

Autoreferat



Dr n. med. Marcin Paciorek
Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Warszawski Uniwersytet Medyczny

1. Dane osobowe

Imię i nazwisko: Marcin Paciorek
Adres służbowy: Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych,
01-201 Warszawa, ul. Wolska 37.

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe lub artystyczne

2000 - Dyplom lekarza, I Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny).

2008 - Stopień doktora nauk medycznych na podstawie rozprawy doktorskiej pt.: „Obturacyjny Bezdech Podczas Snu u pacjentów pracujących w trybie zmianowym”. I Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny). Promotor: prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan.

2008 - Tytuł lekarza specjalisty w zakresie chorób wewnętrznych.

2014 - Tytuł lekarza specjalisty w zakresie chorób zakaźnych.

3. Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych lub artystycznych.

2000 - 2001: Staż podyplomowy, kliniki Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny).

2001 - 2004: asystent w Klinice Chorób Wewnętrznych Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny).

2004-2014: asystent w Oddziale Intensywnej Terapii Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego

2014 - do chwili obecnej: adiunkt w Klinice Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (uprzednio Akademia Medyczna w Warszawie).

4. Wskazanie osiągnięcia naukowego wynikającego z art.16 ust .2, ustawy z dnia 14.03.2003 R.O. stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. NR 65, POZ 595 ZE ZM).

Tytuł osiągnięcia naukowego:

Analiza czynników mających wpływ na rokowanie oraz ocena odrębności w przebiegu klinicznym bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u chorych z wybranymi zaburzeniami odporności oraz w grupie chorych z bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym patogenami typowo występującymi u chorych z zaburzeniami odporności .

Cykl 5 publikacji:

1. Paciorek M [autor korespondencyjny], Pihowicz A, Bursa D, Schöntaler Humięcka J, Kowalska JD, Antosiewicz M, Thompson ME, Skrzat-Wojdacz A, Bednarska A, Horban A. Prior treatment with non anti-TB antibiotics, and the duration of symptoms have no effect on diagnostics of tuberculous meningitis. *Adv Med Sci.* 2017;62(2):374-377. doi:10.1016/j.advms.2016.11.003 IF 2.064, MNiSzW: 15 pkt

Mój wkład w powstaniu publikacji polegał na: opracowaniu projektu pracy, wyborze metodyki badań, opracowaniu bazy danych, zbieraniu danych, przeprowadzeniu analizy statystycznej, interpretacji wyników analizy statystycznej, doborze i analizie piśmiennictwa, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, wykonaniu tabel, prowadzeniu korespondencji z redakcją, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

2. **Paciorek M [autor korespondencyjny]**, Bednarska A, Krogulec D, Makowiecki M, Kowalska JD, Bursa D, Świdorska A, Puła J, Raczyńska J, Skrzat-Klapaczyńska A, Zielenkiewicz M, Radkowski M, Laskus T, Horban A. Chronic alcohol abuse affects the clinical course and outcome of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(11):2171-2176. doi:10.1007/s10096-019-03661-5 **IF 2.837**, **MNiSzW: 100 pkt**

Mój wkład w powstaniu publikacji polegał na: analizie klinicznej wyników, opracowaniu projektu pracy, wyborze metodyki badań, opracowaniu bazy danych, zbieraniu danych, interpretacji wyników analizy statystycznej, doborze i analizie piśmiennictwa, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, wykonaniu tabel, prowadzeniu korespondencji z redakcją, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

3. **Paciorek M [autor korespondencyjny]**, Bienkowski C, Bednarska A, Kowalczyk M, Krogulec D, Makowiecki M, Bursa D, Puła J, Raczynska J, Porowski D, Skrzat-Klapaczynska A, Zielenkiewicz M, Radkowski M, Laskus T, Horban A. The clinical course and outcome of *Listeria monocytogenes* meningitis: A retrospective single center study. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019;40(2):79-84. **IF 0.698**, **MNiSzW: 40 pkt.**

Mój wkład w powstaniu publikacji polegał na: opracowaniu projektu pracy, wyborze metodyki badań, opracowaniu bazy danych, zbieraniu danych, interpretacji wyników analizy statystycznej, doborze i analizie piśmiennictwa, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, wykonaniu tabel, prowadzeniu korespondencji z redakcją, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

4. **Paciorek M [autor korespondencyjny]**, Bednarska A, Krogulec D, Makowiecki M, Kowalska JD, Bursa D, Świdorska A, Puła J, Raczyńska J, Skrzat-Klapaczyńska A, Radkowski M, Laskus T, Demkow U, Horban A. Clinical Course and Outcome of Community-Acquired Bacterial Meningitis in Cancer Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1251:49-56. **IF 2,126**, **MNiSzW: 5 pkt.**

Mój wkład w powstaniu publikacji polegał na: opracowaniu projektu pracy, wyborze metodyki badań, opracowaniu bazy danych, zbieraniu danych, interpretacji wyników analizy statystycznej, doborze i analizie piśmiennictwa, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, wykonaniu tabel, prowadzeniu korespondencji z redakcją, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

5. Paciorek M [autor korespondencyjny], Bieńkowski C, Krogulec D, Bednarska A, Kowalczyk M, Makowiecki M, Bursa D, Skrzat-Klapaczyńska A, Perlejewski K, Radkowski M, Laskus T, Horban A. Differences and similarities in clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* and *Mycobacterium tuberculosis meningitis*. Przegl Epidemiol 2020;74(2): 326-335. IF 0, MNiSzW: 40 pkt

Mój wkład w powstaniu publikacji polegał na: opracowaniu projektu pracy, wyborze metodyki badań, opracowaniu bazy danych, zbieraniu danych, interpretacji wyników analizy statystycznej, doborze i analizie piśmiennictwa, napisaniu wstępnej wersji manuskryptu, wykonaniu tabel, prowadzeniu korespondencji z redakcją, przygotowaniu ostatecznej wersji manuskryptu.

Sumaryczny Impact Factor (IF) cyklu publikacji: **8.101**.

Sumaryczna ilość punktów MNiSzW cyklu publikacji: **200**.

Omówienie cyklu publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego

Wprowadzenie, cel wykonanych badań i ich uzasadnienie.

Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR) to zakażenie ośrodkowego układu nerwowego z towarzyszącą reakcją zapalną, która obejmuje opony mózgowie, przestrzeń podpajęczynówkową, tkankę mózgową. Zajęcie procesem chorobowym mózgowia powoduje objawy takie jak: zaburzenia świadomości, drgawki, porażenia nerwów czaszkowych i obwodowych. Reakcja immunologiczna indukowana przez obecność bakterii zwiększa przepuszczalność bariery krew – mózg, infiltracja ściany tętnic przez komórki zapalne wywołuje zapalenie naczyń (vasculitis), zakrzepicę,

niedokrwienie mózgu. W razie niekorzystnego przebiegu choroby dochodzi do naczyniowego i cytotoksycznego obrzęku mózgu, wzrostu ciśnienia śródczaszkowego oraz wgłobienia mózgu. Bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest więc stanem zagrożenia życia, wymagającym pilnej interwencji medycznej, a opóźnienie w rozpoczęciu skutecznej antybiotykoterapii oraz leczenia wspomagającego mogą prowadzić do wzrostu śmiertelności oraz zwiększonego ryzyka nieodwracalnych następstw neurologicznych.

Zalecane wdrożenie skutecznej antybiotykoterapii empirycznej w ciągu pierwszej godziny od momentu kontaktu pacjenta z opieką medyczną, podyktowane udowodnionym wpływem na rokowanie, jest często trudnym wyzwaniem diagnostyczno - terapeutycznym. Prowadzenie badań naukowych u pacjentów z BZOMR jest utrudnione między innymi z powodów bioetycznych: jest to choroba, która ze względu na duże ryzyko spowodowania zgonu lub poważnych powikłań obliguje do jak najszybszego rozpoczęcia terapii co powoduje, że ilość publikacji dotyczących BZOMR jest relatywnie nieduża. Na pilną potrzebę kolejnych analiz dotyczących tej tematyki zwracają uwagę między innymi autorzy aktualnych europejskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorych z pozaszpitalnym BZOMR. Dodatkową przyczyną utrudniającą analizy jest względnie niewielka częstość występowania BZOMR w populacji, dotyczy to w szczególności zakażeń wywołanych nietypową florą bakteryjną.

Charakterystyka chorych z pozaszpitalnym BZOMR zmienia się nieustannie: wynika to ze starzenia się populacji, zwiększania się liczby pacjentów z zaburzeniami odporności wywołanym zastosowanym leczeniem immunosupresyjnym lub schorzeniami współistniejącymi upośledzającymi działanie układu odpornościowego takimi jak: nowotwory, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne. Powszechnie stosowane w opiece ambulatoryjnej antybiotyki o szerokim spektrum działania oraz szczepienia modyfikują z kolei spektrum patogenów wywołujących BZOMR. Podeszły wiek, stosowane leczenie immunomodulujące, obecność chorób współistniejących wywiera wpływ na odpowiedź immunologiczną na zakażenie, a to z kolei zaburza obraz prezentowanych objawów klinicznych, często czyniąc je mniej typowymi. Podobnie niestandardowe mogą mieć również wyniki badań laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, które mogą być dodatkowo modulowane przez rozpoczęte ambulatoryjnie leczenie etiotropowe. U chorych z tej grupy szersze jest spektrum prawdopodobnych czynników etiologicznych BZOMR i podejmując decyzje terapeutyczne jako przyczynę zakażenia należy brać pod

uwagę patogeny rzadko występujące wśród pozostałych chorych takie jak: *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, czy nietypowa flora Gram ujemna.

Rozpoznanie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo rdzeniowych opiera się na badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) oraz ocenie preparatów bezpośrednich, posiewach oraz badaniach molekularnych krwi oraz płynu mózgowo-rdzeniowego. Ze względu na czas oczekiwania na wyniki diagnostyki mikrobiologicznej wybór wstępnej antybiotykoterapii opiera się na obrazie klinicznym, wynikach badań laboratoryjnych z krwi oraz wyniku badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego i to na podstawie właśnie tych dostępnych początkowo danych bazują tak istotnie wpływające na rokowanie decyzje terapeutyczne.

Celem cyklu publikacji było znalezienie różnic w obrazie klinicznym, częstości występowania chorób współtowarzyszących, charakterystycznych odchyleń w badaniach laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z BZOMR wywołanym nietypową florą bakteryjną wymagającą specyficznego leczenia. Ze względu na dużą szacowaną zapadalność w populacji polskiej na zespół zależności alkoholowej oraz wysoką częstość występowania tego zespołu wśród chorych z pozaszpitalnym BZOMR zwrócono szczególną uwagę na tę grupę pacjentów. Analizowano również odrębności w obrazie klinicznym pacjentów ze współtowarzyszącą chorobą nowotworową. Badania prowadzono w referencyjnym ośrodku klinicznym, który cechuje się unikalnie dużą liczbą chorych hospitalizowanych z powodu BZOMR.

W pierwszej pracy wchodzącej w skład cyklu oceniano wpływ zastosowanej wcześniej, z założenia nie tuberkulostatycznej antybiotykoterapii empirycznej oraz czasu jaki upłynął od wystąpienia pierwszych objawów choroby do momentu hospitalizacji na wyniki badań mikrobiologicznych, prezentację kliniczną oraz wyniki badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego u chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych.

W kolejnej publikacji oceniano wpływ występowania zależności alkoholowej na manifestację kliniczną oraz rokowanie chorych z BZOMR.

Odrębności w objawach choroby oraz rokowanie u chorych z listeriozą ośrodkowego układu nerwowego były temat następnego artykułu.

W kolejnej publikacji poszukiwano różnic w manifestacji klinicznej u chorych z BZOMR i współwystępującymi chorobami nowotworowymi oraz chorych z BZOMR bez wykrytych zaburzeń odporności.

Cykl publikacji kończy praca analizująca różnice i podobieństwa chorych z listeriozowym i gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowym oraz porównująca te grupy chorych do pacjentów z BZOMR o innej etiologii.

Omówienie poszczególnych prac wchodzących w skład cyklu 5 publikacji

Publikacja 1.

Prior treatment with non anti-TB antibiotics, and the duration of symptoms have no effect on diagnostics of tuberculous meningitis.

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (GZOMR) jest rzadko występującą manifestacją gruźlicy, ale charakteryzuje się wysoką śmiertelnością oraz dużym ryzykiem trwałych powikłań neurologicznych. Zapadalność na GZOMR w Polsce jest niska, rejestrowanych jest kilkanaście przypadków w ciągu roku. Bardzo niski i niższy w porównaniu do wyników badań populacyjnych w innych krajach jest procentowy udział GZOMR we wszystkich przypadkach gruźlicy w Polsce (około 0,2%), może to świadczyć o obniżonej rozpoznawalności GZOMR w populacji polskiej, co może być związane z pomijaniem GZOMR w diagnostyce różnicowej zapaleń ośrodkowego układu nerwowego.

Diagnostyka mikrobiologiczna zapalenia ośrodkowego układu nerwowego o etiologii *Mycobacterium tuberculosis* wymaga zastosowania specyficznych technik barwienia oraz hodowli, dostępność testów molekularnych jest ograniczona, czułość badania preparatu bezpośredniego jest niska, a czas oczekiwania na wynik posiewów wydłużony.

Znaczna część chorych z GZOMR otrzymuje antybiotykoterapie empiryczną z powodu podejrzenia ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych czy zapalenia płuc. Najczęściej stosowanymi lekami są antybiotyki β laktamowe, które mogą wykazywać również ograniczone działanie tuberkulostatyczne. Zastosowanie takiej terapii może utrudniać diagnostykę wpływając na czułość badań mikrobiologicznych, wyniki analizy badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego oraz manifestacje kliniczną, dając przejściowe efekty terapeutyczne.

Celem pracy była ocena wpływu antybiotykoterapii empirycznej zastosowanej z powodu podejrzenia ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub nie gruźliczej infekcji bakteryjnej o innej lokalizacji oraz czasu trwania objawów klinicznych przed wykonaniem diagnostycznego nakłucia lędźwiowego na wyniki badań mikrobiologicznych oraz badania biochemicznego płynu mózgowo-rdzeniowego.

W omawianej pracy analizie poddano 68 chorych z GZOMR w tym 55 pacjentów z potwierdzeniem mikrobiologicznym, co biorąc pod uwagę zapadalność na GZOMR w Polsce jest grupą wyjątkowo liczną. Większość analizowanych pacjentów miała choroby współistniejące mogące powodować zaburzenia odporności w tym alkoholizm (jako najczęściej współistniejąca), zakażenie HIV, cukrzycę, chorobę nowotworową. Empiryczną antybiotykoterapię z powodu podejrzenia innej niż gruźlica infekcji bakteryjnej przed wykonaniem nakłucia lędźwiowego otrzymało 65% chorych.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w analizie wyników badania biochemicznego, cytozie oraz procentowym udziale granulocytów w płynie mózgowo-rdzeniowym pomiędzy grupą chorych z potwierdzonym mikrobiologicznie GZOMR, która otrzymywała i nie otrzymywała antybiotykoterapii empirycznej, nie wykazano również zależności wyników płynu mózgowo-rdzeniowego od czasu trwania objawów przed wykonaniem diagnostycznego nakłucia lędźwiowego.

Potwierdzenie mikrobiologiczne gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis* udało się uzyskać u 80% badanych chorych. Najwięcej wyników dodatnich uzyskano przy użyciu technik molekularnych, poszukujących materiału genetycznego *Mycobacterium tuberculosis* co biorąc pod uwagę bardzo wysoką specyficzność tych metod wskazuje na wysokość wartości takich testów w diagnostyce gruźlicy *Mycobacterium tuberculosis*. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w wynikach badań mikrobiologicznych (PCR, posiew, preparat bezpośredni) w zależności od czasu trwania objawów oraz stosowania antybiotykoterapii empirycznej.

Implikacje przeprowadzonego badania:

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że większość chorych z gruźliczym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych to pacjenci z obniżoną odpornością wśród których najliczniejszą grupę stanowili chorzy z zespołem zależności alkoholowej.

Dające szybkie wyniki testy molekularne są skuteczną metodą diagnostyczną, a na wyniki tych testów nie ma wpływu stosowana wcześniej antybiotykoterapia empiryczna

oraz czas trwania objawów do momentu wykonania diagnostycznego nakłucia lędźwiowego.

Publikacja 2.

Chronic alcohol abuse affects the clinical course and outcome of community-acquired bacterial meningitis.

Przewlekłe nadużywanie alkoholu ma wieloaspektowy negatywny wpływ na odpowiedź immunologiczną, co powoduje większą zapadalność osób nadużywających alkoholu na choroby o etiologii bakteryjnej oraz zwiększone ryzyko powikłań wynikających z zachorowania. Populacja polska charakteryzuje się wysokim i rosnącym rocznym spożyciem alkoholu przypadającym na jednego mieszkańca w ciągu roku.

Celem pracy była ocena wpływu przewlekłego nadużywania alkoholu na przebieg kliniczny, etiologię i rokowanie u chorych na pozaszpitalne bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR).

Analizie poddano dużą, biorąc pod uwagę zapadalność na BZOMR w Polsce, 340 osobową grupę chorych. Badano dane uzyskane z wywiadów, nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym, odchylenia w badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego oraz laboratoryjnych badaniach krwi, wyniki badań mikrobiologicznych. Stosowano wystandaryzowane metody oceny stanu klinicznego w momencie przyjęcia chorego do szpitala (skala SOFA – Sepsis -related Organ Failure Assessment score) oraz wyników leczenia w chwili zakończenia hospitalizacji (skala GOS: Glasgow Outcome Score). W celu wyodrębnienia czynników niezależnie powiązanych z nadużywaniem alkoholu oraz mających niezależny wpływ na rokowanie użyto analizy wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Pacjenci nadużywający alkoholu stanowili 13% analizowanych chorych z pozaszpitalnym BZOMR czyli wyraźnie więcej w porównaniu do szacowanej częstości nadużywania alkoholu w polskiej populacji osób dorosłych (2%).

Wykazano kilka istotnych statystycznie różnic w manifestacji klinicznej choroby. U chorych nadużywających alkoholu częściej występowały drgawki ($p < 0,001$), rzadziej ból głowy ($p < 0,001$) oraz nudności i wymioty ($p = 0,005$), wyższe było stężenie d-dimerów

w surowicy ($p=0,013$) oraz niższy poziom glukozy w płynie mózgowo rdzeniowym ($p=0,025$) w porównaniu do chorych z BZOMR nie nadużywających alkoholu.

Ponadto chorzy z BZOMR nadużywający alkoholu mieli mniejszą ilość punktów w skali Glasgow Coma Scale (GCS) ($p<0,001$) oraz większą liczbę punktów w skali SOFA w momencie przyjęcia do szpitala ($p=0,002$).

Dodatkowo za pomocą analizy wielokrotnej regresji logistycznej wykazano, że wystąpienie drgawek (OR 4,58, 95% CI 1,065-19,706, $p=0,041$) oraz niższa liczba punktów w GCS (OR 0,716, 95% CI 0,523-0,980, $p=0,036$) są czynnikami niezależnie powiązаныmi z nadużywaniem alkoholu u chorych z pozaszpitalnym BZOMR. Wykazano również, że nadużywanie alkoholu (95% CI -1,209 - -0,063, $p=0,031$), wyższe stężenie mocznika w surowicy (95% CI -0,095 - -0,009, $p=0,018$), oraz niższa liczba punktów w GCS (95% CI 0,061 - 0,226, $p=0,001$) są zmiennymi niezależnie wpływającymi na gorsze rokowanie mierzone za pomocą GOS.

Stwierdzony u alkoholików niższy poziom glukozy w płynie mózgowo-rdzeniowym jest wykazany w innych pracach czynnikiem niekorzystnym rokowniczo. Wyższe stężenie d-dimerów może być z kolei rezultatem przewlekłej aktywacji układu krzepnięcia wywołanym stresem oksydacyjnym spowodowanym przewlekłą intoksykacją etanolem. Co ciekawe nie wykazano różnic w częstości występowania czynników etiologicznych wywołujących BZOMR, a nawet, co było zaskoczeniem, wykazano rzadsze, chociaż nieistotne statystycznie ($p=0,094$) występowanie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Listeria monocytogenes* u chorych bez zespołu zależności alkoholowej. Ten trudny do wytłumaczenia wynik był jedną z inspiracji do przeprowadzenia kolejnego badania z cyklu prac i może być spowodowany innymi nawykami żywieniowymi (do zakażenia *Listeria monocytogenes* dochodzi poprzez skażoną żywność) lub rzadszym występowaniem u chorych z ZZA chorób współtowarzyszących silniej predysponujących do listeriozowego zapalenia ośrodkowego układu nerwowego.

Implikacje przeprowadzonego badania:

Rzadsze występowanie objawów typowych dla BZOMR: bólu głowy, nudności i wymiotów u chorych nadużywających alkoholu może utrudnić wstępne rozpoznanie choroby

Jednocześnie wykazano że w grupie chorych z BZOMR udział osób nadużywających alkoholu jest znacznie większy w porównaniu do szacowanego udziału tej grupy w polskiej populacji dorosłych, co podkreśla szczególną wagę uwzględnienia możliwości wystąpienia BZOMR u takich osób.

Znalezione odrębności w obrazie klinicznym oraz wynikach badań laboratoryjnych krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego mogą ułatwić identyfikację grupy chorych nadużywających alkoholu wśród pacjentów z BZOMR.

Jest to szczególnie istotne, gdyż ze względu na gorsze rokowanie chorzy z BZOMR nadużywający alkoholu mogą wymagać szczególnie intensywnego leczenia i monitorowania.

Publikacja 3.

The clinical course and outcome of *Listeria monocytogenes* meningitis: A retrospective single center study.

Cefalosporyny III generacji to antybiotyki o szerokim spektrum działania i dobrej penetracji przez barierę krew mózg będące kluczowym elementem wstępnego leczenia empirycznego u chorych z pozaszpitalnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR). W związku z opornością bakterii *Listeria monocytogenes* na te antybiotyki niezwykle istotne jest wyodrębnienie z grupy chorych z BZOMR, pacjentów którzy mają zwiększone ryzyko występowania tego czynnika etiologicznego.

Roczna zapadalność na listeriozę w Polsce jest niewielka i wynosi około 0,32/100000, jednak ze względu na skłonność do zajmowania ośrodkowego układu nerwowego (OUN) listeriozowe zapalenie opon – mózgowo-rdzeniowych (LZOMR) stanowiło aż około jedną trzecią wszystkich przypadków listeriozy zgłaszanych w Polsce.

Cechą charakterystyczną LZOMR jest między innymi niższa, w porównaniu do innych częstych patogenów wywołujących BZOMR czułość mikroskopii bezpośredniej oraz dłuższy czas hodowli co dodatkowo zwiększa znaczenie oceny ryzyka wystąpienia zakażenia tym patogenem przed uzyskaniem wyników badań mikrobiologicznych.

Celem pracy było określenie odchyleń w badaniu fizykalnym, informacji uzyskanych z wywiadów, odchyleń w badaniach laboratoryjnych płynu mózgowo-rdzeniowego i surowicy oraz zidentyfikowanie chorób współwystępujących, które

zwiększałyby prawdopodobieństwo wystąpienia LZOMR. W celu wyodrębnienia czynników niezależnie powiązanych z wystąpieniem LZOMR użyto wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Przeprowadzona analiza wykazała, że chorzy LZOMR w porównaniu do pozostałych chorych z BZOMR byli starsi ($p=0,016$), częściej otrzymywali leczenie immunosupresyjne ($p<0,001$), częściej mieli rozpoznaną chorobę nowotworową ($p=0,045$) lub jakiegokolwiek zaburzenia odporności ($p=0,016$). Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania odchyłań w badaniu fizykalnym oraz zgłaszanych objawów.

Porównanie wyników badań laboratoryjnych również wykazało statystycznie istotne różnice, chorzy z LZOMR mieli niższe stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ($p=0,019$) i prokalcytoniny (PCT) ($p=0,003$) w surowicy, niższą liczbę leukocytów (WBC) w morfologii krwi obwodowej ($p<0,001$) oraz niższą cytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym ($p<0,001$). Wykonana analiza wielokrotnej regresji logistycznej wykazała, że jedynie stosowanie leczenia immunosupresyjnego przed zachorowaniem na pozaszpitalne BZOMR jest czynnikiem niezależnie zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii *Listeria monocytogenes* (OR 8,723, 95% CI 1,407 - 64,336, $p=0,024$). Terapia immunosupresyjna była stosowana aż u 46% chorych z LZOMR i była najczęściej występującym czynnikiem zaburzającym odporność w tej grupie pacjentów. Stosowane leczenie immunosupresyjne mogło mieć również wpływ na wykazane niższe stężenia parametrów stanu zapalnego (CRP, PCT, WBC) w surowicy oraz niższą cytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Implikacje przeprowadzonego badania:

Przeprowadzone badanie wykazało różnice mogące ułatwić wczesne wyodrębnienie chorych z LZOMR z grupy pacjentów z pozaszpitalnym bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Stwierdzony u pacjentów z LZOMR mniej nasilony wzrost wykładników stanu zapalnego we krwi oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym może mieć istotne znaczenie w podejmowaniu decyzji dotyczących dalszego postępowania, ponieważ informacje o tych wynikach są dostępne we wczesnym momencie diagnostyki i jest to szczególnie istotne z powodu braku różnic w częstości zgłaszanych objawów oraz odchyłań w badaniu fizykalnym u chorych z LZOMR.

Wykazana wysoka predyspozycja (OR 8,7) chorych z BZOMR otrzymujących leczenie immunosupresyjne do wystąpienia listeriozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wskazuje na konieczność uwzględnienia tego czynnika etiologicznego w momencie rozpoczynania antybiotykoterapii empirycznej, co może mieć decydujące znaczenie dla wyników leczenia tych chorych.

Publikacja 4.

Clinical Course and Outcome of Community-Acquired Bacterial Meningitis in Cancer Patients.

Kolejna praca z cyklu odpowiada na pytanie o odrębności kliniczne w przebiegu BZOMR u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Zaburzenia czynności układu immunologicznego u chorych z nowotworami może mieć wieloczynnikowe podłoże i być wywołane zarówno chorobą podstawową jak i zastosowanym leczeniem co z kolei może mieć wpływ na prezentację kliniczną tych chorych. Nietypowy dla BZOMR obraz choroby może utrudniać rozpoznanie i opóźniać rozpoczęcie terapii co biorąc pod uwagę współistniejące zaburzenia odporności jest szczególnie istotne w tej grupie chorych. Istotną kwestią mogącą mieć ważne implikacje praktyczne jest również udział czynników etiologicznych wywołujących BZOMR w tej grupie pacjentów.

W grupie badanej znaleźli się zarówno chorzy z guzami litymi jak i nowotworami układu krwiotwórczego, ze względu na możliwość istotnego wpływu na prezentację kliniczną z grupy badanej wykluczono pacjentów z nowotworami zlokalizowanymi w ośrodkowym układzie nerwowym, z zakażeniami szpitalnymi oraz po operacjach neurochirurgicznych. Grupę chorych z BZOMR i współistniejącą chorobą nowotworową porównywano do pacjentów z pozaszpitalnym BZOMR, u których nie wykryto czynników mogących powodować immunosupresję. Wszyscy chorzy zakwalifikowani do badania mieli wykonane nakłucie lędźwiowe, a w uzyskanym płynie mózgowo-rdzeniowym oceniano cytozę z rozmazem, parametry biochemiczne, wykonywano mikrobiologiczne badanie bezpośrednie oraz posiew. Oceniano częstość występowania odchyleń w badaniu fizykalnym oraz zgłaszanych dolegliwości. Odrębnie analizowano obecność dwóch z czterech klasycznych objawów BZOMR (ból głowy, gorączka, objawy oponowe, zaburzenia świadomości), których obecność cechuje się wysoką czułością w

rozpoznawaniu BZOMR i wchodzi w skład standardu postępowania diagnostycznego. Ponadto porównywano: wyniki badań laboratoryjnych z krwi, stan kliniczny w momencie przyjęcia do szpitala oceniany na podstawie skali SOFA oraz wyniki leczenia. Celem wyodrębnienia zmiennych niezależnie powiązanych z występowaniem choroby nowotworowej u chorych z pozaszpitalnym BZOMR oraz niezależnie wpływających na rokowanie do analizy statystycznej użyto wieloczynnikowej regresji logistycznej.

Przeprowadzona analiza wyników wykazała istotne różnice w częstości występowania objawów charakterystycznych dla BZOMR. Stwierdzono, że u chorych z BZOMR i współistniejącą chorobą nowotworową istotnie rzadziej w porównaniu do grupy bez choroby nowotworowej (64% vs 83%, $p=0.033$) występowały dwa z czterech objawów: ból głowy, gorączka, objawy oponowe, zaburzenia świadomości. Obecność dwóch z czterech wymienionych objawów jest jednym z kluczowych nieprawidłowości w obrazie klinicznym mających sugerować możliwość bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Spełnienie tego kryterium jest brane pod uwagę podczas ustalania wskazań do wykonania diagnostycznego nakłucia lędźwiowego, kluczowego do ostatecznego rozpoznania BZOMR oraz przy podejmowaniu decyzji o wdrożeniu antybiotyki empirycznej. Natomiast objawem, który występował częściej w grupie pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową były drgawki (25% vs 8%, $p=0,019$). Pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli wyższy wynik w skali SOFA podczas przyjęcia do szpitala w porównaniu do grupy kontrolnej ($p=0,046$), ponadto wykazano, że byli oni starsi ($p<0,001$) oraz mieli wyższą śmiertelność związaną z hospitalizacją z powodu BZOMR ($p=0,025$). Co ciekawe, nie wykazano różnic w częstości występowania czynników etiologicznych pomiędzy grupami, a jedyną różnicą w wynikach badań laboratoryjnych z krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego była niższa liczba leukocytów w morfologii krwi obwodowej u pacjentów ze współwystępującą chorobą nowotworową ($p=0,016$).

Przeprowadzona analiza wielokrotnej regresji logistycznej wykazała, że czynnikami niezależnie powiązanymi ze współwystępowaniem choroby nowotworowej u chorych z pozaszpitalnym BZOMR była niższa liczba leukocytów w morfologii krwi obwodowej (OR 0,89, 95% CI 0,82 – 0,96; $p=0,007$) oraz starszy wiek (OR 1,06, 95% CI 1,03 – 1,10; $p=0,001$), natomiast czynnikiem niezależnie zwiększającym ryzyko zgonu

podczas hospitalizacji u wszystkich analizowanych chorych z BZOMR był niższy wynik punktacji GCS w momencie przyjęcia do szpitala (OR 0,72, 95% CI 0,57 – 0,89; p=0,003).

Implikacje przeprowadzonego badania:

Badanie wykazało odrębności w obrazie klinicznym chorych z BZOMR i chorobą nowotworową - częstsze występowanie drgawek oraz rzadsze występowanie jednego z klinicznych kryteriów diagnostycznych BZOMR: obecności dwóch z czterech objawów: ból głowy, gorączka, objawy oponowe, zaburzenia świadomości. Nie spełnienie tego kryterium przez chorego ze współistniejącą chorobą nowotworową nie powinno upoważniać do wykluczenia BZOMR, zaniechania dalszej diagnostyki idącej w tym kierunku i odstąpienia od leczenia empirycznego w tej grupie chorych.

Publikacja 5.

Differences and similarities in clinical manifestations of *Listeria monocytogenes* and Tuberculous meningitis.

Zarówno *Listeria monocytogenes* jak i *Mycobacterium tuberculosis* są fakultatywnymi patogenami wewnątrzkomórkowymi, przez co zakażenia przez nie wywołane mogą mieć podobny obraz kliniczny. Ponadto oba te czynniki etiologiczne powinny być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej u pacjentów z niedoborami odporności. Pomimo podobieństw w obrazie klinicznym infekcji wywołanych przez te wewnątrzkomórkowe bakterie, zakażenia te wymagają innego leczenia przyczynowego, a odpowiednio szybkie wdrożenie leczenia tuberkulostatycznego w przypadku *Mycobacterium tuberculosis*, czy ampicyliny w przypadkach chorych z zakażeniem *Listeria monocytogenes* w oczekiwaniu na wyniki diagnostyki mikrobiologicznej ma decydujący wpływ na rokowanie w tych grupach pacjentów.

Diagnostyka w obu przypadkach może być trudna, szczególnie na początkowych etapach, ponieważ wynik oceny preparatu bezpośredniego oglądanego pod mikroskopem ma stosunkowo niską czułość, z kolei posiewy są czasochłonne, a metody genetyczne nie są powszechnie stosowane. Te trudności diagnostyczne mogą przyczynić się do zbyt późnego wdrożenia antybiotykoterapii celowanej.

Celem badania było znalezienie różnic w obrazie klinicznym, znalezienie czynników predysponujących do wystąpienia listeriozowego zapalenia opon mózgowo rdzeniowych (LZOMR) i gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (GZOMR). Ponadto oceniono również wyniki leczenia za pomocą Glasgow Outcome Score (GOS) oraz przydatność wskaźnika Thwaitesa (TI), który jest narzędziem diagnostycznym opartym na punktacji wykorzystującej objawy oraz wyniki badań laboratoryjnych i służy do różnicowania bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (BZOMR) i GZOMR. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, jest to pierwsze badanie podejmujące próbę porównania pacjentów z LZOMR do chorych z GZOMR.

W analizie statystycznej zastosowano test Kruskala-Willisa do sprawdzenia występowania różnic między trzema grupami pacjentów z: LZOMR, GZOMR i BZOMR o etiologii nie gruźliczej i nie listeriozowej (nGnLZOMR). W momencie występowania istotnych statystycznie różnic między trzema grupami szukano różnic w sparowanych grupach.

Ostateczna analiza objęła dużą liczącą 402 grupę pacjentów z BZOMR, w której chorzy z LZOMR stanowili 7% natomiast pacjenci z GZOMR 5,7%. Wykazano, że hemipareza ($p=0,005$) i afazja ($p=0,003$) były objawami klinicznymi istotnie różniącymi się częstością występowania między trzema grupami (LZOMR vs GZOMR vs nGnLZOMR), w porównaniu wykonanym w grupach sparowanych stwierdzono, że nieprawidłowości te częściej występują tylko u pacjentów z GZOMR w porównaniu do nGnLZOMR: hemipareza ($p=0,008$), afazja ($p=0,003$). Analiza wyników badań krwi wykazała, że parametry zapalne: liczba leukocytów w krwi obwodowej (WBC) ($p<0,001$), stężenie białka C-reaktywnego (CRP) ($p<0,001$) i prokalcytoniny (PCT) ($p<0,001$) różniły się między trzema grupami. WBC i stężenie CRP było niższe w grupie GZOMR w porównaniu z LZOMR ($p=0,035$ i $p<0,001$) i nGnLZOMR ($p<0,001$ i $p<0,001$), natomiast PCT niższe w grupie GZOMR w porównaniu do pacjentów z nGnLZOMR ($p<0,001$). Niższe CRP i WBC u chorych z LZOMR można powiązać ze współistniejącymi zaburzeniami odporności, który w naszej analizie okazały się częstsze u tych pacjentów w porównaniu z grupą nGnLZOMR (0,015). Nie wykazano istotnych różnic między LZOMR i GZOMR w wynikach PMR, dlatego rozróżnienie tych dwóch grup na podstawie tego

istotnego badania diagnostycznego może być problematyczne. W grupie chorych z GZOMR w porównaniu do LZOMR częstsze było występowanie wodogłowie (p=0,01).

Pacjenci z GZOMR mieli dłuższy czas trwania objawów przed przyjęciem do szpitala (p=0,001) i uzyskali niższą punktację w skali Thwaitesa (p<0,001) w porównaniu do chorych z LZOMR. Jednakże mimo tego, że w naszym badaniu u wszystkich chorych z GZOMR stwierdzono liczbę punktów spełniających kryteria uprawdopodobniające GZOMR, to kryteria takie spełniało również 43,5% chorych z LZOMR co wskazuje na bardzo niską swoistość TI jako parametru różnicującego te grupy chorych.

Implikacje przeprowadzonego badania:

Przeprowadzone badanie wykazało, że u chorych z GZOMR w porównaniu do pacjentów z LZOMR częściej występuje wodogłowie, ponadto, pacjenci z GZOMR mają niższe stężenia wykładników stanu zapalnego w surowicy oraz dłuższy czas trwania objawów przed hospitalizacją. Wykazane różnice mogą być pomocne we wczesnej diagnostyce różnicowej tych grup chorych co może mieć wpływ na zastosowane leczenie i rokowanie. Nie wykazano przydatności wyniku TI we wczesnym odróżnieniu pacjentów z GZOMR od pacjentów z LZOMR oraz różnic w wynikach badania płynu mózgowo-rdzeniowego.

5. Analiza bibliometryczna dorobku naukowego.

Łącznie z przedstawionymi publikacjami wchodzącymi w skład osiągnięcia naukowego jestem współautorem 20 pełnotekstowych prac oryginalnych (w tym 13 z IF), 1 opisu przypadku oraz 1 listu do redakcji.

Łączny IF: 44,19

Łączna liczba punktów MNiSzW: 1069

Liczba cytowań wg. bazy Web of Science:

z autocytowaniami 56, bez autocytowań: 52, index Hirsha 4

Liczba cytowań wg. bazy Scopus:

z autocytowaniami 68, bez autocytowań: 63, index Hirsha 4

Szczegółowe dane bibliometryczne znajdują się w załączniku nr 1.

6. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

6.1 Istotną część moich zainteresowań naukowo badawczych zajmuje tematyka diagnostyki i leczenia pacjentów zakażonych HIV. W ramach aktywności naukowej realizowanej we współpracy międzynarodowej uczestniczyłem w pracach grupy roboczej ECEE (Euroguidelines in Central and Eastern Europe) utworzonej w lutym 2016 roku, działającej na obszarze Europy Środkowej i Wschodniej i zajmującej się ujednoczeniem standardów diagnostyki i leczenia zakażenia HIV, jak i wirusowych zapaleń wątroby w tym regionie. W skład grupy roboczej ECEE wchodzi klucywi eksperci w dziedzinie chorób zakaźnych z 24 państw Europy Środkowej i Wschodniej oraz państw sąsiadujących, a dzięki cyklicznej corocznej konferencji i nieustannemu zbieraniu danych medycznych wiedza o regionie jest nieustannie uaktualniana. Efektem współpracy była publikacja:

JD Kowalska, C Oprea, S de Witt, A Pozniak, D Gökengin, M Youle, J D Lundgren, A Horban,
ECEE Network Group: T Balayan, A Bednarska, J Begovac, N Bolokadze, P Bukovinowa, E Burkacka, S Caplinskas, G Cholewińska-Szymańska, S De Witt, G Dragovic, A Harxhi, J Higersberger, T Holban, D Jevtovic, D Jilich, I Karpov, D Konopnicki, N Ladnaya, B Lakatos, M Marczyńska, M Mardarescu, D Otelea, **M Paciorek**, A Panteleev, E Pietraszkiewicz, B Podlasin, D Podlekareva, N Rukhadze, K Ruutel, A Skrzat-Wojdacz, A Streinu-Cercel, J Stańczak, A Vassilenko, O Yurin.
Euroguidelines in Central and Eastern Europe (ECEE) conference and the Warsaw Declaration - a comprehensive meeting report.
HIV Med. 2017 May;18(5):370-375. doi: 10.1111/hiv.12436. Epub 2016 Aug 24.

W powyższej pracy uczestnicy pierwszej konferencji ECEE zadeklarowali chęć promowania powszechnego stosowania wytycznych EACS w zakresie zakażenia wirusem HIV w regionie Europy Środkowo-Wschodniej i krajach sąsiednich, podpisując Deklarację

Warszawską. Podkreślili oni również potrzebę zwiększenia publikacji danych z kohort narodowych w tym regionie.

Praca ta jest niezwykle istotna z punktu widzenia potrzeby nadzoru epidemiologicznego, ale także zwraca uwagę na pilną potrzebę zbierania danych medycznych z regionu Europy Środkowej i Wschodniej w celu ujednoczenia standardów opieki nad pacjentami zakażonymi HIV.

Wynikiem kontynuacji współpracy międzynarodowej w obrębie grupy ECEE była publikacja:

J D Kowalska, D Bursa, D Gökengin, D Jilich, J Tomazic, M Vasylyev, P Bukovinowa, V Mulabdic, S Antonyak, A Horban,

ECEE Network Group: I Alexiev, L Afonina, T Balayan, A Bednarska, J Begovac, E Firląg-Burkacka, N Bolokadze, S Caplinskas, G Cholewińska-Szymańska, N Chkhartishvili, S de Witt, G Dragovic, A Harxhi, J Higersberger, T Holban, D Jevtovic, I Karpov, D Konopnicki, N Ladnaya, B Lakatos, J D Lundgren, M Mardarescu, B Matłosz, J M Molina, C Oprea, D Otelea, M Paciorek, A Panteleev, A Papadopoulos, E Pietraszkiewicz, B Podlasin, D Podlekareva, A Pozniak, J Pula, D Sedlacek, A Skrzat-Klapaczyńska, J Simonović-Babić, M Sluzhynska, A Streinu-Cercel, N Rukhadze, K Ruutel, J Stańczak, A Vassilenko, M Youle, O Yurin, H Zabłocka.

HIV health care providers are ready to introduce pre-exposure prophylaxis in Central and Eastern Europe and neighbouring countries: data from the Euroguidelines in Central and Eastern Europe (ECEE) Network Group.

HIV Med. 2018 Oct;19(9):629-633. doi: 10.1111/hiv.12641. Epub 2018 Jul 10.

W powyższym badaniu prześledzono możliwości i wytyczne pozwalające na wprowadzenie PrEP (pre-exposure prophylaxis – profilaktyka przedekspozycyjna) w ramach prewencji HIV. Były to pierwsze dane medyczne zebrane w tej tematyce na tak szeroką skalę regionalną i w tej części Europy.

Zajmowałem się również chorobami niedefiniującymi AIDS u pacjentów zakażonych HIV, w szczególności zakażeniami bakteryjnymi.

Zastosowanie skojarzonej terapii antyretrowirusowej znacząco poprawiło jakość życia pacjentów zakażonych HIV znacznie zmniejszając ryzyko zachorowań z powodu chorób oportunistycznych oraz śmiertelności w tej grupie chorych. Pomimo skutecznej terapii wyeliminowanie HIV w chwili obecnej jest niemożliwe, a wśród starzejącej się populacji tych pacjentów obserwujemy choroby współistniejące, w tym także zakażenia bakteryjne. Ciągła immunoaktywacja układu odpornościowego u tych chorych powoduje zwiększenie podatności na zachorowalność i śmiertelność z powodu chorób niedefiniujących AIDS niż

w populacji ogólnej. Ten interesujący aspekt badawczy zgłębiałem będąc współbadaczem w pracy:

Skrzat-Klapaczyńska A, Matłosz B, Bednarska A, **Paciorek M**, Firląg-Burkacka E, Horban A, Kowalska JD.

Factors associated with urinary tract infections among HIV-1 infected patients.

PLoS One. 2018 Jan 11;13(1):e0190564. doi: 10.1371/journal.pone.0190564. eCollection 2018.

W powyższym badaniu szczegółowo przeanalizowano czynniki ryzyka związane z bakteryjnymi zakażeniami układu moczowego u 608 pacjentów zakażonych HIV będących pod opieką Poradni Profilaktycznej w Warszawie. W rezultacie wykazano, że prawie jedna trzecia pacjentów miała potwierdzoną infekcję dróg moczowych a podwyższone ryzyko wystąpienia tej infekcji stwierdzono w grupie kobiet, pacjentów zakażonych HIV inną drogą niż kontakty seksualne oraz u osób zarejestrowanych przed 2007 rokiem.

Kolejnym badaniem o tej tematyce była praca:

Skrzat-Klapaczyńska A, Kowalska JD, Matłosz B, Bednarska A, **Paciorek M**, Horban A. Non-AIDS defining bacterial infections in patients with HIV infection. *Przegl Epidemiol.* 2019;73(4):511-521. doi:10.32394/pe.73.48

W pracy tej wykazano, iż zakażenia bakteryjne niedefiniujące AIDS w grupie pacjentów zakażonych HIV pozostają poważnym problemem, pomimo skutecznej skojarzonej terapii antyretrowirusowej, a spektrum tych zakażeń stanowi zróżnicowaną grupę patogenów bakteryjnych. Po przeanalizowaniu 558 wykonanych posiewów z dróg oddechowych, skóry i ran oraz z dróg moczowych, zakażenia bakteryjne stwierdzono u prawie połowy pacjentów (44,9%) będących pod opieką Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej w Warszawie co świadczy o tym, iż jest to częsty problem w tej populacji.

6.2 W mojej pracy naukowo- badawczej, we współpracy z Zakładem Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, zająłem się tematyką epidemiologii wirusowych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego oraz

zastosowaniem techniki sekwencjonowania następnej generacji w diagnostyce tych infekcji.

Efektom tej współpracy są publikacje dotyczące wykorzystania metagenomiki do identyfikacji czynników etiologicznych powodujących wirusowe zapalenia mózgu. Bardzo duża czułość jaką oferuje metoda sekwencjonowania następnej generacji umożliwiła wykrycie materiału genetycznego wirusów, które rzadko wywołują zakażenia ośrodkowego układu nerwowego, w tym u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu.

Popiel M, Perlejewski K, Bednarska A, Dzieciatkowski T, **Paciorek M**, Lipowski D, Jabłonowska M, Czeszko-Paprocka H, Bukowska-Ośko I, Caraballo Cortes K, Pawełczyk A, Fic M, Horban A, Radkowski M, Laskus T.

Viral etiologies in adult patients with encephalitis in Poland: A prospective single center study. PLoS One. 2017 Jun 1;12(6):e0178481. doi: 10.1371/journal.pone.0178481. eCollection 2017.

Bukowska-Ośko I, Perlejewski K, Pawełczyk A, Rydzanicz M, Pollak A, Popiel M, Cortés KC, **Paciorek M**, Horban A, Dzieciatkowski T, Radkowski M, Laskus T.

Human Pegivirus in Patients with Encephalitis of Unclear Etiology, Poland. Emerg Infect Dis. 2018 Oct;24(10):1785-1794

Perlejewski K, Bukowska-Ośko I, Rydzanicz M, Pawełczyk A, Caraballo Cortés K, Osuch S, **Paciorek M**, Dzieciatkowski T, Radkowski M, Laskus T.

Next-generation sequencing in the diagnosis of viral encephalitis: sensitivity and clinical limitations. Sci Rep. 2020 Sep 30;10(1):16173.

Perlejewski K, Pawełczyk A, Bukowska-Ośko I, Rydzanicz M, Dzieciatkowski T, **Paciorek M**, Makowiecki M, Caraballo Cortés K, Grochowska M, Radkowski M, Laskus T. Search for viral infections in cerebrospinal fluid from patients with autoimmune encephalitis. Open Forum Infect Dis. 2020 Oct 7;7(11).

6.3 Kolejny obszar moich zainteresowań naukowych realizowanych w ramach współpracy z Zakładem Immunopatologii Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego dotyczył tematyki stopnia nasilenia wyczerpania immunologicznego limfocytów T u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Caraballo Cortés K, Osuch S, Perlejewski K, Pawełczyk A, Kaźmierczak J, Janiak M, Jabłońska J, Nazzal K, Stelmaszczyk-Emmel A, Berak H, Bukowska-Ośko I, **Paciorek M**, Laskus T, Radkowski M.

Expression of programmed cell death protein 1 and T-cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 on peripheral blood CD4+CD8+ double positive T cells in patients with chronic hepatitis C virus infection and in subjects who spontaneously cleared the virus. *J Viral Hepat.* 2019 Aug;26(8):942-950.

Osuch S, Laskus T, Berak H, Perlejewski K, Metzner KJ, **Paciorek M**, Radkowski M, Caraballo Cortés K.

Decrease of T-cells exhaustion markers programmed cell death-1 and T-cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3 and plasma IL-10 levels after successful treatment of chronic hepatitis C. *Sci Rep* 10, 16060 (2020).

6.4 Efektem kontynuacji moich zainteresowań z okresu przed uzyskaniem stopnia doktora nauk medycznych jest publikacja dotycząca wpływu pracy zmianowej na natężenie zaburzeń występujących podczas snu w nocy oraz w dzień po nocnej zmianie u pacjentów z Obturacyjnym Bezdechem Podczas Snu (OBPS). Porównanie wyników badania polisomnograficznego wykazało większe nasilenie zaburzeń oddychania w czasie snu w dzień po nocnej zmianie co może nasilać niekorzystne skutki zdrowotne OBPS oraz wskazuje na konieczność unikania pracy w trybie zmianowym u chorych z OBPS nie stosujących skutecznego leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu.

Paciorek M, Korczyński P, Bielicki P, Byśkiniewicz K, Zieliński J, Chazan R. Obstructive sleep apnea in shift workers. *Sleep Med.* 2011 Mar;12(3):274-7. doi: 10.1016/j.sleep.2010.06.013.

6.5 W 2020 roku ze względu na udział Kliniki Chorób Zakaźnych dla Dorosłych w leczeniu chorych z COVID-19 niejako oczywistym przedmiotem moich zainteresowań naukowych stały się zagadnienia dotyczące leczenia i diagnostyki zakażenia SARS – CoV -2. Jestem współautorem i wchodzę w skład komitetu redakcyjnego zaleceń będących częścią strategii narodowej leczenia chorych z COVID – 19: „Zalecenia dotyczące opieki nad pacjentem z chorobą koronawirusową (COVID-19) wymagających hospitalizacji” (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/strategia-walki-z-pandemia-covid19>). W ramach współpracy naukowej z Instytutem Gruźlicy i Chorób Płuc prowadzę prospektywne badanie naukowe oceniające wpływ przebytego zapalenia płuc w przebiegu COVID-19 na funkcje pęcherzyków płucnych mierzoną za pomocą badań czynnościowych płuc: pletyzmografii, oceny dyfuzji gazów.

7. Konferencje i doniesienia zjazdowe:

7.1. European Respiratory Society Annual Congress, Sztokholm 2007. Eur Respir J 2007; 30: Suppl. 51, 2007. Nagroda w sesji plakatowej.

Obstructive sleep apnea in shift workers

M. Paciorek, K. Byskiniewicz, P. Bielicki, J. Zielinski, R. Chazan.

7.2. 15th European AIDS Conference, 2015, Barcelona, Abstract Nr PE 17/3.

Factors associated with urinary tract infections among HIV-1 infected patients - is active HCV infection a risk factor?

Agata Skrzat-Wojdacz, Agnieszka Bednarska, **Marcin Paciorek**, Bartłomiej Matłosz, Ewa Firląg-Burkacka, Andrzej Horban, Justyna Kowalska

7.3. HIV Therapy Glasgow 2108, Abstract nr P238:

The risk of upper respiratory tract bacterial infections among HIV-positive patients is high for young MSM with detectable HIV RNA

Agata Skrzat-Klapaczyńska, **Marcin Paciorek**, Ewa Firląg-Burkacka, Andrzej Horban, Justyna D. Kowalska

7.4. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018 Madryt, Hiszpania.

Relationship between impact of clinical features, comorbidities and etiological factor on outcome in patients with bacterial meningitis.

M. Makowiecki, A. Bednarska, **M. Paciorek**, D. Bursa, G. Cholewińska, M. Hackiewicz, J. Kowalska, D. Porowski, J. Puła, J. Raczyńska, A. Skrzat – Klapaczyńska, I. Sosińska – Bryła, J. Stengiel, A. Świdarska, D. Krogulec, A. Horban.

7.5. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, Madryt, Hiszpania.

Bacterial meningitis - comparison of epidemiology, clinical manifestation and outcome in older patients (aged 75 years or more).

D. Krogulec, **M. Paciorek**, A. Bednarska, , D. Bursa, M. Makowiecki, M. Hackiewicz, JD. Kowalska, D. Porowski, J. Puła, J. Raczyńska, A. Skrzat – Klapaczyńska, I. Sosińska – Bryła, J. Stengiel, A. Świdarska, A. Horban.

7.6. 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018, Madryt, Hiszpania.

How similar are sepsis and HLH ?

Bursa D, Bednarska A, **Paciorek M**, Porowski D, Raczyńska J, Hackiewicz M, Makowiecki M, Puła J, Krogulec D, Stengiel J, Sosińska-Bryła I, Skrzat-Klapaczyńska A, Pihowicz A, JD Kowalska, Horban A.

7.7 19th International Congress of Young Medical Scientists, Poznań 2019

The clinical course of *Listeria monocytogenes* meningitis compared to other community-acquired bacterial meningitis.

Bieńkowski C, **Paciorek M**

7.8 Medical Problems 2019 XVII International Conference of Student Research Groups of Medical University of Warsaw.

The characteristics of meningitis caused by *Listeria monocytogenes* infection.

Bieńkowski C, **Paciorek M**

7.9 8th Polish and 16th International Juvenes Pro Medicina Conference, Łódź 2019

Differences in clinical manifestation of patients with *Listeria monocytogenes* and Tuberculous meningitis: A single center retrospective study.

Bieńkowski C, **Paciorek M**, Kowalczyk M.

7.10 Acute Bacterial CNS Infections of the Brain. ESCMID Postgraduate Education Course Munich 10-2018.

Chronic alcohol abuse affect the clinical course in patients with community – acquired bacterial meningitis.

Paciorek M

8. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę lub sztukę.

8.1 Doświadczenie dydaktyczne

8.1.1. Prowadzenie zajęć dydaktycznych z przedmiotu „Choroby zakaźne” na wydziale anglojęzycznym (English Division), dla studentów kierunku lekarskiego, Wydziału Lekarskiego, oraz programu wymiany studenckiej Erasmus Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

8.1.2. Wykłady dla lekarzy specjalizujących się w chorobach zakaźnych w ramach obowiązków kursów o tematyce: „Neuroinfekcje” , „Kurs wprowadzający do specjalizacji Choroby Zakaźne”, „Mikrobiologia Lekarska”.

8.1.3 Wykłady na cyklicznie organizowanej konferencji: „Choroby Zakaźne, algorytmy diagnostyczno-terapeutyczne”.

8.1.4. Coroczne układanie pytań testowych do Państwowego Egzaminu Specjalizacyjnego z Chorób Zakaźnych.

8.1.5. Jestem opiekunem specjalizacji z chorób zakaźnych:

Dr n. med. Małgorzaty Dawidek

Lek.med. Dominiki Krogulec

Lek.med. Carlo Bieńkowskiego

8.1.6. W ramach współpracy międzynarodowej prowadzę szkolenia z chorób zakaźnych dla studentów studiów doktoranckich oraz pracowników akademickich z krajów europejskich w szczególności nie będących członkami Unii Europejskiej (UE) w ramach programu PROM NAWA finansowanego z UE:

<https://nawa.gov.pl/institucje/program-prom>

8.1.7. Promotorstwo oraz recenzje prac magisterskich i doktorskich:

Recenzja pracy magisterskiej: Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jako istotny problem leczniczy i pielęgnacyjny. Autor: Agata Michnowska, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauki o Zdrowiu. Kierunek studiów: pielęgniarstwo.

Promotor pomocniczy przewodu doktorskiego (w trakcie realizacji) pt.: „Porównanie obrazu klinicznego i stopnia rekonstrukcji immunologicznej u osób z zakażeniem HIV ze znacznym obniżeniem liczby limfocytów CD4 w latach 2008-2018”. Autor: lek.med. Joanna Puła, Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban

8.2 Działalność organizacyjna i społeczna

8.2.1 Komitet organizacyjny konferencji naukowej:

Euroguidelines in Central and Eastern Europe Conference 2016

8.2.2 Współpraca w zakresie opieki nad pacjentami zakażonymi HIV z Fundacją Edukacji Społecznej

8.2.3. Współtworzenie oraz członkostwo w Komitecie rewizyjnym stowarzyszenia Euroguidelines in Central and Eastern Europe Network Group.

8.3. Nagrody naukowe i dydaktyczne

8.3.1. Nagroda naukowa pierwszego stopnia JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za publikację: Human Pegivirus in Patients with Encephalitis of Unclear Etiology, Poland. (2019 r.)

8.3.2. Nagroda specjalna, indywidualna JM Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za pracę na rzecz chorych na koronawirusa (2020 r.).

8.3.3. Nagroda naukowa pierwszego stopnia Fundacji Rozwoju Nauki w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym za publikację: Clinical Course and Outcome of Community-Acquired Bacterial Meningitis in Cancer Patients (2019 r.).

8.3.4. Nagroda naukowa pierwszego stopnia Fundacji Rozwoju Nauki w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym za publikację: The clinical course and outcome of *Listeria monocytogenes* meningitis: A retrospective single center study (2019 r.).

8.3.5. Nagroda naukowa pierwszego stopnia Fundacji Rozwoju Nauki w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym za publikację: Chronic alcohol abuse affects the clinical course and outcome of community-acquired bacterial meningitis (2019 r.).

9. Członkostwo w międzynarodowych lub krajowych organizacjach i towarzystwach naukowych

9.1. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) oraz ESCMID Study Group for Infectious Diseases of the Brain – ESGIB.

9.2 Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych

Warszawa dn.....10.12.2021.....

.....
Mariusz Periorelo

(podpis wnioskodawcy)