

Recenzja

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

Zaawansowana marskość wątroby związana jest z formą nabytego upośledzenia odporności określaną jako immunodysfunkcja związana z marskością (ang. *cirrhosis-associated immune dysfunction syndrome (CAIDS)*). W związku z powyższym, zakażenie *Helicobacter pylori* może mieć odmienny przebieg i daleko idące skutki w tej grupie chorych. U chorych z zaawansowanym uszkodzeniem wątroby, z uwagi na brak pełnej kontroli immunologicznej zakażenie *H. pylori* może być rozsiane w całej śluzówce żołądka, występuje hiperamonemia ulegająca istotnej redukcji po terapii eradykacyjnej.

W ostatnich latach opublikowano prace wskazujące na związek pomiędzy zakażeniem *H. pylori* wpływa na przebieg marskości wątroby, w szczególności wydaje się, że *H. pylori* będąc czynnikiem sprawczym przewlekłego procesu zapalenia śluzówki żołądka również przez mechanizmy immunologiczne prowadzi do nasilenia uszkodzenia komórki wątrobowej i nasilenia włóknienia wątrobowego. Porównując profile stężeń mediatorów zapalnych wykazano, że u pacjentów z marskością na tle przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus, HBV*) występują istotnie niższe stężenia interferonu gamma, interleukin 6, 10 i 17, w porównaniu z pacjentami z marskością o tej samej etiologii i zakażeniem *H. pylori*. Dodatkowo wyniki badań wskazują na częstsze występowanie zakażenia *H. pylori* u chorych z marskością wątroby, w porównaniu do pacjentów bez marskości, szczególnie o etiologii wirusowej i autoimmunizacyjnej. Niektóre badania wykazały także wpływ tej infekcji na ryzyko powikłań marskości wątroby.

Wyniki badań są jednak bardzo zróżnicowane i niejednorodne. Wciąż pozostaje wiele wątpliwości, co do wzajemnych związków i możliwego wpływu *H. pylori* na przebieg i rokowanie u chorych z marskością wątroby, a szczególnie na rozwój powikłań marskości wątroby.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa liczy 61 stron i ma formę niepublikowanego opracowania komputerowego - monografii w twardej oprawie. W monografii można wyróżnić 7 podstawowych rozdziałów, poprzedzonych przez streszczenia w języku polskim i angielskim. Monografia zawiera 5 tabel oraz 1 rycinę, które są poprzedzone ich szczegółowym spisem, zamieszczonym po wspomnianych streszczeniach. Piśmiennictwo obejmuje 120 pozycji.

We „*Wstępie*” liczącym 12 stron, który stanowi **Rozdział 1** monografii, Autor wprowadza czytelnika w problematykę będącą przedmiotem dysertacji. Omawia kolejno epidemiologię zakażenia *H. pylori*, przebieg kliniczny, diagnostykę, aktualne schematy terapeutyczne oraz odmienności obrazu zakażenia u pacjentów z marskością wątroby.

W Rozdziale 2 autor przedstawia trzy cele pracy:

1. Określenie związku aktywnego zakażenia *H. pylori* ze stopniem zaawansowania i etiologią przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem chorych z marskością wątroby.
2. Ocena wpływu aktywnego zakażenia *H. pylori* na częstość występowania i charakter powikłań, a w konsekwencji na rokowanie u chorych z marskością wątroby.
3. Określenie ewentualnego wpływu aktywnego zakażenia *H. pylori* na aktywność biochemiczną i inne wybrane parametry laboratoryjne u chorych z przewlekłą chorobą wątroby.

Rozdział 3 „Materiał i metody” stanowi opis wykonanych badań diagnostycznych i procedur medycznych wykonanych u części pacjentów, spis kryteriów włączenia i wyłączenia oraz opis metod statystycznych zastosowanych w obliczaniu uzyskanych wyników.

Rozdział 4 „Wyniki i ich omówienie” podzielony został na sześć podrozdziałów, w których Autor kolejno przedstawia charakterystykę całej badanej grupy pacjentów, pacjentów z dodatnim wynikiem testu ureazowego, pacjentów z ujemnym wynikiem testu ureazowego, pacjentów z rozpoznaną marskością wątroby, pacjentów bez rozpoznanej marskości wątroby oraz analizę statystyczną porównującą wyniki uzyskane w poszczególnych podgrupach pacjentów. Autor analizuje wyniki 199 pacjentów, ostatecznie podzielonych na cztery grupy oznaczone literami A-D.

W pierwszym etapie analizy statystycznej Autor przeprowadził porównanie uzyskanych wyników u pacjentów w zależności od wyniku testu ureazowego. Nie stwierdzono zależności w stosunku do etiologii choroby wątroby. Test ureazowy był statystycznie istotnie częściej dodatni w grupie chorych bez rozwiniętej marskości wątroby w porównaniu do pacjentów z dokonaną marskością. Dodatni test ureazowy skorelowany był z niższą wartością wskaźnika

FIB-4. Nie wykazano związku dodatniego testu ureazowego z objawami dekompensacji funkcji wątroby. Zwraca uwagę fakt, że pacjenci po przebytych zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej mieli mniejsze ryzyko uzyskania dodatniego testu ureazowego. Nie wykazano istotnego statystycznie związku występowania dodatniego testu ureazowego z obecnością gastropatii wrotnej. W zakresie wyników laboratoryjnych grupa z dodatnim testem ureazowym miała istotnie wyższe ilości leukocytów, trombocytów i niższą wartość INR.

W drugim etapie analizy statystycznej, celem uniezależnienia obserwowanych różnic od samego rozpoznania marskości wątroby, wykonano wieloczynnikową analizę dla 4 grup względem rozpoznania marskości wątroby i względem wyniku testu ureazowego. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami względem etiologii choroby wątroby w odniesieniu do testu ureazowego, natomiast wykazano, że rozpoznanie marskości wątroby było częściej związane z toksyczną etiologią choroby wątroby, a rzadziej z metaboliczną etiologią choroby. Niewyrównanie funkcji wątroby, niezależnie od postaci, zależało tylko od rozpoznania marskości wątroby, a nie od wyniku testu ureazowego. Po uwzględnieniu w analizie rozpoznania marskości wątroby nie stwierdzono korelacji dodatniego testu ureazowego ze stanem po chirurgii w obrębie jamy brzusznej. Wynik testu ureazowego nie miał wpływu na średnią punktację skali Childa-Pugha, ani FIB-4, występowanie żylaków przełyku jak również gastropatii wrotnej. Spośród wyników laboratoryjnych stężenie białka całkowitego było zależne zarówno od testu ureazowego jak i rozpoznania marskości wątroby w połączeniu z testem ureazowym. Od wyniku testu ureazowego, ale nie od rozpoznania marskości wątroby zależało stężenie kwasu moczowego. Odsetek hemoglobiny glikowanej zależny był zarówno od rozpoznania marskości wątroby, jak i wyniku testu ureazowego, ale niezależny od samego wyniku testu ureazowego.

Zestawienie wyników analizy statystycznej zamieszczono w trzech tabelach.

Rozdział 5 „Dyskusja” został podzielony na pięć podrozdziałów: 1. Zakażenie *H. pylori* u chorych z chorobą wątroby, 2. Zakażenie *H. pylori* a etiologia choroby wątroby, 3. Zakażenie *H. pylori* a niewyrównanie funkcji wątroby, 4. Zakażenie *H. pylori* a wybrane choroby towarzyszące, 5. Zakażenie *H. pylori* a zmiany śluzówki przewodu pokarmowego, 6. Zakażenie *H. pylori* a wyniki badań laboratoryjnych, 7. Zakażenie *H. pylori* a szerokość pnia żyły wrotnej. W kolejnych podrozdziałach Autor w sposób rzeczowy i krytyczny analizuje uzyskane wyniki oraz konfrontuje wyniki badań własnych z wynikami innych badaczy. Lektura tego rozdziału wskazuje na dobrą znajomość trudnego obszaru badań, które stanowią przedmiot rozprawy doktorskiej oraz przemyślany sposób analizy tematu.

Rozdział 6 „Podsumowanie i ograniczenia” został wyodrębniony z „Dyskusji”. Autor wyszczególnia kolejne aspekty mogące wpływać niekorzystnie na otrzymane wyniki lub utrudniać ich analizę. Stwierdza, że ograniczeniem badania były nieoczekiwanie niska liczba badanych z dodatnim wynikiem testu ureazowego, co rzutuje na moc wniosków faktycznych i statystycznych. Pozostałe ograniczenia pracy stanowią przeprowadzenie badania tylko w jednym ośrodku oraz wykluczenie z badania pacjentów z aktywnym/niedawno przebyłym krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego, jak również przyjmujących na stałe inhibitory pompy protonowej.

Rozdział 7 „Wnioski” zawiera cztery wnioski, stanowiące podsumowanie badań:

1. Aktywne zakażenie *H. pylori* występuje istotnie częściej u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby niż u pacjentów z dokonaną marskością wątroby, niezależnie od etiologii choroby wątroby i stopnia zaawansowania marskości wątroby
2. Aktywne zakażenie *H. pylori* wpływa na występowanie powikłań marskości wątroby, zwłaszcza encefalopatii wątrobowej, jednak ten negatywny wpływ nie nosi znamion istotności statystycznej
3. Zakażenie *H. pylori* zasadniczo nie ma wpływu na wyniki większości arbitralnie wybranych do analizy badań laboratoryjnych w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, w tym marskością wątroby. Wykazano jednak związek zakażenia z mniejszym niż w grupie pacjentów niezakażonych *H. pylori* stężeniem kwasu moczowego w surowicy krwi.
4. U pacjentów z marskością wątroby, niezależnie od etiologii, współistnienie zakażenia *H. pylori* jest związane z niższym stężeniem białka całkowitego w surowicy krwi, co może mieć istotne negatywne znaczenie kliniczne i terapeutyczne.

Rozdział 8 „Bibliografia” zawiera 120 poprawnie, tematycznie dobranych pozycji literaturowych.

Pomimo ciekawego i ambitnego celu badawczego, jaki Autor postawił sobie w rozprawie, i poprawności językowej pracy z obowiązku recenzenta pozwolę sobie na kilka uwag dotyczących dysertacji.

Uwagi redakcyjne

1. W „Dyskusji” Autor cytuje zbiorczo omawiane/porównywane prace naukowe na końcu podrozdziałów, a nie bezpośrednio po omówieniu/porównaniu wyników konkretnej

pracy. Utrudnia to analizę i odszukanie właściwej pracy. Często wyniki omawiane są naprzemiennie, co dodatkowo wprowadza pewien nieporządek w interpretacji.

2. Autor w dysertacji używa pojęcia „wyszczypki”. Nie jest to pojęcie używane w literaturze medycznej do określenia materiału pobranego w czasie biopsji wykonanej kleszczykami endoskopowymi. Bardziej właściwe wydaje się tutaj użycie pojęcia „wycinki”. Ponadto Autor używa pojęcia „ligatyzacja” żyłaków przełyku. Właściwą nazwą jest endoskopowe podwiązywanie, określane także jako ligacja żyłaków, a w przypadku zastosowania opasek gumowych można także użyć nazwy opaskowanie. Niewłaściwa jest także nazwa cukrzyca typu II, gdyż obecnie do określenia typu cukrzycy używa się cyfr arabskich. Podobnie niezgrabna jest nazwa „o-ring” odnosząca się do gumowych opasek przeznaczonych do podwiązywania żyłaków.

Uwagi merytoryczne

1. W Rozdziale „*Materiał i metody*” autor nie podaje jaka jest ostateczna liczba pacjentów włączonych do badania. Informacje to pojawiają się dopiero w Rozdziale „*Wyniki – Charakterystyka całej kohorty*”.
2. W Rozdziale „*Materiał i metody*” w podrozdziale „*Pacjenci*” Autor nie definiuje jasnych, precyzyjnych kryteriów włączenia do badania. Jedynymi opisanymi klinicznymi kryteriami włączenia są przewlekła choroba wątroby i występowanie wskazań do badania endoskopowego. Podobnie Autor nie przedstawia jasnych kryteriów wyłączenia (np. współistniejące choroby wątroby, choroby psychiczne, choroby autoimmunizacyjne, leczenie immunosupresyjne itp.).
3. W Rozdziale „*Materiał i metody*” we fragmencie dotyczącym badań laboratoryjnych nie zostały wskazane wartości referencyjne dla oznaczanych parametrów.
4. Autor wskazując na ograniczenia nie odniósł się jednoznacznie do braku możliwości pewnej weryfikacji eradykacji *H. pylori*, jak też możliwych antybiotykoterapii stosowanych u pacjentów z marskością w przeszłości. Pacjenci z marskością, zwłaszcza zaawansowaną są grupą o dużym ryzyku powikłań infekcyjnych, wymagających stosowania antybiotyków, także o potencjalnym skutecznym działaniu przeciw *H. pylori*. Mógł być to jeden z czynników, który wpłynął na stosunkowo niski odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem testu ureazowego w tej grupie chorych. Autor nie odniósł się także do stosowania profilaktycznego antybiotyków (najczęściej

ryfaksyminy alfa) u pacjentów z encefalopatią, co także mogło mieć wpływ na uzyskane wyniki.

5. Tytuł rozprawy wskazuje także na rokowanie u pacjentów z marskością wątroby w zależności od występowania lub braku występowania zakażenia *H. pylori*. W pracy brak możliwości oceny takiego związku, ze względu na brak oceny pacjentów po rozpoznaniu zakażenia. Wymagałoby to porównania pacjentów z rozpoznanym zakażeniem, którzy byliby podzieleni na grupę poddaną i niepoddaną eradykacji. Możliwe jest zatem tylko określenie związku/wpływu zakażenia na występowanie powikłań marskości, ale bez jednoznacznego określenia czy zakażenie to przyspiesza rozwój tych powikłań. Wymaga to także omówienia w ograniczeniach badania.
6. Liczba wniosków powinna odpowiadać ilości stawianych celów. Tymczasem Autor postawił trzy cele, formułując jednocześnie cztery wnioski.
7. Wnioski 3. i 4. powinny zostać połączone, gdyż tak naprawdę 4. odpowiada celowi 3.

Reasumując uważam, że przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska lekarza **Wojciecha Szymańskiego** pt. „**Związek zakażenia *Helicobacter pylori* ze stopniem zaawansowania, przebiegiem i rokowaniem przewlekłych chorób wątroby, ze szczególnym uwzględnieniem marskości wątroby**” porusza ważne aspekty dotyczące związku zakażenia *H. pylori* z przewlekłymi chorobami wątroby, w tym marskością. Ma to szczególne znaczenie w dobie narastającej antybiotykooporności z jednej strony i zwiększającej się ilości pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby. Dysertacja stanowi istotne uzupełnienie stanu wiedzy w obszarze dotyczącym leczenia powikłań i zakażeń bakteryjnych u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby, a przedstawione uwagi w żaden sposób nie obniżają wartości merytorycznej rozprawy. Autor dysertacji wykazał się skrupulatnością, wnikliwością i rzetelnością, a także bardzo dobrą znajomością warsztatu badawczego i obecnego stanu wiedzy. Biorąc pod uwagę powyższe, jak również fakt, iż rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668)”, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Autora, lekarza **Wojciecha Szymańskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. n. med. Michał Kukla

