

Warszawa 10.10.2019

Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk
Klinika Pediatrii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
04-163 Warszawa, ul. Żwirki i Wigury 63a
ahorvath@wum.edu.pl

RECENZJA

monografii (rozprawy habilitacyjnej) oraz dorobku naukowego, dydaktycznego i organizacyjnego dr n. med. Henryka Szymańskiego w związku z postępowaniem o nadanie stopnia naukowego doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych.

Recenzję sporządzono na podstawie analizy załączonych dokumentów:

1. autoreferatu w języku polski i angielskim, zawierającym opis osiągnięć naukowych, zawodowych i dydaktycznych;
2. osiągnięcia naukowego w postaci monografii pt. „*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci.” wydanej przez Medycynę Praktyczną w Krakowie (ISBN 978-83-7430-582-2);
3. wykazu opublikowanych prac naukowych;
4. analizy bibliometrycznej sporządzonej przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.

Dane biograficzno-zawodowe

Dr n. med. Henryk Szymański jest absolwentem Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu (1994 r.).

W roku 2001 zdobył II stopień specjalizacji w dziedzinie pediatrii, w Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego w Warszawie.

W roku 2006, na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, po obronie z wyróżnieniem pracy doktorskiej pt. „Wpływ szczepów *Lactobacillus rhamnosus* na przebieg ostrej biegunki u niemowląt i dzieci do szóstego roku życia.”, której promotorem był Prof. dr hab. n. med. Piotr Heczko – uzyskał tytuł naukowy doktora nauk medycznych.

W roku 2014 zakończył z wzorowym wynikiem podyplomowe studia w zakresie coaching.

Od roku 2015 jest kierownikiem Oddziału Pediatrycznego Szpitala im. Świętej Jadwigi Śląskiej w Trzebnicy.

Ocena monografii (rozprawy habilitacyjnej).

Problem badawczy

Dr n. med. Henryk Szymański jako osiągnięcie naukowe w rozumieniu art. 18a ust. 5 z dn. 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. z 2017 r. poz. 1789), a także w oparciu o kryteria wymienione w art. 16 ustawy oraz w Rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego (Dz.U. nr 196, poz.1165) – wskazał opublikowaną w 2019 roku przez wydawnictwo Medycynę Praktyczną w Krakowie (ISBN 978-83-7430-582-2) monografię „*Lactobacillus reuteri* DSM 17938 w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci.”

Wybrany temat oraz wynikający z niego zakres przeprowadzonych badań jest ważny klinicznie i nowatorski z punktu widzenia pracy naukowej.

Ostra biegunka infekcyjna, pomimo wprowadzenia szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom, wciąż należy do jednej z najczęstszych przyczyn wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji, zwłaszcza wśród najmłodszych pacjentów. Pociąga to za sobą szerokie zainteresowanie skutecznym leczeniem ostrej biegunki i ograniczaniem jej powikłań. Probiotyki – z tego punktu widzenia – stanowią ciekawą propozycję.

Aktualne wytyczne pediatrycznych towarzystw europejskich (ESPGHAN/ESPID) dopuszczają w prowadzeniu dzieci z ostrą biegunką infekcyjną stosowanie szczepów o udowodnionej skuteczności. Jednocześnie zwracają uwagę na fakt, że dane w odniesieniu do wielu szczepów są niespójne i nie pozwalają na jednoznaczne wnioski. Wynika to m.in. z ograniczonej liczby badań, w których stosowane są różne szczepy probiotyczne, w różnych dawkach i zmiennym czasem suplementacji.

Także z dostępnych na polskim rynku licznych preparatów, zaledwie pojedyncze zawierają szczepy o udokumentowanym działaniu w ostrej biegunce infekcyjnej. Obecny kierunek badań w wielu jednostkach chorobowych podąża za rolą mikrobioty jelitowej i ukierunkowany jest na ocenę aktywności metabolomu i jego wpływu ma odpowiedź na zastosowane leczenie.

Lactobacillus reuteri także znalazł się w wytycznych, jednak nie był rekomendowany z uwagi na niską jakość danych opartych o nieliczne badania, o dużej heterogenności. Dlatego wybór tego szczepu wydaje się przemyślany i racjonalny.

Dr n. med. Henryk Szymański w swoim projekcie naukowym postawił kilka celów:

1. Ocena skuteczności *Lactobacillus reuteri* w leczeniu ostrej biegunki u dzieci (badanie z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo).
2. Analizę metabolomu kału u dzieci z ostrą biegunką leczonych *Lactobacillus reuteri*.
3. Analizę znaczenia kalprotektyny w ocenie wyników stosowania *Lactobacillus reuteri* u dzieci chorych na ostrą biegunkę infekcyjną.
4. Ocena 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”.

Zaplanowany cykl prac uwzględnia zarówno cele kliniczne (ocena skuteczności szczepu *Lactobacillus reuteri* w leczeniu ostrej biegunki w polskiej populacji dziecięcej), jak i próbę wyjaśnienia mechanizmów sprzyjających pozytywnej odpowiedzi na suplementację probiotykiem, ze szczególnym uwzględnieniem roli metabolomu jelitowego.

Pierwsze badanie z cyklu zaplanowanych prac to badanie z randomizacją, które zostało przeprowadzone u dzieci z ostrą biegunką poniżej 5. rż.. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Dolnośląskiej Izby Lekarskiej we Wrocławiu (09.11.2016 r.), a protokół badania był zarejestrowany w bazie ClinicalTrials.gov (NCT 02299350) i opublikowany z pierwszym autorstwem dr n. med. Henryka Szymańskiego w *JMIR Res Protoc.* 2017;6:e164.

Pacjenci rekrutowani byli w oddziale pediatrycznym Szpitala im. Świętej Jadwigi w Trzebnicy, a następnie zgodnie z protokołem przydzielani byli do grupy otrzymującej *Lactobacillus reuteri* (n=44) w dawce 2×10^8 CFU przez 5 dni lub placebo (n=47). Czas obserwacji i zbierania danych obejmował kolejne 72 godziny po zakończeniu interwencji.

Badanie w założeniach pierwotnych zaplanowane zostało, jako dwie niezależne próby – przeprowadzone w grupie dzieci szczepionych i grupie nieszczepionych. Niestety z uwagi na niską rekrutację w populacji dzieci szczepionych Autor badania zdecydował się na wspólną analizę danych i analizę w podgrupach, co wiąże się z większą ostrożnością w interpretacji uzyskanych wyników.

Pod względem metodologicznym badanie zaprojektowane zostało zgodnie z najwyższymi standardami EBM (randomizacja, utajnienie alokacji, zaślepienie, zdefiniowanie pierwotnych i wtórnych punktów końcowych, zaplanowanie odpowiednich metod statystycznych do analizy danych). Wiarygodność badania uwierzytelnia wcześniejsze zarejestrowanie protokołu wraz z jego publikacją.

W celu zmniejszenia ryzyka błędu systematycznego w trakcie trwania badania, oceny skuteczności *Lactobacillus reuteri* (pierwotne i wtórne punkty końcowe) dokonywał wykwalifikowany personel medyczny lub przeszkoleni rodzice/opiekunowie dzieci, z zastosowaniem odpowiednich, zwalidowanych do tych celów narzędzi (skale oceny).

Dr n. med. Henryk Szymański nie uzyskał istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w tej części swego osiągnięcia naukowego, co szeroko i wyczerpująco omawia w dyskusji.

Pojedyncze błędy redakcyjne w tej części monografii (np. „przeprowadzono randomizowane badanie” zamiast „przeprowadzono badanie z randomizacją” na str. 42 monografii akapit 21.11.6. czy „Szacując, że dane od 20% pacjentów nie będą dostępne z powodu braku kontraktu lub rezygnacji z badania. Obliczono, że należy włączyć do badania 72 dzieci.” – wydaje się, że jest to jedna myśl i kropka w środku tej wypowiedzi jest zbędna na str. 28 akapit 2.1.8.) nie umniejszają merytorycznej wagi całego badania.

W kolejnych częściach swojego projektu naukowego dr n. med. Henryk Szymański podejmuje próbę wyjaśnienia mechanizmów sprzyjających pozytywnej odpowiedzi suplementacji na kolonizację *Lactobacillus reuteri*. Znajdujemy tutaj 4 badania, które analizują dane kliniczne, laboratoryjne (kalprotektyna), aktywność metabolomu jelitowego oraz kolonizację *Lactobacillus reuteri*. I choć dla tej części projektu dr n. med. Henryk Szymański nie wylicza celowanej wielkości grupy – zaplanowane jako „post-hoc analysis” – wydaje się, że zastosowane metody i techniki są prawidłowe, a sama koncepcja niezwykle nowatorska. Do tej pory nie podejmowano bowiem, tak głębokich prób analizy metabolomu jelitowego u dzieci z ostrą biegunką infekcyjną. Jednak bardziej szczegółowy opis doboru pacjentów do tej części projektu ułatwiłby zrozumienie dlaczego, tylko u części z włączonych w pierwotnym badaniu pobrano stolec do dalszej analizy.

Analizę metabolomu jelitowego oceniano w próbkach stolca, pobranych od 50. badanych w 1. i 8. dniu obserwacji, wykorzystując metodę HNMR (protonowy jądrowy rezonans magnetyczny). W akapicie 2.2.3 na stronie 44 – zapis „... w 1. i 8. dniu interwencji pobierano próbkę stolca” należy zastąpić „... w 1. i 8. dniu obserwacji”, bowiem obecny zapis może sugerować, że stolec pobierano po podaniu pierwszej dawki *Lactobacillus reuteri* – co nie miało miejsca. W przeprowadzonej analizie zidentyfikowano 25 metabolitów, w tym dwa uznane za dotychczas nieznanne. Brak różnic w profilu metabolomu w całej badanej grupie dobrze koreluje z wynikami badania klinicznego. Różnice zaobserwowano natomiast w podgrupach – w której wystąpiła kolonizacja oraz która odpowiedziała pozytywnie na suplementację – czyli w kolejnych częściach projektu.

Poziom kalprotektyny – biomarkera stosowanego w diagnostyce chorób przewodu pokarmowego – zbadano w próbkach stolca pobranych od 43 pacjentów, w 1. i 8. dobie obserwacji, z wykorzystaniem testu kalprotektyna – ELISA firmy Euroimmun. Jest to pierwsza próba wykorzystująca ten marker, u dzieci z ostrą biegunką, w celu oceny skuteczności *Lactobacillus reuteri*. Interpretację wyników ograniczać może jedynie liczebność grupy, która jest znacznie mniejsza w porównaniu do pierwotnej liczebności w badaniu z randomizacją. Analiza wyników w ocenie skuteczności stosowania *Lactobacillus reuteri* u dzieci <5. rż. z ostrą biegunką infekcyjną, wykazała wpływ na skrócenie czasu hospitalizacji, a także obniżenie stężenia kalprotektyny u pacjentów z potwierdzoną kolonizacją.

Kolonizację przewodu pokarmowego *Lactobacillus reuteri* oceniano u dzieci włączonych do badania RCT, w 1. i 8. dobie, identyfikując szczepy metodą MALDI-TOF MS. Celem oceny czynników potencjalnie wpływających na wystąpienie kolonizacji *Lactobacillus reuteri*,

porównano grupę z kolonizacją z grupą bez kolonizacji pod względem czynników klinicznych (czas trwania biegunki przed włączeniem suplementacji, występowania wymiotów, etiologii biegunki, nasilenia biegunki w momencie włączenia do badania) oraz aktywności metabolomu jelitowego w momencie włączania do badania. Analizą objęto 44 pacjentów biorących udział w pierwotnym badaniu klinicznym, z grupy suplementowanej *Lactobacillus reuteri* i u blisko 32% z nich stwierdzono kolonizację po zakończonej interwencji.

Ten rozdział monografii stanowi najbardziej nowatorską część przedstawionego projektu badawczego, bowiem profil metabolomu kału, określany jako „metaboliczny odcisk palca” nie był jak dotąd oceniany w badaniu klinicznym u dzieci z ostrą biegunką. Wyniki dr n. med. Henryka Szymańskiego potwierdzają brak wpływu czynników klinicznych na kolonizację *Lactobacillus reuteri*, zaś różnice stwierdzane w aktywności metabolomu jelitowego wpisują się w dyskusję nad „niszą metaboliczną” i jej wpływu na kolonizację. Z tego punktu widzenia jest to dobry punkt wyjścia do dalszych badań w tym kierunku. Jak na razie brak podstaw, aby roli kolonizacji przypisać wpływ na działanie probiotyku.

Ocena aktywności naukowej

Dorobek naukowy dr n. med. Henryka Szymańskiego obejmuje 22 prace pełnotekstowe, w tym 15 prac oryginalnych (13 w czasopismach anglojęzycznych o zasięgu międzynarodowym, 2 w języku polskim), 6 prac poglądowych i 1 monografię. Łączny IF prac pełnotekstowych wyniósł 30,452, punktacja MNiSW 323, z liczbą cytowań 172 ; h-index 6. Dorobek ten został potwierdzony analizą bibliometryczną biblioteki Głównej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu z dn. 20.02.2018.

W swoim dorobku naukowym ma również prace w postaci streszczeń lub doniesień ze zjazdów krajowych (2) i międzynarodowych (7).

Przedstawiony dorobek naukowy jest niezwykle spójny i świadczy o dużej dojrzałości warsztatu metodologicznego prac dotyczących zwłaszcza ostrej biegunki infekcyjnej i probiotyków, co zapewne dr n. med. Henryk Szymański osiągnął wybierając do współpracy Prof. Hannę Szajewską, Prof. Piotra Heczko oraz Prof. Leszka Szenborna.

W roku 2013 otrzymał naukową nagrodę zespołową za cykl prac dotyczących ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci, przyznaną przez Rektora Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Podsumowując tę część recenzji wyrażam opinię, że dorobek naukowy dr n. med. Henryka Szymańskiego obejmuje ważne – z punktu widzenia teoretycznego i praktycznego – zagadnienia związane z ostrą biegunką u dzieci.

Ocena działalności organizacyjnej i dydaktycznej

Dr Henryk Szymański był/jest członkiem następujących towarzystw naukowych:

- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (1996-2001)
- Polskiego Towarzystwa Prebiotycznego i Probiotycznego (2006-2011; członek założyciel)
- Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (od 2002; od 2015 pozostaje członkiem komisji rewizyjnej) – brał udział w pracach Komitetu Organizacyjnego Zjazdu PTP i Wakcynologii.

Działając poza ośrodkiem akademickim sprawuje od lat opiekę nad studentami Wydziału Lekarskiego, Uniwersytetu Medycznego Warszawskiego i Wrocławskiego, zarówno w zakresie odbywania cząstkowych staży specjalizacyjnych, jak i wakacyjnych praktyk organizowanych dla studenckiego koła naukowego.

Pod jego opieką specjalizację z zakresu pediatrii zdobyło 3 rezydentów, a kolejnych 3 jest w trakcie odbywania specjalizacji. Dr n. med. Henryk Szymański sprawuje także opiekę nad rezydentami innych specjalizacji (3 onkologii i hematologii dziecięcej; 2 neurologii dziecięcej; 1 endokrynologii dziecięcej) w ramach stażów cząstkowych z zakresu pediatrii ogólnej.

W zakresie popularyzacji nauki dr n. med. Henryk Szymański prowadził zajęcia - *Biomedyczne podstawy rozwoju* – dla studentów pedagogiki studiów podyplomowych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W latach 2003, 2010-2015 prowadził liczne prelekcje w szkołach na temat szkodliwości uzależnień od alkoholu i tytoniu.

Wniosek końcowy

W podsumowaniu stwierdzam, że dr n. med. Henryk Szymański w mojej ocenie spełnia ustawowe wymogi stawiane kandydatom do stopnia naukowego doktora habilitowanego o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Dr Henryk Szymański przedstawił osiągnięcia naukowe (monografię) uzyskane po otrzymaniu stopnia doktora, stanowiące wkład w rozwój nauk medycznych oraz wykazuje się istotną aktywnością naukową.

Biorąc pod uwagę pozytywną ocenę osiągnięcia naukowego oraz pozostałego dorobku naukowego (walory merytoryczne i formalne), a także doświadczenie dydaktyczne mam przyjemność i zaszczyt przedstawienia wniosku Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie dr n. med. Henryka Szymańskiego do dalszych etapów postępowania habilitacyjnego.

Dr hab. n. med. Andrea Horvath-Stolarczyk

