

Prof. dr hab. n. med.  
Krystyna Wąsowska-Królikowska  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
tel.+ 48 603 872 877  
KWK1@op.pl

**Recenzja całokształtu dorobku naukowego w postępowaniu habilitacyjnym  
dr n.med. Henryka Szymańskiego**

Opinia zostaje sporządzona po powołaniu mnie na recenzenta przez Centralną Komisję do Spraw i Tytułów na posiedzeniu w dniu 10 czerwca 2019 r. Jednostką organizacyjną powołaną do przeprowadzenia postępowania habilitacyjnego jest Wydział Lekarski Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Recenzja została sporządzona po wnikliwej analizie następujących dokumentów, dostarczonych przez Kandydata:

- autoreferat w języku polskim z angielskim,
- osiągnięcie naukowe, którym jest monografia pt. „Lactobacillus reuteri DSM 17938 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci”, opublikowanej przez Medycynę Praktyczną w Krakowie ((ISBN 978-83-7430-582-2),
- wykaz opublikowanych prac naukowych oraz informacja o osiągnięciach dydaktycznych, współpracy naukowej i popularyzacji nauki,
- analiza bibliometryczna.

Dr n.med. Henryk Szymański jest Kierownikiem Oddziału Pediatrycznego Szpitala im. Świętej Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy od 2015 r. Dyplom lekarza uzyskał po ukończeniu Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu w 1994 r. Posiada II<sup>o</sup> specjalizacji z pediatrii, uzyskany w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie w 2001 r. W 2006 r. otrzymał tytuł naukowy doktora nauk medycznych, po obronie pracy uznanej za wyróżniającą, na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie pt. „Wpływ szczepów Lactobacillus rhamnosus na przebieg ostrej biegunki u niemowląt i dzieci do 6-go roku życia” (promotor - prof. dr hab. Piotr Heczko). Kwalifikacje posiadane przez Kandydata wzbogaca ukończenie 3–semestralnych studiów podyplomowych w zakresie coaching w Wyższej Szkole Psychologii Społecznej we Wrocławiu.

## Ocena przedłożonej do recenzji monografii

Jako osiągnięcie naukowe w postępowaniu o nadanie tytułu doktora habilitowanego na podstawie art. 18a ust. z dnia 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz w związku z art. 178 ustawy z dnia 3 lipca 2018 - Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018), dr n. med. Henryk Szymański przedstawił monografię zatytułowaną „Lactobacillus reuteri DSM 17938 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci”. Wybór tematu i zakres przeprowadzonych badań należy uznać za właściwy, interesujący i nowatorski. Aktualnie bowiem ostra biegunka u dzieci stanowi istotny problem nie tylko u dzieci w krajach rozwijających się, ale także w Unii Europejskiej. W Polsce, pomimo dostępności szczepień przeciwko rotawirusom (liczba szczepionych dzieci wynosi ok. 30%) jest powodem najczęstszych wizyt ambulatoryjnych, hospitalizacji, a także zgonów wśród dzieci <5 roku życia. Dane te uzasadniają szerokie zainteresowanie efektami leczenia biegunki, obok udowodnionej skuteczności doustnych płynów nawadniających, preparatami takimi jak: taninian żelatyny, smektyn, cynk oraz szczepy probiotyczne, które wśród wymienionych zwracają największą uwagę. Obecnie liczne towarzystwa naukowe rekomendują stosowanie probiotyków w leczeniu ostrej biegunki u dzieci, z uwzględnieniem faktu, że działanie probiotyczne odnosi się wyłącznie do określonego szczepu, zależy od wskazania klinicznego i stosowanej dawki. Ostatnio opublikowane badania zakwestionowały wcześniej ugruntowaną pozycję Lactobacillus rhamnosus GG oraz Saccharomyces boulardii. Równocześnie wykazano skuteczność Lactobacillus reuteri w skracaniu czasu trwania ostrej biegunki, jednakże jakość dostępnych danych oceniana jest jako bardzo niska, a siła zaleceń co do stosowania u dzieci z ostrą biegunką jako słaba. Dalsze poszukiwania skuteczności terapii probiotykami stanowią aktualnie badania z zakresu metabolomiki. Ocena aktywności metabolomu jelitowego, szersze w różnych stanach chorobowych, dotychczas nie została jednak opisana u dzieci z ostrą biegunką. Podobnie brak w piśmiennictwie wyników oceny stężenia kalprotektyny w kale u dzieci z ostrą biegunką, pomimo iż jest uznanym biomarkerem w diagnostyce chorób przewodu pokarmowego. Cele podjętych projektów naukowych wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Kandydata obejmowały:

1. ocenę skuteczności Lactobacillus reuteri w leczeniu ostrej biegunki u dzieci (badanie z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, z placebo),
2. analizę metabolomu kału u dzieci z ostrą biegunką leczonych Lactobacillus reuteri,

3. analizę znaczenia kalprotektyny w ocenie wyników stosowania *Lactobacillus reuteri* w badanej grupie,
4. ocenę kolonizacji przewodu pokarmowego przez *Lactobacillus reuteri* i jej wpływu na efekt leczenia oraz analizę czynników wpływających na wystąpienie kolonizacji,
5. analizę czynników wpływających na wystąpienie pozytywnej odpowiedzi na leczenie *Lactobacillus reuteri* – „responders” vs „non-responders”.

Badanie było przeprowadzone u dzieci z ostrą biegunką <5 roku życia, po zaakceptowaniu przez Komisję Bioetyczną Dolnośląskiej Izby Lekarskiej we Wrocławiu (09.11.2016r).

Protokół badawczy jest zarejestrowany na stronie [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (NCT 02299350) i został opublikowany z pierwszym autorstwem Kandydata w *JMIR Res Protoc* 2017; 6: e164.

Pacjentów włączano do badania w Oddziale Pediatrycznym Szpitala im. Świętej Jadwigi w Trzebnicy i w wyniku randomizacji przydzielono do grupy otrzymującej *Lactobacillus reuteri* (n = 44) lub placebo (n = 47). Leczenie *Lactobacillus reuteri* w dawce  $2 \times 10^8$  CFU lub stosowanie placebo trwało 5 dni, z następnym okresem obserwacji przez 72 godziny.

W założeniach metodologicznych Habilitant zastosował przemyślany, kompleksowy dobór metod badawczych, z uwzględnieniem nowych elementów, umożliwiającą obiektywną ocenę wszystkich projektów obejmujących cele pracy stanowiącej osiągnięcie naukowe.

W ocenie skuteczności *Lactobacillus reuteri* w leczeniu ostrej biegunki u badanych dzieci uwzględniono pierwotne i wtórne punkty końcowe w oparciu o obserwację kliniczną oraz arkusze obserwacyjne dostarczone przez rodziców, uprzednio szczegółowo przeszkolonych.

Metabolom przeanalizowano w próbkach stolca od 50 badanych w 1 i 8 dniu obserwacji, za pomocą metody  $^1\text{H}$ NMR (protonowy jądrowy rezonans magnetyczny), uzyskując zidentyfikowanie 25 metabolitów, z których 2 uznano za dotychczas nieznane.

Stężenie kalprotektyny zbadano w próbkach stolca 43 dzieci w 1 i 8 dobie obserwacji, za pomocą testu kalprotektyna–ELISA firmy Euroimmun.

Kolonizację przewodu pokarmowego *L. reuteri* oceniono u wszystkich badanych dzieci w 1 i 8 dniu interwencji, identyfikując rosnące szczepy metodą MALDI- TOF-MS.

Analiza uzyskanych wyników w ocenie skuteczności stosowania *L. reuteri*, u dzieci <5 roku życia z ostrą biegunką infekcyjną, wykazała wpływ na skrócenie czasu hospitalizacji, a także obniżenie stężenie kalprotektyny u pacjentów z potwierdzoną kolonizacją *L. reuteri*.

Wśród szeroko zaprogramowanych przez Habilitanta badań uzyskano wyniki zarówno o charakterze poznawczym jak i praktycznym.

Potwierdzenie skuteczności *L. reuteri* w skracaniu czasu hospitalizacji może mieć znaczenie w formowaniu zaleceń odnośnie stosowania tego probiotyku w ostrej biegunce u dzieci.

Oznaczone po raz pierwszy stężenia kalprotektyny wskazują na użyteczność tego biomarkera w ocenie skuteczności działania *Lactobacillus reuteri*.

Zdolność do kolonizacji przewodu pokarmowego u dzieci z ostrą biegunką przez *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 i jej wpływ na pozytywną odpowiedź na leczenie probiotykiem oceniono po raz pierwszy.

Pomimo negatywnych wyników uzyskane dane są interesujące. Znaczenie może mieć wykazanie w analizie metabolomu różnic w zakresie poziomu mleczanu, etanolu, uracylu, H-aminomaślanu. Profil metabolomu kału określany w literaturze jako „metaboliczny odcisk palca” nie był dotychczas opisany u dzieci z ostrą biegunką.

Uzyskane przez Habilitanta dane powinny stanowić zachętę do dalszych badań, w większych liczebnie grupach.

### **Aktywność naukowa i zawodowa**

Dorobek naukowy Kandydata obejmuje łącznie 22 prace pełnotekstowe. Składa się 15 publikacji oryginalnych (13 w anglojęzycznych czasopismach o zasięgu międzynarodowym, 2 w czasopismach polskojęzycznych, 6 prac poglądowych i 1 pracy o charakterze monografii). W 8 pracach dr n. med. Henryk Szymański jest pierwszym, a w 3 drugim autorem.

Analiza bibliometryczna przedstawiona przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dn. 20.02.2018 r. wykazała:

- łączny IF prac pełnotekstowych = 30,452,
- punktacja KBN/MNiSW = 354,0,
- liczba cytowani 172 razy,
- H-Index = 6.

Kandydat poinformował również o współautorstwie prac kontrybutorskich (IF = 99,228). Ponadto Habilitant jest autorem lub współautorem 8 komunikatów zjazdowych, w tym 7 przedstawionych na zjazdach międzynarodowych.

Powierzchniowa ocena, uwzględniająca wyłącznie liczbę prac, może nie wydać się imponująca. Jednakże moje głębokie przekonanie, iż decydujące znaczenie ma jakość a nie ilość, upoważnia do pozytywnej oceny przedstawionego dorobku naukowego. Wysoka punktacja, a zwłaszcza liczba cytowań możliwa była dzięki współpracy z Prof. H. Szajewską w zakresie problematyki ostrej biegunki i stosowania probiotyków, a także z Prof. Szenbornem w temacie leczenia infekcji

dróg oddechowych, stanowiącym drugi kierunek zainteresowań badawczych Kandydata. Ta owocna współpraca z wiodącymi klinikami pediatrycznymi dała możliwość realizowania działalności naukowej pomimo zatrudnienia poza ośrodkiem akademickim.

Dr n.med. Henryk Szymański w działalności zawodowej legitymuje się odbyciem licznych kursów krajowych i zagranicznych, w tym Cambridge Masterclass of Paediatric Gastroenterology, University of Cambridge W. Brytania w 2012 r; Systematic Review & Meta Analysis Course Warszawa 2017 r

### **Działalność organizacyjna i dydaktyczna**

Dr n.med. Henryk Szymański jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskie Towarzystwo Pediatryczne – członek,
- Polskie Towarzystwo Probiotyczne i Prebiotyczne – członek założyciel,
- Polskie Towarzystwo Wakcynologii - członek Komisji Rewizyjnej.

Jako członek lub sekretarz Komitetu brał udział w pracach Komitetu Organizacyjnego Zjazdu Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Wakcynologii.

Habilitant pomimo iż nie jest uniwersyteckim pracownikiem dydaktycznym prowadzi szeroką opiekę dydaktyczną nad studentami i lekarzami w trakcie specjalizacji. Działalność ta obejmowała rezydentów odbywających staże z pediatrii ogólnej oraz studentów Wydziału Lekarskiego w ramach praktyk z zakresu pediatrii.

Dr n. med. Henryk Szymański był także kierownikiem specjalizacji z pediatrii 3 lekarzy, obecnie kieruje specjalizacją z pediatrii 3 rezydentów.

W zakresie popularyzacji nauki prowadził zajęcia na studiach podyplomowych dla studentów pedagogiki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (Biomedyczne podstawy rozwoju) oraz prelekcje na temat zwalczania problemów alkoholowych i szkodliwości palenia tytoniu.

Za dotychczasową działalność Habilitant był dwukrotnie odznaczony. W 2004 r. otrzymał nagrodę indywidualną w ramach ogólnopolskiego konkursu szpitali pediatrycznych „Szpital z sercem”. W roku 2013 otrzymał zespołową nagrodę drugiego stopnia, przyznaną przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego za cykl prac dotyczących leczenia ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci.

### **Wniosek końcowy**

W podsumowaniu recenzji stwierdzam z pełnym przekonaniem, że przedstawiona przez Kandydata monografia pt. „Lactobacillus reuteri DSM 17938 w leczeniu ostrej biegunki

infekcyjnej u dzieci” oraz dorobek naukowy, a także organizatorski, dydaktyczny i popularyzatorski spełnia wymogi obowiązującej Ustawy, stawiane osobom ubiegającym się o stopień naukowy doktora habilitowanego. Wysoka wartość poznawcza i nowatorskie ujęcie osiągnięcia naukowego spełnia kryteria wymagane dla przewodów habilitacyjnych.

Wyniki badań o charakterze autorskim stanowią przyczynek do aktualizacji zaleceń stosowania *Lactobacillus reuteri* u dzieci z ostrą biegunką infekcyjną.

Na tej podstawie przekładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie dr n. med. Henryka Szymańskiego do dalszych etapów przewodu habilitacyjnego w celu nadania stopnia naukowego doktora habilitowanego nauk medycznych.

Prof. zw. dr hab. n. med.

Krzyszyna Wąsowska-Królikowska

