

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorinolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiulek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420



Ocena rozprawy doktorskiej **lek. Laury Ziuzi-Januszevskiej**
*„Wybrane czynniki predykcyjne w ocenie
prawdopodobieństwa rozpoznania oraz ciężkiego przebiegu
zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem zaburzeń węchu”*

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cztery opublikowane artykuły w renomowanych czasopismach medycznych z listy filadelfijskiej.

1. Ziuzia-Januszevaska L, Dobrzyński P, Ślaczka K, Ciszek J, Krawiec Ł, Wierzbą W, Zaczynski 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. Punktacja MEiN: 140 Impact Factor: 4,614.

2. Ziuzia-Januszevaska L, Januszevski M. Pathogenesis of Olfactory Disorders in COVID19. *Brain Sci*. 2022 Mar 27;12(4):449. doi: 10.3390/brainsci12040449. Punktacja MEiN: 100 Impact Factor: 3,333.

3. Ziuzia-Januszevaska L, Januszevski M, Sosnowska-Nowak J, Januszevski 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. Punktacja MEiN: 100 Impact Factor: 5,818.

4. Januszevski M, Ziuzia-Januszevaska L, Jakimiuk AA, Oleksik T, Pokulniewicz M, Wierzbą 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. Punktacja MEiN: 70 Impact Factor: 3,759.

łącznie: Punktacja MEiN: 410; Impact Factor: 17,524.

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorynolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiołek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
biuro@sum.edu.pl



Doktorantka podjęła się nietatwego zadania wskazania i oceny czynników predykcyjnych w ocenie prawdopodobieństwa rozpoznania oraz ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem zaburzeń węchu. Badania były prowadzone pod kierunkiem prof. dr hab. Antoniego Krzeskiego jako promotora oraz dr n. med. Pawła Dobrzyńskiego jako promotora pomocniczego.

Praca została złożona do procedowania w Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w 2022 roku, ale była tworzona i opracowywana w latach 2020 i 2021, podczas kolejnych fal pandemii wirusa. Ponieważ problem zakażeń wirusem SARS-CoV-2 pozostaje nadal bardzo aktualny i niezwykle ważny, zarówno z punktu widzenia bezpieczeństwa chorych i personelu medycznego, ale także ze względu na uwarunkowania ekonomiczne, jakie niesie ze sobą pandemia, należy uznać, że publikacja ta doskonale wpisuje się oczekiwania całego środowiska medycznego, a szczególnie lekarzy anestezjologów, pulmonologów, laryngologów, specjalistów chorób zakaźnych i epidemiologów.

Praca doktorska powstała w oparciu o materiał kliniczny o dużej liczebności. Obejmuje chorych poszczególnych fal pandemii, ochotników, a także wyodrębnioną grupę ciężarnych, zakażonych wirusem SARS-CoV-2, co szczególnie podnosi wartość przedstawionej publikacji.

We **Wstępie** Doktorantka pisze o mechanizmie wnikania wirusa do komórki i jej zakażenia. Wskazuje na rolę receptora konwertazy angiotensyny 2 (ACE2) gospodarza. Podkreśla, że głównymi celami wirusa są komórki wykazujące wysoką ekspresję białek ACE2 i TMPRSS2, a ma to miejsce w nabłonku oddechowym i węchowym. Autorka opisuje możliwy przebieg choroby, w tym postaci łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej i krytycznej, ale też wskazuje na możliwy

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorynolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiołek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
kl.laryngol.zabrze@sum.edu.pl



przebieg bezobjawowy. Dalej Doktorantka przedstawia podział zaburzeń węchu. Szczegółowo opisuje infekcję koronawirusem u kobiet ciężarnych i wskazuje na czynniki predysponujące je do ciężkiego przebiegu choroby i tym samym do gorszego rokowania, zarówno dla matki jak i dla płodu. Następnie Doktorantka analizuje cechy zakaźności poszczególnych wariantów wirusa i wskazuje na prawdopodobną większą zakaźność wariantu alfa w porównaniu z wcześniejszymi formami. Wariant delta oceniany jest jako odpowiedzialny za ciężki przebieg choroby, a obecnie dominujący omikron raczej odpowiedzialny za przebieg łagodniejszy.

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

Materiał i metody

Dla określenia częstości współwystępowania zaburzeń węchu u pacjentów z COVID-19 dokonano oceny zmysłu powonienia z wykorzystaniem jednorazowego testu identyfikacji zapachów. Wcześniej badani wypełniali stosowną ankietę. Dla oceny predyktorów zakażenia dokonano retrospektywnej oceny ponad dwustu chorych, leczonych w warunkach szpitalnych. Analizowano wyniki badań laboratoryjnych dla oceny ciężkości przebiegu choroby. Zbudowano

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorynolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiołek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
klint@sum.edu.pl



modele predykcyjne dla wystąpienia zgonu oraz konieczności wentylacji mechanicznej i przyjęcia do OIT. Przeprowadzono szczegółową analizę wyników badań laboratoryjnych, czynników demograficznych i klinicznych i ich wpływu na ciężkość przebiegu choroby.

Wyniki

Stwierdzono, że anosmia jest wartościowym predyktorem wystąpienia zakażenia w przebiegu infekcji COVID-19 i że częstość występowania anosmii określona na podstawie subiektywnej oceny węchu jest prawdopodobnie znacznie niedoszacowana. Natomiast zastosowany test psychofizyczny SDOIT może być przydatny w skriningu w kierunku zakażenia SARS-CoV-2, pozwalając na wczesną izolację chorych i skierowanie ich do dalszej diagnostyki. Nie stwierdzono natomiast związku subiektywnie odczuwanego osłabienia węchu z ciężkością przebiegu choroby. Wśród niekorzystnych czynników rokowniczych u młodych dorosłych potwierdzono następujące: otyłość i inne choroby współistniejące, nikotynizm w wywiadzie, wyższy odsetek zajęcia mięszu płucnego przez zmiany zapalne stwierdzany w obrazach tomografii komputerowej (TK), niższa saturacja krwi obwodowej tlenem (SpO₂), leukocytoza, neutrofilia, limfopenia, większa liczba niedojrzałych granulocytów, wyższy stosunek liczby neutrofilów do liczby limfocytów (NLR), wyższe stężenia: białka C-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny (PCT), interleukiny-6 (IL-6), D-Dimeru, dehydrogenazy mleczanowej (LDH), wysokoczułej troponiny I (hs-TnI), izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB), mioglobiny, N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), kreatyniny, mocznika i gammaglutamilo-transferazy (GGT), niższy szacowany wskaźnik

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiołek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
biomikro@sum.edu.pl



przesączania kłębuszkowego (EGFR) oraz niższe stężenia albuminy, wapnia i witaminy D3, a także prawdopodobnie spadek liczby erytrocytów, stężenia hemoglobiny i poziomu hematokrytu oraz wzrost aktywności kinazy kreatynowej (CK). Z kolei u pacjentek ciężarnych, do potencjalnych predyktorów ciężkiego przebiegu COVID-19 należą: występowanie chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze i cukrzyca, wyższy odsetek zajęcia mięszu płucnego przez zmiany zapalne stwierdzany w obrazach TK, a także szereg nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, takich jak limfopenia, hipokalcemia, hipoproteinemia, niskie stężenie cholesterolu całkowitego oraz podwyższone stężenia CRP, PCT, IL-6, ferrytyny, LDH, hs-TnI i glukozy.

W Podsumowaniu Doktorantka analizuje wartość i przydatność uzyskanych wyników. Czyni to w kontekście zaburzeń węchu w przebiegu zakażenia COVID-19 oraz korelacji tego objawu ze stanem ciężkości schorzenia. Doktorantka wskazuje też na słabe strony przeprowadzonego badania tj. jednoośrodkowy charakter badania, a także nie jednakowy czas wykonywania badania węchu od rozpoczęcia zakażenia. Autorka przyznaje też, że test psychofizyczny nie został zwalidowany. Kolejnym zagadnieniem, które podsumowano była ocena wpływu wariantu SARS-CoV-2 na ciężkość przebiegu choroby. Nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych pomiędzy badanymi w kolejnych falach pandemii pod względem odsetka zajętego mięszu płuca, konieczności suplementacji tlenem, wentylacji mechanicznej, przyjęcia do OIT oraz śmiertelności. Autorka wskazuje również, że niedokrwistość, zakrzepica, koagulopatia to prawdopodobne przyczyny cięższego przebiegu zakażenia. Czynnikiem odpowiedzialnym za taki stan rzeczy jest burza cytokinowa, która prowadzi do zwiększonej produkcji płytek krwi, fibrynogenu i wpływu wielu innych czynników.

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorinolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrzu SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Marcin Misiolok
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
biurokardiologii@sum.edu.pl



Na podstawie przeprowadzonych badań zaproponowano następujące
Wnioski :

1. Jednorazowy psychofizyczny test węchowy, stworzony na potrzeby niniejszego badania potwierdza zaburzenia węchu w przebiegu zakażenia COVID-19, przez co objaw ten stanowi dobry predyktor zakażenia COVID-19. Połączenie testu psychofizycznego i danych ankietowych zwiększa czułość i swoistość metody i stanowi niedrogi, efektywny skrining w kierunku COVID-19.
2. Uszkodzenie węchu ma charakter uszkodzenia czuciowo-nerwowego.
3. Wariant alfa SARS-CoV-2 nie wiązał się z gorszym rokowaniem i cięższym przebiegiem choroby w grupie młodych dorosłych.
4. Znajomość wymienionych niżej czynników wiążących się z niekorzystnym rokowaniem w grupie młodych dorosłych może pozwolić na wczesną identyfikację pacjentów z grupy ryzyka i umożliwić zastosowanie odpowiedniej strategii postępowania (otyłość, obecność chorób współistniejących, nikotynizm w wywiadzie, wyższy odsetek zajęcia przez zmiany zapalne miąższu 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).

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorynolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrzu SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiołek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
klinika@zabrze.sum.edu.pl



5. Wymienione niżej czynniki wskazano jako niekorzystne dla kobiet ciężarnych, wymagających hospitalizacji z powodu COVID-2 (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. Ich znajomość jest niezwykle cenna w walce o zdrowie matki i płodu w przebiegu zakażenia.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska powstała w oparciu o cztery publikacje w renomowanych czasopismach medycznych. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (IF) tych prac to: 17.524. Rozprawa dotyczy problemu bardzo aktualnego i niezwykle ważnego dla zdrowia i życia wielkich rzesz pacjentów, a także personelu medycznego. Wnioski płynące z tej pracy, poza wartością czysto naukową, zawierają w sobie tak ważny element praktyczny i aplikacyjny. To podwaja wartość przedstawionej pracy. Praca została zaplanowana bardzo mądrze, zrealizowana rzetelnie i rozpowszechniona w sposób mistrzowski. Oczywiście, jak niemal każde opracowanie, również niniejsze ma swoje słabe punkty i o nich Doktorantka pisze w rozprawie. Praca została zrecenzowana podwójnie, więc nie należy mieć żadnych wątpliwości, co do jej dużej wartości merytorycznej. Ze względu na olbrzymią liczbę danych przedstawionych w rozprawie, nie do końca jest ona przyjazna dla czytelnika. Miejscami obfitość danych utrudnia rozumienie intencji i przekazu Autorki, ale ze zrozumiałych względów te właśnie dane stanowią o wartości pracy. Przedstawione wnioski stanowią odpowiedzi na postawione pytania w celach pracy. Jedynie wniosek nr

Katedra i Oddział
Kliniczny
Otorinolaryngologii i
Onkologii
Laryngologicznej w
Zabrze SUM w
Katowicach

41-800 Zabrze
ul. M. Curie-Skłodowskiej 10
www.sum.edu.pl

Kierownik Katedry
Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiólek
tel.: (+48 32) 3732395
fax: (+48 32) 2717420

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 3732395

fax: (+48 32) 2717420
linika@sum.edu.pl



2 nie wypływa bezpośrednio z przeprowadzonych badań, a raczej z analizy piśmiennictwa, o czym Doktorantka wspomina.

W Podsumowaniu pragnę jednoznacznie stwierdzić, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Laury Ziuzi-Januszeńskiej „Wybrane czynniki predykcyjne w ocenie prawdopodobieństwa rozpoznania oraz ciężkiego przebiegu zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem zaburzeń węchu” stanowi oryginalne rozwiązanie zagadnienia naukowego, wskazuje na dobrą znajomość poruszanej, nietatwej problematyki i na umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Zawarte w rozprawie treści mają znaczenie poznawcze, ale też bardzo ważny wymiar praktyczny. Opierając się na przedstawionej ocenie, uważam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U z 2018r., poz. 1668) i dlatego przedstawiam wniosek Wysockiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o uznanie pracy za prawidłowo zaplanowaną i zrealizowaną rozprawę doktorską i dopuszczenie lek. Laury Ziuzi-Januszeńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto, wobec bardzo wysokiego poziomu naukowego przedstawionej pracy i jej walorów praktycznych wnoszę o wyróżnienie tej pracy.

Prof. dr hab. n. med. Maciej Misiólek