



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**KLINIKA CHOROŃ ZAKAŻNYCH I NEUROLOGII DZIECIĘCEJ
WYDZIAŁ LEKARSKI**

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Magdalena Figlerowicz

Sekretariat: mgr Alicja Ciesielska tel. (+48 61) 8491 362

60-572 Poznań, ul. Szpitalna 27/33

Department of Infectious Diseases and Child Neurology – Faculty of Medicine

Karol Marcinkowski University of Medical Sciences.

PL-60572 Poznań, 27/33 Szpitalna Street

Head of the Department: Professor Magdalena Figlerowicz

Recenzja rozprawy doktorskiej

pt. „Analiza aktualnej sytuacji zakażeń wertykalnych w Polsce, którym można skutecznie
zapobiegać”

Lek. Caria Bieńkowskiego

z Kliniki Chorób Zakaźnych Wieków Rozwojowego

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych

i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Utrzymanie odpowiednich standardów w zakresie opieki okołoporodowej celem kontroli transmisji zakażeń wertykalnych stanowi ważny element profilaktyki zdrowotnej noworodków i niemowląt. Wykonywanie badań przesiewowych i wynikające z nich odpowiednie postępowanie terapeutyczne i profilaktyczne stanowi kluczowy element kontroli zakażeń ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), kiły, wirusem różyczki, zarażenia pierwotniakiem *Toxoplasma gondii* (T. gondii).

Tematem prezentowanego cyklu publikacji jest analiza aktualnej sytuacji w naszym kraju dotyczącej zakażeń wertykalnych, którym można skutecznie zapobiegać. Temat pracy jest niezwykle ważny, aktualny i mający istotne implikacje kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska oparta jest na cyklu 5 publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania (Impact Factor) – IF= 13,697 oraz liczbie punktów MEIN= 305. Prace zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach w latach 2020-2022. W skład cyklu wchodzi trzy prace oryginalne, jedna praca poglądowa oraz list do redakcji, będący krótkim przedstawieniem wyników własnych badań (krótka praca oryginalna). Cztery prace zostały opublikowane w języku angielskim, a jedna w polskim w czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Doktorant był pierwszym autorem we wszystkich przedstawionych publikacjach, a dołączone do rozprawy oświadczenia współautorów wskazują na jego znaczący wkład w przygotowanie koncepcji i projektu badań, zbieranie, analizę i interpretację danych oraz przygotowywanie manuskryptów do druku.

Praca liczy 80 stron, w jej skład wchodzi: wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski oraz piśmiennictwo. Do pracy dołączono opinię komisji bioetycznej oraz oświadczenia wszystkich współautorów.

Rozprawa została przygotowana w sposób przejrzysty i staranny, co ułatwia zapoznanie się z nią i ocenę przedstawionych wyników.

Tytuł rozprawy właściwie odzwierciedla jej treść oraz podjęte założenia. Streszczenia w języku polskim i angielskim dobrze podsumowują treść publikacji wchodzących w skład cyklu oraz wnioski wynikające z rozprawy doktorskiej. We wstępie Doktorant opisuje w bardzo zwięzły sposób najważniejsze z punktu widzenia rozprawy zagadnienia dotyczące zasad opieki okołoporodowej w zakresie diagnostyki i profilaktyki zakażeń wertykalnych. Ten fragment pracy trafnie identyfikuje istniejące problemy i uzasadnia podjęcie tematu badawczego.

Założenia i cele pracy zostały sformułowane poprawnie. Postawiono pięć celów szczegółowych w formie pytań badawczych, na które odpowiadają kolejne publikacje:

- ocena postaw kobiet ciężarnych wobec możliwości zapobiegania zakażeniom wertykalnym (publikacja I)
- analiza aktualnych zasad diagnostyki, leczenia i profilaktyki zakażeń wirusowych u kobiety ciężarnej oraz sposobów zapobiegania ich wertykalnej transmisji (publikacja II)
- analiza czynników ryzyka zarażenia pierwotniakiem *T. gondii* w grupie kobiet ciężarnych (publikacja III)
- ocena stanu realizacji obowiązujących zaleceń w zakresie badań ciężarnych w kierunku chorób zakaźnych (publikacja IV)
- analiza wpływu stosowania się do rekomendowanych badań w czasie ciąży na wynik badania ultrasonograficznego (USG) płodu (publikacja IV i V).

Pierwsza z publikacji (Bieńkowski C, et al. **The attitude of Polish women planning pregnancy and/or having children towards vaccinations: a cross-sectional survey study.** *Ginekol Pol.* 2022) przedstawia wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w grupie Polek mających dzieci, będących w ciąży, bądź planujących ciążę. W publikacji autorzy oceniają stan wiedzy dotyczący możliwości zapobiegania zakażeniom wertykalnym oraz ocenę stanu realizacji zaleceń w związku z planowaniem ciąży, badaniami w trakcie ciąży i opieką nad kobietami ciężarnymi oraz matkami i ich dziećmi w okresie okołoporodowym. Zdaniem ankietowanych do pięciu najbardziej zagrażających patogenów dla rozwijającego się płodu, zaliczają się: pierwotniak *T. gondii*, wirus różyczki, cytomegalowirus, HIV i wirus odry. W badaniu stwierdzono pozytywne nastawienie do szczepień (71.3%), ich bezpieczeństwa (64.3%) i skuteczności (79.3%). Pomimo sprawnej realizacji programu szczepień ochronnych w grupie badanej, zwraca uwagę niewielki odsetek kobiet zaszczepionych

przed zajściem w ciążę (13.9%), kobiet którym proponowano szczepienia w trakcie ciąży (3%), czy w końcu duży odsetek kobiet, które nie planowały aktualnej ciąży. Z przeprowadzonego badania wynika, że dotychczasowa opieka nad kobietami w wieku rozrodczym jest niewystarczająca. Konieczne są również działania o charakterze edukacyjnym

Druga publikacja (Bieńkowski C., Pokorska-Śpiewak M., **Odmatczyne zakażenia wirusowe, Standardy Medyczne Pediatria 2020**) prezentuje aktualne zasady diagnostyki, leczenia i profilaktyki zakażeń HIV, HBV, HCV, wirusem różyczki, cytomegalowirusem (CMV), wirusem opryszczki zwykłej, ospy wietrznej i półpaśca, parwowirusem B18 oraz wirusem Zika u kobiet ciężarnych. W pracy omówiono sposoby zapobiegania transmisji wertykalnej omawianych zakażeń. Zagadnienia przedstawione w publikacji są podsumowaniem istniejących zaleceń dotyczących zasadności wykonywania badań przesiewowych, oraz wdrażania postępowania profilaktycznego. Praca jest dobrym punktem wyjścia dla podjętych przez Doktoranta pytań badawczych i stanowi wstęp do zagadnień przedstawianych w kolejnych publikacjach.

Trzecia publikacja (Bieńkowski C, et al. **Analysis of Preventable Risk Factors for Toxoplasma gondii Infection in Pregnant Women: Case-Control Study. J Clin Med. 2022**) poświęcona jest tematyce czynników ryzyka zarażenia pierwotniakiem *T. gondii* w grupie 273 ciężarnych kobiet. Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji wykazano, że życie na wsi (OR 2,89, 95% CI 1,42–5,9, $p=0,004$) oraz jedzenie surowego mięsa (OR 2,07, 95% CI: 1,03–4,18, $p=0,04$) są czynnikami niezależnie wpływającymi na ryzyko zarażenia *T. gondii* w czasie ciąży.

Czwarta publikacja (Bieńkowski C, et al. **Correct Implementation of Screening Testing Toward Congenital Infections During Pregnancy Reduces the Risk of Abnormal Fetal Ultrasound, The Pediatric Infectious Disease Journal: June 2022**) została poświęcona ocenie stanu realizacji obowiązujących zaleceń w zakresie badań 273 kobiet ciężarnych w kierunku chorób zakaźnych. Autorzy pracy stwierdzili, że 63% kobiet miało prawidłowo zrealizowany zalecany schemat badań, który obejmował m.in. badania w kierunku zarażenia *T. gondii* zgodnie z polskimi zaleceniami. Wykazano ponadto, że wykonywanie badań zgodnie z rekomendacjami zwiększa szansę na prawidłowy wynik USG płodu prawie 30-krotnie (OR 29,47; 95% CI: 6,82–127,35; p

Piąta publikacja (Bieńkowski, C.; et al. **Testing for HIV Increases the Odds of Correct Fetal Ultrasound Result. Trop. Med. Infect. Dis. 2022, 7**) poświęcona jest analizie wpływ realizacji rekomendowanych badań w czasie ciąży na wynik badania ultrasonograficznego płodu. Wykazano, że testowanie kobiet ciężarnych w kierunku zakażenia wirusem HIV zgodnie z rekomendacjami jest czynnikiem niezależnie zwiększającym szansę na prawidłowe USG płodu prawie 45-krotnie (234/243, 96,3% vs. 11/30, 36,7%, OR 44,9; 96% CI 16,6–121,8, $p<0,00001$).

W podsumowaniu Doktorant przedstawił wnioski płynące z opublikowanych badań. Zostały one ujęte w pięciu punktach podsumowujących poszczególne publikacje.

1. Większość kobiet planujących ciążę, będących matkami bądź będących w ciąży chce się szczepić (71,3%) oraz zamierza szczepić swoje dzieci (71,3%), uważa szczepionki za bezpieczne (64,3%) i skuteczne przeciwko chorobom zakaźnym (79,3%). (publikacja I)
2. Przestrzeganie zaleceń dotyczących opieki nad kobietą ciążarną może uchronić przed większością wirusowych infekcji przenoszonych z matki na dziecko (publikacja II)
3. Niezależnymi czynnikami ryzyka zarażenia T. gondii w czasie ciąży są mieszkanie na wsi oraz jedzenie surowego mięsa. (publikacja III)
4. Jedynie 63% kobiet miała wykonywane badania w kierunku chorób zakaźnych w czasie ciąży zgodnie z obowiązującymi zaleceniami. (publikacja IV)
5. Prawidłowa realizacja badań w czasie ciąży zwiększa ryzyko prawidłowego wyniku badania USG płodu. (publikacja IV i V)

Za najistotniejszy uważam spostrzeżenia dotyczące związku pomiędzy prawidłową realizacją badań przesiewowych w kierunku chorób zakaźnych w trakcie ciąży i prawidłowym wynikiem badania usg płodu. Spostrzeżenie znacząco podkreśla rolę badań w kierunku chorób zakaźnych wykonywanych w czasie ciąży. Zwraca również uwagę na konieczność poprawy realizacji rekomendowanych badań.

Warto podkreślić, że prace składające się niniejszą rozprawę zostały zrecenzowane i opublikowane w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym i wysokich IF. Prace oryginalne zostały zaprojektowane i przeprowadzone poprawnie, a praca poglądowa przygotowana w sposób rzetelny, uwzględniający aktualny stan wiedzy. Tematyka łączy je w jeden spójny i dobrze zaplanowany cykl.

Piśmiennictwo opracowania obejmuje 30 pozycji, które są aktualne i starannie dobrane do przedstawianej tematyki. Ponadto każda z prezentowanych publikacji zawiera dodatkową bibliografię.

Z obowiązku recenzenta pozwalam sobie wskazać drobne uwagi i komentarze:

- rozprawa przygotowana jest w uporządkowany sposób, jednak opis publikacji znajduje się częściowo w uzasadnieniu ich połączenia w jeden cykl, a częściowo w podsumowaniu; przedstawienie najważniejszych wyników badań w jednym miejscu znacznie ułatwiłoby odbiór pracy
- druga publikacja jest praca poglądowa przedstawiająca aktualne zasady diagnostyki, leczenia i profilaktyki zakażeń wirusowych u kobiet ciążarnych oraz omówiono sposoby zapobiegania transmisji wertykalnej omawianych zakażeń. Nie jestem pewna, czy na podstawie tej publikacji skąd inąd prawdziwy wniosek nr 2 jest w pełni uprawniony. Stwierdzenie autora zawarte w omówieniu, że przestrzeganie zaleceń dotyczących opieki nad kobietą ciążarną może uchronić przed większością wirusowych infekcji przenoszonych z matki na dziecko (odpowiednio str. 10,11 i 54) jest oczywiście prawdziwe. Warto jednak wspomnieć, że w kontekście zakażeń bez możliwości zastosowania postępowania profilaktycznego (jak jest w odniesieniu do najczęściej występujących zakażeń CMV) realizacja czysta badań diagnostycznych może okazać się niewystarczająca.

- doktorant we wszystkich publikacjach jest pierwszym autorem, a oświadczenia współautorów wskazują na znaczący jego udział w przygotowaniu wszystkich publikacji, zostały one jednak przygotowane w zespole, który brał udział w przeprowadzanych pracach badawczych. Z tego względu sugerowałabym używanie sformułowań: „wykazaliśmy”, „zbadaliśmy” zamiast używanej w rozprawie liczby pojedynczej, co będzie wyrazem szacunku dla pozostałych członków zespołu badawczego i promotora pracy. Cytowania też będą podawane w formie: Bieńkowski i wsp.

Przedstawione uwagi nie umniejszają wartości merytorycznej ocenianej rozprawy, a stanowią jedynie sugestie, które mogą być uwzględnione w przygotowywaniu kolejnych publikacji, i które mogą stanowić temat do dyskusji podczas obrony rozprawy doktorskiej

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa stanowi oryginalne dokonanie Doktoranta i świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu pracy naukowej, wymaganym od kandydata na stopień doktora nauk medycznych. Praca podejmuje istotny problem kliniczny jakim jest profilaktyka zakażeń odmatczyń, podkreśla niepełną realizację badań screeningowych i konieczność podejmowania działań edukacyjnych. Rozprawa przygotowana w formie cyklu publikacji stanowi dowód na przygotowanie Doktoranta do samodzielnej pracy naukowej. Opublikowanie prac wymagało od Doktoranta dobrego przygotowania założeń, opracowania zagadnień, zaplanowania i przeprowadzenia badań, a także opracowania wyników i współpracy z innymi badaczami.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. „Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)”. Zwracam się do Wysokiej rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Carla Bieńkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie, biorąc pod uwagę wysoka wartość merytoryczna pracy, wnioskuję o jej wyróżnienie.

Dr hab. Anna Mania

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu