



Łódź, 30 kwietnia 2021

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Martyny Białej pt.: „Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażenia HPV u pacjentów zakażonych HIV”**

Rozprawo doktorska lek. Martyny Białej poświęcona jest zakażeniu HPV u pacjentów zakażonych HIV drogą kontaktów homoseksualnych.

Zakażenie HPV jest powszechne: w ciągu swojego życia ponad 80% osób aktywnych seksualnie ulega zakażeniu tym wirusem. Na szczęście u większości osób zakażonych po średnio 6-12 miesiącach od zakażenia dochodzi do jego eliminacji. Jednakże u niektórych osób zakażonych onkogennymi typami wirusa rozwija się przewlekła infekcja, która może skutkować rozwojem nowotworu HPV-zależnego, w tym raka szyjki macicy, odbytu czy raka jamy ustnej i gardła. Do tej pory rozpoznano ponad 200 typów HPV, z których najwyższy potencjał onkogenny mają HPV 16, 18.

Znane są czynniki ryzyka zakażenia, jak również czynniki zwiększające ryzyko jego przetrwania i transformacji nowotworowej. Zwiększone ryzyko zakażenia HPV występuje u osób wczesnie rozpoczynających życie seksualne, mających licznych partnerów seksualnych, osób u których rozpoznano inne choroby przenoszone drogą płciową. HIV dodatkowo zwiększa to ryzyko poprzez uszkodzenie wiązań międzykomórkowych nabłonków. Ponadto obniżona odporność wywołana przez zakażenie HIV powoduje, że eliminacja zakażenia HPV jest trudniejsza, a ryzyko transformacji nowotworowej wyższe. Zakażenie HIV wiąże się nie tylko ze spadkiem odporności, ale również z immunoaktywacją, co dodatkowo zwiększa ryzyko niekorzystnego przebiegu zakażenia HPV.

Dane epidemiologiczne wskazują, że zachorowalność na raki HPV-zależne w ostatnich latach wzrasta, co nie jest obserwowane w odniesieniu do typowych raków płaskonabłonkowych głowy i szyi.

Dlatego wszelkiego rodzaju działania mające na celu ograniczenie niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych tego zakażenia są wyjątkowo ważne.

Praktyka wskazuje, że najlepszą metodą profilaktyki zakażenia HPV są szczepienia osób obu płci, przeprowadzone przed rozpoczęciem życia seksualnego. Niestety w Polsce takie szczepienia nie są prowadzone powszechnie i do tej pory nie były finansowane. Warto podkreślić, że PTN AIDS rekomenduje, aby w grupie HIV+ MSM rozważyć takie szczepienie niezależnie od wieku pacjenta.

Podjęty przez Autorkę temat badań w pracy doktorskiej uważam za interesujący i ważny.

Recenzowana praca liczy 86 stron i charakteryzuje się standardowym układem. Skład się z 6 rozdziałów głównych, streszczenia oraz 99 cytowanych w pracy pozycji piśmiennictwa. W pracy Autorka zamieściła też 21 tabel, 3 ryciny oraz 8 wykresów, które dokumentują w przejrzysty sposób otrzymane wyniki. Ponadto Autorka dołączyła rozdział przedstawiający ograniczenia prezentowanej pracy, co świadczy o rzetelności naukowej Doktorantki i przemawia na korzyść dokonania naukowego. Autorka zamieściła też odpis zgody Komisji Bioetycznej.

**We wstępie** swojej pracy Autorka przystępnie omówiła problematykę zakażenia HPV. Na 15 stronach maszynopisu w interesujący sposób przedstawiła rys historyczny, patomechanizm zakażenia HPV, jak również ustosunkowała się do czynników ryzyka i profilaktyki tego zakażenia.

Oceniając ogólnie, wstęp wprowadza w sposób zrozumiały i konkretny w problematykę tematu.

Następnie Autorka stawia **5 celów pracy**:

1. Ocena częstości występowania zakażeń HPV u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM

2. Ocena częstości występowania poszczególnych genotypów HPV w jamie ustnej i kanale odbytu u MSM zakażonych HIV
3. Analiza parametrów laboratoryjnych (m.in. liczby limfocytów CD4+, poziomu wirerii HIV RNA) i ustalenia czy istnieje związek tych parametrów z wynikami badań molekularnych w kierunku HPV
4. Analiza czynników ryzyka nabycia zakażenia HPV w grupie MSM zakażonych HIV na podstawie autorskiej ankiety
5. Ocena częstości szczepień przeciwko HPV w badanej grupie pacjentów

Podsumowując tę część pracy doktorskiej stwierdzam, że cele zostały określone przejrzysto.

**Aby zrealizować cele 1-2** Doktorantka przeprowadziła badania u 54 pacjentów MSM HIV (+) i 28 MSM HIV (-), które polegały na pobraniu wymazów z jamy ustnej oraz kanału odbytu. Następnie z pobranego materiału zostało wyizolowane HPV DNA i dokonano oceny obecności i stężenia 14 genotypów onkogennych w tym czterech typów wysoce onkogennych (16, 18, 31, 45) oraz 2 typów niskiego ryzyka.

**Aby zrealizować cele 3-5** Doktorantka opracowała prostą autorską ankietę składającą się z 13 pytań. Większość pytań dotyczy życia seksualnego osoby ankietowanej, ale w ankiecie znalazły się również pytania dotyczące stosowania używek czy pytanie o szczepienie przeciw HPV.

Doktorantka na podstawie autorskiej ankiety, porównała częstość występowania znanych czynników ryzyka zakażenia HPV w grupie MSM HIV (+) i MSM HIV (-). Dodatkowo u pacjentów MSM HIV (+) poddała ocenie parametry laboratoryjne takie jak aktualna liczba limfocytów T CD4+, liczba limfocytów CD4 nadir, wirerii HIV RNA przy rozpoznaniu zakażenia HIV, aktualna wirerii HIV i dokonała próby powiązania tych parametrów z wynikami badań molekularnych.

**W rozdziale 4** Doktorantka przedstawiła wyniki swoich badań w formie szerokiego omówienia uzyskanego materiału, przejrzystych tabel oraz licznych rycin. Następnie wyniki te zostały przedyskutowane w rozdziale zatytułowanym: **Omówienie wyników i dyskusja.**

Autorka na 7 stronach odnosi się do wyników swoich badań porównując je z najnowszymi danymi z literatury przedmiotu. Oceniając ten rozdział należy podkreślić głęboką znajomość tematyki poruszanych zagadnień oraz swobodę dyskusji.

Analiza statystyczna wykazała, że grupa badana była istotnie statystycznie starsza od grupy kontrolnej, obie grupy nie różniły się pod względem wykształcenia czy miejsca zamieszkania. Grupa MSM HIV (+) miała istotnie statystycznie niższą liczbę partnerów seksualnych w ciągu ostatniego miesiąca, częściej deklarowała uprawianie seksu oralnego. Pacjenci z obu grup bardzo rzadko deklarowali stosowali prezerwatywy w trakcie kontaktu oralnego, natomiast większość uprawiała seks analny i wtedy stosowała prezerwatywy (w grupie badanej 70,59%, w grupie kontrolnej 82,14%). Stosunki seksualne pod wpływem substancji psychoaktywnych deklarowało prawie 20% w grupie badanej i prawie 11% w grupie kontrolnej.

W grupie MSM HIV (+) ponad 2 razy częściej Autorka rozpoznała zakażenie HPV w obrębie odbytu (u 76% w porównaniu 32% badanych).

Genotypy HPV 16, 18 występowały częściej u osób zakażonych HIV, bo aż u 37% osób z tej grupy. Zakażenie tymi genotypami oraz genotypem HPV 59 częściej stwierdziła u osób z niższą liczbą limfocytów CD4. Natomiast zakażenie HPV 33 i 52 zostało zidentyfikowane częściej u osób z niższym CD4 nadir.

Ponadto Autorka stwierdziła istotnie statystycznie częstsze występowanie zakażenia HPV-33 w kanale odbytu u osób, u których współwystępowała kiła.

Co ciekawe, pomimo częstych kontaktów oralnych bez prezerwatywy w obu analizowanych grupach, w grupie kontrolnej nie stwierdzono zakażeń HPV w obrębie jamy ustnej, a w grupie badanej takie zakażenie rozpoznano u 18,5% badanych.

W grupie kontrolnej żadna osoba nie była zaszczepiona przeciwko HPV, zaś w grupie badanej tylko 2 osoby były zaszczepione.

Otrzymane wyniki są bardzo cenne i mogą przełożyć się na poprawę opieki nad pacjentami MSM HIV (+). W kontekście częstego występowania genotypów HPV wysokoonkogennych praktyka dotycząca szczepień przeciw HPV oraz ich finansowania w tej grupie osób powinna

być zmieniona. Zalecane przez PTN AIDS wykonywanie wymazu cytologicznego z kanału odbytu raz na 1-3 lata w świetle prezentowanych wyników jest jak najbardziej potrzebne. Również jak zauważyła Autorka, obecnie zalecane szybkie włączenie leczenia antyretrowirusowego może przełożyć się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów HPV-zależnych.

Wyniki przeprowadzanych badań pozwoliły Autorce uzyskać interesujący materiał naukowy, na podstawie którego zrealizowała postawione cele swoich badań. W końcowej części rozprawy Doktorantka sformułowała następujące **wnioski**:

1. Niestosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych i oralnych wiąże się z wyższym ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową, stąd konieczne są kampanie i programy edukacyjne dla pacjenta, szerzące wiedzę na temat chorób przenoszonych drogą płciową oraz zachęcające do stosowania zabezpieczenia podczas stosunków seksualnych.
2. Zakażenie HIV zwiększa częstość występowania infekcji HPV u MSM.
3. Pacjentom zakażonym HIV z grupy MSM należy zalecić wykonywanie regularnych badań cytologicznych kanału odbytu w związku z wysoką częstością zakażeń HPV (w tym wysokoonkogennymi genotypami) w porównaniu do MSM niezakażonych HIV.
4. W związku z częstym występowaniem zakażenia HPV w jamie ustnej u pacjentów zakażonych HIV z grupy MSM należy regularnie przeprowadzać badanie i ocenę śluzówek jamy ustnej w kontekście występowania zmian związanych z HPV.
5. Stopień niedoboru immunologicznego związanego z zakażeniem HIV wpływa na częstość zakażeń wysokoonkogennymi typami HPV, dlatego wczesne wykrywanie zakażenia HIV i rozpoczynanie terapii antyretrowirusowej może zmniejszyć ryzyko wystąpienia nowotworów HPV-zależnych.
6. Palenie papierosów może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian łagodnych, wywołanych przez HPV 11 w obrębie kanału odbytu u MSM HIV (+), stąd też należy edukować i zachęcać do rzucenia palenia.
7. Istnieje potrzeba szerzenia wiedzy na temat HPV, a także promowania szczepień przeciwko HPV w grupie MSM.

Wartość merytoryczną przeprowadzonych badań oceniam wysoko. Opracowanie Doktorantki jest jednym z niewielu, jeżeli nie jedynym w Polsce, oceniającym częstość występowania zakażeń HPV w grupie osób MSM zakażonych HIV. Opracowanie takiego tematu uważam za niezwykle cenne.

Poniżej przedstawiam kilka uwag do pracy.

Doktorantka nie określiła, czy osoby, które zostały włączone do badania były wybrane losowo, czy może były to kolejne osoby zgłaszające się do Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej, które wyraziły zgodę na wzięcie udziału w badaniu. Warto, aby w przyszłości Doktorantka bardziej precyzyjnie określała w jaki sposób są włączane osoby do badania, aby dobór grup nie budził wątpliwości.

W tabeli 1 Autorka podała tylko średnie wartości CD4, CD4 nadir, wirerii HIV. Dla lepszej charakterystyki grupy MSM HIV (+) pomocne byłoby podanie innych zmiennych np. wartości SD czy mediana oraz dolny i górny kwartył. Warto jednak podkreślić, że uwaga ta dotyczy tylko tabeli 1.

Stwierdzenia zawarte we wnioskach, np. „niestosowanie prezerwatyw podczas stosunków analnych i oralnych wiąże się z wyższym ryzykiem nabycia zakażeń przenoszonych drogą płciową”, nie zawsze odzwierciedlają otrzymane w pracy wyniki. Doktorantka nie porównywała częstości występowania zakażenia HPV w grupie osób stosujących i niestosujących prezerwatywy. Chciałabym jednak podkreślić, że z drugiej strony Doktorantka dzięki autorskiej ankiecie przedstawiła ciekawe wyniki pokazujące, że osoby MSM HIV (+) i MSM HIV (-) często nie stosowały prezerwatyw w trakcie takich kontaktów seksualnych.

Wniosek, że „palenie papierosów może być czynnikiem ryzyka wystąpienia zmian łagodnych, wywołanych przez HPV 11 w obrębie kanału odbytu u MSM HIV (+), stąd też należy edukować i zachęcać do rzucenia palenia” jest oparty na dość wąskim materiale badawczym, a w dyskusji nie omówiono szerzej badań, które wskazywałyby na związek palenia papierosów z występowaniem zakażenia HPV oraz zmian łagodnych w kanale odbytu.

Uwagi te są korygujące i nie wpływają na ogólnie pozytywną ocenę rozprawy naukowej.



Recenzowana praca lek. **Martyny Białej** pt.: „**Analiza epidemiologiczna i molekularna zakażenia HPV u pacjentów zakażonych HIV**” jest samodzielnym dorobkiem naukowym Autorki i wykazuje jej dużą ogólną wiedzę w temacie zakażenia HPV u osób MSM. Praca świadczy także o wysokich kompetencjach Autorki w zakresie prowadzenia badań naukowych. Uważam, że Doktorantka zrealizowała cele swojej pracy, a sama dysertacja spełnia warunki określone w art. 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 późn. zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Biorąc to pod uwagę, stawiam wniosek Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie rozprawy doktorskiej i dopuszczenie lek. **Martyny Białej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Elżbieta Jabłowska

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi