



KLINIKA CHORÓB WEWNĘTRZNYCH
ODDZIAŁ KLINICZNY CHORÓB TROPIKALNYCH I PASOŻYTNICZYCH
UNIwersytet Medyczny Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49
60-355 Poznań

tel. (61) 8691363
e-mail: tropiki@usk.poznan.pl
e-mail: tropisk2@ump.edu.pl

Poznań, dnia 8 lutego 2024 r.

Ocena
rozprawy na stopień doktora nauk medycznych
lek. med. Emilii Bylickiej-Szczepanowskiej
z Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu
Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie
na podstawie cyklu publikacji monotematycznych
pt. „Problemy zdrowotne Pigmejów BaAka zamieszkujących obszary leśne
Republiki Środkowoafrykańskiej”.

Choroby infekcyjne i pasożytnicze rozprzestrzenione w odległych zakątkach naszego globu od niepamiętnych czasów były inspiracją dla wielu pokoleń znamienitych naukowców, badaczy, odkrywców, a także twórców dzieł artystycznych, literackich i filmowych. Tropikalne mikroorganizmy są nie tylko wyjątkowo fascynującym, ale również niezwykle zagadkowym obiektem poszukiwań naukowo-medycznych, zwłaszcza jeżeli za istotę dociekań badawczych wybierze się unikalne pod względem etnograficznym środowisko klimatyczno-przyrodnicze i jej egzotycznych mieszkańców. Doktorantka podjęła się wykonania wyjątkowo trudnego opracowania medycznego poruszającego wybrane, najczęściej występujące problemy zdrowotne wśród populacji jednego z plemion pigmejskich zamieszkujących tereny leśne i wiejskie Republiki Środkowej Afryki graniczące z Kamerunem, Republiką Demokratyczną Kongo oraz Kongiem Brazzaville. Przedstawiona mi do oceny praca doktorska jest obszernym i wielokierunkowym studium epidemiologiczno-klinicznym, w którym przeplatają się nawzajem zagadnienia medycyny tropikalnej i geograficznej, parazytologii klinicznej i laboratoryjnej, zdrowia publicznego, infekcjologii, mikrobiologii lekarskiej, a także profilaktyki prozdrowotnej, higieny i epidemiologii klinicznej. Przedstawia ona

niezwykle oryginalne i całościowe spojrzenie na prawdziwe zagadnienia medycyny tropikalnej i zdrowia międzynarodowego w kontekście zagrożeń środowiskowych, miejscowych czynników ryzyka oraz lokalnych uwarunkowań społeczno-kulturowych, sanitarno-higienicznych i ekonomicznych wybranego społeczeństwa, żyjącego w sercu klimatu równikowego z dala od jakichkolwiek zdobyczy cywilizacji. Podjęcie się wykonania takiego nieszablonowego przedsięwzięcia przedstawiającego prawdziwe i głębokie oblicze różnorodnych problemów medycznych występujących na terenach wiejskich i leśnych w głębi afrykańskiego lądu, w jednym z najuboższych krajów świata, zasługuje ze wszech miar na ogromne uznanie. Z drugiej strony, wybranie za obiekt zainteresowań naukowych populacji na trwale i dogłębnie związanej z naturalnym środowiskiem przyrodniczym Afryki Równikowej, żyjącej w bezpośrednim związku z naturą i jej codziennym rytmem, w sposób bezpośredni obrazuje prawdziwy, niczym niezakłócony wizerunek zakaźnych i pasożytniczych chorób tropikalnych z niesamowitą łatwością rozprzestrzeniających się właśnie w tej strefie geograficznej świata. Prowadzenie obserwacji badawczych w terenie, wśród odmiennej grupy kulturowej, wymagało od Kandydatki żmudnej pracy w skrajnie trudnych warunkach klimatyczno-środowiskowych, ogromnego wysiłku i bardzo dobrych umiejętności organizacyjnych.

Analizowana rozprawa doktorska w zakresie nauk medycznych, w dyscyplinie - medycyna oraz specjalności – epidemiologia, została wykonana pod kierunkiem Prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Korzeniewskiego, wybitnego specjalisty w zakresie chorób tropikalnych, epidemiologii i medycyny podróży, Kierownika Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie oraz doświadczonego wykładowcy akademickiego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego w Międzywydziałowym Instytucie Medycyny Morskiej i Tropikalnej w Gdyni, co gwarantuje jej właściwy dobór materiału badawczego, rzetelność przeprowadzonych, wnikliwych analiz epidemiologicznych oraz laboratoryjnych, a także umiejętność prowadzenia uniwersyteckiej dyskusji. Rozprawa doktorska została przygotowana zgodnie z wymogami akademickimi stanowiąc cykl ściśle powiązanych ze sobą 4 publikacji naukowych, drukowanych w języku angielskim w renomowanych czasopismach medycznych o zasięgu międzynarodowym i przyznanym wskaźniku cytowań Impact factor (IF) oraz/lub z punktacją Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego/Edukacji i Nauki:

1. *Prevalence of Plasmodium spp. in symptomatic BaAka Pygmies inhabiting the rural Dzanga Sangha region of the Central African Republic* – opublikowany w *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* w 2021 r. (aktualny IF 1.603);
2. *Yaws in Pygmy and Bantu children inhabiting the rural zones of Central Africa* – opublikowany w *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* w 2022 r. (aktualny IF 1,4);
3. *Intestinal parasitic infections in a population of BaAka Pygmies inhabiting the Congo Basin in the Central African Republic* - opublikowany w *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* w 2021 r. (aktualny IF 1.603);
4. *Prevalence of asymptomatic malaria infections in seemingly healthy children, the rural Dzanga Sangha Region, Central African Republic* – opublikowany w *International Journal of Environmental Research and Public Health* w 2021 r. (aktualnie 20 pkt. MNiSW).

Spośród czterech publikacji naukowych Doktorantki stanowiących kolekcję tropikalnego cyklu, w dwóch z nich jest pierwszym autorem (czasopisma impaktowane), w pozostałych - odpowiednio trzecim i drugim współautorem, aktywnie uczestniczącym na wszystkich etapach procesu badawczego od projektu, kolekcjonowania materiału naukowego, opracowania i analizy uzyskanych wyników badań, aż po opublikowanie spostrzeżeń i wniosków końcowych.

Podsumowanie przedstawionego mi do oceny opracowania naukowego jest przejrzyste, zgodne z wymogami akademickimi dotyczącymi struktury i charakteru tworzenia prezentacji naukowych; obejmuje 12 numerowanych rozdziałów zawierających ukierunkowane wprowadzenie, wytyczone cele działalności badawczej, pełny tekst opublikowanych artykułów wraz z obszernym do nich komentarzem, podsumowaniem, wnioskami końcowymi, streszczeniem zarówno w języku polskim jak i angielskim, wykazem zastosowanych skrótów, a także pozycjami uzupełniającego piśmiennictwa, dotyczącymi uwarunkowań demograficznych, społecznych i środowiskowych plemion pigmejskich w Afryce oraz rekomendacji w zakresie występowania i rozpoznawania malarii. Opisane osiągnięcie naukowe pozwala zorientować się w wielokierunkowości i obszerności analizowanych zagadnień epidemiologiczno-klinicznych, które

Doktorantka kontynuowała w Republice Środkowej Afryki na przestrzeni wielu lat w okresie 2015 - 2020, a następnie opublikowała w 2021 - 2022 roku. Doktorantka obrała sobie za cel opracowanie dotyczące występowania różnorodnych problemów tropikalnych, zarówno bezpośrednio zagrażającej życiu i przebiegającej z powikłaniami wielonarządowymi malarii oraz manifestującej się objawami dermatologicznymi frambezji, jak i zarażeń pasożytniczych przewodu pokarmowego wywoływanych przez mikroorganizmy i helminty. Warsztat badawczy Doktorantki jest bardzo szeroki i rozbudowany, i niewątpliwie wymagał on zdobycia gruntownej wiedzy w zakresie zarówno bakteryjnych patogenów zakaźnych, jak i różnych grup systematycznych egzotycznych i kosmopolitycznych pasożytów – pierwotniaków, nicieni, przywr i tasiemców. Mimo wykorzystania różnorodności i wielodyscyplinarności w swoich poszukiwaniach tropikalnych, Doktorantka w trafny i przemyślany sposób skupiła się nad ujednoliconym wyborem jednostek chorobowych z kręgu chorób zapomnianych (ang. *neglected tropical diseases*) ściśle definiowanych przez Światową Organizację Zdrowia jako wywołujących nie tylko poważne problemy zdrowotne wśród ubogich populacji zamieszkujących obszary międzyzwrotnikowe i subtropikalne, ale co jest szczególnie istotne - potężne implikacje społeczne, ekonomiczne i społeczne wśród zarażonego społeczeństwa. Poruszany przez Kandydatkę problem badawczy jest więc niezmiernie ważny, w pełni uzasadniony i dotyczy kluczowego zjawiska medycznego o zasięgu międzynarodowym wpływającym na kondycję finansową wielu terytoriów administracyjnych świata w krajach globalnego południa.

W pierwszej publikacji dotyczącej częstości występowania zarażeń *Plasmodium* spp. w populacji Pigmejów plemienia BaAka w Republice Środkowoafrykańskiej, Doktorantka dokonała bardzo wartościowej obserwacji, dokumentującej znaczącą częstość występowania objawowej malarii wywoływanej przez inne gatunki zarodźca niż *P. falciparum*, a mianowicie: *P. malariae* (11,1%), *P. ovale* (9,8%) i *P. vivax* (0,7%). Na uwagę zasługuje obszerna, niezwykle reprezentatywna dla tej społeczności grupa 540 badanych pacjentów, co dokumentuje ogrom wykonanej pracy, jak i również rzetelnie odzwierciedla prawdziwą sytuację epidemiologiczną zimnicy w tym rejonie. Wysoka częstość występowania gatunków odpowiedzialnych za przewlekły charakter przebiegu klinicznego malarii z niebagatelnym ryzykiem rozwoju

zespołu nerczycowego i głębokiej niedokrwistości oraz wielokrotnej reaktywacji choroby czyni to osiągnięcie niezwykle istotnym dla zdrowia międzynarodowego i w znaczący sposób zmienia spojrzenie na mapę epidemiologiczną tego kraju równikowego. Kolejnym fundamentalnym osiągnięciem okazało się potwierdzenie malarii, na podstawie zwykle nieosiągalnych w Afryce badań molekularnych z zastosowaniem techniki PCR u prawie wszystkich badanych (94,8%), którzy zgłosili się do ośrodka zdrowia w Monasao z niepokojącymi objawami chorobowymi. Doktorantka jednoznacznie dowiodła, jak bardzo zaniżony jest odsetek wykrywalności malarii w Afryce, i jak znacząco niedoszacowana jest jej rozpoznawalność przy zastosowaniu szeroko dostępnych, najtańszych, prostych testów immunochromatograficznych. Największą rozpoznawalność malarii udokumentowano w grupie najmłodszych pacjentów poniżej 5. roku życia, co wynika z najwyższej podatności na zarażenie *Plasmodium* spp. w tej grupie wiekowej. W analizowanej grupie Pigmejów BaAka znalazło się 94 chorych z długotrwale utrzymującymi się objawami klinicznymi trwającymi powyżej 8 dni, a nawet dłużej niż 28 dni – można by pokusić się, w miarę możliwości, o dalszą ocenę liczby ostrych epizodów malarii, które pojawiły się w tym czasie, bliższą analizę pod kątem malarii mieszanej, jak i również potencjalnych zakażeń towarzyszących.

W drugiej publikacji przedstawiającej częstość występowania skórnych zakażeń wywoływanych przez *Treponema pallidum* podgatunek *pertenue* wśród dzieci szkolnych plemienia BaAka i Bantu w rejonie wiejskim Dzanga Sangha Republiki Środkowoafrykańskiej, Kandydatka przebadła klinicznie równie reprezentatywną populację 729 pacjentów, przedstawiając stopień zaawansowania frambezji oraz dokładną lokalizację charakterystycznych, skórnych zmian chorobowych w zależności od płci, wieku i pochodzenia etnicznego. Ciekawą obserwacją okazało się częstsze występowanie zmian skórnych u młodszych przedstawicieli osiadłego plemienia Bantu, obustronne występowanie zmian oraz ich większa liczebność, niż u dzieci pigmejskich. Co prawda Kandydatka nie miała możliwości przeprowadzenia badań dermatologicznych w populacji dorosłych pacjentów, ale krętkowice endemiczne są nabywane w młodym wieku i stanowią najistotniejszy problem medyczny na wilgotnych obszarach tropikalnych właśnie dla grupy wiekowej poniżej 15 roku życia. Doktorantka bardzo trafnie skorelowała fakty kliniczne z obserwowanymi,

lokalnymi czynnikami ryzyka zarażenia, zwracając uwagę na bliski kontakt mieszkańców w niewielkich, tłocznych, domostwach, brak higieny i dostępu do czystej wody, zwyczaj chodzenia bez obuwia i związaną z nim większą podatność na urazy mechaniczne. Pięknym dopełnieniem obserwacji klinicznych jest unikatowa, własna, dokumentacja fotograficzna malinicznych zmian skórnych.

W kolejnej, trzeciej publikacji, Doktorantka poddała analizie częstość występowania pasożytniczych zarażeń przewodu pokarmowego w populacji 950 Pigmejów zamieszkujących region Sangha-Mbaere oraz Lobaye w Republice Środkowej Afryki. Zwraca uwagę mistrzowski, bardzo dobrze zorganizowany warsztat badawczy, korzystający z różnorodności zastosowanych technik laboratoryjnych w poszukiwaniu pasożytów jelitowych, uwzględniających metodę bezpośredniego i grubego rozmazu, flotację, sedymentację i dekantację oraz różne metody barwienia. Zastosowanie trudnych procedur mikroskopowania dla tak szerokiej populacji badanej wymaga ogromnego doświadczenia, a także znacznej precyzji i biegłości w dość pracochłonnych technikach parazytologicznych. Zwłaszcza stwierdzane koinwazje pasożytnicze są zawsze potężnym wyzwaniem diagnostycznym, a stanowiły one w pracy aż ponad 70% wszystkich badanych i prawie 80% wśród osób zarażonych. Doktorantka słusznie wskazuje na istotne czynniki ryzyka pasożytniczych zarażeń jelitowych, takich jak brak dostępu do bezpiecznej wody pitnej, skromne warunki przygotowania posiłków bez obróbki termicznej, korzystanie z produktów oferowanych przez ulicznych handlarzy, czy też brak możliwości stosowania podstawowych zasad higieny. Biorąc pod uwagę styl i charakter koczowniczo-łowieckiego trybu życia, sugerowałabym dodatkowo wspomnieć o istotnym ryzyku bezpośredniej, aktywnej transmisji wielu pasożytów ze środowiska zewnętrznego (woda, ziemia) bezpośrednio przez nieosłoniętą skórę, jak np. *Schistosoma*, *Strongyloides*, *Necator*, *Ancylostoma*. Ze względu na fakt, iż badanie mikroskopowe próbek kału nie jest testem z wyboru dla rozpoznawania enterobiozy, odsetek zarażonych *Enterobius vermicularis* był z pewnością wyższy niż wykryte 0,7% wyników pozytywnych (7 osób), co zwiększyłoby odsetek zarażonych osób w badanej próbie populacji. Warto by również poszerzyć badania w kierunku pełzaków jelitowych podając obserwowane formy rozwojowe, gdyż o potwierdzeniu *Entamoeba histolytica* decyduje obecność charakterystycznych trofozoitów, natomiast cysty są identyczne i nie do odróżnienia od niechorobotwórczych

pełzaków jelitowych np. *Entamoeba dispar* i *Entamoeba moshkovskii*. Podobnie, jaja *Strongyloides stercoralis* i tęgoryjczy z rodzaju *Ancylosoma/Necator* obserwowane w kale są trudne do różnicowania bez możliwości przeprowadzenia hodowli parazytologicznej, więc warto ewentualnie uzupełnić stwierdzane inne formy rozwojowe tych helmintów. Nawet, jeżeli nie wszystkie formy rozwojowe pasożytów mogły być wykryte ze względu na konieczność zabezpieczenia i transportu materiału z odległego kontynentu afrykańskiego do Polski, to stwierdzana prewalencja różnorodnych zarażeń pasożytniczych wywoływanych przez pierwotniaki, przywry, tasieńce i nicienie w badanej populacji BaAka czyni tę pracę wyjątkowo cennym, doskonałym, niezwykle obszernym, wielokierunkowym i wnikliwym studium badawczym z dziedziny parazytologii medycznej, medycyny środowiskowej i epidemiologii klinicznej.

Czwarta publikacja zamykająca cykl monotematyczny, skupia się na wykrywaniu zarażeń wywoływanych przez *Plasmodium* spp. wśród bezobjawowych, zdrowych dzieci z plemienia Bantu i Pigmejów BaAka zamieszkujących wioskę Monasao i otaczającą prowincję w Republice Środkowej Afryki. Autorka potwierdziła występowanie 32,4% wyników dodatnich w kierunku antygenu HRP-2 *P. falciparum* we krwi obwodowej wśród dzieci z plemienia Bantu oraz aż 40,6% w populacji dzieci pigmejskich. Niezwykle ważnym osiągnięciem było zaobserwowanie dodatnich wyników dla antygenu HRP-2 zdecydowanie częściej u bezobjawowych dzieci ze starszej grupy wiekowej powyżej 5 roku życia w obu społecznościach, gdyż wykształcają już one częściową odporność przeciwmalaryczną o charakterze śródzakaźnym i tolerują obecność zarodźca zimnicy bez klinicznej manifestacji objawów choroby bądź też skąpoobjawowo. Młodsze dzieci poniżej 5. roku życia o niższej masie ciała są szczególnie wrażliwe na zarażenie *Plasmodium* spp. i ewidentnie predysponowane do wystąpienia pełnoobjawowej ciężkiej malarii, dlatego też odsetek bezobjawowych pacjentów HRP-2 dodatnich, a więc częściowo uodpornionych okazał się w tej młodszej grupie zdecydowanie niewielki. Analiza dodatniej parazytemii we krwi obwodowej przy braku ekspresji klinicznej objawów chorobowych w różnych grupach wiekowych ma zasadnicze znaczenie epidemiologiczne, gdyż można na jej podstawie prześledzić wielkość ekspozycji na zarażenie *Plasmodium* spp. w otaczającym środowisku przyrodniczym oraz szybkość nabywania częściowej odporności wraz z wiekiem badanej populacji.

Ze względu na fakt, iż zastosowanie terminologii „malaria” oznacza pojawienie się objawów klinicznych choroby, proponuję użyć w tytule i dyskusji wyrażenia „zarażenie/inwazja zarodźcem zimnicy *Plasmodium* spp.”.

Całość cyklu publikacji monotematycznych opatrzona jest merytoryczną dyskusją wraz z cennym komentarzem poszerzonym o spostrzeżenia na temat możliwości prowadzenia edukacji prozdrowotnej, niesienia kwalifikowanej pomocy medycznej oraz poprawy stanu zdrowia i warunków życia tej unikalnej pod względem etnograficznym, kulturowym i genetycznym grupy społecznej. Uwieńczenie rozprawy doktorskiej stanowią cztery wnioski końcowe, logicznie wypływające z umiejętnie przeprowadzonej wielokierunkowej dyskusji oraz będące bezpośrednim odzwierciedleniem założonych we wstępie celów.

W podsumowaniu stwierdzam, iż recenzowana praca lek. med. Emilii Bylickiej-Szczepanowskiej w pełni odpowiada kryteriom stawianym promocyjnym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych, zgodnie z Ustawą z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz. 743 z późn. zm.). Przedkładam zatem wniosek do Wysokiej Rady Naukowej Wojskowego Instytutu Medycznego - Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Emilii Bylickiej-Szczepanowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Równocześnie, ze względu na bardzo wysoką ocenę merytoryczną doskonałego osiągnięcia naukowego Doktorantki oraz wyjątkową oryginalność i nowatorski, unikatowy w skali światowej charakter podjętych problemów badawczych, proponuję wytypowanie niniejszej rozprawy doktorskiej do wyróżnienia.

Z wyrazami szacunku i poważania

Małgorzata Paul