

Kraków, 7.04. 2017

Prof. dr hab. n med. Emilia Kolarzyk  
Zakładu Higieny i Dietetyki  
Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medium  
Kraków

**RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ  
LEK.MED. KONRADA JUSZKIEWICZA  
„SKUTECZNOŚĆ PROFILAKTYKI GRUŹLICY U PACJENTÓW Z HIV/AIDS  
ANALIZA RETROSPEKTYWNA DANYCH Z AŁMATY, KAZACHSTAN  
W LATACH 2010-2015”**

Praca doktorska Pana lek. med. Konrada Juskiewicza „Skuteczność profilaktyki gruźlicy u pacjentów z HIV/AIDS - Analiza retrospektywna danych z Ałmaty, Kazachstan w latach 2010-2015” - zrealizowana pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Mirosława J. Jarosza - napisana jest zgodnie z wymogami stawianymi pracom na stopień doktora. Praca obejmuje teoretyczną część wstępną, cel pracy, materiał i metody pracy własnej, wyniki badań, dyskusję, wnioski, piśmiennictwo oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

We wstępie Autor omówił epidemiologię oraz etiopatogenezę infekcji HIV/AIDS i gruźlicy, ale także analizował problematykę związaną z koinfekcją TB/HIV. Z poznawczego punktu widzenia szczególne znaczenie ma rozdział „Charakterystyka kliniczna koinfekcji TB/HIV”

Wg ocen ekspertów WHO prawdopodobieństwo rozwinięcia gruźlicy u ludzi zakażonych wirusem HIV jest o 20-37 razy wyższe, niż wśród ludzi, którzy nie są zakażeni HIV. Zapewnienie długoterminowej kontroli obu tych schorzeń jest utrudnione w sytuacji, gdy istnieją oddzielne, niezależne pionosy służb ds. kontroli gruźlicy i profilaktyki oraz do leczenia zakażenia HIV.

W mieście Ałmaty, będącym największą metropolią w Kazachstanie, wskaźnik występowania zakażeń wirusem HIV jest najwyższy w skali kraju. W okresie analizowanym przez Autora, czyli w latach 2010-2015, liczba osób w ewidencji dyspanseryjnej w Ałmacie przedstawiała się następująco: w 2010 roku było 1371osób, a na koniec 2015 roku było 2216 osób żyjących z HIV.

W 2009 roku w Republice Kazachstanu po raz pierwszy wyszło rozporządzenie Ministerstwa Zdrowia „O integracji programów dotyczących gruźlicy i zakażenia HIV”, W

2010 roku wdrożono bazę „Elektronicznego Rejestru i Monitorowania Przypadków Zakażenia HIV w Republice Kazachstan”. W systemie ERM HIV znajdują się podstawowe dokumenty zawierające dane o ludziach żyjących z HIV i udzielanej im pomocy.

Umożliwiło to Autorowi przeprowadzenie przekrojowego badania pacjentów z HIV, pozostających na obserwacji dyspanseryjnej (1726 osób) w Centrum Profilaktyki i Leczenia AIDS w mieście Almaty, na dzień 31 grudnia 2011 roku. Zgodnie z kryteriami włączania lub wyłączenia do badania, wybranych zostało 648 pacjentów zakażonych HIV, którzy przeszli pełną chemioterapię TB latach 2010 – 2011, a następnie utworzona została grupa badana i grupa kontrolna. Grupa badana objęła 323 pacjentów zakażonych wirusem HIV i leczonych Isoniazydem, w tym 136 pacjentów otrzymywało Isoniazyd w 2010 roku i 187 w roku 2011. Chemiopprofilaktyka gruźlicy dla tych osób była prowadzona Isoniazydem przez 6 miesięcy w połączeniu z pirydoksyną – 25 mg na dobę (tryb standardowy). Przyjmowanie izoniazydu odbywało się codziennie, a dawka dostosowana była do wieku i masy ciała pacjenta.

Grupa kontrolna liczyła 325 osób zakażonych HIV, ale nie otrzymujących Isoniazydu podczas obserwacji w latach 2010 – 2011.

**Na szczególne podkreślenie zasługuje bardzo staranny (niemal idealny) dobór pacjentów do grupy badanej i kontrolnej, pod względem: płci, stadium zakażenia HIV, dożylnym zażywaniem narkotyków oraz czasem wykrycia zakażenia HIV. W grupie badanej było 192 mężczyzn i 131 kobiet, w grupie kontrolnej -193 mężczyzn i 132 kobiety; stosunek mężczyzn i kobiet, zarówno w grupie badanej, jak i grupie kontrolnej wynosił 1,5:1. Również praktycznie identyczny był stosunek mężczyzn i kobiet stosujących narkotyki dożylnie (w obu analizowanych grupach) i wynosił 3:1,2. Rozkład pacjentów wg klinicznego stadium zakażenia HIV w grupie badanej i grupie kontrolnej był taki sam. Porównywalny w obu grupach był czas wykrycia seropozytywnego statusu PLHIV. W badanych grupach prawie 40% PLHIV zarejestrowano w latach 2010 –2011, pozostali byli objęci obserwacją dyspanseryjną z diagnozą „Zakażenie HIV” przed 1 stycznia 2010 roku.**

Przeprowadzona została retrospektywna analiza historii zachorowań każdego z pacjentów z grupy badanej i grupy kontrolnej, od roku 2010 do roku 2015 włącznie. Do gromadzenia danych wykorzystano karty leczenia ambulatoryjnego pacjentów, prowadzone dla każdego pacjenta zakażonego wirusem HIV, przebywającego na obserwacji w Centrach Leczenia AIDS. U każdego pacjenta z karty leczenia wyodrębniono w oddzielnym formularzu następujące dane: chemiopprofilaktyka TB po 2010 – 2011 roku, czas rozpoczęciu terapii antyretrowirusowej (ARV), leczenie farmakologiczne wg schematu terapii

antyretrowirusowej, stadium kliniczne zakażenia HIV, wskaźnik poziomu komórek limfocytów T – helper z receptorami CD4+, obciążenie wirusowym PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy), badanie poziomu kopii wirusa HIV, czas zachorowania na objawową gruźlicę, koszty leczenia, czas i przyczyna zgonu (jeżeli do niego doszło).

**Badanie zostało bardzo dobrze zaplanowane pod względem metodologicznym i to pozwoliło Autorowi zrealizować główny cel pracy, którym była retrospektywna analiza skuteczności chemioprophylaktyki gruźlicy wśród osób żyjących z HIV oraz uzyskać wiarygodne wyniki i skonstruować właściwe wnioski.**

Autor wykazał, że w grupie badanej, obejmującej ludzi zakażonych wirusem HIV i stosujących Isoniazzyd, niższa była pierwotna oraz skumulowana zachorowalność na gruźlicę, a odroczone skuteczność przeprowadzonej chemioterapii w ciągu 60 miesięcy była wyższa od wskaźników grupy kontrolnej, która obejmowała ludzi żyjących z HIV i nie stosujących Isoniazydu.

Autor podjął się również wyjaśnienia zasadniczych obaw związanych z ryzykiem rozwoju lekooporności przy prowadzonej terapii gruźlicy latentnej i możliwości leczenia czynnej gruźlicy Isoniazydem w postaci monoterapii. Jest to szczególnie ważne w przypadku Kazachstanu, który zaliczany jest do pierwszej dwudziestki krajów z najwyższym poziomem bakterii TB z opornością na antybiotyki.

W wyniku badań własnych wykazane zostało, że przeprowadzenie chemioprophylaktyki TB nie ma istotnego wpływu na przeżywalność pacjentów zakażonych wirusem HIV i na poziom umieralności z powodu gruźlicy i HIV, co oznacza, że nie zwiększa się ryzyko gruźlicy lekoopornej. W wyniku 6 miesięcznego cyklu leczenia Isoniazydem nie stwierdzono lekoopornych form TB

Osobny problem ważny dla Republiki Kazachstanu związany jest faktem, że chociaż ostatnio stwierdzane jest obniżenie ogólnej zachorowalności na gruźlicę i umieralności z powodu gruźlicy, to w ostatnich 5 latach odnotowuje się wzrost zachorowalności i umieralności z powodu TB na tle zakażenia HIV. Dotyczy to w szczególności ludzi żyjących z HIV i przyjmujących narkotyki drogą iniekcyjną. Występowanie gruźlicy wśród ludzi żyjących z HIV i stosujących narkotyki iniekcyjne jest średnio 1,5 razy wyższe, niż w ogólnej populacji ludzi żyjących z HIV.

Wśród osób żyjących z HIV zakwalifikowanych do badania (w grupie badanej i kontrolnej łącznie) ponad połowa (54,8%) przyjmowała narkotyki drogą dożylną. Autor wykazał, że grupie osób stosujących narkotyki iniekcyjne i otrzymujących Isoniazzyd

zachorowalność na gruźlicę była 5-krotnie niższa niż i w przypadku osób stosujących narkotyki iniekcyjne i nie otrzymujących Isoniazydu.

Uzyskane wyniki Doktorant porównał z rezultatami badań innych autorów, szczególnie w aspekcie skuteczności profilaktyki Isoniazydem u pacjentów z HIV. Podkreślił, że w Jego badaniach (zgodnie z rekomendacjami WHO) zastosowane zostało 6 miesięczne leczenie Isoniazydem, a inspiracją do dalszych badań mogłoby być podjęcie się przeanalizowania rezultatów z 12 miesięcznego cyklu leczenia Isoniazydem lub stosując kombinację Isoniazydu, Ryfampicyny i pyrazynamidu. Jak również podkreślił sam Autor jest to pierwsza naukowa praca od 1993 roku (czyli od ogłoszenia w Kazachstanie rekomendacji prowadzenia profilaktycznego leczenia Isoniazydem u ludzi żyjących z HIV) na temat . skuteczności chemioprophylaktyki gruźlicy wśród osób zakażonych wirusem HIV, z uwzględnieniem cech charakterystyczne dla epidemii HIV i gruźlicy w Kazachstanie.

Dyskusja przedstawiona jest w sposób wszechstronny i wielokierunkowy, z odniesieniem do liczących się w poruszanej problematyce pozycji literaturowych o zasięgu ogólnoeuropejskim i ogólnoświatowym. Ogółem piśmiennictwo obejmuje 111 pozycji, bardzo dobrze dobranych i umiejętnie wykorzystanych w tekście pracy.

**Praca zakończona jest prawidłowo sformułowanymi wnioskami. Czternaście pierwszych, stanowiących podsumowanie i wnioski poznawcze, są bezpośrednio związane z uzyskanymi wynikami. Cztery pozostałe to wnioski, w których Doktorant zawarł konstruktywne postulaty, dotyczących poprawy jakości chemioprophylaktyki gruźlicy, w celu obniżenia umieralności wśród osób zakażonych wirusem HIV w Kazachstanie. Te wnioski stanowią swoistą instrukcję dla szerokiego grona osób związanych z profilaktyką pierwotną i wtórną gruźlicy oraz AIDS, w tym dla osób decyzyjnych w tym zakresie oraz dla specjalistów przychodni przeciwgruźliczych i służb ds. AIDS, a także pacjentów.**

W opinii recenzentki (po przeczytaniu i analizie pracy) Autor nie popełnił błędów o znaczeniu merytorycznym, przy czym nie ustrzegł się od błędów językowych i stylistycznych. **W mojej opinii wyniki pracy powinny być opublikowane**, ale przed publikacją musiałaby być korekta językowa. Korekty i przeredagowania wymagają przede wszystkim wnioski, w tym wnioski 1,7, w których użyte są np. takie zwroty *”zaangażowanie w epidemię ludzi, którzy nie są związani z dożylnym zażywaniem narkotyków”*, *” grupa ludzi, która zażywa narkotyki iniekcyjne”*; błędem jest napisanie

„dożylnie zażywanie narkotyków”, gdyż dożylnie mogą być narkotyki podawane, a nie zażywane; narkotyki zażywają ludzie a nie grupa.

Dla przykładu moja propozycja przerehabilitacji jest następująca:

Wniosek 1: Epidemia zakażenia HIV w Republice Kazachstanu znajduje się w intensywnym stadium rozwoju. Głównym mechanizmem rozruchowym i siłą napędową epidemii jest grupa osób przyjmujących narkotyki drogą iniekcyjną, przy czym w ostatnich 5 latach odnotowano wzrost transmisji HIV drogą płciową i coraz większy udział w epidemii osób nie związanych z dożylnym podawaniem narkotyków.

Wniosek 7: Około połowa osób z grupy dyspanseryjnej PLHIV znajduje się w zaawansowanych stadiach zakażenia HIV z różnymi wtórnymi i/lub towarzyszącymi chorobami. Roczny przyrost nowo wykrytych pacjentów z zakażeniem HIV wynosi około 15% całej grupy dyspanseryjnej.

Powyższe uwagi nie wpływają na ogólny bardzo pozytywny osąd pracy, bowiem pracę oceniam wysoko, zarówno z naukowego jak i praktycznego punktu widzenia. Podjęta tematyka badawcza jest ze wszech miar ważna i aktualna w aspekcie medycznym, społecznym i ekonomicznym, gdyż ko-infekcja HIV i gruźlicy jest problemem w skali ogólnoświatowej. Ważny jest również aspekt poznawczy, dotyczący ciągle kontrowersyjnego problemu terapii gruźlicy latentnej i możliwości leczenia czynnej gruźlicy Isoniazidem w postaci monoterapii., w aspekcie rozwoju gruźlicy lekoopornej.

W podsumowaniu stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa Pana lek. med. Konrada Juskiewicza „Skuteczność profilaktyki gruźlicy u pacjentów z HIV/AIDS - Analiza retrospektywna danych z Almaty, Kazachstan w latach 2010-2015” spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz.595 z późn.zm.) i w związku z tym stawiam Wysokiej Radzie Naukowej Instytutu Medycyny Wsi im. Witolda Chodźki w Lublinie o dopuszczenie lek. med. Konrada Juskiewicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n med. Emilia Kolarzyk