

Warszawa, 16.01.2023

**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

R E C E N Z J A

Do recenzji przedstawiono rozprawę doktorską lek. med. Justyny Janochy – Litwin zatytułowaną „**Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym u pacjentów zakażonych HIV – analiza retrospektywna materiału WSS im. Gromkowskiego we Wrocławiu**”.

Zakażenie HIV wciąż stanowi problem społeczny i jest wyzwaniem dla systemu opieki medycznej, nawet w rozwiniętych krajach zachodnich. Wynika to, jak się wydaje, z wielu powodów. Po pierwsze, sam charakter choroby – w pierwszych latach po zakażeniu objawy kliniczne i dolegliwości są niewielkie, jeśli w ogóle występują. Pacjent z jednej strony zakaża inne osoby, z drugiej zaś następuje progresja choroby, związana z działaniem układu immunologicznego, mającym na celu wyeliminowanie komórek produkujących wiriony HIV, co w efekcie prowadzi do zaburzeń funkcji tegoż układu immunologicznego. W efekcie pojawiają się różnorodne objawy kliniczne, które powodują, iż pacjent zaczyna szukać pomocy medycznej.

Od dawna wiadomo, że jednym z czynników ryzyka jest nadużywanie różnych substancji psychotycznych, zwłaszcza tych zażywanych drogą dożylną, co prowadzi do zakażeń poprzez niesterylny sprzęt do iniekcji, używany przez różne osoby i zanieczyszczony krwią zawierającą wirusa HIV. Co gorsza, część substancji odurzających per se jest czynnikiem sprawczym uszkodzenia układu nerwowego, o czym nie zawsze wiedzą i pacjenci, i personel medyczny na co dzień nie stykający się z tą problematyką. To jest zresztą też jednym z powodów, dlaczego lekarze innych specjalności w procesie diagnostycznym nie biorą pod uwagę zakażenia HIV jako przyczyny wystąpienia określonych zaburzeń. Po części można to tłumaczyć, że Polska wciąż należy do krajów o niskiej seroprevalencji zakażenia HIV, po części zmianą charakterystyki pacjentów - często są to ludzie o wysokim statusie społecznym, niepodejrzewani o dożylnie stosowanie środków odurzających czy tak zwany chemsex.

Następnym elementem wpływającym na epidemiologię zakażeń, a przede wszystkim na losy pacjenta, jest leczenie antyretrowirusowe. Stosowane leki mają na celu znaczne zmniejszenie replikacji wirusa, co pozwala nie tylko na zahamowanie procesu uszkodzania układu immunologicznego, ale też, pod warunkiem, że jest odpowiednio wcześnie wdrożone - na immunorekonstrukcję i poprawę funkcji.

Kluczową rzeczą są zatem dwa elementy – odpowiednio wczesne rozpoznanie zakażenia i stosowanie jak najszybciej właściwych leków antyretrowirusowych. Najbardziej pożądaną sytuacją jest ta, kiedy to pacjent, świadom ryzykownego trybu życia, sam udaje się na badania mające na celu wykluczenie lub potwierdzenie zakażenia. W przeciwnym wypadku ta rola spada na pracowników ochrony zdrowia, do których zgłasza się chory z powodu wystąpienia określonych objawów chorobowych. Jedną z dziedzin, w której jest bardzo trudno początkowo postawić prawidłowe rozpoznanie jest neurologia. Z jednej strony początkowe objawy często są niecharakterystyczne, z drugiej zaś umykanie ze świadomości lekarzy faktu istnienia zakażenia HIV powoduje opóźnienie diagnozy, a tym samym zmniejsza szansę na wdrożenie właściwego leczenia i zwiększa prawdopodobieństwo zgonu.

Z też powodów wydaje się właściwym, żeby ośrodki zajmujące się od lat chorymi zakażonymi HIV monitorowały sytuację i badały, jak zmienia się ona na przestrzeni lat, zwłaszcza, że mamy w tej chwili dostępne niezwykle skuteczne leki. Byłoby dobrze, gdyby wyniki tych badań były dostępne dla szerokiego grona ekspertów, najlepiej w formie publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, charakteryzującymi się współczynnikiem oddziaływania (Impact Factor – IF)

Przykładem takiej właściwej postawy jest przedstawiona rozprawa doktorska Pani lek med. Justyny Janochy - Litwin.

Składa się ona z cyklu trzech prac, powiązanych ze sobą logicznie przyczynowo - skutkowo.

Pierwsza publikacja „Manganese encephalopathy among ephedron abusers- case report” opublikowana w Journal of Neuroimaging (J Neuroimaging 2015,25,5, 832-835 , **IF -1,65**) jest opisem 2 przypadków, wybranych spośród kilku obserwowanych w ośrodku w ostatnich latach. Sytuacja na rynku narkotyków zmienia się dość szybko, jednym z ostatnich „wynalazków” jest podawanie dożylnie pochodnych efedronu. Po kilku miesiącach u części pacjentów dochodzi do uszkodzenia centralnego układu nerwowego, co wywołuje objawy sugerujące zespół parkinsonowskiego. Publikacja ta winna zwrócić uwagę, iż wśród osób, zwłaszcza młodych, chorujące na rozmaite zespoły neurologiczne, mogą być osoby zakażone HIV, nadużywające środków odurzających. Szybkie postawienie prawidłowej diagnozy daje szansę tym chorym na skuteczne leczenie.

W skład cyklu wchodzi następne dwie prace. Wydaje mi się, że słusznym byłoby zamienienie kolejności tych prac, najpierw prace opisująca zespoły neurologiczne, potem zaś prace omawiająca wyniki sekcji, bo w końcu zgon pacjenta jest dowodem na nieskuteczność leczenia.

Następną zatem pracą jest artykuł zatytułowany „Neurological Disorders of Patients Living with HIV Hospitalized in Infectious Departments of the Specialist Hospital in Lower Silesia in Poland, opublikowana w czasopiśmie Healthcare (2022,10,8,1481, **IF – 3,16**) .

Badanie retrospektywne dostępnej dokumentacji pacjentów hospitalizowanych w ośrodku w latach 2016-2021 wykazało, że hospitalizowano w oddziałach zakaźnych szpitala im. Gromkowskiego w tym czasie 476 pacjentów z rozpoznaniem zakażenia HIV. Spośród nich do dalszej analizy wybrano 200, u których wdrożono diagnostykę zmian neurologicznych przy pomocy tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego. Wartością tej pracy jest jej aktualność, gdyż opisuje sytuację epidemiologiczną współcześnie, przy obecnym możliwościach leczenia i diagnozowania. a nie w materiale historycznym. Pacjentów podzielono na dwie podgrupy – osoby, u których wykonywano badanie obrazowe głowy z

powodu wystąpienia zespołów neurologicznych (121 osób) i mniejszą , 79 osobową, u której wykonywano badanie z innych wskazań niż stwierdzenie jakichkolwiek zespołów neurologicznych, nie zgłaszających też dolegliwości ze strony centralnego układu nerwowego.

Zwraca uwagę fakt, że w obu badanych podgrupach stwierdzano niski poziom komórek CD4 (mediana 80 i odpowiednio 73 kom/mm³). Aż 33,5% pacjentów z tej grupy była przeniesiona z oddziałów neurologicznych, gdzie znaleźli się z powodów wystąpienia objawów chorobowych sugerujących zespół neurologiczny, a zakażenie HIV zostało rozpoznane dopiero tamże. Jest to bardzo smutna konstatacja, potwierdzająca, częste zjawisko występujące zarówno w Polsce , jak i całej Europie , a mianowicie późne rozpoznawanie zakażenia HIV . Jest to bulwersujące w dwójnasób, gdyż po pierwsze dysponujemy prostymi , tanimi i odpowiednio swoistymi metodami diagnostyki, z drugiej zaś efektywnym leczeniem antyretrowirusowym, które wdrożone odpowiednio wcześniej doprowadza do zahamowania replikacji wirusa, co powoduje wystarczającą immunorekonstrukcję układu immunologicznego. Zastosowane zaś w późnym stadium choroby nie jest tak efektywne, co więcej, w przypadkach znacznie zaawansowanych cech uszkodzenia układu immunologicznego nie chroni pacjenta przed zgonem, Potwierdzają to również dane przedstawione w analizowanej pracy – 31 osób , co stanowi 15,5% badanej grupy – zmarło. Gdyby rozpoznanie zakażenia HIV nastąpiło wcześniej – pacjenci ci żyliby. Słusznie zatem jednym z wniosków wynikających z przedstawionej pracy, a kilkakrotnie podkreślanym przez doktorantkę – jest postulat testowania pacjentów, zwłaszcza jeśli mają zespoły kliniczne, jednoznacznie wskazujące na możliwość zakażenia HIV. Są one znane jako tak zwane choroby wskaźnikowe/ Zebrany materiał potwierdza , iż nadal one dominują u tych chorych. Są to :toksoplazmoza OUN, pierwotna postępująca leukoencefalopatia (PML) oraz kryptokokoza. Spodziewaną, choć rzadszą, aczkolwiek bardzo groźną jednostką jest gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które stwierdzono 5 % pacjentów objawowych. Część tych chorób nie daje, zwłaszcza początkowo, objawów sugerujących konkretny zespół chorobowy, często są one niespecyficzne, choć układające się również w pewien zespół objawów. Autorzy pracy zadali sobie trud analizy tych objawów – co stanowi bardzo wartościową wskazówkę dla lekarzy innych specjalności w trakcie diagnostyki pacjenta. Aż 40 % pacjentów skarżyło się na bóle głowy, u 24 % na niedowłady kończyn, zaś u prawie 20 % występowały zaburzenia chodu i równowagi połączone z zawrotami głowy, a u 19% zaburzenia świadomości.

Autorzy znaleźli statystycznie znaczące różnice pomiędzy grupą dożylnych narkomanów, zakażonych poprzez używanie niesterylnego sprzętu, a pozostałymi grupami zakażonych drogą kontaktów seksualnych - jeśli chodzi o ryzyko śmierci. Znaczące statystycznie różnice były obserwowane również pomiędzy tymi grupami, jeśli chodzi o częstość występowania PML i kryptokokozy.

U chorych w badaniu obrazowym stwierdzano również zmiany polegające na atrofii kory, ale przyczyna tych zmian nie jest , zdaniem autorów , niezależna od zakażenia HIV i jest spowodowana innymi czynnikami.

Drugą , według piszącego te recenzję trzecią pracą cyklu jest artykuł:, którego pierwszym autorem też jest Pani lek . med. Justyna Janucha –Litwin, zatytułowany: Analysis of deaths among HIV infected patients hospitalized in 2009-2018 in Main Centre of Infectious Diseases in Region of Lower Silesia in Poland, detailing lesions in the central nervous system. Opublikowany został w : Medicine (2022,58,2,270; **IF- 2,948**).

Analizą objęto 113 pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia HIV i zmarłych w ośrodku w latach 2009-2018. Zdecydowaną większość stanowili mężczyźni (82 osoby). Główną drogą zakażenia było stosowanie dożylnych środków odurzających – dotyczyło to 78% pacjentów. Średnia liczba limfocytów CD4 wynosiła 131 komórek/ml , co świadczy o znacznym uszkodzeniu układu immunologicznego , a co za tym idzie, znacznym ryzyku niepożądanego przebiegu choroby.

Analizując dostępne historie choroby autorzy ustalili, iż 78% pacjentów zmarło z powodu AIDS, a dominującym zespołem była toksoplazmoza centralnego układu nerwowego, zakażenie kryptokokowe, a następnie postępująca wieloogniskowa encefalopatia (PML). Godnym podkreślenia jest fakt, iż ponad połowa, bo 62 pacjentów demonstrowało objawy jakiegokolwiek objawy neurologiczne.

Celem pracy była charakterystyka pacjentów, którzy zmarli podczas hospitalizacji, ze szczególnym uwzględnieniem osób, które demonstrowały objawy ze strony układu nerwowego. Następnym celem pracy było skorelowanie danych klinicznych i danych pochodzących z wykonanych badań obrazowych, a wynikami sekcji. Ponadto autorzy skupili się na analizie częstości występowania tzw chorób definiujących AIDS, w stosunku do częstości występowania innych chorób, zwłaszcza w kontekście badania przyczyn zgonów.

Badana grupa obejmowała 113 osób, z rozpoznaniem zakażeniem HIV, którzy zmarli podczas hospitalizacji w szpitalu im. J. Gromkowskiego. Część z nich- 31 osób, co stanowi 27,5 % zmarłych, miało przeprowadzoną sekcję zwłok.

Zwraca uwagę fakt, że stan kliniczny połowy pacjentów był określony w momencie przyjęcia jako ciężki, a 36 % pacjentów stanowiły osoby, określane jako late presenters, czyli takie, które miały późno postawione rozpoznanie , w stanie głębokiego uszkodzenia układu immunologicznego. Osoby takie mają znacznie mniejsze szanse na przeżycie, zwłaszcza wtedy, kiedy wystąpią już u nich objawy kliniczne sugerujące poważne choroby. Potwierdzają to wyniki przedstawionych analiz . Jako przyczynę śmierci u 88 pacjentów(78%) podano jako związany z zakażeniem HIV i/lub AIDS. Jest to wysoki odsetek, podobny do tego obserwowanego w Chinach, ale znacznie wyższy niż w Europie Zachodniej czy Japonii. Autorzy tłumaczą, że być może jest przeszacowane, gdyż analizowana byli pacjenci , którzy do szpitala trafili w ciężkim stanie i w zaawansowanym stadium AIDS

Przez cały czas dyskusji , przeprowadzanej zarówno w załączonych pracach , będących podstawą procesu doktoryzowania się, jak i w dyskusji i we wnioskach, które są wysnute podczas omawiania tez postawionych przez doktorantkę , przewija się motyw późnego rozpoznawania zakażenia HIV. Przewodnim motywem opublikowanych prac , ale i przewodu doktorskiego, było zwrócenie uwagi lekarzom innych specjalności, a zwłaszcza neurologom, że w swojej praktyce powinni uwzględniać szerzej zakażenie HIV, zwłaszcza wśród osób, które nawet w przeszłości, stosowały dożylnie środki odurzające i nie zachowywały zasady sterylności stosowanych igieł i strzykawek. Drugą grupą, wśród której częściej występuje zakażenie HIV, i dlatego też styl życia powinien być brany pod uwagę- są mężczyźni uprawiający seks z mężczyznami, zwłaszcza ci, którzy mają licznych partnerów.

W kontekście wyników , prezentowanych w publikacjach , które wchodzi w skład dysertacji – samo podjęcie tematu i zbadanie, jak się przedstawia sytuacja w wśród pacjentów pozostających pod opieką wrocławskiego ośrodka potwierdza trafność podjętej tematyki

badawczej i jej oryginalność. Warto tu podkreślić, że sam ośrodek jest jednym z trzech największych ośrodków leczenia osób zakażonych HIV w Polsce, a jego aktywność naukowa od lat plasuje go w gronie czołowych zespołów w Europie. Niewątpliwie wieloletnie doświadczenie powoduje, że podjęcie tematu zasługuje na wysoką ocenę merytoryczną. Potwierdzeniem tej opinii jest zresztą fakt opublikowania wyników inwestygacji w recenzowanych czasopismach.

Warte podkreślenia jest fakt, iż doktorantka nie zdecydowała się na tradycyjną formę doktoratu, polegającą na tworzeniu osobnego dzieła, a potem próby publikacji, a do oceny przedstawiła cykl prac już opublikowanych, i to w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, z całkiem przyzwoitym współczynnikiem oddziaływania (IF- Impact Factor), który łącznie wynosi 7,733. W tym kontekście należy oceniać podstawowe cechy mające charakteryzować poprawność pracy doktorskiej – jak trafność podjętej problematyki badawczej, ocenie uzyskanych rezultatów i ich znaczenia dla nauki i praktyki, czy metodologię pracy. Przedstawiona dysertacja ma cechy typowe dla tego typu prac, zawiera prace ułożone w spójny i logiczny sposób (choć podtrzymuję tezę o zamianie miejscami publikacji drugiej i trzeciej). Dyskusja i omówienie wyników są przedstawione w sposób zwięzły i prowadzący do uwypuklenia wniosków wynikających z analizy zebranego materiału przedstawionego w publikacjach wchodzących w skład dysertacji.

Ocena merytoryczna pracy zatem jest bardzo wysoka. Podjęta tematyka badawcza okazała się bardzo trafna – autorka udowodniła, że wciąż, niestety, diagnostyka zakażenia HIV jest w niektórych przypadkach za późna, co prowadzi do wystąpienia poważnych chorób, jakim jest IDS, a niekiedy do zgonu pacjenta. W przypadku postawienia tej diagnozy wcześniej, pacjent ma szansę , w dobie obecnej, przy pełnej dyspozycji nowoczesnych leków antyretrowirusowych – na wieloletnie życie w dobrym zdrowiu, przy minimalnych ograniczeniach.

I ostatnia uwaga dotycząca znaczenia tych prac dla praktyki - niesłychanie cieszy recenzującego tę pracę, że autorom pracy udało się udowodnić, że wieloletnia praca ośrodka, konsekwentne zbieranie danych klinicznych pozwala na ocenę danych na takim poziomie, że można je przedstawić społeczności międzynarodowej , a wnioski wyciągnięte przez autorów są użyteczne dla wszystkich zajmujących się tą problematyką, jako że problem późnego rozpoznawania zakażenia HIV od lat dotyczy nie tylko Polski, ale i zdecydowanej większości krajów rozwiniętych na świecie.

Ponieważ jednak żyjemy w Polsce, wydaje się, że wnioski , przedstawione przez autorkę dysertacji – winny być również rozpropagowane w naszym kraju , nie tylko wśród lekarzy neurologów, czytających literaturę anglosaską, ale i lekarzy innych specjalności. Mam nadzieję, że doktorantka nie spocznie na laurach i przedstawi wyniki swoich prac również w polskich czasopismach, czytanych przez jak najszersze gremium lekarzy. Wydaje się, że część dysertacji od strony 40 do 45 – jest dobrym materiałem przygotowanym w znacznej części do takiej publikacji. Zasługują one na szersze rozpropagowanie, nie tylko ze względu na ich wysoką wartość naukową , ale i ze względu na ich praktyczny charakter, mający wpływ na losy chorych. Jestem głęboko przekonany, że wiedza , która została pozyskana przez doktorantkę , przekazana innym lekarzom, a może i jak najszerszemu gronu społeczeństwa – uratuje życie niejednej osobie. Pozwoliłoby to też w pełni wykorzystać pracę, którą wykonała doktorantka i ukoronować dzieło podnosząc znaczenie pracy nie tylko dla nauki, ale i dla praktyki klinicznej.

Podsumowując – Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w artykule 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku 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 powyższym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego imienia Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie rozprawy doktorskiej lek. med. Justyny Janochy- Litwin do dalszych etapów przewodu.

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Horban
specjalista chorób zakaźnych
nr 1873267

Prof. dr hab. Andrzej Horban