

Dr hab. med. Adriana Polańska  
Katedra Dermatologii  
Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego  
ul. Przybyszewskiego 49  
60-355 Poznań

Poznań, 4.04.2022r.

## **RECENZJA**

**Rozprawy doktorskiej lekarz Agnieszki Kotlarz**

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

**Promotor: dr hab. n. med. Maciej Pastuszcak**

**Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego**

Kiła nieprzerwanie stanowi aktualny i często znacznie niedoszacowany pod względem epidemiologicznym problem. Jak wskazują bieżące analizy w Polsce diagnozuje się ok. 1500 przypadków kiły nabytej rocznie, choć rzeczywiste dane mogą być kilkukrotnie wyższe. Co więcej, niepokojącym faktem jest kiła rozpoznawana u kobiet ciężarnych, która może mieć wpływ na przebieg ciąży i zdrowie dziecka. Co roku w Polsce rodzi się kilkoro lub niekiedy kilkanaścioro dzieci z rozpoznaniem kiły wrodzonej. Z tego względu niezwykle ważne jest przeprowadzanie badań przesiewowych ciężarnych kobiet i w przypadku stwierdzenia zakażenia - jego odpowiednio wczesne leczenie. Dużym wyzwaniem współczesnej dermatowenerologii nadal jest prawidłowe monitorowanie chorych na kiłę, w tym w szczególności kobiet ciężarnych. Uznaje się, że prawidłowa odpowiedź serologiczna definiowana jest jako co najmniej 4-krotne obniżenie się miana odczynu niekrętkowego w porównaniu do wartości sprzed leczenia, ocenianego w 6. miesiącu od zakończenia terapii. Za zjawisko surowiczooporności mają być odpowiedzialne mechanizmy regulatorowe, które zyskują przewagę nad prozapalnymi w początkowym okresie zakażenia. Jak dotąd, doniesienia na temat procesów immunologicznych i zależności jakie zachodzą u kobiet ciężarnych z kiłą są pojedyncze i brak jest danych m.in. jak rozpoznać nieprawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie w tej grupie chorych.

Zatem, skomplikowana i niejasna patogeneza odpowiedzi immunologicznej u kobiet ciężarnych z rozpoznąną kiłą w pełni uzasadnia podjęty przez Autorkę temat. Uważam, że

każda praca mająca na celu poszerzenie naszej wiedzy z zakresu kiły, w tym kiły ciężarnych, jest cenna i może przyczynić się do lepszego poznania zjawisk immunologicznych związanych z odpowiedzią serologiczną, a tym samym umożliwić prawidłowe monitorowanie kiły i wypracowanie standardów opieki w tej grupie chorych, w tym również w zakresie współpracy dermatologów i ginekologów.

Realizacja tego ambitnego tematu została przedstawiona w postaci manuskryptu obejmującego 60 stron maszynopisu i zawierającego 10 rycin oraz 11 tabel.

Układ rozprawy jest klasyczny i obejmuje takie rozdziały, jak: wprowadzenie, cel pracy i hipotezy badawcze, materiał i metody, wyniki i ich analizę porównawczą, dyskusję, wnioski, streszczenie (w języku polskim i angielskim), spis rycin oraz tabel, a także piśmiennictwo.

We wprowadzeniu Doktorantka omówiła aktualne dane epidemiologiczne dotyczące kiły w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem kiły wrodzonej, a także mechanizm zakażenia krętkiem bladym oraz jego naturalny przebieg. Autorka szczegółowo przedstawiła zjawiska odpowiedzi immunologicznej (humoralnej i komórkowej) w kile, a także aktualne wytyczne związane z diagnostyką serologiczną kiły. Dalszą część wstępu doktorantka poświęciła złożonym zagadnieniom immunologicznym związanym z kiłą w ciąży i odpowiedzią kliniczno-serologiczną na leczenie w tej grupie chorych. Na wyróżnienie zasługuje przejrzysty sposób przedstawienia aktualnych zagadnień na ten temat, wskazujący jednocześnie kierunki prowadzenia dalszych badań. Szczególnie korzystnie oceniam fakt, że Doktorantka zwraca uwagę na konieczność ustalenia standardów opieki nad kobietą w ciąży z rozpoznaniem kiły. Wprowadzenie zostało zredagowane przejrzysto, co świadczy o bardzo dobrym teoretycznym przygotowaniu Doktorantki.

Swoją rozprawę Doktorantka oparła na 115 pozycjach z piśmiennictwa, które w przeważającej większości pochodzą z czasopism zagranicznych, głównie z ostatnich 10 lat. Jest to literatura dobrana bardzo starannie, podporządkowana zasadniczym celom pracy.

Cel pracy jest jasno sformułowany w postaci 5 podpunktów, adekwatnych do postawionych hipotez badawczych. Autorka postanowiła ocenić stężenia wybranych cytokin związanych z odpowiedzią immunologiczną w surowicy krwi pacjentek z kiłą wczesną w ciąży w porównaniu do kobiet nieciężarnych, a także analizie poddała czas do uzyskania

prawidłowej odpowiedzi serologicznej po leczeniu kiły w obu analizowanych grupach oraz wpływ leczenia kiły penicyliną na przebieg ciąży i stan zdrowia noworodka.

W rozdziale „Materiał i metody” Autorka zawarła informacje na temat 24- osobowej grupy pacjentek z kiłą wczesną (II okresu lub utajoną), w tym 14 pacjentek ciężarnych, z uwzględnieniem kryteriów rozpoznania kiły utajonej wczesnej opartych na aktualnych kryteriach Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego oraz szczegółowym planem badania zawierającym procedury diagnostyczne (w tym badania serologiczne w kierunku kiły, podstawowe badania analityczne i badania w kierunku innych infekcji przenoszonych drogą płciową) oraz terapeutyczne (podanie 2,4 mln j. penicyliny benzatynowej domięśniowo), również zgodne panującymi wytycznymi. Głównym narzędziem do realizacji celu badania była analiza miana odczynu RPR w poszczególnych punktach czasowych, tj. w odstępach miesięcznych do czasu uzyskania prawidłowej odpowiedzi serologicznej, czyli co najmniej 4-krotnego obniżenia odczynu RPR w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia lub jego negatywizacji. Dodatkowo Autorka dokonała oznaczenia stężenia badanych cytokin metodą immunoenzymatyczną (ELISA).

W rozdziale „Wyniki” analizie poddano obraz kliniczny kiły, wskazując na ciekawą praktyczną obserwację jaką jest rzadsze występowanie osutek typowych dla kiły u kobiet ciężarnych w porównaniu do pacjentek nieciężarnych z tym rozpoznaniem. Przedstawiono także odpowiedź serologiczną na leczenie kiły, która w przypadku kobiet ciężarnych następowała z opóźnieniem. Po 6 miesiącach po zakończonej terapii penicyliną, nadal 42% pacjentek ciężarnych charakteryzowało się nieprawidłową odpowiedzią serologiczną na leczenie, co jest ważnym aspektem pod względem praktycznym. Co więcej, wyniki dokumentują odmienne stężenia badanych cytokin w obu analizowanych grupach i wskazują, że w grupie ciężarnych z kiłą stężenia cytokin związanych z odpowiedzią regulatorową były istotnie wyższe zarówno przed leczeniem, jak i 6 miesięcy po jego zakończeniu, a w przypadku chorych, które wykazywały nieprawidłową odpowiedź serologiczną na leczenie, również różniły się istotnie w porównaniu do pozostałej grupy badanych. Są to niezwykle nowatorskie obserwacje. Ważnym aspektem niniejszej rozprawy doktorskiej są wyniki dotyczące analizy wpływu leczenia na przebieg ciąży i stan zdrowia noworodka, dokumentujące bezpieczeństwo leczenia penicyliną kobiet w ciąży i jej korzystny wpływ na dobrostan dziecka. Warto zauważyć, że autorka pracy dla zobrazowania wyników stosuje czytelne tabele i ryciny, co znacząco ułatwia analizę wyników i istotnie podnosi wartość pracy.

W rozdziale „Dyskusja” wyniki badań zostały wnikliwie i obszernie omówione. Doktorantka dyskutując uzyskane wyniki odnosi się do nich rzeczowo i krytycznie, stawia je w świetle i konfrontacji z właściwie dobranymi pozycjami z piśmiennictwa. Staranna analiza pozyskanych danych doprowadziła do niezwykle nowatorskich i praktycznych sugestii. Doktorantka zwraca uwagę na istotne aspekty kliniczno-diagnostyczne ciężarnych, a w szczególności konieczność odpowiednio wczesnego (tj. do 10 tygodnia ciąży) przeprowadzania badań serologicznych w kierunku kiły u kobiet ciężarnych. Wskazuje także na potrzebę wykonywania badań ultrasonograficznych płodu u kobiet ciężarnych z kiłą, co według Autorki może mieć znaczenie w kontekście wczesnego rozpoznania niewystarczającej odpowiedzi na leczenie. Jest to z pewnością nowatorskie spostrzeżenie, bo jak tłumaczy dalej brak nieprawidłowości w badaniach USG nie wyklucza kiły wrodzonej.

Rozprawę wieńczą wnioski o charakterze opisowym, które wypływają bezpośrednio z badań własnych Doktorantki i wyczerpująco odpowiadają na określone założenia i cele pracy. Są one poprawnie sformułowane i w pełni uzasadnione.

Z przeprowadzonych badań wynika między innymi, że pacjentki ciężarne z kiłą charakteryzowały się istotnie wyższym stężeniem cytokin typowych dla odpowiedzi regulatorowej (IL-10 i TGF- $\beta$ ) w porównaniu do kobiet chorujących na kiłę, ale niebędących w ciąży zarówno przed leczeniem penicyliną, jak i 6 miesięcy po jego zakończeniu. Porównując wyjściowe miano odczynów RPR, obserwowano że wyższe wyjściowe miano odczynu korelowało z szybszą odpowiedzią serologiczną na leczenie.

Z obowiązku recenzenta chciałabym przedstawić jedyną uwagę, która nasunęła mi się w trakcie czytania pracy. Uważam, że w rozdziale „Materiał i metody” oraz „Wyniki” zabrakło wzmianki na temat aspektów badania ultrasonograficznego, co potem w rozdziale „Dyskusja” zostało wyczerpująco zanalizowane. Autorka szczegółowo wymienia parametry, jakie oceniała tj. długość wątroby, grubość łożyska czy przepływy w tętnicy środkowej mózgu. Uwagi te nie umniejszają jednak merytorycznej wartości pracy, a jedynie mogą być cennym uzupełnieniem na etapie publikacji pracy w czasopiśmie.

Podsumowując, pracę oceniam bardzo wysoko, zarówno pod względem merytorycznym, jak i edytorskim. Uzyskane wyniki mają cenne implikacje praktyczne, a w szczególności wskazują na konieczność współpracy specjalistycznej (dermatologicznej i ginekologicznej), co udało się wypracować Autorce niniejszej rozprawy. Promotorem rozprawy jest bowiem dr hab. Maciej Pastuszczyk, który posiada wieloletnie doświadczenie w

prowadzeniu pacjentów z rozpoznaniem kiły, poparte licznymi doniesieniami naukowymi w zakresie infekcji przenoszonych drogą płciową i jest współtwórcą polskich wytycznych dotyczących postępowania w kile .

Reasumując, rozprawa doktorska **lekarz pt. „Odpowiedź serologiczna na leczenie kiły wczesnej u kobiet w ciąży”, przygotowana pod promotorstwem dr hab. n. med. Macieja Pastuszczaka**, jest bardzo interesującym opracowaniem zarówno pod względem poznawczym, jak i praktycznym, które poszerza znajomość patogenezы kiły ciężarnych. Pracę cechuje duża estetyka wyrażanych myśli, konsekwencja i rzetelność w prezentowaniu wyników, logiczna i krytyczna ich analiza oraz przemyślana forma graficzna. Całość pracy dokumentuje, że Doktorantka posiada odpowiednie umiejętności i jest przygotowana do samodzielnego prowadzenia prac badawczych. Uważam, że rozprawa w całej rozciągłości spełnia wszystkie wymogi i kryteria jakości określone w ustawie o tytułach i stopniach naukowych.

**Z pełnym przekonaniem wnioskuję zatem do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**