

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek . Kaja Krawczyk

„Porównanie dwóch schematów leczenia zakażeń wywołanych przez *Helicobacter pylori* u dzieci; badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby”.

Gram (-) bakterię *Helicobacter pylori*, zasiedlającą powierzchnię nabłonka żołądka, wyizolowali po raz pierwszy w 1983 r. Warren i Marshall¹. Wywołuje ona przewlekłe zapalenie pokrytej nim błony śluzowej. Do zakażenia dochodzi zwykle w pierwszych kilku latach życia i nieleczone utrzymuje się przewlekłe bez tendencji do autoeradykacji. Odsetek zakażonych osób w populacji ogólnej zwiększa się z wiekiem, występują również znaczące różnice rozpowszechnienia zakażenia w poszczególnych regionach świata. W Europie Zachodniej, Ameryce Północnej i Australii zakażone jest 20-40% populacji, a w Ameryce Południowej, Afryce i na niektórych obszarach Azji odsetek ten dochodzi do 100%. Według danych z 2004 r. w Polsce zakażenie dotyczyło 84% osób dorosłych i 32% dzieci do 18. roku życia, co stawia nas w czołówce krajów europejskich o dużym rozpowszechnieniu zakażenia. Najnowsze badania sugerują jednak ,że zarówno u osób dorosłych w Polsce jak i u dzieci liczba zakażonych osób jest mniejsza w stosunku do danych z 2004 roku, o 30 % u osób dorosłych oraz o 16% u dzieci. Zakażenie *H. pylori* przyczynia się do rozwoju trzech poważnych chorób górnego odcinka przewodu pokarmowego: wrzodów dwunastnicy i żołądka (u 1-10% zakażonych osób), raka żołądka (u 0,1-3%) oraz chłoniaka wywodzącego się z tkanki limfatycznej śluzówki żołądka (MALT– mucosa-associated lymphoid-tissue; u <0,01%). Ryzyko rozwoju tych chorób u zakażonych osób bardzo różni się w poszczególnych populacjach. Z zakażeniem *H. pylori* mogą być związane także choroby spoza przewodu pokarmowego, których przykładem jest niedokrwistość z niedoboru żelaza. Poważne skutki zakażenia *H. pylori* powodują, że w wielu krajach opracowuje się wytyczne dotyczące leczenia tej infekcji. W ostatnich latach dodatkowym czynnikiem narzucającym potrzebę wprowadzenia skuteczniejszych metod leczenia jest zmniejszanie się odsetka eradykacji uzyskiwanego za pomocą dotychczasowych strategii. Tym większa jest wartość badań podjętych przez lek med. Kają Krawczyk

zakończonych pracą pod tytułem „Porównanie dwóch schematów leczenia zakażeń wywołanych przez *Helicobacter pylori* u dzieci; badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby”, stanowiącą ważny element w wyjaśnieniu etiologii, diagnostyki i leczenia zakażeń *Helicobacter pylori* u dzieci i młodzieży.

Redakcja przedłożonej pracy, poprawność metodyczna, wartość merytoryczna przedstawionych wyników, ocena wniosków pracy.

Praca (50 stronnicowa) napisana jest w układzie typowym dla rozpraw doktorskich: składa się z obszernego *Wstępu* zawierającego z 7 podrozdziałów oraz *Części badawczej*, w której autor przedstawiła *Cele pracy*, *Material i metody*, *Wyniki badań* oraz *Dyskusję* zakończoną trzema *Wnioskami*, 106 pozycjami aktualnego i starannie dobranego *Piśmiennictwa* oraz zwięzłym i rzetelnym *Streszczeniem*, dopelnionych właściwymi spisami rycin i tabel.

Następujące po sobie podrozdziały *Wstępu* wprowadzają czytelnika w aktualny przegląd zagadnień związanych z tematyką pracy takich jak: właściwości *Helicobacter pylori*, epidemiologia *Helicobacter pylori*, patogeneza zakażenia *Helicobacter pylori*, rozpoznawanie zakażenia oraz leczenie.

Rozpoczynając *Część badawczą* Autorka przedstawiła zasadnicze cele swojej pracy jakimi były:

1. Ocena i porównania skuteczności zmodyfikowanej terapii sekwencyjnej i przedłużonej terapii jednoczesnej w leczeniu zakażenia *H.pylori* u dzieci
2. W przypadku uzyskania wysokiej skuteczności eradykacji wprowadzenie nowego schematu leczenia u dzieci

Wyznaczone cele Autor realizowała dzięki przemyślanej i doskonale opracowanej metodyce badania oraz przeprowadzonej analizie statystycznej przedstawionych w rozdziale *Material i metody*.

Zgodę na przeprowadzenie badania wydała Komisja Bioetyczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (Uchwała KB-141/2012).

Do badania zakwalifikowano 68 pacjentów, 32 pacjentów było płci męskiej, 36 żeńskiej w wieku 3-18 lat z bólami brzucha, które były wskazaniem do wykonania gastroskopii oraz których rodzice wyrazili zgodę na badanie. Kryteriami wykluczającymi było stosowanie w ostatnich 4 tygodniach antybiotykoterapii i/lub IPP oraz próba eradykacji w przeszłości. Pacjentów przydzielono losowo do grupy A (zmodyfikowana terapia sekwencyjna) amoksycylina 50mg/kg/d w 2 dawkach (maks 2g/dobę) i omeprazol 2mg/kg/d w 2 dawkach (maks.80mg/dobę) przez 5 dni, a następnie klarytromycyna 20mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1g/dobę), tynidazol 20mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1g/dobę), omeprazol 2mg/kg/dobę w 2 dawkach 9 maksymalnie 80mg/dobę) przez kolejne 5 dni plus *Lactobacillus rhamnosus GG* 6 mld 2x dziennie przez 10 dni. Grupę B stanowili pacjenci, u których stosowano przedłużoną terapię jednoczesną według schematu: amoksycylina

50mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 2g/dobę), klarytromycyna 20mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1g/dobę), tynidazol 20mg/kg/dobę w 2 dawkach (maksymalnie 1g/dobę),omeprazol 1 mg/kg/dobę (maksymalnie 40mg/dobę) przez 10 dni plus *Lactobacillus rhamnosus GG* 6 mld 2x dziennie przez 10 dni.

Wyniki Autorka czytelnie przedstawiła na 7 rycinach i w 5 tabelach. W grupie A i B badanie ukończyło po 32 pacjentów. Odsetek niewyleczonych pacjentów w grupie A wyniósł 3/32 zaś w grupie B 2/32. Skuteczność leczenia w ocenie per-protocol wyniosła w grupie A 90,6%, a w grupie B 93,7% i odpowiednio 85,2% vs 88,2% w ocenie intention-to-treat. Nie wykazano różnicy statystycznej w skuteczności badanych schematów.

Uznanie recenzenta wzbudził rozdział *Dyskusja*, w którym Doktorant bez powtórzeń, analizuje wyniki swoich badań. Uzyskane przez siebie wyniki badań dyskutuje, zestawiając je w kontrpropozycjach do osiągnięć najważniejszych badaczy z omawianego tematu. Podkreślić należy swobodę i łatwość zestawiania kluczowych problemów, wynikających z oceny uzyskanych w rozprawie wyników z opiniami innych autorów, co świadczy o dużej wiedzy Autora. Uznanie recenzenta wzbudził również podział dyskusji na części omawiające zalety swojego badania, jego ograniczenia oraz perspektywy dalszych badań.

Po przeprowadzonej dyskusji Doktorant przedstawił wnioski, które były odpowiedzią na postawione przez siebie cele pracy. Wątpliwości recenzenta budzi wniosek trzeci, który jest w formie trybu przypuszczającego - „Można przypuszczać, że zastosowanie LGG i zwiększonej dawki IPP podnosi skuteczność zmodyfikowanej terapii sekwencyjnej, a samego LGG skuteczność przedłużonej terapii jednoczasowej„ - Autorka powinna w mojej ocenie opierać się jednoznacznie na wynikach swojego badania postawić wniosek w formie trybu orzekającego. Recenzent też znalazł niewielkie błędy interpunkcyjne w pracy, błąd w tabeli 1 w podgrupie dodatni UBT w grupie A, interesujące również byłoby przeprowadzenie analizy statystycznej i porównanie częstości skutków ubocznych terapii, przedstawionych w tabeli 5.

Rozdział *Piśmiennictwo* zawiera 106 dobrze dobranych i aktualnych pozycji, głównie obcojęzycznych i nie budzi zastrzeżeń.

Wniosek końcowy

Mimo przedstawionych wyżej uwag recenzowana rozprawa doktorska Pani Kai Krawczyk „Porównanie dwóch schematów leczenia zakażeń wywołanych przez *Helicobacter pylori* u dzieci; badanie z randomizacją metodą podwójnie ślepej próby”, jest oryginalnym i rzetelnym wkładem w rozwój wiedzy na ten temat. Odpowiada w pełni warunkom stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych, dlatego wnioskuję o dopuszczenie Pani Kai Krawczyk do dalszych etapów obrony pracy doktorskiej, według stosownych wymagań i przepisów prawa.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U.2016 poz.882 z późn.zm.).

Uniwersytet Rzeszowski
Dziekan Wydziału Medycznego

prof. dr hab. n. med. Artur Mazur

