



UNIwersytet Medyczny

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby
i Nabytych Niedoborów Odpornościowych

prof. dr hab. n. med. Małgorzata Inglot

Wrocław, dnia 24 sierpnia 2024 r.

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej

**"Zależność między systematyczną opieką
nad osobami z HIV a występowaniem wybranych
chorób oportunistycznych"**

Dzięki coraz bardziej skutecznej i bezpiecznej terapii antyretrowirusowej życie osób zakażonych HIV w ciągu ostatnich 20 lat uległo znaczącej przemianie. Zakażenie HIV stało się chorobą przewlekłą, w której systematyczne przyjmowanie leków zapobiega rozwojowi AIDS i znacznie wydłuża życie wolne od innych chorób współistniejących.

Stale jednak dużym problemem jest zbyt późne rozpoznanie infekcji HIV (*late HIV diagnosis*), które w Europie dotyczy ponad 50% osób z nowo wykrytym zakażeniem oraz fakt, że nadal ok. 25% z osób zakażonych HIV na świecie nie jest leczonych z przyczyn ekonomicznych i społecznych.

Istotnym zagadnieniem jest również brak adherencji pacjentów do leczenia, przerywanie terapii wynikające z wielu, nie do końca łatwych do sprecyzowania i nie zawsze zależnych od samego pacjenta, różnorodnych czynników. Wciąż pozostaje zatem otwarte pole do intensyfikacji działań doskonalących standardy opieki nad osobami zakażonymi HIV.

Doktorantka podjęła się więc opracowania tematu, który jest bardzo aktualny, a jego wybór jest w pełni uzasadniony i ważny z punktu widzenia klinicysty – lekarza chorób zakaźnych sprawującego opieką nad pacjentami zakażonymi HIV. Problem ten wpisuje się w kierunek badań zmierzających do określenia czynników rzutujących na efektywność terapii

antyretrowirusowej, których poznanie może przełożyć się na poprawę standardów holistycznie rozumianej opieki nad osobami zakażonymi HIV.

Ocena formalna rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej

Przysłana do recenzji rozprawa doktorska składa się z cyklu trzech, tematycznie powiązanych publikacji, pod zbiorczym tytułem:

Zależność między systematyczną opieką nad osobami z HIV a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych.

1. Praca oryginalna: **Krankowska D**, Flanczewski S, Gajek-Flanczewska W, Sapuła M, Wiercińska-Drapało A, Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis. *AIDS Care* 2024;36(3):374-381. doi: 10.1080/09540121.2023.2237711. IF 1,7; MEiN 100 pkt.

2. Systematyczny przegląd literatury z metaanalizą: **Krankowska D**, Mazzitell 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. IF 3,00 MEiN 100 pkt.

3. Praca pogładowa: **Krankowska D**, Załęski A, Wiercińska-Drapało 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. doi: 10.1177/09564624221127744. IF 1.4; MEiN 70 pkt

Wszystkie prace zostały opublikowane w angielskojęzycznych, recenzowanych czasopismach naukowych. Sumaryczny Impact Factor publikacji wynosi 6,1 pkt, a punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego 270 punktów.

Wkład lek. Dagny Krankowskiej w powstanie każdej z publikacji jest bezsporny, o czym świadczy pierwsze miejsce na liście autorów wszystkich prac. Zgodnie z formalnym wymogiem załączono oświadczenia i zgody współautorów na wykorzystanie publikacji do rozprawy doktorskiej Autorki oraz potwierdzenie Jej wiodącej roli w powstaniu wszystkich artykułów.

Badania będące podstawą rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej nie wymagały zgody Komisji Bioetycznej. Informację o prowadzonym

badaniu wysłano do Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym i uzyskano oświadczenie AKBE/8/2022 z dnia 17.01.2022.

Struktura rozprawy doktorskiej jest typowa, nie budzi zastrzeżeń formalnych. Praca zawiera następujące rozdziały: wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, cele rozprawy doktorskiej, materiał i metody, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz kopie publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej.

W związku z powyższym nie mam żadnych formalnych uwag.

Ocena merytoryczna rozprawy

Trzonem rozprawy jest opublikowana w *AIDS Care* praca oryginalna będąca retrospektywną analizą własnego materiału, który stanowiły dane z dokumentacji medycznej pacjentów leczonych w Klinice Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w okresie styczeń 2021r. - grudzień 2022r.

Za cel pracy Doktorantka postawiła sobie określenie czynników ryzyka i ocenę następstw przerywania leczenia antyretrowirusowego oraz późnego rozpoznania zakażenia HIV.

Przeprowadzono analizę wyników badań laboratoryjnych (m. in. liczby limfocytów T CD4+, wirerii HIV), czynników demograficznych oraz częstości występowania chorób oportunistycznych i współistniejących (w tym m.in. depresji, uzależnienia od substancji psychoaktywnych) u n=215 osób zakażonych HIV. Analizę statystyczną przeprowadzono w trzech grupach: A: pacjenci, którzy przerwali leczenie antyretrowirusowe, B: pacjenci z późno wykrytym zakażeniem HIV, C: pacjenci przyjmujący regularnie leki antyretrowirusowe.

Analiza ta wykazała, że kobiety ($p=0,026$) i osoby poniżej 50 roku życia ($p=0,007$) częściej należały do grupy osób przerywających leczenie antyretrowirusowe, lecz wyniki te nie znalazły potwierdzenia w analizie wieloczynnikowej (odpowiednio $p=0,170$ oraz $p=0,070$). W dyskusji Doktorantka uzasadnia, że może to wynikać z faktu iż odsetek kobiet w badanej grupie wynosił tylko 17% (ogółem w Polsce stanowi ok. 20%). Analiza jednoczynnikowa wykazała, że uzależnienia (od substancji psychoaktywnych i alkoholu) występowały częściej u osób przerywających leczenie niż u osób adherentnych (44,7% vs. 9,4%, $p<0,001$). Natomiast w analizie wieloczynnikowej tylko uzależnienie od substancji psychoaktywnych (nie od alkoholu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie osób przerywających leczenie antyretrowirusowe niż u osób adherentnych (OR 6.67, 95% CI 1,79-25, $p=0,005$).

Ocenie poddano częstość występowania i rodzaj zakażeń oportunistycznych i chorób współistniejących. Wykazano, że grzybica przełyku była chorobą oportunistyczną występującą istotnie statystycznie częściej w grupie pacjentów z późnym rozpoznaniem HIV vs. grupa przerywająca leczenie ARV ($p=0,009$). Pozostałe analizowane choroby oportunistyczne występowały z podobną częstością w obu grupach.

Na podkreślenie zasługuje oryginalny wybór grup badanych i unikalne ujęcie tematu.

Druga z prac cyklu opublikowana w *HIV Medicine* to systematyczny przegląd i metaanaliza 34 prac dotyczących wykrywania i prewencji HPV - zależnych nowotworów okolicy anogenitalnej u kobiet zakażonych HIV w Europie.

Wykonano przegląd trzech elektronicznych baz piśmienniczych: Pubmed, Embase i Web of Science i na podstawie słów kluczowych wyłoniono 2686 potencjalnie istotnych publikacji spośród których, biorąc pod uwagę założone kryteria włączenia, uwzględniono 34 prace.

Metaanaliza obejmuje wyniki grupy 10 336 kobiet, których średnia wieku wynosiła 37 lat, a średnia liczba limfocytów T CD4+ wynosiła 517 kom/ μ L. Jedenaście procent kobiet nie przyjmowało leków antyretrowirusowych i stwierdzano u nich wykrywalną wiramię HIV. W sześciu analizowanych badaniach, wykazano, że dodatni wyniku badania w kierunku HPV z szyjki macicy lub z odbytu częściej stwierdzano u kobiet z liczbą limfocytów T CD4+ <200 k/uL, niż u kobiet, u których liczba komórek T CD+ była wyższa. Dowodzi to potrzeby częstszego i regularnego wykonywania badań przesiewowych w kierunku zakażenia HPV zwłaszcza w tej grupie, szczególnie zagrożonych kobiet. W pracy poddano także analizie przydatność metod stosowanych w diagnostyce raka szyjki macicy i raka odbytu.

Trzecia praca opublikowana w *International Journal of STD and AIDS* to praca przeglądowa, w której Autorka dokonała przeglądu aktualnego piśmiennictwa dotyczącego zespołu kruchości (*frailty syndrome*) u osób zakażonych HIV. Badania wykazują, że w populacji osób zakażonych HIV zespół kruchości występuje 2-3 razy częściej i 10 lat wcześniej, niż u osób bez tego zakażenia. Autorka zwraca szczególną uwagę na czynniki ryzyka powstawania zespołu kruchości u kobiet. Należą do nich m.in. przewlekły stan zapalny wywołany przez HIV, niska liczba limfocytów T CD4+, wcześniejsze występowanie menopauzy, częściej rozpoznawana depresja. Wymienione wyżej czynniki sprawiają, że osoby zakażone HIV, a zwłaszcza kobiety wymagają szczególnej uwagi w aspekcie profilaktyki i diagnostyki zespołu kruchości, gdyż wczesne rozpoznanie, na etapie *pre- frail*,

i właściwe leczenie mogą znacząco poprawić jakość życia. Zwrócono uwagę na odwracalność zespołu kruchości oraz na potencjalne interwencje terapeutyczne. Wśród najczęściej zalecanych interwencji wymieniono: leczenie chorób przewlekłych (m.in. depresji), unikanie polipragmazji, zwiększoną aktywność fizyczną, interwencje żywieniowe oraz zindywidualizowane i skuteczne leczenie antyretrowirusowe

Podsumowanie

Wybór ciekawego i aktualnego tematu, a szczególnie zwrócenie uwagi w prezentowanych pracach na kobiety, tę „mniejszościową” grupę w populacji osób zakażonych HIV, uważam za wielką wartość ocenianej rozprawy. Z pełnym przekonaniem stwierdzam, że lek. Dagny Krankowska dobrze opanowała posługiwanie się warsztatem naukowym i w pełni zrealizowała postawione cele pracy. Zaprezentowała umiejętność realizacji różnego typu prac naukowych: oryginalnego opracowania wyników własnych badań, metaanalizy wyników badań innych autorów i przeglądu piśmiennictwa. Świadczy to o osiągnięciu przez Doktorantkę ważnego szczebla dojrzałości naukowej. Z przedłożonej do recenzji rozprawy doktorskiej jasno wynika, że Doktorantka dysponuje obszerną wiedzą z zakresu chorób zakaźnych i jest doskonale zaznajomiona z aktualnym piśmiennictwem dotyczącym realizowanego tematu. Sprawia to, że poprawnie formułuje wnioski, a w dyskusji, w sposób krytyczny i wyważony, przeprowadza polemikę naukową. Rozprawa doktorska jest pracą wartościową naukowo, wykonaną bardzo rzetelnie i potwierdza dobre przygotowanie Doktorantki do dalszej pracy naukowej. Język rozprawy zasadniczo jest poprawny, zwraca uwagę jednoznaczne formułowanie myśli. Doktorantka nie ustrzegła się jednak błędów, potknięć i niezręczności językowych, z których najistotniejsze wymienię:

1. W tytule i tekście używane są określenia „osoby z HIV”, „kobiety z HIV”, które w mojej ocenie są kolokwializmami,
2. Sformułowanie „osoby z obu grup miały podobną medianę (1 lub 2) liczb chorób” jest niejasne i niepoprawne str. 30,
3. Wielokrotnie powtarza się określenie „ano-genitalna” pisane z myślnikiem,
4. „Ilość kobiet” zamiast „liczba kobiet”, str. 35,
5. „W szczęściu” zamiast „w sześciu” str. 35,
6. Inne niezręczne sformułowania to np. „część analizowanych kobiet”, „populacja osób bez HIV”.

Te niezręczne sformułowania nie wpływają jednak istotnie na wysoką oceny rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.

Na podstawie dokonanej recenzji przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę do Rady Dyscypliny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lek. Dagny Krankowskiej do dalszych etapów w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych.