Bytom, 19 października 2023

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrzu

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Agnieszki Siemieniako-Wereszko

pt. „Ocena wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał przeciw wirusowi KZM w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu"

przeprowadzonej pod kierunkiem: prof. dr hab. n. med. Joanny Zajkowskiej

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) pomimo, że jest najczęstszą wirusową chorobą ludzi przenoszoną przez kleszcze, jest stosunkowo słabo poznane patogenetycznie. Co więcej, choroba ta cechuje się niskim wskaźnikiem rozpoznawalności w Polsce co wynika ze słabej świadomości lekarzy oraz po części gorszej dostępności do diagnostyki serologicznej szczególnie w mniejszych laboratoriach. Konsekwencją niskiej świadomości jest także stosunkowo niewielki odsetek mieszkańców Polski zaszczepionych przeciwko KZM. Należy przy tym pamiętać, że o ile większość przypadków KZM jest łagodnych, to szczególnie u osób starszych lub z deficytami odporności choroba ta może prowadzić do trwałego kalectwa lub zgonu.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Agnieszki Siemieniako-Wereszko podejmuje ważną z klinicznego punktu widzenia tematykę KZM w dobrze scharakteryzowanej kohorcie klinicznej. Należy szczególnie docenić fakt, że zasadniczym celem tej pracy naukowej jest podjęcie próby przewidywania ciężkości choroby oraz wystąpienia powikłań neurologicznych na podstawie analizy wyjściowych parametrów serologicznych w surowicy krwi oraz płynie mózgowo-rdzeniowym.

Rozprawa jest napisana w języku polskim, liczy 68 stron, ma układ klasyczny i poza wykazami skrótów, zawiera wstęp, cele, opis zastosowanej metodyki, wyniki, dyskusję, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo oraz wykaz tabel i rycin. Piśmiennictwo jest aktualne i zawiera 58 pozycji krajowych i zagranicznych. Wyniki są dodatkowo wzbogacone 12 tabelami oraz 18 rycinami. Rozprawa jest napisana zwięźle i starannie, odnalazłem tylko kilka drobnych błędów edycyjnych, z dużą uwagą wobec szczegółów oraz z krytycznym odniesieniem wobec wyników.

Wstęp jest sporządzony zwięźle i skrupulatnie. Doktorantka w części pierwszej wstępu opisuje etiologię, patogenezę, obraz kliniczny oraz diagnostykę i leczenie KZM, zaś w części drugiej biologię bariery krew-mózg oraz metody i praktyczne znaczenie oceny wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał. Na szczególe wyróżnienie zasługuje podrozdział opisujący zespół postencefalityczny (zawierający pewne podobieństwa z intensywnie badanym aktualnie post-Covid19) oraz opis metodologii oceny syntezy wewnątrzoponowej przeciwciał co ma kluczowe znaczenie dla diagnostyki neuroinfekcji. Z drugiej strony niedosyt pozostawia jedynie skrótowy opis znaczenia odporności w przebiegu klinicznym oraz występowaniu powikłań KZM, tym bardziej, że w pewnym sensie stanowi to rdzeń prowadzonej przez Doktorantkę analizy.

Lek. Agnieszka Siemieniako-Wereszko stawia 3 główne cele swojej rozprawy doktorskiej, które są spójne z naukowego punktu widzenia oraz mają znaczenie poznawcze. Jedyną sugestią dotyczącą tej części rozparwy jest możliwość rozbicia celu numer 3 na dwa dalsze, tj. ocena przydatności badania syntezy wewnątrzoponowej przeciwciał IgM oraz IgM jako predyktroa ciężkości przebiegu oraz osobno predyktora wystąpienia późnych powikłań. Moje sugestia wynika z faktu potrzeby prowadzenia dwóch niezależnych analiz statycznych dla zrealizowania tego celu.

Do badania włączono dobrze scharakteryzowaną kohortę 102 chorych hospitalizowanych z rozponaniem KZM w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, UMB. Warto jest tu podkreślić,

że ośrodek ten ma największe w Polsce doświadczenie w leczeniu KZM. Kohortę tę podzielono na dwie dalsze grupy: 1 - w której badano wewnątrzoponową syntezę przeciwciał anty-KZM IgG oraz 2 - w której badano wewnątrzoponową syntezę przeciwciał anty-KZM IgM. Podział ten jest oczywisty i wynika z faktu rozpoznania choroby na różnych etapach zaawansowania choroby (późny vs wczesny). W dalszej kolejności chorych uszeregowano w zależności od obrazu klinicznego choroby, tj. *meningitis vs encephalitis* oraz wystąpienia objawów pochorobowych. Dodatkowo w ramach charakterystyki chorych należałoby określić czas, w którym doszło do powikłań neurologicznych KZM lecz także obecność chorób współistniejących potencjlanie wiążących się z obniżeniem odporności. Część chorych wykazywała również koinfekcję z bakteriami Borrelia spp. Zabrakło jednak informacji jak liczna była to grupa, a także nie znalazłem informacji nt. wykluczenia bądź włączenia chorych z innymi koinfekcjami przenoszonymi przez kleszcze. Z opisu metodyki nie jest też jasne w jakich latach prowadzone było to badanie. Z drugiej strony, bardzo skrupulatnie opisano metodykę wyliczania indeksu wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał (CSQrel.) oraz metodykę statyczną.

Wyniki są przedstawione czytelnie, również z opisem tych bez istotności statystycznej oraz wzbogacone tabelami i rycinami. W mojej opinii do najważniejszych i najciekawszych należą:

- stwierdzenie niższego CSQrel. IgGII/I dla chorych z konfekcją Borrelia spp., które co prawda nie jest dyskutowane w dalszych częściach rozprawy, ale może sugerować supresyjny wpływ Borrelia spp. na odpowiedzi odpornościowe anty-KZM?

- istotnie niższy CSQrel. oraz indeks IgGII/I u chorych dwufazowym przebiegiem KZM

- istotnie niższy CSQrel. Oraz indeks IgGII/I u chorych, u których wystąpiły powikłania neurologiczne KZM.

Dodatkowo wyznaczono optymalne punkty odcięcia CSQrel. IgGI oraz IgGII/I w predykcji wystąpienia powikłań, które pozwalają uzyskać AUC=0.65 oraz 0.69 (odpowiednio). Podobnie dla CSQrel. IgM stwierdzono jego znaczenie w różnicowaniu przebiegu łagodnego i ciężkiego (AUC=0.71). Uzyskane wyniki są bardzo ciekawe, nowatorskie w skali świata, niewiele jest prac oceniających znaczenie kliniczne wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał oraz mające duże znaczenie praktyczne. Z drugiej strony, rozdział opisujący wyniki pozostawia pewien niedosyt

wiedzy, który wynika z braku pokazania wszystkich możliwych do przeanalizowania zależności. Przede wszystkim Doktorantka powinna go uzupełnić o:

- przedstawienie wyników ogólnej analizy związku ciężkości choroby oraz wystąpienia powikłań KZM z innymi czynnikami niż wewnątrzoponowa synteza przeciwciał w badanej grupie (m.in. wiek, płeć, koinfekcje, długość i sposób leczenia)

- liczebności grup (n) w poszczególnych kategoriach (wierszach) Tabeli 10

- przedstawienie wyników korelacji CSQrel. IgG pomiędzy punktami czasowymi, ale również wiekiem chorych oraz innymi parametrami krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego zawartymi w Tabeli 11

- przedstawienia sposobu wyliczenia optymalnego punktu odcięcia CSQrel. Oraz innych wartości odcięcia pozwalających na maksymalizację czułości lub swoistości, optymalnie w Tabeli

- przedstawienie zależności pomiędzy CSQrel. IgM dla analizowanych parametrów klinicznych (podobnie jak to zostało przeprowadzone w Tabeli 10) oraz przedstawianie analizy korelacji (jw.).

Powyższe uwagi w żaden sposób nie wpływają na moją wysoką ocenę przeprowadzonej analizy oraz jej wyniki. Z drugiej strony, ich uzupełnienie nie tylko dałoby pełniejszy obraz znaczenia klinicznego wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał w KZM, lecz również jest niezbędne w przygotowaniu publikacji w czasopiśmie o wysokim współczynniku IF.

Wyniki są krytycznie skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Dyskusja jest zwięzła, jednakże Doktorantka zauważa w niej i podejmuje wątki mające nie tylko znaczenie kliniczne, ale przede wszystkim patogenetyczne, m. in. wykazany związek niższej syntezy (miana) lub też opóźnianej syntezy przeciwciał u chorych z ciężkim przebiegiem KZM. Jest to związek bardzo ciekawy z punktu widzenia dynamiki odpowiedzi immunologicznej w KZM, ale też potencjalnie obserwowany w innych chorobach zakaźnych (np. zakażeniu wirusem Chikungunya). Uważam, że takie analogie warto jest w dyskusji uwzględnić.

Lek. Agnieszka Siemieniako-Wereszko w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej stawia 6 prawidłowych wniosków, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Wnioski te poza znaczeniem poznawczym są ważne klinicznie i mogą usprawnić opiekę nad chorymi z KZM,

np. sugerując potrzebę hospitalizacji, intensywniejszego monitoringu, dłuższej opieki poszpitalnej. Wyniki tej rozprawy można traktować również jako początkowy etap większego projektu, w którym autorka mogłaby odnaleźć kolejne powiązania, np. z wiekiem i stopniem wielochorobowości lub deficytu odporności a syntezą wewnątrzoponową swoistych dla KZM przeciwciał. Zaś w dalszej kolejności podjąć się sformułowania klinicznego algorytmu predykcyjnego w tej chorobie, co byłoby osiągnieciem naukowym unikalnym w skali świata.

Podsumowując przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską lekarz Agnieszki Siemieniako-Wereszko pt. „Ocena wewnątrzoponowej syntezy przeciwciał przeciw wirusowi KZM w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu" oceniam pozytywnie, uważam ją za wartościową naukowo oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dniach 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017r. poz. 1789) oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r., poz. 1669 z późn. Zm.). Wnoszę zatem do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Agnieszki Siemieniako-Wereszko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Jerzy Jaroszewicz

Elektronicznie podpisany przez Jerzy Jaroszewicz
Data: 2023.11.19 17:36:59 +01'00'