

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. Wojciecha Szymańskiego

pt. „Związek zakażenia *Helicobacter pylori* ze stopniem zaawansowania, przebiegiem i rokowaniem przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem marskości wątroby”

przeprowadzonej pod kierunkiem: prof. dr hab. n. med. Krzysztofa Simona

Helicobacter pylori jest jednym z najczęstszych patogenów bakteryjnych wywołujących przewlekłe zakażenia systemowe u ludzi. Bakteria ta należy również do jednej z najlepiej zbadanych. Na temat tego patogenu, którego chorobotwórczość oraz onkogenność nie budzi już wątpliwości, powstało ponad 50 tys. doniesień indeksowanych w bazie PubMed. Co ciekawe,

infekcję tę analizowano w kontekście tak wydalaloby się odległych schorzeń jak migrena, choroba Parkinsona, czy też niedokrwienie mięśnia sercowego. Również w zakresie chorób wątroby *H. pylori* przypisuje się wiele niekorzystnych oddziaływań, m.in. wpływ na fibrogenezę oraz progresję choroby wątroby, jednakże hipotezy te nie są oparte na szczególnie mocno osadzonych dowodach naukowych. Wszelkie dodatkowe badania w tej dziedzinie są zatem cenne, ponieważ wnioski z nich płynące potencjalnie przekładają się na rzesze pacjentów.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Wojciecha Szymańskiego podejmuje właśnie tę tematykę. Doktorant, w dobrze scharakteryzowanej i polietologicznej kohorcie chorych hepatologicznych, opierając się na wynikach testu ureazowego, analizuje czystość występowania infekcji *H. pylori* oraz jej potencjalny wpływ na zaawansowanie i powikłania choroby wątroby.

Rozprawa jest napisana w języku polskim, liczy 60 stron, ma układ klasyczny i poza wykazami skrótów, tabel i rycin zawiera wstęp, cele, precyzyjny opis zastosowanej metodyki, wyniki, dyskusję z wypunktowaniem ograniczeń pracy, wnioski, streszczenie oraz piśmiennictwo. Piśmiennictwo jest aktualne i zawiera 120 pozycji krajowych i zagranicznych. Wyniki są dodatkowo wzbogacone 5 tabelami oraz 1 ryciną. Rozprawa jest napisana starannie i precyzyjnie, z dużą uwagą wobec szczegółów oraz z krytycznym odniesieniem wobec wyników, co powoduje, że niezależnie od uzyskanych wyników jej czytanie jest intelektualnie wzbogacające.

Wstęp jest sporządzony zwięźle i skrupulatnie. Doktorant opisuje w nim między innymi biologię, epidemiologię, przebieg kliniczny, diagnostykę i zasady terapii *H. pylori*. Pewien niedosyt pozostawia rozdział dotyczący potencjalnego wpływu tego zakażenia na rozwój i przebieg schorzeń wątroby, szczególnie w aspekcie postępu włóknienia wątroby i wpływu na stężenie czynników profibrogennych, należy tu jednak przyznać, że dostępne dane pochodzą zasadniczo z modeli zwierzęcych,

Doktorant stawia 3 główne cele swojej rozprawy doktorskiej, które są nie tylko spójne z naukowego punktu widzenia, ale również mają znaczenie poznawcze. Co ważne, cele te zrealizowane są w dalszych etapach pracy.

Do badania włączono prospektywnie 199 chorych z przewlekłymi schorzeniami wątroby, w tym 150 z marskością tego narządu, zaś 77 na etapie niewydolności wątroby. Liczebność i

charakterystyka chorych odpowiada założonym celom i pozwala na przeprowadzenie rzetelnej analizy statystycznej. Rozpoznanie zakażenia *H. pylori* stawiano na podstawie wyniku testu ureazowego z materiału tkanki żołądka (po 4 wyszczypki) przy użyciu tego samego zestawu przez cały okres badania (2019-2021). Co ważne, Doktorant zadbał również o odpowiednie zdefiniowanie kryteriów wyłączenia mających na celu minimalizację częstości wyników fałszywie ujemnych. Dodatkowo do zalet charakterystyki tej grupy należy fakt, że wszyscy chorzy mieli wykonaną ocenę endoskopową g. odc. przewodu pokarmowego. Z drugiej strony zastanawia, że jako główną metodę oceny zaawansowania choroby (surogat włóknienia wątrobowego) przyjęto nieinwazyjny wskaźnik surowiczy FIB-4, który jest co prawda powszechnie uznanym badaniem przesiewowym, jednakże ustępuje dokładnością metodom elastograficznym, np. elastografii impulsowej. Zastosowanie tej metody wprowadziłoby do analizy poza elastycznością wątroby dodatkowy parametr, tj. wskaźnik atenuacji wątroby (CAP) odzwierciedlający nasilenie stłuszczenia (kluczowy w analizie schorzeń o etiologii złożonej). Sugerowałbym w miarę możliwości uwzględnienie, uzupełnienie tych parametrów. Zastosowana metodyka statystyczna nie budzi wątpliwości, a projekt uzyskał pozytywną opinię komisji bioetycznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Wyniki są przedstawione bardzo skrupulatnie, również z opisem tych bez istotności statystycznej oraz wzbogacone czytelnymi tabelami. Wyniki są przedstawiane zgodnie z kolejnością sformułowanych w celach hipotez. Zaskakujące i ciekawe są wyniki wskazujące na stosunkowo niską częstość infekcji *H. pylori* w populacji chorych hepatologicznych (16%) oraz stosunkowo dużą różnicę pomiędzy chorymi z marskością wątroby (11%) a tymi bez marskości (31%, $p < 0.001$). Znaleźliśmy to pozornie niezgodne z potocznie przyjętym założeniem, może być przyczynkiem dla dalszych badań z zastosowaniem dodatkowej, bardziej wyrafinowanej metodyki np. molekularnej. W dalszej części opisu wyników Doktorant wskazuje na brak zależności pomiędzy etiologią schorzenia wątroby a występowaniem zakażenia *H. pylori* (co jest logiczne), jedynie marginalnym i nieistotnym statystycznie związkiem pomiędzy zakażeniem *H. pylori* a głębokością niewydolności wątroby i obecnością jej powikłań, m.in. encefalopatii (co może wynikać z niewielkiej ilości chorych zakażonych z *H. pylori*) oraz brakiem związku pomiędzy zakażeniem i obecnością zmian endoskopowych, w szczególności nadżerek i owrzodzeń żołądka i dwunastnicy (co wymaga głębszego wytłumaczenia przez Doktoranta ponieważ jest niezgodne a aktualnym kanonem wiedzy). W analizie wieloczynnikowej stwierdzono również, że o ile

większość badanych parametrów biochemicznych nie wykazywała związku z zakażeniem *H. pylori*, o tyle u zakażonych notowano istotnie niższe surowicze stężenie białka całkowitego oraz kwasu moczowego. Wyniki te mogą dodatkowo podkreślać powiązania patogenetyczne pomiędzy zaawansowaniem marskości wątroby a zakażeniem *Helicobacter pylori* i wymagają głębszej analizy.

Wyniki są krytycznie skonfrontowane ze stanem wiedzy w Dyskusji. Ta część rozprawy doktorskiej jest bezwzględnie jej najmocniejszą stroną i wskazuje na umiejętność krytycznej analizy danych przez Doktoranta w świetle innych doniesień krajowych i światowych, podkreśla jego szerokie poznanie i zrozumienie zagadnienia oraz umiejętność wyciągania wniosków. Szczególnie w aspekcie nieoczekiwanie niskiej częstości występowania zakażenia u chorych z marskością wątroby lek. Wojciech Szymański buduje hipotezy mogące wytłumaczyć ten wynik. Do najbardziej przekonujących należy możliwość wpływu częstej polipragmazji (antybiotyki i IPP) u chorych z marskością wątroby na występowanie zakażenia. Sugestia Doktoranta, że marskość wątroby i związane z nią zmiany funkcjonowania śluzówki żołądka mogą mieć efekt ochronny wobec zakażenia *H. pylori* byłaby rewolucyjna, jednakże zastosowanie tylko jednej metody detekcji patogenu nie upoważniają do jej wysunięcia. Równie dobrze, można by uznać, że u chorych z marskością wątroby zastosowanie testu ureazowego wiąże się z większym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych? Niestety do postawienia tak ważnych klinicznie wniosków niezbędne jest poszerzenie pracy o dodatkowe metody diagnostyczne. Chciałbym zachęcić Doktoranta do kontynuacji przeprowadzonych badań nie tylko w ramach większej grupy, ale też przede wszystkim zastosowania dodatkowych metod diagnostycznych m. in. badań histologicznych oraz PCR.

Lek. Wojciech Szymański w podsumowaniu swojej rozprawy doktorskiej stawia prawidłowe wnioski, które są uzasadnione przeprowadzonymi analizami. Jedyne wnioski numer 2 winien być sformułowany bardziej ostrożnie, np. zamiast słowa wpływa wypadałoby użyć może wpływać. Wnioski mają nie tylko charakter poznawczy, lecz także potencjalnie praktyczny i mogą być punktem wyjścia dalszych badań.

Podsumowując przedstawioną do oceny rozprawę doktorską lekarza Wojciecha Szymańskiego pt. „Związek zakażenia *Helicobacter pylori* ze stopniem zaawansowania, przebiegiem i rokowaniem przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem

marskości wątroby” oceniam wysoko, uważam ją za wartościową naukowo oraz ważną z klinicznego punktu widzenia. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021r., poz. 1668). Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lekarza Wojciecha Szymańskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. med. Jerzy Jaroszewicz, prof. SUM

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Wydział Nauk Medycznych w Zabrze

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach