



Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. Anna Moniuszko-Malinowska
e-mail: neuroin@umb.edu.pl

Prof. dr hab. n. med. Anna Moniuszko-Malinowska
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja Rozprawy Doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej

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

Na świecie żyje około 39 milionów ludzi z ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiencyvirus*, HIV). Co roku stwierdza się milion nowych zakażeń i ponad 600 tysięcy zgonów z powodu HIV/AIDS. Niestety, wciąż dużym problemem jest rozpoznanie HIV na późnym etapie zakażenia. W Europie, w 2022 r. ponad połowa (51%) osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV miała postawioną diagnozę na późnym etapie choroby. Mimo nowoczesnych terapii nawet 15.1% pacjentów przerywa leczenie. Dane te skłaniają do refleksji czy możliwa będzie realizacja celów objętych przez Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczenia HIV i AIDS (UNAIDS) aby zakończyć pandemię HIV/AIDS (do 2030 r. 95% osób z HIV miało rozpoznane zakażenie, 95% z nich było leczonych antyretrowirusowo, a 95% z nich miało niewykrywalną wiramię HIV). Celem pracy była ocena zależności między systematyczną opieką nad osobami zakażonymi HIV, a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych. Mając na uwadze ciężki przebieg choroby, wysoką śmiertelność oraz rozwój powikłań uważam, że temat podjęty przez Doktorantkę pod opieką Pani Prof. Alicji Wiercińskiej-Drapało, wybitnego klinicysty i naukowca w zakresie chorób zakaźnych, a zwłaszcza zakażenia wirusem HIV, jest bardzo ważny.

Przedstawiona rozprawa na stopień doktora ma układ typowy dla opracowań w postaci cyklu publikacji. W skład pracy przygotowanej przez Doktorantkę wchodzi następujące rozdziały: Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską, Wykaz stosowanych skrótów, Streszczenie w języku polskim, Streszczenie w języku angielskim, Wstęp, Cele pracy, Metodologia, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Kopie opublikowanych prac, Piśmiennictwo, Opinia Komisji Bioetycznej, Oświadczenia współautorów. Podział na rozdziały jest przeprowadzony w sposób przejrzysty, umożliwiając zrozumienie przyczyny podjęcia badań będących przedmiotem prezentowanej rozprawy. Układ pracy jest poprawny.

Wstęp napisany jest profesjonalnie. Doktorantka wyczerpująco przedstawiła stan wiedzy dotyczący wirusa HIV, choroby AIDS, terapii antyretrowirusowej i problemu przerywania leczenia, chorób współistniejących takich jak nowotwory związane z wirusem brodawczaka ludzkiego u kobiet z HIV czy zespołu kruchości.

Następnie Doktorantka podkreśla konieczność multidyscyplinarnej opieki nad osobami z HIV.

Doktorantka postawiła jeden cel główny i trzy cele szczegółowe. Cele są jasne i prawidłowo sformułowane.

Następnie Doktorantka szczegółowo opisuje trzy prace, włączone do cyklu publikacji.

Pierwsze badanie (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):374-381) to retrospektywna analiza wyników badań laboratoryjnych i badania przedmiotowego osób z HIV, przyjętych do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w okresie 2020-2021. Porównywano wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie ART do wyników tych, którzy mieli późno rozpoznane zakażenie HIV oraz wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie ART, do wyników tych, którzy są adherentni i nie przerwali leczenia.

Drugie badanie (Krankowska D, Mazzitelli M, Albayrak Ucak H, Orviz E, Nur Karakoc H, Mortimer H, Aebi-Popp K, Gilleece Y, *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*, *HIV Medicine* 2024; doi: 10.1111/hiv.13602) zostało zaprojektowane jako przegląd systematyczny i metaanaliza dotycząca badań przesiewowych w kierunku HPV-zależnych nowotworów u kobiet z HIV w Europie. Protokół badania zarejestrowano w międzynarodowym prospektywnym rejestrze przeglądów systematycznych PROSPERO (*International Prospective Register of*

Systematic Review, numer rejestracyjny CRD42022318901). Wykonano przegląd trzech elektronicznych baz piśmienniczych: Pubmed, Embase i Web of Science.

Trzecia praca (Krankowska D, Załęski A, Wiercińska-Drapała A, *Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV*, International Journal of STD and AIDS, 2022;Nov;33(13):1106-1110) wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to praca poglądowa dotycząca zespołu kruchości wśród osób z HIV, ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet. Dokonano przeglądu najnowszej literatury omawiającej to zagadnienie.

W kolejnym rozdziale Doktorantka przedstawia opublikowane wyniki. Sposób prezentacji nie budzi kontrowersji, jednak w tym miejscu nasuwa się kilka pytań, które warto przedyskutować podczas publicznej obrony:

- Str. 24: Jakie były kryteria włączenia publikacji do metaanalizy? Jakie były kryteria zakwalifikowania pracy jako duplikatu? Dlaczego finalnie włączono tylko 34 prace spośród 2686 ?

- Str. 29- 32: Analiza wieloczynnikowa wykazała iloraz szans wielkości 50 w przypadku CD4+ <350 kom/microlitr przy opisywaniu wyników pacjentów, którzy przerwali leczenie antyretrowirusowe w porównaniu do osób w trakcie leczenia antyretrowirusowego oraz 0,2 porównując wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie vs osoby, które miały późno nowo wykryte zakażenie wirusem HIV - czy nie warto skomentować tego wyniku ? Dlaczego OR przekracza przedział ufności?

- Dlaczego nie wykonano analiz statystycznych między grupami B a C ?

- W drugiej pracy włączonej do cyklu nie ma współautorów z Polski, w tym Promotora.

Przedstawione w recenzji uwagi stanowią podstawę do dyskusji podczas publicznej obrony.

Dyskusja jest napisana w sposób typowy dla dojrzałych rozpraw naukowych. Autorka nie boi się konfrontacji wyników swoich badań z wynikami innych autorów.

Wnioski w liczbie 5 są klarowne i wynikają z analiz:

1. Przerwanie leczenia antyretrowirusowego może prowadzić do wystąpienia takich samych chorób oportunistycznych jak u osób nieleczonych antyretrowirusowo.

2. Uzależnienie od substancji psychoaktywnych jest istotnym czynnikiem ryzyka przerywania leczenia ART. Osoby zmagające się z uzależnieniami wymagają większego wsparcia w adherencji do ART, co należy uwzględnić przede wszystkim podczas rozpoczynania terapii.

3. Kobiety zakażone HIV niezależnie od liczby limfocytów T CD4+ i statusu zakażenia HPV, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia HPV-zależnych nowotworów okolicy ano-

genitalnej, wymagają regularnych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i raka odbytu. Szczegółnej uwagi wymagają kobiety z liczbą limfocytów T CD4+ (<200kom/microlitr).

4. Istnieje pilna potrzeba opracowania rekomendacji dotyczących profilaktyki i rozpoznawania nowotworów HPV-zależnych u kobiet zakażonych HIV.

5. Adherencja do leczenia antyretrowirusowego, diagnozowanie i leczenie chorób przewlekłych takich jak choroby sercowo-naczyniowe i depresja mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu kruchości u osób z HIV, a zwłaszcza u kobiet z HIV. Warto rozważyć uzupełnienie istniejących rekomendacji o zespół kruchości również o wczesne wykrycie zespołu *pre-frail*.

Piśmiennictwo składa się z 131 starannie przedstawionych, aktualnych pozycji, w większości zagranicznych.

Praca napisana jest piękną polszczyzną, praktycznie nie zawiera błędów edytorskich ani stylistycznych. O wartości rozprawy doktorskiej świadczy fakt, że jest to cykl publikacji w czasopiśmie naukowym o randze międzynarodowej, o wartości punktowej: 6,1 IF i 270 pkt. MEiN, a prace te były recenzowane przez ekspertów międzynarodowych.

Reasumując, stwierdzam, że rozprawa doktorska lekarz Dagny Krankowskiej pt. „Zależność między systematyczną opieką nad osobami z HIV, a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych” stanowi rzetelne badanie naukowe o dużej wartości poznawczej. Doktorantka udowodniła zdolność do prowadzenia badań naukowych, analitycznego myślenia i krytycznej analizy uzyskanych wyników oraz rozwiązywania trudnych problemów naukowych. Wyniki prowadzonych badań z pewnością przyczyniły się do pogłębienia wiedzy na temat zależności między systematyczną opieką nad osobami z HIV, a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych.

Nie mam wątpliwości, że lekarz Dagna Krankowska osiągnęła stopień dojrzałości naukowej upoważniający ją do ubiegania się o stopień doktora.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w „Rozprawa doktorska 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 wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarz Dagny Krankowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.