

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

pod tytułem

**„Zależność między systematyczną opieką nad osobami z HIV,
a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych”**

– lekarz Dagny Clea Krankowska

Praca lekarz Dagny Krankowskiej, przygotowana i przedstawiona przez Kandydatkę przy ubieganiu się o stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne liczy 99 stron, wraz ze streszczeniem w języku polskim i angielskim oraz zawiera 3 publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej; 1. **Krankowska D**, Flanczewski S, Gajek-Flanczewska W, Sapuła M, Wiercińska-Drapała A. Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis. *AIDS Care* 2024;36(3):374. 2. **Krankowska D**, Mazitelli M, Albayrak Ucak H, et al. Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV i Europe: results from a systematic review. *HIV medicine* 2024; doi:10.1111/hiv.13602. oraz 3. **Krankowska D**, Załęski, Wiercińska-Drapała A. Frailty and prefrailty in people living with HIV, with Focus on women living with HIV. *International Journal of STD and AIDS* 2022Nov;33(13):1106

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została przygotowana zgodnie z zasadami obowiązującymi dla tego typu prac naukowych. W spisie treści wymieniono: 1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, 2. Wykaz stosowanych skrótów, 3. Streszczenie w języku polskim, 4. Streszczenie w języku angielskim, 5. Wstęp, 6. Cele pracy, 7. Metodologia, 8. Wyniki, 9. Dyskusja, 10. Wnioski, 11. Kopie opublikowanych prac, 12. Piśmiennictwo, 13. Opinia Komisji Bioetycznej, 14. Oświadczenia współautorów. W obszernym Wstępie Doktorantka omawia szeroko zmiany w epidemiologii zakażeń HIV na świecie i w Polsce. Podkreśla gwałtowny wzrost nowych zakażeń, wykrywanych często w zaawansowanym stadium choroby, co radykalnie pogarsza rokowanie. W dalszej części szczegółowo przedstawia przebieg naturalny zakażenia HIV, szczególnie zakażenia oportunistyczne i choroby nowotworowe, podkreślając negatywne konsekwencje związane z przerywaniem leczenia antyretrowirusowego. Autorka zwraca uwagę czytelnika nie tylko na bogaty i różnorodny etiopatogenetycznie obraz kliniczny w zaawansowanych stadiach AIDS, ale również stara się wyjaśnić przyczyny późnego rozpoznawania zakażeń HIV. Późne rozpoznanie zakażenia HIV wiąże się nie tylko z ryzykiem zgonu, ale również przyczynia się do podtrzymywania pandemii. Kolejnym problemem jest przerywanie leczenia antyretrowirusowego przez pacjentów, mimo uzyskanych korzyści zdrowotnych i świadomości nieuchronnego ryzyka zakażeń oportunistycznych, chorób nowotworowych i zgonu. W dalszej części wstępu Autorka szczegółowo omawia zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego, zwłaszcza typami HPV o wysokim potencjale

onkogennym oraz uwarunkowania i konsekwencje zespołu kruchości u osób zakażonych HIV. Kandydatka wskazuje również najważniejsze elementy kompleksowej i ciągłej opieki medycznej nad zakażonymi HIV, obejmujące przede wszystkim wczesne rozpoznanie zakażenia, skuteczne leczenie i utrzymanie adherencji pacjenta, badania przesiewowe oraz szczepienia ochronne. Zamknięcie pracy stanowi dobrze dobrane i prawidłowo wykorzystane piśmiennictwo, liczące 138 współczesnych pozycji polskich i zagranicznych. Głównym celem pracy, była ocena wpływu systematycznej opieki nad zakażonymi HIV na występowanie chorób oportunistycznych infekcyjnych i nieinfekcyjnych.

Cele szczegółowe pracy to:

- Rozpoznanie uwarunkowań wpływających na przerywanie leczenia antyretrowirusowego oraz ustalenie czy u pacjentów przerywających terapię ARV występują takie same choroby oportunistyczne jak u osób z późnym rozpoznaniem zakażenia HIV.
- Ocena metod diagnostycznych stosowanych w wykrywaniu nowotworów urogenitalnych u kobiet zakażonych HIV w Europie oraz przedstawienie rekomendacji profilaktyki nowotworów HPV-zależnych u kobiet zakażonych HIV.
- Aktualizacja wiedzy na temat zespołu kruchości w kontekście opieki nad zakażonymi HIV, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet.

Warto podkreślić, że tak postawione, z pozoru proste, pytania badawcze świadczą jak najlepiej o dojrzałości i dociekliwości naukowej Doktorantki. Założenia pracy zostały podane przez Autorkę jasno i nie budzą zastrzeżeń. Główny cel pracy jest również ważny i aktualny w świetle obecnej sytuacji epidemiologicznej, zwłaszcza obserwowanego od kilku lat znacznego przyrostu zakażeń HIV na świecie i w Polsce oraz konsekwencji indywidualnych i społecznych późnego rozpoznania zakażenia HIV. W części 7. pracy – Metodologia, Autorka omówiła najważniejsze wątki swoich publikacji (we wszystkich jest pierwszą autorką) składających się na rozprawę doktorską. Pierwsza z nich to retrospektywna analiza badań laboratoryjnych i przedmiotowych pacjentów zakażonych HIV. Celem tak zaprojektowanych badań było porównanie częstości występowania oportunistycznych chorób wskaźnikowych u pacjentów którzy przerwali leczenie antyretrowirusowe w odniesieniu do grupy chorych, u których rozpoznano zakażenie w późnym okresie. Wyróżniono trzy grupy, pierwszą stanowili pacjenci, którzy przerwali leczenie ARV i następnie wyrazili chęć powrotu do terapii, drugą obejmującą chorych z późnym rozpoznaniem i trzecią grupę pacjentów regularnie przyjmujących leki. Analizowano występowanie chorób oportunistycznych, uzależnienia od substancji psychoaktywnych i alkoholu, liczby limfocytów CD4 i CD8, czasu hospitalizacji i zgonu. Wykazano, że kandydoza przełyku

była jedyną chorobą oportunistyczną, występującą częściej u pacjentów z późnym rozpoznaniem. Zdaniem Doktorantki poprawę rokowania u zakażonych HIV można byłoby uzyskać dzięki wcześniejszemu wykrywaniu zakażenia i wzmocnieniu adhezencji do leczenia ARV. W drugiej publikacji o charakterze przeglądu systematycznego, Autorka wskazuje, że kluczowym warunkiem zmniejszenia zachorowań na nowotwory HPV-zależne u zakażonych HIV, zwłaszcza raka szyjki macicy i raka odbytu i poprawy rokowania, jest rozpowszechnienie i częste prowadzenie badań przesiewowych obejmujących stosowanie nie tylko klasycznej cytologii, ale również badania HPV DNA. Doktorantka podkreśla, że nie do przecenienia w prewencji nowotworów HPV-zależnych jest immunizacja szczepionką przeciwko HPV.

Trzecia praca o charakterze poglądowym z cyklu publikacji stanowiących podstawę dysertacji doktorskiej dotyczy zespołu kruchości. Doktorantka dokonała wnikliwej analizy literatury przedmiotu obejmujące czynniki ryzyka, zasady profilaktyki i leczenia zespołu kruchości u zakażonych HIV, ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet. Do uznanych czynników ryzyka zespołu kruchości poza zakażeniem HIV należą wielochorobowość i przewlekłe stany zapalne. W części 9. Dyskusja Doktorantka przedstawiła podsumowanie wyników badań własnych, które krytycznie porównała z wynikami innych autorów. Treść tej części pracy wskazuje na rzetelną znajomość literatury przedmiotu, dużą swobodę w posługiwaniu się danymi i znakomitą umiejętność prowadzenia wszechstronnej dyskusji. Jasny i czytelny sposób przedstawienia wyników, ich wnikliwe omówienie i krytyczna dyskusja pozwoliła Autorce na przedstawić interesujące wnioski. Na podstawie przeprowadzonej analizy Doktorantka wysunęła pięć następujących wniosków:

1. Przerwanie leczenia prowadzi do rozwoju takich samych chorób oportunistycznych jak u osób nieleczonych antyretrowirusowo.
2. Istotnym czynnikiem ryzyka przerwania leczenia przeciwwirusowego jest uzależnienie od substancji psychoaktywnych.
3. Kobiety zakażone HIV, niezależnie od liczby limfocytów T CD4+, ze względu na wzrost ryzyka nowotworów HPV-zależnych, wymagają regularnych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i raka odbytu.
4. Konieczne jest pilne opracowanie rekomendacji dotyczących profilaktyki i diagnostyki nowotworów HPV-zależnych u kobiet zakażonych HIV.
5. Dobra adhezencja do leczenia ARV, rozpoznanie i leczenie chorób sercowo-naczyniowych i depresji mogą ograniczyć ryzyko zespołu kruchości.

We wszystkich wnioskach przewija się myśl, że bez poprawy adhezencji do leczenia ARV, powszechnego wykonywania badań przesiewowych, szczepień ochronnych przeciwko HPV, przygotowania rekomendacji w zakresie diagnostyki i leczenia nowotworów HPV-zależnych, zwłaszcza w początkowych stadiach choroby, osiągnięcie zakładanych celów podanych przez Światową Organizację Zdrowia, ograniczenia pandemii AIDS do 2030 bez spełnienia tych warunków będzie trudne. Aby zakażeni mogli normalnie żyć i funkcjonować

w społeczeństwie wystarczy jak najwcześniej wykonać test diagnostyczny i po potwierdzeniu zakażenia HIV przyjmować regularnie zalecone leki.

Cała treść tej części pracy, umiejętność ostrożnego formułowania wniosków, wskazuje nad bardzo dobre przygotowanie Autorki do prowadzenia samodzielnych badań naukowych.

Badania zaprojektowane i samodzielnie przeprowadzone przez Autorkę są kolejnym i ważnym przyczynkiem do propagowania badań przesiewowych nie tylko w kierunku zakażenia HIV, ale również chorób oportunistycznych.

Przedstawione przez Autorkę wnioski w pełni odpowiadają postawionym celom i wynikają z przeprowadzonych samodzielnie obserwacji.

Szczególnie interesujący dla praktyki klinicznej jest wniosek, w którym Autorka wskazuje na wysokie ryzyko wystąpienia chorób oportunistycznych, nowotworowych oraz zespołu kruchości, zarówno u chorych którzy nie podjęli lub przerwali leczenie antyretrowirusowe. Dotychczasowe próby zachęcenia lekarzy innych specjalności do szerszego testowania w kierunku zakażenia HIV, szczególnie w trudnych sytuacjach klinicznych, u kobiet, osób w starszych grupach wiekowych lub bez znanych czynników ryzyka, wciąż nie okazują się dostatecznie skuteczne. Tym bardziej wybór tematu rozprawy doktorskiej dokonany przez Autorkę jest bardzo trafny, w czym zasługa nie tylko Doktorantki, ale i Promotora.

W mojej ocenie Autorka w pełni dowiodła umiejętności planowania i prowadzenia badań naukowych. Na uznanie zasługuje fakt, że Autorka śmiało stawia pytania badawcze, i nawet jeśli nie na wszystkie znajduje odpowiedź, to stanowi to zachętę do kontynuacji badań w przyszłości.

Doktorantka wykazała się głęboką wiedzą w zakresie zakażenia HIV/AIDS, także jako problemu interdyscyplinarnego, umiejętnością prowadzenia krytycznej dyskusji i ostrożnego wyciągania wniosków. Pozwoliło to Doktorantce na spełnienie założonych celów rozprawy doktorskiej.

W podsumowaniu oceny pracy doktorskiej pragnę podkreślić, że temat pracy został wybrany trafnie, dobór badanych grup chorych również nie budzi zastrzeżeń. Autorka wykazała się nie tylko gruntowną wiedzą o patogenezie zakażenia HIV, ale również samodzielnością w rozwiązywaniu istotnego naukowo i klinicznie problemu, jakim jest dobrze zaplanowana opieka nad pacjentem zakażonym HIV. Zagadnienie podjęte w pracy i sposób jego rozwiązania ma również ważne znaczenie dla praktyki klinicznej.

Uzyskane przez Autorkę wyniki powinny być zachętą do rozpowszechnienia badań przesiewowych w kierunku zakażenia HIV, ale także wnikliwej diagnostyki zakażeń oportunistycznych i chorób oportunistycznych związanych z HIV. Metodyka badań jest prawidłowa i nowoczesna. Rozprawa doktorska jest napisana znakomitą polszczyzną, co czyni lekturę dodatkowo przyjemną.

Oceniana rozprawa doktorska pt. „Zależność między systematyczną opieką nad osobami z HIV, a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 16668).

W związku z powyższym mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, z wnioskiem o dopuszczenie lekarz Dagny Clea Krankowska, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 9 lipca 2024 r.

prof. dr hab. med. Aleksander Garlicki