



Białystok, 01.07.2022 r.

**Recenzja rozprawy doktorskiej
Lek. Konrada Lewandowskiego**

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Grażyna Rydzewska

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych
Chorób Zapalnych Jelit,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie**

Promotor pomocniczy: dr n. med. Mariusz Rosołowski

**Klinika Chorób Wewnętrznych i Hipertensjologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku**

Wprowadzenie do recenzji

Pandemia choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) wywołanej wirusem SARS-CoV-2 nieodwracalnie odmieniła nasz świat i spowodowała istotne zagrożenie dla zdrowia publicznego. W chwili pisania recenzji, według statystyk światowych, na COVID-19 zachorowało 541 milionów osób, a ponad 6 milionów zmarło z tego powodu. COVID-19 był początkowo uważany za chorobę układu oddechowego, ale wirus SARS-CoV-2 może prowadzić do poważnych ogólnoustrojowych konsekwencji wpływających na różne narządy, w tym układ trawienny. Najczęstsze, klasyczne objawy choroby koronawirusowej 2019 to gorączka, kaszel i zmęczenie. Okazuje się jednak, że istotna grupa zakażonych pacjentów zgłasza również objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności, wymioty, biegunka, brak apetytu i ból brzucha. Początkowo częstość występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego w przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2 określano na około 10%, jednak nowsze badania wskazują, że symptomy mogą występować nawet 60% pacjentów. Co więcej u około 10% chorych objawy żołądkowo-jelitowe były pierwszym objawem choroby. Jest to niezwykle istotna informacja, która może pomóc w ustaleniu wczesnej diagnozy. Ponieważ wirus SARS-CoV-2 może być obecny w stolcu dłużej niż w drogach oddechowych, wiedzę dotyczącą występowania objawów ze strony przewodu pokarmowego można wykorzystać w zapobieganiu dalszej transmisji wirusa. Istnieje wiele teorii dotyczących patogenyzy objawów ze strony przewodu pokarmowego podczas COVID-19: zwiększone powinowactwo SARS-CoV-2 dla receptora enzymu konwertującego angiotensynę typu 2 (ACE2), którego znaczna ilość znajduje się w komórkach przewodu pokarmowego, zaburzenia mikrobiomu jelitowego, teoria burzy cytokinowej i powikłania związane z lekami. Każda z tych hipotez wydaje się być prawdopodobna, choć żadna z nich nie została w pełni potwierdzona.

Wpływ objawów żołądkowo-jelitowych na przebieg COVID-19 i rokowanie pacjentów jest niejednoznaczny. Dostępne dane literaturowe dostarczają sprzeczne wyniki. Podczas gdy część badań wskazuje na cięższy przebieg choroby, częstszą potrzebę hospitalizacji w Oddziale Intensywnej

Terapii (OIT), inne doniesienia sugerują „protekcynny” wpływ objawów z układu pokarmowego powodujący zmniejszenie odpowiedzi zapalnej, a w konsekwencji łagodniejszą postać infekcji. Brak jest natomiast badań analizujących rokowanie pacjentów z COVID-19 w zależności od czasu wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych. W obliczu tych faktów, wybór tematu jakiego dokonał Doktorant jest niezmiernie ważny i aktualny. Innowacyjnością badania Doktoranta jest określenie wpływu czasu wystąpienia objawów brzusznych na przebieg COVID-19. Doktorant wykonał też analizę częstości występowania infekcji *Clostridioides difficile* w trakcie pandemii, w porównaniu do okresu pre-pandemicznego oraz ewentualnego związku tej infekcji z lekami stosowanymi w leczeniu SARS-CoV-2.

Ocena układu rozprawy doktorskiej i strony formalnej

Rozprawa doktorska Lek. Konrada Lewandowskiego przygotowana została jako cykl trzech prac, dwóch oryginalnych i jednej przeglądowej. Warty podkreślenia jest fakt, że wszystkie zostały opublikowane w tym samym roku - 2021. Sumaryczna wartość współczynnika IF dla tych prac wynosi 3,277, a liczba punktów MNiSW to 220. Prace oryginalne opublikowane zostały w *Gastroenterology Review* (MNiSW: 40 pkt.) oraz *Polish Archives of Internal Medicine* (MNiSW: 140 pkt; IF: 3,277), praca przeglądowa zaś w *Gastroenterology Review* (MNiSW: 40 pkt.)

We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą rozprawy, Doktorant jest pierwszym autorem, a ponadto miał wiodący udział w tworzeniu tych publikacji. We wszystkich pracach recenzowanego cyklu Doktorant jest osobą koncepcyjną i opracowującą manuskrypty. Jest to dowód na jego duże zaangażowanie i samodzielność w pracy badawczej.

Układ rozprawy doktorskiej Lek. Konrada Lewandowskiego został przygotowany w sposób staranny i przejrzysty, zgodnie z przyjętymi normami dla tego typu opracowań. Recenzowana rozprawa składa się z trzynastu rozdziałów i łącznie 77 stron. W streszczeniu w języku polskim i angielskim Doktorant krótko określa cel pracy, analizowaną grupę chorych oraz przedstawia w sposób bardzo syntetyczny i klarowny uzyskane wyniki. Powyższy rozdział kończy się podsumowaniem oraz głównymi wnioskami. Korzystając z przywileju przypadającemu recenzentowi, pozwolę sobie wyrazić opinię, że ta część dysertacji powinna znaleźć się po rozdziałach pt. „Wstęp” jak również „Cel pracy”. W rozdziale „Wstęp” Doktorant bardzo przystępnie i z widoczną znajomością tematu wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z infekcją SARS-CoV-2, szczegółowo wyjaśnia potencjalne mechanizmy odpowiedzialne za występowanie objawów brzusznych, w tym możliwe toksyczne działanie leków. W osobnym podrozdziale Lek. Konrad Lewandowski przedstawia informacje dotyczące zakażenia *Clostridioides difficile* oraz dotychczasowe dane dotyczące częstości tej infekcji w trakcie pandemii. W podrozdziale pt. „Uzasadnienie połączenia publikacji w jeden cykl” Doktorant bardzo trafnie określił parametry pozwalające na połączenie tematyki badań: jednolita kohorta pacjentów zarażonych SARS-CoV-2, hospitalizowanych w tej samej jednostce w określonym przedziale czasowym. Ponadto, inspiracją do opracowania badania dotyczącego częstości infekcji *Clostridioides difficile* w trakcie pandemii były wstępne wyniki uzyskane w pierwszej pracy oryginalnej. Praca przeglądowa stanowi podsumowanie uzyskanej wiedzy na temat objawów brzusznych u chorych na COVID-19. Podrozdział pt. „Materiał i metody” może zostać pominięty, ponieważ zawarte w nim informacje zostały już przytoczone w Streszczeniu. W kolejnym podrozdziale Doktorant przedstawia trafne i wyważone wnioski wynikające z jego prac oryginalnych.

Ocena merytoryczna rozprawy doktorskiej

W pracy oryginalnej pt. "*Gastrointestinal symptoms in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) – friend or foe?*" Doktorant analizuje częstość występowania objawów żołądkowo-jelitowych u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19, jak również wpływ czasu ich wystąpienia, na przebieg infekcji. Cele badania są sformułowane prawidłowo, a metodyka skrupulatnie opisana. Łącznie aż 58% chorych zgłaszało objawy ze strony przewodu pokarmowego, co jest liczbą większą niż w wielu poprzednich badaniach. Jednak, jak Doktorant słusznie zauważa, badana populacja była obarczona wieloma czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (wiek, choroby współistniejące). Najważniejszym i innowacyjnym aspektem badania jest analiza zależności pomiędzy czasem wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych, a ciężkością przebiegu COVID-19. Wystąpienie tych objawów przed hospitalizacją wiązało się z lepszym, natomiast w trakcie hospitalizacji z gorszym rokowaniem. Określono ponadto czynniki ryzyka wystąpienia objawów brzusznych w trakcie hospitalizacji, do których zaliczono wiek, zakażenie *Clostridioides difficile* i stosowanie niektórych leków (antybiotyki, lopinawir i ritonavir). Dyskusja przeprowadzona jest bardzo dobrze. Autor krytycznie odnosi się do uzyskanych wyników i potrafi skonfrontować je z prezentowanymi w innych opracowaniach naukowych. Podkreśla też, że niektóre formy leczenia COVID-19 mogą powodować wystąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego i powinno to zostać uwzględnione w postępowaniu terapeutycznym.

W kolejnej pracy oryginalnej Doktorant podjął się zadania określenia częstości oraz czynników ryzyka infekcji *Clostridioides difficile* wśród pacjentów z chorobą COVID-19. Porównano analizowaną uprzednio grupę pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 z kohortą chorych hospitalizowanych w tym samym Ośrodku w roku poprzedzającym pandemię. Cele badawcze, zastosowana metodyka i analiza statystyczna nie budzą żadnych zastrzeżeń. W badaniu po raz pierwszy wykazano istotny, ponad 4-krotny wzrost zakażenia *Clostridioides difficile* w porównaniu do populacji osób sprzed pandemii. Wśród czynników ryzyka wymieniono wiek, czas hospitalizacji, wystąpienia biegunki w trakcie hospitalizacji, stosowanie antybiotyków innych niż azytromycyna, niektóre przewlekłe choroby współistniejące. Autor podkreśla fakt istotnego wzrostu stosowania antybiotyków u pacjentów z COVID-19. W dyskusji autor merytorycznie odnosi się do uzyskanych wyników i bardzo konstruktywnie porównuje je do innych danych literaturowych. Niezmiernie interesującą częścią dyskusji jest fragment, w którym Autor analizuje inne potencjalne mechanizmy wzrostu częstości infekcji *Clostridioides difficile*, takie jak bezpośredni wpływ wirusa SARS-CoV-2 na mikrobiotę jelitową.

Praca przeglądowa spaja klamrą uzyskane dotychczas wyniki. W publikacji Doktorant bardzo szczegółowo wyjaśnia potencjalne patomechanizmy występowania objawów żołądkowo-jelitowych w przebiegu infekcji wirusem SARS-CoV-2.

Wybór literatury cytowanej w publikacjach jest bardzo dobry i świadczy o doskonałej znajomości piśmiennictwa w wybranym przez Autora temacie, jak również o jego trafnym wykorzystaniu.

Elementy rozprawy doktorskiej zasługujące na szczególne wyróżnienie

1. Nowatorski charakter badania, przeprowadzonego w bardzo trudnym i wymagającym okresie, w którym wszystkie siły skierowane były na walkę z pandemią. Pomimo tego Doktorant wykazał ogromne zaangażowanie w skonstruowaniu badania klinicznego, które dostarczyło wielu przydatnych informacji.
2. Duża, jak na te warunki i krótki czas badania, grupa pacjentów. Pozwoliło to na uzyskanie

- odpowiednich konkluzji.
3. Odpowiednie i bardzo przejrzyste przedstawienie wyników, jak również krytyczne podejście do uzyskanych danych, które niejednokrotnie były odmienne od informacji z innych badań. Doktorant bardzo dobrze nakreślił potencjalne tego przyczyny.
 4. Praktyczne implikacje uzyskanych danych, np. uwzględnienie wystąpienia objawów brzusznych w przewidywaniu ciężkości przebiegu COVID-19, czy potrzeba adekwatnego stosowania antybiotyków u osób zakażonych wirusem SARS-CoV-2.

Uwagi i pytania wynikające z analizy rozprawy doktorskiej

1. Tytuł rozprawy doktorskiej brzmi „Wpływ objawów brzusznych na przebieg kliniczny zakażenia wirusem SARS-CoV-2”. Jednocześnie Doktorant jako główny cel pracy określił: „Głównym celem badania było określenie częstości występowanie objawów brzusznych (...) pośród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19”. Byłbym bardziej ostrożny w formułowaniu takiego tytułu, ponieważ na podstawie uzyskanych wyników nie można jednoznacznie stwierdzić czy objawy brzuszne miały wpływ na przebieg zakażenia, czy też były efektem cięższego przebiegu choroby, stosowanej terapii. Być może właściwszym tytułem byłoby „Przebieg kliniczny zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w zależności od występowania objawów brzusznych”.
2. W celu pracy nie zawarto założeń dotyczących częstości infekcji *Clostridioides difficile* w trakcie pandemii, co było integralną częścią cyklu rozprawy.
3. Retrospektywny charakter badania – ogranicza to możliwość uzyskania wielu zmiennych, jak choćby nasilenie poszczególnych objawów, możliwość występowania ich w przeszłości.
4. Dlaczego w analizie nie uwzględniono parametrów laboratoryjnych, takich jak parametry stanu zapalnego czy enzymy wątrobowe, które jak wiadomo są podwyższone u sporej grupy osób z COVID-19?

Niniejsze uwagi mają charakter marginalny i nie umniejszają zupełnie wartości rozprawy. Przedstawioną do oceny rozprawę doktorską Lek. Konrada Lewandowskiego oceniam bardzo pozytywnie. Zrealizowane przez Doktoranta badania dotyczą niezmiernie istotnego i bardzo aktualnego problemu klinicznego. Uzyskane wyniki rzucają nowe światło na temat częstości występowania dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w polskiej populacji pacjentów z COVID-19. Co więcej wyniki tego badania mają wymiar praktyczny, sugerując wczesną diagnostykę w kierunku zakażenia wirusem SARS-CoV-2 u określonej grupy pacjentów. Kolejnym, praktycznym aspektem dysertacji jest określenie przyczyn zwiększonej częstości zakażenia *Clostridioides difficile* u osób z COVID-19, w tym nadmiernego stosowania antybiotyków.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska Lek. Konrada Lewandowskiego spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668). W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie Lek. Konrada Lewandowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.