

UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU

Klinika Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. Żurawia 14 15-540 Białystok

Recenzja rozprawy doktorskiej lek.

Agnieszki Kotlarz

pt. „Odpowiedź serologiczna na leczenie kiły wczesnej u kobiet w ciąży”

Promotor: dr hab. n. med. Maciej Pastuszcak

Kiła jest ogólnoustrojową chorobą zakaźną wywołaną przez krętka bladego (*Treponema pallidum*), przenoszoną głównie poprzez kontakty seksualne. Możliwa jest również droga transmisji przełożyskowej, rzadko transfuzja zakażonej krwi lub przeszczep zakażonych narządów. Rocznie na świecie odnotowuje się ok. 12 milionów nowych zachorowań na kiłę, z czego niemal 2 miliony dotyczy kobiet w ciąży. Według raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego rocznie w Polsce diagnozuje się ok. 1500 przypadków kiły nabytej. Jednakże, jak słusznie podkreśla Doktorantka we wstępie dysertacji, analizy epidemiologiczne niewątpliwie są niedoszacowane, a dane wskaźników zakażenia wśród kobiet ciężarnych nie są uwzględniane w raportach. Przypuszcza się, że przede wszystkim na skutek niedostatecznej zgłaszalności zachorowań roczna liczba przypadków kiły nabytej może wynosić nawet 10 000. Infekcja może mieć wieloletni przebieg z okresami objawowymi i bezobjawowymi, prowadząc do ciężkich zmian narządowych. Przebieg zakażenia może być zmienny i jest wynikiem interakcji krętka bladego z odpowiedzią układu immunologicznego. Należy podkreślić, że zakażenie przeniesione na płód przez zakażoną kobietę ciężarną, jeśli jest nierozpoznane i nieleczone lub leczone niewłaściwie, prowadzi aż w 1/4 przypadków do poronień i urodzenia martwego płodu. Dlatego też kiła w ciąży pozostaje istotnym problemem nie tylko zdrowotnym, ale również ekonomicznym i społecznym. Pomimo dostępnego, skutecznego i taniego leczenia, jakim jest penicylina, oraz dostępności badań diagnostycznych nadal wiele przypadków pozostaje niezdiagnozowanych. W związku z niewydolnym systemem raportowania danych o kiłę w ciąży, dokładna skala problemu nie jest znana. Szacuje się, że częstość występowania kiły u ciężarnych na świecie w 2016 r. wynosiła 0,69%, co daje globalny wskaźnik kiły wrodzonej 473 na 100 000 urodzeń żywych. Z kolei w Polsce w 2014 roku zgłoszono 20 noworodków z kiłą wrodzoną, w 2020 roku tylko sześć. Jak podkreślono w niniejszej pracy doktorskiej, ciąża ma niewielki wpływ na obraz kliniczny

kiły, ale zakażenie krętkiem bladym może mieć ogromne znaczenie na przebieg ciąży, gdyż wiąże się z ryzykiem przezłożyskowej transmisji, a niezdiagnozowane i nieleczone prowadzi do szeregu powikłań u dziecka. Jak dotąd nie opisano dokładnie procesów immunologicznych i zależności jakie zachodzą u kobiet ciężarnych z kiłą, dlatego też tematyka podjęta przez Doktorantkę jest bardzo aktualna i ma ważne implikacje poznawcze dla współczesnej syfilidologii. Wiadomo, że występujące w ciąży przekrwienie szyjki macicy i kruchość błon śluzowych zwiększają ryzyko infekcji krętkiem bladym. Obserwuje się, że u kobiet ciężarnych leczonych z powodu kiły odpowiedź serologiczna na leczenie następuje wolniej w porównaniu do chorych nieciążarnych, co budzi ogromny niepokój pacjentki i lekarza prowadzącego. Za nieprawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie uznaje się brak co najmniej 4-krotnego obniżenia się miana odczynu niekrętkowego w porównaniu do wartości sprzed leczenia, ocenianego w 6. miesiącu od zakończenia terapii. U kobiet niebędących w ciąży wykazano, że szybsza odpowiedź serologiczna na leczenie kiły wczesnej wiąże się z nasileniem odpowiedzi prozapalnej w pierwszym okresie zakażenia, a tendencja do surowiczooporności wydaje się być związana z przewagą mechanizmów regulatorowych w odpowiedzi na zakażenie krętkiem bladym. Szacuje się, że zjawisko to może dotyczyć ponad 20% pacjentów leczonych z powodu kiły wczesnej. Przyczyn nieprawidłowej odpowiedzi serologicznej na leczenie kiły jest wiele, ale nadal nie zostały one w pełni wyjaśnione. Mając na uwadze, że w ujęciu immunologicznym ciąża jest półprzeszczepem z przewagą mechanizmów regulatorowych, interesujące wydaje się poszukiwanie zależności pomiędzy zmianami immunologicznymi w ciąży a odpowiedzią na leczenie kiły wczesnej u ciężarnych.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska napisana jest w sposób przejrzysty, obejmuje 60 stron i ma układ typowy dla dysertacji doktorskich. Składa się z następujących głównych rozdziałów: Wprowadzenie, Cele pracy i hipotezy badawcze, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie w języku polskim i angielskim, Spis rycin i tabel, Piśmiennictwo. Dysertacja zawiera 10 rycin i 11 tabel, które bardzo dobrze dokumentują przeprowadzone przez Doktorantkę badania. Autorka cytuje 115 pozycji właściwie dobranego piśmiennictwa. Na przeprowadzenie badań uzyskała zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (nr 1072.6120.142.2017 z dn. 30 listopada 2017 r.).

We wstępie pracy Doktorantka szczegółowo przedstawiła aspekty epidemiologiczne, kliniczne i diagnostyczne kiły, w tym również mechanizmy odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Autorka podkreśliła, iż u ciężarnych odpowiedź serologiczna na leczenie zachodzi wolniej. Kolejne rozdziały pracy zostały poświęcone omówieniu zjawisk immunologicznych w ciąży i ich potencjalnemu wpływowi na przebieg kiły oraz odpowiedzi kliniczno-serologicznej na jej leczenie, szczególnie u ciężarnych. Doktorantka słusznie wskazała potrzebę pełniejszego poznania powiązań mechanizmów immunologicznych w ciąży z odpowiedzią na leczenie, co może zoptymalizować standardy opieki medycznej nad takimi pacjentkami. Zawarte we wprowadzeniu wyczerpujące informacje świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Autorki i stanowią dobry punkt wyjścia do badań własnych oraz ich interpretacji, podjętej w dalszej części rozprawy.

W rozdziale „Cele pracy” Doktorantka prezentuje hipotezy badawcze oraz przedstawia jasno określone następujące cele:

- a. ocena stężenia cytokin typowych dla odpowiedzi komórkowej zapalnej (IFN- γ , IL-4) i regulatorowej (IL-10, TGF- β) w surowicy krwi pacjentek z kiłą wczesną w ciąży i tych nieciążarnych
- b. ocena stężenia cytokin typowych dla wrodzonej odpowiedzi immunologicznej (TNF- α , IL-1 β) w surowicy krwi pacjentek z kiłą wczesną w ciąży i tych nieciążarnych
- c. analiza korelacji pomiędzy stężeniami analizowanych cytokin a wybranymi parametrami laboratoryjnymi i klinicznymi
- d. ocena czasu do prawidłowej odpowiedzi serologicznej po leczeniu kiły wczesnej u pacjentek będących i niebędących w ciąży w momencie podejmowania leczenia kiły
- e. analiza wpływu leczenia kiły penicyliną na przebieg ciąży i stan zdrowia noworodka

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka charakteryzuje grupę badaną, którą stanowiły 24 pacjentki z kiłą wczesną (II okresu lub utajoną), w tym 14 pacjentek ciężarnych. Szczegółowo przedstawiony plan badania oraz opis metod diagnostycznych i opracowanie statystyczne uzyskanych wyników nie budzą żadnych zastrzeżeń.

Wyniki pracy zostały w bardzo przejrzysty sposób zebrane w podrozdziałach i zobrazowane graficznie, co ułatwia czytelnikowi odbiór.

W dyskusji Doktorantka szeroko omawia i porównuje uzyskane wyniki własne z danymi z piśmiennictwa, co świadczy o Jej ugruntowanej wiedzy w tej tematyce. Uważam, że przeprowadzany comiesięczny ultrasonograficzny monitoring płodu jest bardzo cennym elementem przeprowadzonych badań. Autorka dojrzałe i ostrożnie zwraca uwagę na przydatność tej metody we wczesnej diagnostyce nieprawidłowości związanych z kiłą wrodzoną.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. Agnieszka Kotlarz wysunęła następujące pięć wniosków, które są zgodne z celami pracy:

1. Pacjentki ciężarne z kiłą w porównaniu do pacjentek z kiłą niebędących w ciąży charakteryzowały się istotnie statystycznie wyższym stężeniem cytokin typowych dla odpowiedzi regulatorowej (IL-10 i TGF- β) zarówno przed leczeniem penicyliną, jak i 6 miesięcy po jego zakończeniu.
2. Stężenia IFN- γ , TNF- α , IL-4 i IL-1 β nie były istotne statystycznie w grupach pacjentek z kiłą będących i niebędących w ciąży, zarówno w momencie diagnozy, jak i w wyniku zastosowanego leczenia.
3. W wyniku leczenia penicyliną, stężenia cytokin typowych dla odpowiedzi regulatorowej uległy istotnemu obniżeniu zarówno w grupie pacjentek z kiłą w ciąży, jak i grupie zakażonych, ale nieciążarnych. Pacjentki nieciążarne znamienne statystycznie szybciej osiągały prawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie w porównaniu do pacjentek ciężarnych.

4. W grupie pacjentek ciężarnych z kiłą wyższe wyjściowe miano odczynu RPR korelowało z szybszą odpowiedzią serologiczną na leczenie.

5. Leczenie kiły w ciąży penicyliną benzatynową jest skuteczne i bezpieczne, zarówno dla ciężarnej, jak i dla noworodka. U żadnego z noworodków, urodzonego zarówno przez matki z prawidłową jak i nieprawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie kiły, nie stwierdzono klinicznych, ani laboratoryjnych cech sugerujących rozpoznanie kiły wrodzonej.

Podsumowując, oceniam pracę doktorską lek. Agnieszki Kotlarz pt. "Odpowiedź serologiczna na leczenie kiły wczesnej u kobiet w ciąży" pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. Macieja Pastuszczaka bardzo wysoko z uwagi na wartość poznawczą i praktyczną uzyskanych wyników. Realizacja założonych celów badawczych, poprawnie zastosowane metody diagnostyczne i statystyczne, a także dojrzała interpretacja, wskazują, że Doktorantka jest osobą umiejącą zaplanować i rzetelnie przeprowadzić badanie naukowe, prawidłowo wyciągnąć wnioski i krytycznie omówić uzyskane wyniki. Pozostaje nam oczekiwać na opublikowanie uzyskanych wyników badań, niewątpliwie w wysokopunktowanych czasopismach.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska spełnia wszystkie warunki określone w ustawie o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach naukowych i tytule naukowym w zakresie sztuki z późniejszymi zmianami. Niniejszym mam zaszczyt przedłożyć Wysockiej Radzie Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie lek. Agnieszki Kotlarz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie ze względu na wysoką wartość podjętego tematu, staranność przeprowadzonych badań oraz istotne implikacje naukowe i kliniczne, zwracam się z prośbą o wyróżnienie niniejszej rozprawy doktorskiej.

Białystok, 21.03.2022

Dr hab. n. med. Anna Baran