

Akceptuję
[signature]

Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej



Warszawa, 02.01.2023 roku

dr hab. n. med., prof. WIML
Andrzej Wojdas
Klinika Otolaryngologii WIML
ul. Krasieńskiego 54, 01-755 Warszawa

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Laury Ziuzi-Januszewskiej

pt. „Wybrane czynniki predykcyjne w ocenie prawdopodobieństwa rozpoznania oraz ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem zaburzeń węchu”.

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

Rozprawa doktorska dotyczy najbardziej intrygującego zagadnienia medycznego na świecie ostatnich trzech lat. Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 odnotowano globalnie (do grudnia 2022) u ponad 660 mln, w Europie u ponad 242 mln oraz w Polsce u ponad 6,36 mln przypadków. WHO wyliczyła śmiertelność infekcji COVID-19 (CFR – *case fatality rate*, czyli liczba zgonów na zarejestrowane przypadki zachorowania) na poziomie 1,01%. W Polsce śmiertelność w tej chorobie wynosi ponad 1,9%. Europa to region, gdzie koronawirus notuje najwięcej przypadków śmiertelnych. Na Starym Kontynencie zmarło dotychczas 29,6 proc. wszystkich ofiar koronawirusa na świecie. Od początku pandemii trwają analizy jakie czynniki ryzyka występujące u pacjentów mają najbardziej istotny wpływ na krytyczny przebieg choroby. Tego właśnie zagadnienia dotyczy temat tej rozprawy doktorskiej.

Rozprawa doktorska liczy 224 stron i ma formę cyklu opublikowanych prac uzupełnionych wykazem skrótów, wstępem, prezentacją celów i założeń pracy, przedstawieniem materiału i metod, podsumowaniem i wnioskami, bibliografią, a także wymaganymi streszczeniami i opiniami Komisji Bioetycznej oraz oświadczeniami współautorów publikacji tworzących cykl.

W skład cyklu wchodzi 4 publikacje – trzy prace oryginalne i jedna praca pogładowa opublikowane w czasopiśmie zagranicznych w latach 2021-2022, w których Doktorantka jest pierwszym autorem w trzech pracach i współautorem w czwartej pracy. Są to:

1. Ziuzia-Januszewska L, Dobrzyński P, Ślęczka K, Cizek J, Krawiec Ł, Wierzba W, Zaczyński A. Simple Disposable Odor Identification Tests for Predicting SARS-CoV-2 Positivity. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 28;18(19):10185. doi: 10.3390/ijerph181910185. Impact Factor 4,614 Punktacja MNiSW 140, (Rodzaj publikacji: praca oryginalna).
2. Ziuzia-Januszewska L, Januszewski M. Pathogenesis of Olfactory Disorders in COVID-19. *Brain Sci*. 2022 Mar 27;12(4):449. doi: 10.3390/brainsci12040449. Impact Factor 3,333 Punktacja MNiSW 100, (Rodzaj publikacji: praca pogładowa).
3. Ziuzia-Januszewska L, Januszewski M, Sosnowska-Nowak J, Janiszewski M, Dobrzyński P, Jakimiuk AA, Jakimiuk AJ. COVID-19 severity and mortality in two pandemic waves in Poland and predictors of poor outcomes of SARS-

CoV-2 infection in hospitalized young adults. *Viruses* 2022, 14 (8), 1700. doi: 10.3390/v14081700. Impact Factor 5,818 Punktacja MNiSW 100, (Rodzaj publikacji: praca oryginalna).

4. Januszewski M, Ziuzia-Januszewska L, Jakimiuk AA, Oleksik T, Pokulniewicz M, Wierzba W, Kozłowski K, Jakimiuk AJ. Predictors of COVID-19 severity among pregnant patients. *Bosn J Basic Med Sci.* 2022 Jun 5. doi: 10.17305/bjbms.2022.7181. Impact Factor 3,759 Punktacja MNiSW 70, (Rodzaj publikacji: praca oryginalna).

Łączna wartość współczynnika oddziaływania (ang. impact factor, IF) dla tych czasopism wynosi 17,524, a punktów MNiSW 410. Bardzo wysoki sumaryczny impact factor publikacji wskazuje, że badania zostały właściwie zaplanowane i wzorcowo przeprowadzone przez Autorkę.

W przypadku rozprawy doktorskiej opartej o współautorski cykl publikacji istotnym elementem jest ocena indywidualnego udziału Doktorantki w poszczególnych pracach tworzących cykl. W trzech publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem pracy, zaś w jednej publikacji jest współautorem. W pierwszej publikacji udział procentowy doktorantki w przygotowanie pracy wyniósł 86% i zgodnie z oświadczeniem autorka była odpowiedzialna za opracowanie koncepcji i zaprojektowanie badania, rekrutację pacjentów do badania, przeprowadzenie testów węchowych oraz badań ankietowych, stworzenie bazy danych, analizę bazy danych, interpretację wyników, stworzenie treści artykułu oraz akceptację ostatecznej wersji artykułu. W drugiej publikacji udział procentowy Doktorantki w przygotowanie pracy wyniósł 92%, a dotyczył opracowania koncepcji pracy, zebrania i interpretacji piśmiennictwa, stworzenie treści artykułu i akceptację ostatecznej wersji artykułu. W trzeciej publikacji udział procentowy Doktorantki w przygotowanie pracy wyniósł 85%, co obejmowało opracowanie koncepcji i zaprojektowanie badania, rekrutacja pacjentów do badania, tworzenie bazy danych, analiza bazy danych, interpretacja wyników, stworzenie treści artykułu oraz koncepcja ostatecznej wersji artykułu. W czwartej publikacji procentowy udział Doktorantki określono na 35%, a składało się na to tworzenie bazy danych, analiza bazy danych, interpretacja wyników, tworzenie treści artykułu i ostateczna akceptacja wersji artykułu.

Po analizie oświadczeń współautorów uznają, że indywidualny wkład Doktorantki w prace stanowiące przedmiot rozprawy doktorskiej spełnia kryteria określone w artykule 13, ustęp 1 i 4 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki.

W rozdziale „Wstęp” Doktorantka przedstawiła patomechanizm wnikania wirusa do komórki, zwięźle opisała postaci i symptomatologię choroby. Scharakteryzowała aktualny podział zaburzeń węchu, wymieniła i opisała szereg teorii patogenezы anosmii w przebiegu COVID-19. Przedstawiła najnowsze doniesienia dotyczące tematu pracy. Lektura tego rozdziału wskazuje na bardzo dobrą znajomość problematyki będącej tematem rozprawy doktorskiej i dogłębną analizę doniesień w światowej literaturze.

W rozdziale „Materiał i metody” opisane zostały badane grupy chorych w poszczególnych publikacjach oryginalnych oraz wyczerpująco opisana metodologia wraz z zastosowaną analizą statystyczną w wykorzystaniu właściwych testów parametrycznych i nieparametrycznych. Wzorowy dobór metod statystycznych pozwolił Autorce na maksymalne wykorzystanie otrzymanych wyników badań i świadczy o rzetelnej wiedzy Doktorantki oraz dowodzi odpowiedniej opieki Promotora.

W pierwszej publikacji [1] Doktorantka i współautorzy skupiła się w ocenie częstości występowania zaburzeń węchu w infekcji COVID-19 oraz ich wartości predykcyjnej w określeniu prawdopodobieństwa rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2 z wykorzystaniem stworzonego na potrzeby badania prostego, jednorazowego testu identyfikacji zapachów (SDOIT – *simple disposable odor identification test*) badając 64-osobową grupę chorych i 29-osobową grupę kontrolną.

Drugą publikację [2] stanowi podsumowanie aktualnej wiedzy na temat patogenezы zaburzeń węchu w przebiegu COVID-19 na podstawie przeglądu aktualniej literatury opublikowanej w języku angielskim.

W kolejnej publikacji [3] analizowano różnice wpływu wariantów SARS-CoV-2 (wariantu alfa w porównaniu do wariantów wcześniej występujących) na ciężkość przebiegu COVID-19 oraz potencjalnych demograficznych, klinicznych i laboratoryjnych predyktorów ciężkiego przebiegu choroby w populacji

hospitalizowanych młodych chorych. Badaniem objęto sumarycznie 229 chorych z COVID-19.

Natomiast ostatni artykuł [4] analizuje czynniki predykcyjne ciężkiego przebiegu COVID-19 u kobiet ciężarnych w oparciu o jednoośrodkowe badanie retrospektywne 52 ciężarnych pacjentek.

Publikacja [1] opublikowana w 2022 r. stanowi pewien wstęp do całego cyklu. W tej pracy Doktorantka skupiła się na analizie użycia 4 modeli prostego testu identyfikacji zapachów (SDOIT) u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 w diagnostyce zaburzeń snu. Stwierdzono, że zaburzenia węchu należało do najczęściej opisywanych przez chorych objawów i występowało u 1/3 badanych chorych. Ciekawą obserwacją było stwierdzenie, że pacjenci z gorszymi wynikami SDOIT mieli wyższą punktację w skali MEWS i byli dłużej hospitalizowani.

W publikacji trzeciej (3) Doktorantka analizuje jakie czynniki decydują o ciężkim przebiegu COVID-19 wśród młodych dorosłych. Z analizy otrzymanych wyników wynika, że do czynników rokujących ciężki przebiegu infekcji u osób młodych dorosłych należą podwyższone wartości: otyłość, obecność chorób współistniejących, nikotynizm w wywiadzie, wyższy odsetek zajęcia przez zmiany zapalne mięszu płucnego w obrazach tomografii komputerowej, niższa saturacja krwi obwodowej tlenem (SpO₂), leukocytoza, neutrofilia, limfopenia, większa liczba niedojrzałych granulocytów, wyższy stosunek liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR), wyższe stężenia CRP, PCT, IL-6, D-Dimeru, LDH, hs-TnI, CK-MB, mioglobiny, NT-proBNP, kreatyniny, mocznika i GGT, niższy EGFR oraz niższe stężenia albuminy, wapnia i witaminy D₃, a także spadek liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu oraz wzrost aktywności CK w przebiegu choroby.

Natomiast w publikacji czwartej (4) Autorka stwierdza u pacjentek ciężarnych wymagających hospitalizacji z powodu COVID-19 niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, wyższy odsetek zajęcia przez zmiany zapalne mięszu płucnego w obrazach tomografii komputerowej, a także szereg nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak limfopenia, hipokalcemia, hipoproteinemia, niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz podwyższone stężenia CRP, PCT, IL-6, ferrytyny,

LDH, hs-TnI i glukozy. Określenie takich czynników może pozwolić na identyfikację kobiet ciężarnych będących w grupie wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, a przez to na wcześniejsze wdrożenie właściwego postępowania u tych pacjentek i poprawę rokowania zarówno u matki, jak i u płodu.

W pewnym sensie podsumowaniem badań Doktorantki jest praca pogładowa [2], prezentująca aktualny stan wiedzy na temat patogenezy zaburzeń węchu w przebiegu COVID-19. Przypuszczalnie zaburzenia węchu wynikają z ekspresji receptorów ACE2 i NRP1. Możliwe jest też podłoże genetyczne zaburzeń węchu w infekcji SARS-CoV-2.

Najważniejsze konkluzje z publikacji tworzących cykl są zawarte w rozdziale „Podsumowanie i wnioski”, w którym Doktorantka wymienia pięć najistotniejszych wniosków wynikających z cyklu badań:

1. Na podstawie wyników stworzonego na potrzeby tego badania jednofazowego psychofizycznego testu węchowego wykazano, że w przebiegu COVID-19 często obserwuje się zaburzenia węchu, a ich wystąpienie jest związane z wysokim prawdopodobieństwem rozpoznania zakażenia SARS-CoV-2, przez co objaw ten stanowi dobry predyktor COVID-19, przy czym: jako że subiektywne występowanie anosmii lub hiposmii zgłaszało 32%- 44% chorych, podczas gdy w teście psychofizycznym stwierdzono je u 55%-64% pacjentów, ocena subiektywna prowadzi prawdopodobnie do niedoszacowania częstości występowania zaburzeń węchu, co wskazuje na istotną rolę metod psychofizycznych oceny zmysłu powonienia w przebiegu COVID-19;
- b. subiektywne osłabienie węchu nie ma związku z ciężkością przebiegu COVID-19, natomiast w przypadku testów psychofizycznych, choć ich gorsze wyniki były związane z pewnymi wykładnikami ciężkiego przebiegu choroby, konieczne są większe, wielośrodkowe, prospektywne badania;
- c. wykazano, że subiektywne zaburzenia węchu mają wysoką swoistość, ale niską lub umiarkowaną czułość w predykcji wystąpienia zakażenia SARSCoV-2, podczas gdy metody psychofizyczne charakteryzuje zarówno wysoka swoistość, jak i czułość, a połączenie wyników testu psychofizycznego z informacjami uzyskanymi z wywiadu pozwala na dalsze zwiększenie ich dokładności diagnostycznej w ocenie

prawdopodobieństwa zakażenia SARS-CoV-2. Umożliwia to stworzenie niedrogiego i efektywnego skryningu w kierunku COVID-19, opartego na połączeniu ankiety oceniającej niedawne wystąpienie zaburzeń węchu i wyników prostego, jednorazowego testu identyfikacji zapachów, pozwalając na odpowiednio wczesne skierowanie pacjentów ze stwierdzonym w ten sposób wysokim prawdopodobieństwem zakażenia SARS-CoV-2 na izolację i, w miarę możliwości, odpowiednie badania laboratoryjne. Może mieć to szczególne znaczenie w krajach o wysokim odsetku zachorowań i ograniczonych zasobach, powodujących zmniejszenie możliwości powszechnego wykonywania testów RT-PCR.

2. Na podstawie przeglądu literatury stwierdzono, że w patogenezie anosmii w przebiegu COVID-19 decydującą rolę pełni prawdopodobnie uszkodzenie 146 czuciowo-nerwowe, które wynika z zakażenia poprzez receptor dla ACE2 komórek podporowych nabłonka węchowego, mających istotne znaczenie w prawidłowym funkcjonowaniu neuronów węchowych, a także prawdopodobnie z bezpośredniego zakażenia neuronów węchowych poprzez receptor dla NRP1. Choć obserwowane zwykle w COVID-19 wczesny początek i wczesne ustępowanie zaburzeń węchu mogłyby sugerować ich przewodzeniowy charakter, brak objawów zapalenia błony śluzowej nosa u większości pacjentów przeczy dominującej roli niedrożności nosa w powstawaniu anosmii związanej z zakażeniem SARS-CoV-2. Innymi czynnikami mogącymi mieć udział w patogenezie związanych z COVID-19 zaburzeń węchu mogą być zajęcie wyższych odcinków drogi węchowej oraz czynniki genetyczne.
3. W grupie młodych dorosłych hospitalizowanych z powodu ciężkiego przebiegu COVID-19 wariant alfa SARS-CoV-2 nie wiązał się z gorszym rokowaniem i cięższym przebiegiem choroby niż warianty wcześniejsze.
4. W grupie młodych dorosłych hospitalizowanych z powodu ciężkiego przebiegu COVID-19 z niekorzystnym rokowaniem związanych może być wiele czynników, takich jak: otyłość, obecność chorób współistniejących, nikotynizm w wywiadzie, wyższy odsetek zajęcia przez zmiany zapalne mięszu płucnego w obrazach tomografii komputerowej, niższa saturacja krwi obwodowej tlenem (SpO₂), leukocytoza, neutrofilia, limfopenia, większa liczba niedojrzałych granulocytów, wyższy stosunek liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR),

wyższe stężenia CRP, PCT, IL-6, D-Dimeru, LDH, hs-TnI, CK-MB, mioglobiny, NT-proBNP, kreatyniny, mocznika i GGT, niższy EGFR oraz niższe stężenia albuminy, wapnia i witaminy D3, a także spadek liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu oraz wzrost aktywności CK w przebiegu choroby. Określenie tych czynników rokowniczych może pozwalać na wczesną identyfikację pacjentów z grupy wysokiego ryzyka progresji COVID-19, pozwalając na zastosowanie odpowiednich strategii postępowania. Jako że ciężki przebieg choroby, a nawet zgony, mogą występować również w populacji młodych dorosłych, instytucje opieki zdrowotnej powinny podkreślać potrzebę stosowania środków zapobiegawczych i wspierać dalsze badania nad niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi w tej grupie wiekowej.

5. W grupie pacjentek ciężarnych wymagających hospitalizacji z powodu COVID-19 niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi są: występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, wyższy odsetek zajęcia przez zmiany zapalne mięszu płucnego w obrazach tomografii komputerowej, a także szereg nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak limfopenia, hipokalcemia, hipoproteinemia, niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz podwyższone stężenia CRP, PCT, IL-6, ferrytyny, LDH, hs-TnI i glukozy. Określenie takich czynników może pozwolić na identyfikację kobiet ciężarnych będących w grupie wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, a przez to na wcześniejsze wdrożenie właściwego postępowania u tych pacjentek i poprawę rokowania zarówno u matki, jak i u płodu.

Wszystkie wnioski znajdują pełne uzasadnienie w wynikach przedstawionych w publikacjach.

Po analizie cyklu publikacji docenić należy także bardzo duże zaangażowanie Doktorantki w wykorzystanie psychofizycznego testu węchowego jako prostej metody diagnostycznej. Nie bez znaczenia jest także fakt zwrócenia uwagi przez Autorkę jak, złożonym problemem jest ustalenie kluczowych czynników predykcyjnych decydujących o ciężkim przebiegu COVID-19, które można podzielić na dwie grupy. Pierwszą grupę stanowią określone, wymienione przez doktorantkę przewlekłe choroby współistniejące tj.: otyłość, cukrzyca, choroba nowotworowa, nadciśnienie

tętnicze i inne choroby układu krążenia itp. Drugą grupą czynników ryzyka są choroby, które rozwinęły się podczas zakażenia koronawirusem, wynikiem czego dochodzi do niewydolności narządów, dysfunkcji immunologicznych, ostrego uszkodzenia wątroby, hipoproteinemii, zespołu ostrej niewydolności oddechowej, ciężkie zapalenie płuc, burzy cytokin itp.

Publikacje powyższych prac w renomowanych, recenzowanych czasopismach stanowią niezależne potwierdzenie ich znaczenia i wysokiej wartości merytorycznej.

Rozprawa doktorska zawiera 132 pozycje piśmiennictwa. Są one odpowiednio dobrane i wykorzystane w pracy. Ponad 87% pozycji piśmiennictwa stanowią publikacje wydane w 2020 roku i później.

Rozprawa napisana jest poprawnie językowo, bez błędów literowych i interpunkcyjnych.

Podsumowując, stwierdzam zatem, że

1. Praca lek. Laury Ziuzi-Januszewskiej jest samodzielnym dorobkiem Doktorantki.
2. Dobór tematyki pracy był właściwy, a zastosowana metodologia adekwatna.
3. Materiał obejmował obszerne i oryginalne grupy chorych.
4. Doktorantka wykazała się doskonałą znajomością zagadnienia, sprawną interpretacją wyników badań i umiejętnościami korzystania z literatury.
5. Praca wniosła szereg ciekawych informacji, mających przełożenie na praktykę kliniczną.

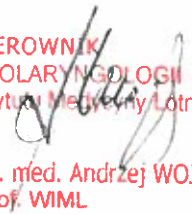
Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. Laury Ziuzi-Januszewskiej z Kliniki Otolaryngologii CSK MSWiA, napisana pod kierunkiem merytorycznym promotora prof. dr hab. n. med. Antoniego Krzeskiego oraz promotora pomocniczego dr n. med. Pawła Dobrzyńskiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)".

Jednocześnie biorąc pod uwagę jakość opracowania, dobór tematyki pracy, szeroki materiał badawczy i bardzo wysoką wartość sumaryczną IF cyklu publikacji zawartych w niniejszej rozprawie wnioskuję o jej Wyróżnienie.

Przedkładam wniosek Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z wyrazami szacunku

KIEROWNIK
KLINIKI OTOLARYNGOLOGII
Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej


płk rez. dr hab. n. med. Andrzej WOJDAS
prof. WIML