bombala



dr. hab. n. med. Barbara Adamik, prof. UMW
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój wkład polegał na współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Barbara Adamik

K. Szewczyk-Dąbrowska

Magdalena Krupińska

Wrocław, 28.01.2023

Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej

i Gromadzenia Materiału Biologicznego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,

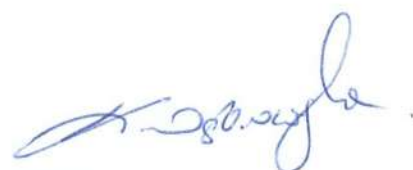
ul. Borowska 211a, 50-556 Wrocław

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: konsultacji w ustaleniu analizy statystycznej.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

mgr inż. Magdalena Krupińska



Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Kaliszewski
Klinika Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokolowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* (2023, 12, 878, <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na współdziałaniu w utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.



Prof. dr hab. med. Krzysztof Kaliszewski
specjalista chirurgii ogólnej
i onkologicznej
2560161
tel. 601 303 999



Prof. dr. hab. n. med. Katarzyna Kiliś-Pstrusińska
Klinika Nefrologii Pediatricznej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Katarzyna Kiliś-Pstrusińska

K. Szewczyk-Dąbrowska

dr. n. med. Janusz Sokołowski
Klinika Medycyny Ratunkowej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: współudziale w utworzeniu bazy danych klinicznych oraz opiece nad chorymi hospitalizowanymi w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Janusz Sokołowski

A. Szewczyk-Dąbrowska

dr. hab. n. med. Katarzyna Madziarska, prof. UMW
Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: leczeniu pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, a następnie stworzeniu koncepcji bazy danych klinicznych i merytoryczny nadzór nad jej realizacją, uzyskaniu finansowania projektu badawczego oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.

Katarzyna Madziarska

dr. hab. KATARZYNA MADZIARSKA prof. UMW
specjalista chorób wewnętrznych
nefrolog diabetolog
2197700

Katarzyna Madziarska


Prof. dr hab. n. med. Ewa Anita Jankowska
Instytut Chorób Serca
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu,
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław

Wrocław, 28.01.2023

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, że w pracy autorstwa Aliny Szewczyk-Dąbrowskiej, Mirosława Banasika, Krystyny Dąbrowskiej, Krzysztofa Kujawy, Wojciecha Bombali, Agaty Sebastian, Agnieszki Matery-Witkiewicz, Magdaleny Krupińskiej, Urszuli Graty-Borkowskiej, Janusza Sokołowskiego, Katarzyny Kiliś-Pstrusińskiej, Barbary Adamik, Adriana Doroszko, Krzysztofa Kaliszewskiego, Michała Pomorskiego, Marcina Protasiewicza, Ewy Anity Jankowskiej oraz Katarzyny Madziarskiej pt. „Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19” opublikowanej w Journal of Clinical Medicine (2023, 12, 878. <https://doi.org/10.3390/jcm12030878>) mój udział polegał na: leczeniu pacjentów hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu, merytorycznym nadzorze nad utworzeniem bazy danych klinicznych i kierowaniu jej realizacją, uzyskaniu finansowania projektu badawczego oraz ostatecznym zatwierdzeniu manuskryptu.

Oświadczam również, że lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska wniosła największy wkład w powstanie powyższego manuskryptu.


Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Wydział Lekarski
INSTYTUT CHOROÓB SERCA
Zakład Kardiologii Translacyjnej
i Rejestrów Klinicznych
kierownik

prof. dr hab. Ewa Anita Jankowska



10. Curriculum vitae

Alina Szewczyk-Dąbrowska

Medical Doctor



Informacje osobiste

Data urodzenia

1991-07-28

Adres

Mieszcząńska 29/93
50-201 Wrocław

Telefon

0048661698162

E-mail

alina.szewczyk28@gmail.com

Umiejętności

German B2 Level Certificate -

Goethe Zertifikat B2

Języki Obce

English

German

- Lekarz: 6-letnie studia medyczne ukończone z wyróżnieniem
- Roczne zagraniczne stypendium w Niemczech (4-ty rok studiów), bardzo dobre rozumienie języka niemieckiego
- 4 lata aktywności w Międzynarodowym Stowarzyszeniu Studentów Medycyny IFMSA-Poland
- Przewodnicząca Studenckiego Koła Naukowego z Nefrologii
- Aktywny członek Studenckich Kół Naukowych Nefrologii, Nefrologii Pediatrycznej, Neurologii, Reumatologii, współautor prac naukowych, uczestnik konferencji naukowych
- Ponad roczne doświadczenie w pracy w Podstawowej Opiece Zdrowotnej
- Uczestnik studiów doktoranckich w Katedrze i Zakładzie Medycyny Rodzinnej
- Lekarz rezydent - w trakcie rezydentury z Onkologii Klinicznej

Wykształcenie

- 2018 **Uniwersytet im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej**, studia doktoranckie
- 2016-2010 **Uniwersytet im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Lekarski**, studia medyczne zakończone z wyróżnieniem
- 2014-2013 **Uniwersytet Medyczny w Lubecie, Niemcy, Wydział Lekarski**
Ukończony 7 i 8 semestr studiów, odbycie praktyk zawodowych z zakresu chirurgii ogólnej, medycyny wewnętrznej i pediatrii
- 2010-2007 **II Liceum Ogólnokształcące im. Hugona Kołłątaja w Wałbrzychu**
Ukończone z wyróżnieniem

Doświadczenie zawodowe

- 2019-01 **Wojewódzki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wrocław, Oddział Chemioterapii z Pododdziałem Chemioterapii Diennej**
Młodszy asystent (lekarz rezydent)
- Praca na Oddziale Chemioterapii
 - Przeprowadzanie procedur medycznych
 - Tworzenie i gromadzenie dokumentacji medycznej
 - Asysta przy zabiegach i procedurach medycznych
- 2019-01-2017-10 **Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Piaskowa Góra”, Wałbrzych, Polska**
Lekarz Podstawowej Opieki Zdrowotnej
- Leczenie pacjentów
 - Tworzenie i gromadzenie dokumentacji medycznej
 - Przeprowadzenie drobnych zabiegów medycznych
- 2019-08 **Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „Rodzina”, Kamienna Góra, Poland**
- 2018-01 *Lekarz Podstawowej Opieki Zdrowotnej*
- Leczenie pacjentów
 - Tworzenie i gromadzenie dokumentacji medycznej
 - Przeprowadzenie drobnych zabiegów medycznych

- 2017-10 - **Dolnośląskie Centrum Onkologii, Szpital Onkologiczny, Wrocław, Polska**
- 2016-10
- Lekarz stażysta*
- Tworzenie i gromadzenie dokumentacji medycznej
 - Przeprowadzanie drobnych zabiegów medycznych
 - Praca na następujących Oddziałach : choroby wewnętrzne, chirurgia onkologiczna, pediatria, ginekologia, psychiatria, neonatologia, chirurgia ręki
 - Leczenie pacjentów we współpracy z lekarzem specjalistą
 - Asysta przy różnych zabiegach medycznych
 - Udział w kursach dotyczących transfuzji krwi, prawa medycznego, chorób zakaźnych
- 2015-07 **Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Polska**
Praktyki zawodowe w dziedzinie pediatrii w Klinice Pediatrii i Chorób Infekcyjnych
- 2015-07 **Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Polska**
Praktyki zawodowe w dziedzinie ginekologii w Klinice Ginekologii i Położnictwa
- 2014-08 **Klinika Uniwersytecka Schleswig-Holstein, Lubeka, Niemcy**
Praktyki zawodowe w dziedzinie medycyny ratunkowej i chirurgii w Klinice Chirurgii i Medycyny Ratunkowej
- 2014-03 **Klinika Uniwersytecka Schleswig-Holstein, Lubeka, Niemcy**
Praktyki zawodowe w dziedzinie pediatrii w Klinice Pediatricznej w Lubece
- 2014-02 **Klinika Uniwersytecka Schleswig-Holstein, Lubeka, Niemcy**
Praktyki zawodowe w dziedzinie chorób wewnętrznych w Klinice Kardiologii w Lubece
- 2013-08 **Specjalistyczny Szpital im. Dra Alfreda Sokołowskiego, Wałbrzych, Polska**
Praktyki zawodowe w dziedzinie chorób wewnętrznych, Oddział Nefrologiczny
- 2013-07 **Uniwersytecki Szpital w Albacate, Hiszpania**
Praktyki zawodowe w dziedzinie chorób wewnętrznych, Oddział Chorób Wewnętrznych
- 2012-07 **Tarnopolski Uniwersytet Medyczny, Ukraina**
Praktyka zawodowa
- 2011-07 **Specjalistyczny Szpital im. Dra Alfreda Sokołowskiego, Wałbrzych, Polska**
Praktyki zawodowe w dziedzinie pielęgniarstwa
- 2010 **Międzynarodowe Stowarzyszenie Studentów Medycyny IFMSA-Poland**
- 2015
- W latach 2012/2013 Ogólnopolski Koordynator Projektu " Szpital Pluszowego Misia"
- W latach 2012/2013 członek zarządu Oddziału Wrocław IFMSA-Poland, asystent Koordynatora Lokalnego ds. Zdrowia Publicznego SCOPH
- Współorganizacja konferencji naukowej zatytułowanej "Prawa pacjenta i lekarza na codzień" we współpracy z Europejskim Stowarzyszeniem Studentów Prawa ELSA Wrocław w ramach Programu ds. Edukacji Medycznej SCOME
- Współorganizacja ogólnopolskiego konkursu „Przypadki Medyczne” w ramach Programu ds. Edukacji Medycznej SCOME
- Organizacja i uczestnictwo w ogólnopolskiej akcji "Zdrowie pod Kontrolą" organizowaną w największych centrach handlowych Wrocławia : (2012 Galeria Dominikańska, 2013 Pasaż Grunwaldzki, 2014 SkyTower, 2015 CK Borek)
- W latach 2012/2013 Lokalny Koordynator Projektu „Prawo i Medycyna” w ramach Programu ds. Edukacji Medycznej SCOME
- Wspólnie w Fundację "Centrum Praw Kobiet" organizacja konferencji "Stop przemocy wobec kobiet" w ramach Programu ds. Praw Człowieka i Pokoju SCORP
- Organizacja i uczestnictwo w licznych akcjach organizowanych przez IFMSA-Poland

11. Dorobek naukowy

Wykaz publikacji

lek. Alina Szewczyk-Dąbrowska

1. Publikacje w czasopismach naukowych

1.1 Publikacje w czasopiśmie z IF

Lp	Opis bibliograficzny	IF	Punkty
1	Duda-Sikuła Marta, Mroczek B., Szewczyk Alina , Kurpas Donata: Unmet needs and pro-health behavior in patients with chronic respiratory diseases, <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> , 2019, vol. 1150, s. 69-76, [Publikacja w serii wydawnictwa Springer], DOI:10.1007/5584_2018_294	2,45	20
2	Budziar Wiktoria, Gembara Katarzyna, Harhala Marek, Szymczak Aleksander, Jędruchniewicz Natalia, Baniecki Krzysztof, Pikies Aleksandra, Nahorecki Artur, Hoffmann Agnieszka, Kardaś Amelia, Szewczyk-Dąbrowska Alina , Klimek Tomasz, Kaźmierczak Zuzanna, Witkiewicz Wojciech, Barczyk Kamil, Dąbrowska Krystyna: Hidden fraction of Polish population immune to SARS-CoV-2 in May 2021, <i>PLoS ONE</i> , 2022, vol. 17, nr 2, art.e0253638 [9 s.], DOI:10.1371/journal.pone.0253638	3,752	100
3	Szewczyk-Dąbrowska Alina , Budziar Wiktoria, Baniecki Krzysztof, Pikies Aleksandra, Harhala Marek, Jędruchniewicz Natalia, Kaźmierczak Zuzanna, Gembara Katarzyna, Klimek Tomasz, Witkiewicz Wojciech, Nahorecki Artur, Barczyk Kamil, Grata-Borkowska Urszula, Dąbrowska Krystyna: Dynamics of anti-SARS-CoV-2 seroconversion in individual patients and at the population level, <i>PLoS ONE</i> , 2022, vol. 17, nr 9, art.e0274095 [14 s.], DOI:10.1371/journal.pone.0274095	3,752	100
4	Szewczyk-Dąbrowska Alina , Budziar Wiktoria, Harhala Marek, Baniecki Krzysztof, Pikies Aleksandra, Jędruchniewicz Natalia, Kaźmierczak Zuzanna, Gembara Katarzyna, Klimek Tomasz, Witkiewicz Wojciech, Nahorecki Artur, Barczyk Kamil, Kłak Marlena, Grata-Borkowska Urszula, Dąbrowska Krystyna: Correlation between COVID-19 severity and previous exposure of patients to <i>Borrelia</i> spp, <i>Scientific Reports</i> , 2022, vol. 12, art.15944 [9 s.], DOI:10.1038/s41598-022-20202-x	4,997	140
5	Szewczyk-Dąbrowska Alina , Banasik Mirosław, Dąbrowska Krystyna, Kujawa Krzysztof, Bombała Wojciech, Sebastian Agata, Matera-Witkiewicz Agnieszka, Krupińska Magdalena, Grata-Borkowska Urszula, Sokołowski Janusz, Kiliś-Pstrusińska Katarzyna, Adamik Barbara, Doroszko Adrian, Kaliszewski Krzysztof, Pomorski Michał, Protasiewicz Marcin, Jankowska Ewa A., Madziarska Katarzyna: Assessment of clinical indicators registered on admission to the hospital related to mortality risk in cancer patients with COVID-19, <i>Journal of Clinical Medicine</i> , 2023, vol. 12, nr 3, art.878 [12 s.], DOI:10.3390/jcm12030878	4,964*	140
	Podsumowanie	19,915	500

*IF 2021

1.2 Publikacje w czasopiśmie bez IF -

1.3 Publikacje w czasopiśmie - prace kontrybutorskie -

2. Monografie naukowe

2.1 Książka autorska -

2.2 Książka redagowana -

2.3 Rozdziały

Lp	Opis bibliograficzny	Punkty
1	Lis Adrian, Rogoziński Tomasz, Szewczyk Alina , Wijata Klaudia, Ferenc Stanisław, Dorna Krzysztof, Paprocka-Borowicz Małgorzata, Gnus Jan: Does believing in God heals, W: Challenges of the current medicine. Vol.7, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak [i in.], Białystok 2018, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 89-100, ISBN 978-83-948644-1-5	20
2	Szewczyk Alina , Rogoziński Tomasz, Długosz Paulina, Jaszczak Jakub, Ferenc Stanisław, Paprocka-Borowicz Małgorzata, Gnus Jan: Utrata niespodziewanej ciąży związana ze stosowaniem leków - błąd pacjentki czy lekarza? Opis przypadku medycznego, W: W drodze do brzegu życia. T.16 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak [i in.], Białystok 2018, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 392-398, ISBN 978-83-946571-9-2	20
3	Tarczyńska Anna, Budny Joanna, Rogoziński Tomasz, Szewczyk Alina , Ferenc Stanisław, Kurzelewska-Sobczak Anna, Paprocka-Borowicz Małgorzata, Gnus Jan: Problematyka suicydologii w ciąży, W: W drodze do brzegu życia. T.16 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak [i in.], Białystok 2018, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 492-498, ISBN 978-83-946571-9-2, [W tekście błędnie: Kurzelewska-Sobczyk Anna]	20
4	Szewczyk Alina , Rogoziński Tomasz, Żłobicka Kinga, Reichert Paweł, Kurzelewska-Sobczak Anna, Szymanek-Pędzik Małgorzata, Ferenc Stanisław, Gnus Jan: Rak piersi w okresie połogu, W: W drodze do brzegu życia. T.17 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak, Białystok 2019, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 339-344, ISBN 978-83-948644-8-4	20
5	Szpytko Szymon, Fedorowicz Sebastian, Szewczyk Alina , Hauzer Aneta, Sobieszkańska Małgorzata, Kołcz Anna, Laszki-Szcząchor Krystyna, Gnus Jan: Zniszczyć, ale nie pokonać - wymiar śmierci w powieściach Ernesta Hemingwaya, W: W drodze do brzegu życia. T.17 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak, Białystok 2019, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 54-62, ISBN 978-83-948644-8-4	20
6	Rogoziński Tomasz, Szewczyk Alina , Barnaś Barbara, Dorna Krzysztof, Hauzer Willy, Żłobicka Kinga, Ferenc Stanisław, Gnus Jan: Problematyka suicydologii i ocena ryzyka śmierci w zaburzeniach odżywiania, W: W drodze do brzegu życia. T.17 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak, Białystok 2019, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 544-550, ISBN 978-83-948644-8-4	20
7	Rogoziński Tomasz, Szewczyk Alina , Markiewicz Natalia, Ferenc Stanisław, Hauzer Willy, Dorna Krzysztof, Gnus Jan: Zaburzenia lękowe w obliczu wysokiego ryzyka śmierci, W: W drodze do brzegu życia. T.19 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak [i in.], Białystok 2020, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 260-266, ISBN 978-83-957032-5-6	20
8	Szewczyk Alina , Rogoziński Tomasz, Markiewicz Natalia, Kuciel-Lewandowska Jadwiga, Fedorowicz Sebastian, Dorna Krzysztof, Gnus Jan: Aspekty psychologiczne terminalnie chorych pacjentów i ich opiekunów - przypadki medyczne, W: W drodze do brzegu życia. T.19 : praca zbiorowa, (red.) Elżbieta Krajewska-Kułak [i in.], Białystok 2020, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, s. 397-403, ISBN 978-83-957032-5-6	20
	Podsumowanie	160

3. Varia

3.1 Komentarz -

3.2 Inne -

4. Abstrakty

Lp	Opis bibliograficzny
1	Duda-Sikuła Marta, Mroczek B., Szewczyk Alina , Kurpas Donata: Unmet needs are related to pro-healthy behavior and direct medical costs in patients with chronic respiratory diseases, W: 14th International Conference Advances in Pneumology. Opole, Poland, October 12-13, 2018 [online] 2018, poz.ab493_1.pdf, [[Dostęp 08.10.2019]. Dostępny w: http://www.pneumology.pl/archive/opole2018/]
2	Szafranec-Buryło Sylwia I., Guzek Marika, Duda-Sikuła Marta, Bukato Grzegorz, Prusaczyk Artur, Żuk Paweł, Mroczek Bożena, Szewczyk Alina , Śliwczyński Andrzej, Kurpas Donata: The correlation between clinical variables and healthcare resource use in relation to the status of healthcare coordination implementation in patients with respiratory diseases, W: 14th International Conference Advances in Pneumology. Opole, Poland, October 12-13, 2018 [online] 2018, poz.ab493_2.pdf, [[Dostęp 09.10.2019]. Dostępny w: http://www.pneumology.pl/archive/opole2018/]
3	Szewczyk Alina : Ból ręki - czy to już zawał?, W: Interdyscyplinarność przyszłością nauki. Zieloniec, 12-14 kwietnia 2019. Księga abstraktów 2019, s. 71, [[Dostęp 13.09.2019]. Dostępny w: http://www.doktoranci.umed.wroc.pl/wp-content/uploads/2019/09/Wiosna-2019-Biomed-1.pdf]
4	Szewczyk Alina : Rak piersi w ciąży - fakty i mity, W: Konferencja "Interdyscyplinarność przyszłością nauki". Zieloniec, 15-17.11.2019. Księga abstraktów, Wrocław 2019, s. 6
5	Szewczyk-Dąbrowska Alina , Małyszczak Krzysztof, Wodiany Anna, Rymaszewska Joanna, Guzek M., Kurpas Donata: Podejrzenie zespołu objawów somatycznych u pacjentów POZ a ich jakość życia, W: I Ogólnopolska Doktorancka Konferencja Interdyscyplinarna. Wrocław, 19.09.2020 r. Księga abstraktów, Wrocław 2020, 25 poz.20

Sumaryczny impact factor: 19,915

	Punktacja MNiSW
do roku 2018	60,0
od roku 2019	600,0
Razem:	660,0

31.01.23

Podpisanie

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Biblioteka Główna
DZIAŁ BIBLIOGRAFII I BIBLIOMETRII
ul. Marcinkowskiego 2-6, 50-368 Wrocław
tel. 71 784 19 25, faks 71 784 19 31