

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Konrada Lewandowskiego zatytułowanej:

„ Wpływ objawów brzusznych na przebieg kliniczny zakażenia wirusem SARS-CoV-2”

Temat dysertacji doktorskiej, powierzonej mi aktualnie do recenzji a napisanej przez Pana lek. med. Konrada Lewandowskiego powstał podczas zmagania się społeczeństw całego świata z pandemią, która na zawsze zmieniła wiele aspektów współczesnej rzeczywistości. Dotyczy więc bardzo aktualnego i trudnego problemu, z jakim długo jeszcze będziemy się mierzyć, nie tylko ze względów ekonomicznych, ale także odległych następstw zdrowotnych.

W obrazie klinicznym zakażenia wywołanego przez koronawirusa SARS-CoV-2 dominują objawy ze strony układu oddechowego, ale u znacznej grupy pacjentów, od początku trwania pandemii, w przebiegu choroby potwierdzone zostały dolegliwości ze strony narządu trawienia. Wirus SARS-CoV-2 wnika do komórek gospodarza dzięki interakcji z receptorem komórkowym – ACE2 (enzym konwertujący angiotensynę II), którego obecność zidentyfikowano nie tylko w nabłonku dróg oddechowych, ale z nawet większą ekspresją w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, a zwłaszcza rąbka szczoteczkowego enterocytów, a także w komórkach endotelialnych, komórkach mięśni gładkich i naczyniach błony mięśniowej jelita cienkiego. W przypadku pacjentów z COVID-19 u których objawy ze strony przewodu pokarmowego mają charakter dominujący, nierzadko później ustala się rozpoznanie choroby i w przypadku konieczności hospitalizacji później trafiają oni do szpitala w porównaniu z chorymi gdzie dominują symptomy ze strony układu oddechowego. Pierwsze prace analizujące obecność objawów ze strony układu pokarmowego u pacjentów z COVID -19 sugerowały, że mogą być one czynnikiem prognostycznym łagodnego przebiegu choroby, natomiast kolejne publikacje związku tego nie potwierdzały.

Autor ocenianej pracy na stopień doktora nauk medycznych, Pan lek. med. Konrad Lewandowski wybrał więc słusznie ten ważny temat i postawił sobie za cel analizę wpływu obecnych w obrazie

klinicznym u pacjentów z COVID-19 objawów brzusznych (definiowanych jako ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty i brak apetytu) na przebieg choroby.

Odpowiedź na te pytania biorąc pod uwagę dotychczasowy brak danych na ten temat stanowi prawdziwie intrygujące oczekiwanie.

Realizując wyznaczone cele Autor wykazał głębokie zaangażowanie w poszukiwania naukowe oraz dowiódł umiejętności stworzenia warsztatu badawczego w tym nowatorskim temacie. Praca dowodzi także, że Pan lek. med. Konrad Lewandowski posiada rozległą wiedzę teoretyczną i potrafi ją zaprezentować.

Przedstawiona mi do oceny praca nie ma układu typowego dla tego rodzaju opracowań.

Sklada się bowiem w swej głównej treści z trzech bardzo dobrych artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach. Prace są spójne tematycznie, Doktorant jest ich pierwszym Autorem, a współautorzy złożyli stosowne oświadczenia dotyczące ich udziału w tych opracowaniach.

Cykl publikacji składa się z trzech części: dwóch prac oryginalnych, z których jedna stanowi analizę objawów brzusznych i ich wpływu na przebieg kliniczny COVID-19 z uwzględnieniem aspektu czasu wystąpienia (przed lub w trakcie hospitalizacji), druga analizuje częstość i czynniki ryzyka zachorowania na zakażenie *Clostridioides difficile* u pacjentów z SARS-CoV-2, zaś trzecia część to praca poglądowa dotycząca potencjalnych mechanizmów patogenetycznych objawów brzusznych w tej chorobie w dobie pandemii.

Opublikowane artykuły to kolejno :

1. Badanie oryginalne, jednośrodkowe, retrospektywne, oceniające wpływ objawów brzusznych na przebieg COVID-19 w zależności od czasu wystąpienia (przed lub w trakcie hospitalizacji) : „Gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – friend or foe?”, *Gastroenterology Rev* 2021.
2. Oryginalne badanie retrospektywne jednośrodkowe oceniające częstość i czynniki ryzyka zakażenia *Cl. difficile* u pacjentów z COVID-19, zatytułowane „*Clostridioides difficile* infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19) : an underestimated problem?”, *Pol Arch Intern Med* 2021.
3. Praca poglądowa : “Gastrointestinal symptoms in COVID-19” , *Gastroenterology Rev* 2021.

Wszystkie publikacje zaprezentowane zostały w recenzowanych renomowanych czasopismach.

Wykaz publikacji (zamieszczonych w pełnej w dalszej kolejności w pracy) poprzedza spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, a następną część stanowi wstęp. Obejmuje on szeroko charakterystykę koronawirusa zespołu ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2) i opisuje chorobę koronawirusową 2019 (COVID-19), która zagroziła ludzkości na całym świecie. Autor przybliży tu również etiopatogenezę objawów brzusznych w COVID-19, z uwzględnieniem roli receptora ACE2, podkreśleniem skutków burzy cytokinowej, a przede wszystkim zaburzeń mikrobiomu jelitowego. Treści te odnaleźć można jednocześnie także w trzecim z wymienionych artykułów stanowiących cykl publikacji złożonych na doktorską dysertację, a stanowią one odzwierciedlenie najnowszych hipotez i ich klinicznych implikacji opisanych w ostatnich danych literaturowych.

Bardzo ważną część wstępu zajmuje podrozdział poświęcony zakażeniu *Clostridioides difficile* (CDI) u chorych z COVID-19. CDI stanowi najczęstszą wśród pacjentów dorosłych przyczynę zakażeń szpitalnych i występuje częściej u osób z czynnikami ryzyka, które zresztą są podobne dla COVID-19 i CDI. Czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu obu chorób także są podobne i obejmują starszy wiek, pobyt w szpitalu, choroby współistniejące i niedobory odporności. Autor w tej części wstępu podkreśla, że w początkowym okresie pandemii w którym gromadzony był materiał przedstawiony w dysertacji w publikowanych doniesieniach nie było badań na temat współwystępowania CDI i COVID-19, a wspólny objaw kliniczny jakim jest biegunka nie od razu dyktował rozważenie diagnostyki różnicowej. Doktorant omawia również w końcowej części wstępu możliwość współdziału powikłań polekowych w etiopatogenezie objawów brzusznych u chorych z COVID-19.

Następnie Autor przedstawia cytowane już powyżej założenia i cel pracy oraz opisuje grupę badanych pacjentów i zastosowane w swoim badaniu metody badawcze. Kohortę do badań w obu pracach oryginalnych stanowi grupa 441 pacjentów z SARS-CoV-2 hospitalizowana w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w dniach od 15 marca do 15 czerwca 2020 roku. Należy podkreślić, że grupa badana pochodząca z jednego ośrodka i leczona według tych samych schematów to zaleta omawianej pracy. Pacjenci mieli potwierdzone rozpoznanie zakażenia SARS-CoV-2 na podstawie standardu jakim było otrzymanie pozytywnego wyniku testu odwrotnej transkryptazy polimerazowej reakcji łańcuchowej dla SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli. Kohortę podzielono na dwie grupy: 142 pacjentów, u których objawy ze strony przewodu pokarmowego wystąpiły przed przyjęciem do szpitala oraz grupę 113 osób u których objawy wystąpiły podczas hospitalizacji.

W pierwszej części badania oceniono wpływ występowania objawów brzusznych na przebieg kliniczny COVID-19 w zależności od czasu ich wystąpienia czyli w okresie poprzedzającym hospitalizację lub już w trakcie pobytu w szpitalu z powodu COVID-19. W drugiej części pracy oceniono częstość występowania zakażenia *Clostridioides difficile* wśród tych pacjentów oraz przeanalizowano czynniki ryzyka jego wystąpienia, oraz za pomocą modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej - czynniki ryzyka w porównaniu do kohorty pacjentów hospitalizowanych przed COVID-19. Parametry, które różniły się między pacjentami z COVID-19 i CDI a pacjentami bez infekcji CDI zostały uwzględnione jako predyktory w wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej, gdzie obecność CDI potraktowano jako zmienną wyniku.

Uzyskano wiele bardzo interesujących wyników, opublikowanych w cytowanych artykułach oryginalnych. Występowanie objawów brzusznych (GI) stwierdzono u prawie 58% pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Najczęstszym z nich był brak apetytu (48,6%), następnie biegunka (42,7%), dolegliwości bólowe (37,3%), wymioty (14,5%) oraz nudności u 12,5% pacjentów. Pacjenci z objawami GI byli znacząco starsi niż w grupie kontrolnej bezobjawowej jeśli chodzi o układ pokarmowy oraz posiadali istotnie więcej chorób współistniejących. Rozkład płci był podobny w obu grupach.

Pacjenci, u których objawy GI wystąpiły przed przyjęciem do szpitala stanowili 32,2%. W grupie tej zaobserwowano istotne zmniejszenie długości czasu hospitalizacji (LOS), mniejszą częstość pobytów w Oddziale Intensywnej Terapii (ICU) i mniejsze ryzyko konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej, bez różnicy natomiast jeśli chodzi o śmiertelność (37,3% vs 31,8%).

Grupa pacjentów u których objawy wystąpiły podczas hospitalizacji stanowiła 25,62% wymagali dłuższego pobytu w szpitalu, częściej wymagali pobytu w ICU oraz stosowania wentylacji mechanicznej oraz o wiele częściej ulegali zakażeniu CDI (22,1% vs 7%, $p=0,0001$). Nie zaobserwowano natomiast znacząco większej śmiertelności wśród pacjentów z objawami GI ujawnionymi podczas pobytu w porównaniu z grupą bezobjawową. Czynniki ryzyka wystąpienia GI podczas hospitalizacji okazały się wiek, częstość CDI oraz leki: azytromycyna oraz inne antybiotyki a także lopinawir i rytonawir, nie zaś płeć, choroby współistniejące ani stosowanie chlorochiny. Najczęstszym objawem w tej grupie chorych była biegunka.

Podkreślić należy w omawianiu dalszej części pracy (artykuł drugi), że odkrycie dotyczące istotnego, ponad 4-krotnie, zwiększenia częstości CDI u pacjentów z COVID-19 (izolowanych, ze stosowaniem sprzętu ochronnego przez personel i najdalej idącej ostrożności), było jednym z pierwszych takich doniesień na świecie. Wydłużenie okresu hospitalizacji o jedną dobę zwiększało ryzyko CDI aż o 3%. U pacjentów przebywających w ICU ryzyko CDI było o 76% niższe, ale prawie

trzy i pół raza wyższe jeśli objawy GI wystąpiły podczas hospitalizacji. Powszechne stosowanie antybiotyków stanowiło istotny czynnik ryzyka. Autor odnotował niemal dwukrotny wzrost zużycia antybiotyków w hospitalizacji w porównaniu z okresem przed pandemią.

Praca powstała w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSWiA w Warszawie, leczącym od początku pandemii bardzo dużą ilość zakażonych pacjentów. Napisana została z dużą starannością i stanowi bardzo cenne opracowanie problemu stanowiącego „signum temporis” naszej epoki, czyli COVID-19, tu - w manifestacji klinicznej przedstawionej w aspekcie gastroenterologicznym.

Bardzo wartościowe i obiecujące z punktu widzenia praktyki klinicznej w postępowaniu wydaje się włączenie objawów ze strony przewodu pokarmowego do modeli predykcyjnych choroby i to właśnie z uwzględnieniem czasu ich wystąpienia.

Nasuują mi się jednak tutaj dwa pytania :

1. jak długi okres czasu przed hospitalizacją obejmuje ocena wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego?

oraz

2. Jak Autor tłumaczy patomechanizm „ochronnego” wpływu wczesnych manifestacji brzusznych COVID-19 na dalszy przebieg kliniczny choroby?

Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja w każdej z przedstawionych publikacji omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych dotychczas ogłoszonych prac dotyczących tej problematyki na chwilę obecną. Temat badań podyktowany sytuacją pandemiczną jest na tyle nowy, że lista pozycji bibliografii cytowanych wynosi 57 pozycji !

Podsumowanie i wnioski z pracy to ostatnia część dysertacji. Z rezultatów przeprowadzonego badania Autor wyciągnął słuszne wnioski przydatne w podejmowaniu działań dla opracowania przyszłych strategii postępowania, a konieczność ograniczenia stosowania antybiotyków COVID-19 jest bardzo ważna, również ze względu na dalsze odległe losy pacjentów po przebytej infekcji – czyli wzrost w przyszłości zachorowań na choroby czynnościowe, głównie IBS.

Jest to bardzo ważna, bardzo aktualna i godna kontynuacji praca, bardzo wartościowa przede wszystkim z praktycznego, klinicznego punktu widzenia i stanowi pierwsze takie polskie opracowanie na dzisiejszą chwilę.

Dysertacja na stopień doktora nauk medycznych napisana przez Pana lek. med. Konrada Lewandowskiego w pełni spełnia warunki przewidziane w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w zakresie Sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. oraz w pełni zasługuje na wysoką ocenę , wnoszę zatem do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autora do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Barbara Skrzydło-Ładomańska