

Dr hab. n. med. Piotr Buda

Warszawa, 18.08.2025 r.

Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych

Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20

04-730 Warszawa

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Wzorek-Łyczko pt. „Skuteczność pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci - badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby”**

Ostra biegunka infekcyjna stanowi istotny globalny problem zdrowotny, będąc jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci na całym świecie. Standardowe leczenie, które skutecznie redukuje śmiertelność, opiera się na doustnym lub dożylnym nawadnianiu. Poszukuje się innych, dodatkowych metod terapeutycznych, które mogłyby skrócić czas trwania i złagodzić objawy ostrej biegunki u dzieci. Prowadzone są intensywne badania nad stosowaniem m.in. probiotyków, diosmektytu, racekadotrylu i innych preparatów, jednak zalecenia dotyczące ich stosowania są często niespójne lub oparte na dowodach słabej jakości.

Pleuran,  $\beta$ -(1,3/1,6)-D-glukan, polisacharyd izolowany z bocznika ostrygowatego (*Pleurotus ostreatus*), budzi szczególne zainteresowanie ze względu na swoje potencjalne właściwości immunomodulujące oraz na potwierdzony, korzystny profil bezpieczeństwa. Mimo obiecujących wyników w leczeniu infekcji dróg oddechowych, jego skuteczność w terapii ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci pozostawała dotychczas niezbadana. Analiza tego zagadnienia w mojej opinii jest bardzo interesująca i zasadna.

Przedmiotem recenzowanej rozprawy doktorskiej lek. Katarzyny Wzorek-Łyczko, przygotowanej pod kierunkiem promotora prof. dr. hab. n. med. Ernesta Kuchara oraz promotora pomocniczego dr n. med. Anny Piwowarczyk, jest kompleksowa ocena skuteczności pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. Praca została przedłożona w formie cyklu trzech oryginalnych, recenzowanych publikacji naukowych, które wzajemnie się uzupełniają i tworzą spójną całość tematyczną:

1. Wzorek-Łyczko K, Woźniak W, Piwowarczyk A, Kuchar E. The anti-infective effect of  $\beta$ -glucans in children. *Int J Vitam Nutr Res.* 2024 Jun;94(3-4):296-307. (Punktacja MNiSW: 100 pkt, Impact Factor: 2)
2. Wzorek-Łyczko K, Piwowarczyk A, Kuchar E. Protocol of the study: the effectiveness of pleuran in the treatment of acute gastroenteritis in children- a randomised, placebo-controlled, double-blind trial (EPTAGE). *BMJ Open.* 2021 Mar 11;11(3):e042370. (Punktacja MNiSW: 100 pkt, Impact Factor: 3,006)
3. Wzorek-Łyczko K, Piwowarczyk A, Woźniak W, Kuchar E, Szymański H. A randomised trial of pleuran in paediatric acute gastroenteritis. *Scientific Reports* 2025 May 15;15(1):16912. (Punktacja MniSW: 140 pkt, Impact Factor: 3,8)

Łączny wskaźnik Impact Factor cyklu publikacji wynosi 8,8, a łączna punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego – 340. Lekarz Katarzyna Wzorek-Łyczko jest pierwszym autorem wszystkich prac.

Autorka rozprawy doktorskiej postawiła sobie za główny cel ocenę potencjału terapeutycznego pleuranu w leczeniu chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego u dzieci. Opierając się na założeniu, że pleuran wykazuje korzystne właściwości immunomodulujące, m.in. dotyczące odporności śluzówkowej jelit, przyjęta hipoteza badawcza zakładała, że pleuran jest skuteczniejszy niż placebo w redukcji czasu trwania i nasilenia objawów biegunki u dzieci. Przewidywano, iż interwencja ta może przyczynić się do skrócenia czasu trwania objawów oraz złagodzenia ich nasilenia, stanowiąc tym samym istotne uzupełnienie dla obecnie stosowanych metod leczenia ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych.

Publikacja pt. „*The anti-infective effect of  $\beta$ -glucans in children*” to przegląd literatury, mający na celu podsumowanie aktualnej wiedzy na temat właściwości  $\beta$ -glukanów w populacji pediatrycznej. Autorzy przeszukali bazy danych PubMed, Embase i Cochrane, identyfikując łącznie 6232 publikacje, z których dwanaście spełniło kryteria włączenia do analizy. Publikacja ta jest kluczowym punktem wyjścia dla dalszych badań Doktorantki, ponieważ wskazuje istotną lukę w literaturze dotyczącą skuteczności  $\beta$ -glukanów w leczeniu ostrych zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci. Przegląd wskazał, że choć  $\beta$ -glukany wykazują szerokie właściwości immunomodulujące i są dobrze tolerowane (wykazano m.in. ich skuteczność w redukcji częstości

infekcji dróg oddechowych lub łagodzeniu ich objawów, a także dobry profil bezpieczeństwa), to ich rola w ostrej biegunce u dzieci nie została dotąd zbadana. Wyniki przeglądu posłużyły również Doktorantce do określenia odpowiedniej dawki pleuranu w badaniu klinicznym. Artykuł ten stanowi rzetelne uzasadnienie dla podjęcia dalszych badań.

Publikacja pt. „*Protocol of the study: the effectiveness of pleuran in the treatment of acute gastroenteritis in children — a randomised, placebo-controlled, double-blind trial (EPTAGE)*” szczegółowo opisuje protokół randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego (RCT), którego celem jest ocena skuteczności pleuranu w zmniejszaniu czasu trwania i nasilenia objawów ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. Badanie zostało zarejestrowane w bazie ClinicalTrials.gov. Protokół szczegółowo określa kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania. Podstawowymi i drugorzędnymi punktami końcowymi tego badania były wyłącznie parametry kliniczne, takie jak: czas trwania biegunki, czas hospitalizacji, konieczność nawadniania dożylnego oraz nasilenie objawów. Chciałbym podkreślić adaptacyjność w prowadzeniu badania – w trakcie jego realizacji trzykrotnie modyfikowano protokół (m.in. rozszerzono kryterium wieku uczestników z 2-6 do 2-10 lat i dodano dwa nowe ośrodki rekrutacyjne) z powodu niezadowalającego tempa rekrutacji i pandemii COVID-19, co było każdorazowo zatwierdzane przez Komisję Bioetyczną WUM.

Publikacja pt. „*A randomised trial of pleuran in paediatric acute gastroenteritis*” przedstawia wyniki badania klinicznego, którego protokół opisano w poprzedniej publikacji. W badaniu wzięło udział 27 dzieci (13 w grupie eksperymentalnej, 14 w grupie kontrolnej). Głównym założeniem było potwierdzenie hipotezy o skuteczności pleuranu w skracaniu czasu trwania i łagodzeniu objawów nieżytu żołądkowo-jelitowego. Analiza wyników nie wykazała istotnych statystycznie różnic między grupą eksperymentalną a kontrolną w zakresie pierwotnego punktu końcowego (czas trwania biegunki) ani żadnego z wtórnych punktów końcowych (czas hospitalizacji, potrzeba nawodnienia dożylnego, nasilenie objawów). Badanie potwierdziło dobry profil bezpieczeństwa pleuranu, z odnotowaniem tylko jednego łagodnego działania niepożądanego (wysypki) w grupie eksperymentalnej, którego związek z lekiem oceniono jako możliwy.

Autorzy sugerują dalsze badania nad kombinacją pleuranu z wybranymi szczepami probiotyków (*Lactocaseibacillus rhamnosus* GG lub *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938), co otwiera nowe perspektywy terapeutyczne i jest innowacyjnym podejściem.

Recenzowana rozprawa doktorska stanowi oryginalny i wartościowy projekt naukowy. Należy podkreślić, że jest to pierwsze i dotychczas jedyne randomizowane badanie kliniczne, w którym oceniano pleuran w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. W analizowanym cyklu publikacji lek. Katarzyna Wzorek-Łyczko wykazała się znakomitymi umiejętnościami w zakresie: samodzielnego prowadzenia badań naukowych, od koncepcji po publikację wyników, rygorystycznego planowania i realizacji badania klinicznego, z zastosowaniem najbardziej wymagających standardów metodologicznych (badanie RCT, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, zgodność z CONSORT, SPIRIT), formułowania precyzyjnych celów i hipotez badawczych, adaptacji protokołu badawczego w obliczu nieprzewidzianych okoliczności (np. pandemia), z zachowaniem wysokiego poziomu etycznego i naukowego. Należy również podkreślić umiejętność rzetelnego interpretowania uzyskanych wyników oraz formułowania wniosków negatywnych, z jednoczesnym wskazywaniem konkretnych kierunków dalszych badań, co świadczy o wkładzie w rozwój nauki.

Mimo niewątpliwych zalet i wysokiej jakości przedstawionego cyklu publikacji, istnieją pewne ograniczenia pracy, które zwróciły moją uwagę, jak również zostały podkreślone przez Autorkę w oryginalnych manuskryptach. Wskazuje to na dojrzałość naukową i krytyczne podejście Doktorantki do własnych wyników. Głównym ograniczeniem pracy jest mała liczba włączonych pacjentów (27 zamiast planowanych 120), co znacząco zmniejszyło moc statystyczną badania i utrudniło wykazanie ewentualnych, subtelnych różnic. Również tempo rekrutacji było niezadowalające z powodu częstego spełniania kryteriów wykluczenia (np. objawy trwające > 72 godziny, wcześniejsze stosowanie probiotyków przez rodziców) oraz wpływu pandemii COVID-19. Ponadto monitorowanie przebiegu choroby po wypisie ze szpitala opierało się na telefonicznych rozmowach z opiekunami, bez osobistego badania pacjenta czy kontroli ilości zużytego preparatu. Z drugiej strony podjęto taką decyzję, mając na uwadze niskie *compliance* w przypadku konieczności osobistych wizyt kontrolnych.

Oceniając rozprawę pod kątem formalnym i językowym, uważam, że została ona napisana poprawnym, profesjonalnym językiem naukowym. Tekst jest klarowny, spójny i zgodny ze

standardami publikacji naukowych.

Jedyna uwaga dotyczy części pracy „Cel i uzasadnienie struktury pracy doktorskiej”. Autorka pisze „immunomodulujące działanie  $\beta$ -glukanów - naturalnych polisacharydów pochodzących z grzybów o potwierdzonej aktywności biologicznej w ostrych zakażeniach przewodu pokarmowego u dzieci”. Zdanie to odnosi się być może do pracy Tsukada C i wsp. opublikowanej w 2003 roku w *Cell Immunol* (w której to wykazano wzrost liczby limfocytów nabłonkowych w układzie pokarmowym i stymulację produkcji interferonu- $\gamma$  u myszy po 1-tygodniowym kursie doustnego podawania  $\beta$ -glukanu), ale nie dotyczy ostrego zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci, jedynie potencjalnego mechanizmu działania. Jeżeli Autorka ma na myśli inne prace, należałoby je wskazać i omówić. Również w omawianym projekcie naukowym Doktorantka skupiła się wyłącznie na efekcie klinicznym, nie analizując parametrów laboratoryjnych wskazujących na odpowiedź immunologiczną, co mogłoby pogłębić zrozumienie mechanizmów działania pleuranu w kontekście nieżyty żołądkowo-jelitowego.

Podsumowując, niniejsza rozprawa doktorska lek. Katarzyny Wzorek-Łyczko, przedstawiona w formie cyklu trzech publikacji, stanowi ważne i oryginalne dzieło naukowe w dziedzinie pediatrii. Mimo że główne badanie kliniczne nie potwierdziło skuteczności pleuranu w skracaniu czasu trwania i łagodzeniu objawów ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci, praca ta wnosi istotny wkład w wiedzę na temat tego preparatu. Należy podkreślić, że rzetelne przedstawienie wyników, nawet negatywnych oraz wskazanie ograniczeń badania jest cennym wkładem w rozwój nauki. Przede wszystkim, badanie to jest pionierskie w swojej dziedzinie i stanowi fundamentalny punkt wyjścia dla dalszych badań, np. w kontekście ewentualnego leczenia skojarzonego z probiotykami. Ponadto, rozprawa jednoznacznie potwierdza wysoki profil bezpieczeństwa pleuranu w populacji dziecięcej, co jest kluczową informacją dla przyszłych badań.

Gratuluję lek. Katarzynie Wzorek-Łyczko sumiennego opracowania niniejszej pracy doktorskiej.

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska pt. „Skuteczność pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci - badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby” odpowiada merytorycznym i formalnym wymogom stawianym rozprawom doktorskim (określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1668 zm.).

W oparciu o przedstawioną wyżej opinię, mam zaszczyt zwrócić się do Rady Dyscypliny Nauk

Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Katarzyny Wzorek-Łyczko do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Z poważaniem,

Piotr Buda