

Gdańsk, 10.09.2025r.

Prof. hab. med. Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz
Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk

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

Promotor: prof. dr hab. n. med. Ernest Kuchar

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Piwowarczyk

Ostre zakażenia przewodu pokarmowego są jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań u dzieci. W dominującej większości przypadków przyczyną zachorowania są zakażenia wirusowe. Ocenia się, że zapadalność na ostre zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci poniżej 3 roku życia wynosi od 0,5-2 epizodów rocznie. Im młodsze dziecko tym wyższe ryzyko hospitalizacji. Kluczowym postępowaniem w ostrych biegunkach jest objawowe, ma na celu przede wszystkim prawidłowe nawodnienie pacjenta w zależności od sytuacji klinicznej doustne lub dożyłne. Stosowanie probiotyków jest obecnie przedmiotem dyskusji towarzystwa naukowych, a zalecenia co do ich stosowania nie są spójne. Można w leczeniu wspomagającym rozważyć zastosowanie racekadotrylu i diosmektytu.

Stąd też podjęcie przez Doktorantkę próby odpowiedzi na pytanie o skuteczność zastosowania pleuranu – nierozpuszczalnego polisacharydu otrzymywanego z boczniaka ostrygowatego, wykazującego działanie immunomodulujące – w leczeniu ostrych zakażeń przewodu pokarmowego jest bardzo interesujące z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej. Na podkreślenie zasługuje nowatorski charakter niniejszego projektu badawczego, do tej pory



wykazano skuteczność pleuranu w leczeniu oraz zapobieganiu nawrotom infekcji górnych dróg oddechowych, zakażeniu wirusem opryszczki czy atopowym zapaleniu skóry. Biorąc pod uwagę dobrą tolerancję oraz brak działań ubocznych pleuranu, podjęcie próby zastosowania w infekcjach przewodu pokarmowego ma istotną wartość poznawczą i z pewnością poszerza zakres wiedzy na temat postępowania terapeutycznego.

Ocena formalna pracy

Przedstawiona mi do recenzji praca, obejmuje krótki wstęp z opisem przedmiotu badań i założeń rozprawy oraz cykl spójnych tematycznie 3 publikacji oryginalnych z lat 2021-2025. Sumaryczna punktacja cyklu publikacji wynosi IF=8,8, punktacja MNiSW= 340. We wszystkich publikacjach doktorantka jest pierwszym autorem. Załączone zostały oświadczenia współautorów dotyczące wkładu pracy oraz zgody na wykorzystanie ww. publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora nauk medycznych. Zgodnie z opisami wkładu poszczególnych autorów zawartymi w części publikacji Doktorantka była zaangażowana we wszystkie etapy pracy badawczej i miała kluczową rolę w przygotowaniu publikacji, w tym sformułowanie problemu badawczego, przeprowadzenie rekrutacji uczestników badania, prowadzenie dokumentacji, zgromadzenie danych, synteza i interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu oraz prowadzenie korespondencji z recenzentami.

Badania prowadzone były w ramach grantu badawczego Fundacji Nutricia nr RG3-2018.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym nr 45/2018 z dnia 18 kwietnia 2018 roku.

Projekt badawczy został zarejestrowany w bazie Clinical Trials (NCT 03988257 z dnia 17.06.2019).

Ocena merytoryczna

Głównym celem cyklu przedstawionych mi do recenzji publikacji była ocena potencjału terapeutycznego w leczeniu chorób infekcyjnych przewodu pokarmowego u dzieci. Badania oparto o hipotezę, że pleuran wykazuje działanie immunomodulacyjne, które może być wykorzystane jako leczenie wspomagające prowadzące do skrócenia czasu trwania biegunki oraz złagodzenia objawów klinicznych.

Pierwsza w cyklu praca pt.: „The anti-infective effect of β -glucans in children” opublikowana została w języku angielskim w czasopiśmie Int J Vitam Nutr Res w 2024 roku

(punktacja MNiSW 100, IF 2). Praca ma charakter przeglądu piśmiennictwa dotyczącego aktualnego stanu wiedzy na temat mechanizmów biologicznej aktywności β -glukanów, które wykazują własności przeciwnowotworowe, immunomodulacyjne, obniżające stężenie cholesterolu i glukozy a także przeciwinfekcyjne. Przegląd piśmiennictwa przeprowadzony został zgodnie z metodologią PRISMA, a jego celem była odpowiedź na pytanie czy β -glukany wykazują skuteczność w leczeniu i zapobieganiu zakażeniom u dzieci. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano ostatecznie 12 publikacji, w których wykazano skuteczność β -glukanów w zmniejszeniu częstości występowania zakażeń górnych dróg oddechowych oraz łagodzeniu objawów w zakażeniach układu moczowego u dzieci. Wykazano również dobrą tolerancję substancji. Praca jest przygotowana w bardzo staranny i poprawny metodologicznie sposób, i stanowi bardzo dobre podłoże teoretyczne do badań interwencyjnych. Doktorantka wykazała się świetną znajomością tematu, w bardzo kompetentny sposób poprowadzona została dyskusja, wskazując zarówno ograniczenia omawianych badań jak i wskazując kierunki dalszych badań.

W drugiej pracy 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)” opublikowanej w BMJ Open w 2021 roku (doi: 10.1136/bmjopen-2020-042370, punktacja MNiSW 100, IF 3,006) przedstawiono pełny protokół projektu badawczego, poprzedzony wstępem, w którym omówiona teoretyczne przesłanki do sformułowanego celu badawczego jakim była ocena skuteczności pleuranu w skróceniu czasu trwania oraz zmniejszeniu nasilenia objawów ostrej biegunki u dzieci. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie z randomizacją, skontrolowane placebo metodą podwójnie ślepej próby. Opisane zostały kryteria włączenia (wiek pomiędzy 2 a 10 rż, objawy ostrej biegunki trwające od 24-72 godz.) oraz wyłączenia. Interwencja została zdefiniowana jako podaż doustną Imunoglukanu PH4 w postaci doustnej zawiesiny w dawce 2 mg/kg mc, w grupie porównawczej jako komparator zastosowano witaminę C w postaci zawiesiny w dawce 2 mg/kg mc. Miara oceny skuteczności interwencji została określona jako czas od wystąpienia objawów do normalizacji konsystencji i liczby stolców, a ponadto liczbę dni nawadniania dożylnego, długość hospitalizacji, odsetek dzieci z średnio-ciężkim i ciężkim przebiegiem schorzenia oraz czas uzyskania poprawy stanu ogólnego dziecka w ocenie rodzica/opiekuna. Opisana została również metoda oceny wielkości grupy badanej, miejsce i sposób rekrutacji, metody randomizacji oraz zaślepienia interwencji.

Opublikowanie protokołu badania stanowi bardzo dobra podstawę do rzetelnego przygotowania i zweryfikowania projektu badawczego, bowiem artykuł przechodzi przez

rygorystyczny proces niezależnych recenzji i akceptacji do druku w czasopiśmie, tak jak miało to miejsce w powyższym przypadku.

W ostatniej pracy z przedstawionego mi do recenzji cyklu pt.: „A randomised trial of pleuran in paediatric acute gastroenteritis”, która została opublikowana w 2025 roku w czasopiśmie Scientific Reports (doi: 10.1038/s41598-025-94893-3, punktacja MNiSW 140, IF 3,8) Doktorantka wraz z zespołem opisała wyniki badania interwencyjnego przeprowadzonego zgodnie z opublikowanym wcześniej protokołem. Do badania zakwalifikowano 27 dzieci (13 do grupy badanej, 14 do grupy porównawczej), z czego w ostatecznej analizie uwzględniono 26 dzieci – tylko jeden pacjent został wyłączony ze względu na brak kontaktu z opiekunem. Na podstawie przeprowadzonej interwencji stwierdzono, że pleuran nie wykazuje skuteczności zarówno w zakresie skrócenia czasu trwania ostrej biegunki jak i złagodzenia objawów u dzieci. Warty podkreślenia jest fakt, że jest to jak do tej pierwszej badania z randomizacją, oceniające skuteczność pleuranu w ostrym zakażeniu przewodu pokarmowego. W dyskusji Doktorantka bardzo trafnie opisała mocne strony pracy (metodologia badania z randomizacją podwójnie ślepej próby kontrolowanej placebo, przeprowadzonego zgodnie z rekomendacjami SPIRIT (Standard Protocol Items: The Recommendations for Interventional trials), a także ograniczenia (mała liczebność grupy badanej – udało się zrekrutować do badania jedynie 23% wyjściowo zaplanowanej populacji, jednak należy wziąć pod uwagę, że wynikało to częściowo z pandemii SARS-CoV-2 i wprowadzonych zasad ograniczenia kontaktu społecznego, co prowadziło do zmniejszenia częstości zachorowań na zakażenia przewodu pokarmowego z jednej strony, a także ograniczenia liczby hospitalizacji dzieci z drugiej strony). Autorzy pracy wskazali również ciekawe kierunki dalszych badań, proponując poszerzenie w przyszłości analizy o ocenę parametrów układu immunologicznego. Ponadto, postawiona została przez Doktorantkę wraz z zespołem ciekawa hipoteza warta zweryfikowania o potencjalnej skuteczności połączenia w terapii ostrych zakażeń przewodu pokarmowego szczepów probiotycznych o udokumentowanej skuteczności w zakresie skracania czasu trwania objawów oraz ich złagodzenia w połączeniu z pleuranem.

Podsumowanie

Przedstawiona mi do recenzji prace Doktorantki tworzą spójny, konsekwentnie rozwijany i starannie zaplanowany cykl publikacji. Pomysł badawczy ma charakter nowatorski, poszerzający naszą wiedzę na temat możliwości terapeutycznych w ostrym zakażeniu przewodu pokarmowego. Biorąc pod uwagę częstość występowania schorzenia, szczególnie u małych dzieci, a także konieczność hospitalizacji w wielu przypadkach, podjęty temat oceny skuteczności terapii jest

niezwykle istotny również z punktu widzenia codziennej praktyki klinicznej. Pragnę podkreślić, że logiczny cykl publikacji obejmujący przegląd piśmiennictwa, protokół badawczy oraz wyniki samego projektu badawczego stanowi wręcz modelowy przykład budowania warsztatu naukowego i odzwierciedlający rozwój młodego badacza, co pozwala mieć nadzieję na dalszy rozwój naukowy Doktorantki, do czego bardzo zachęcam. Bardzo istotną wartością przedstawionego projektu jest wysoka jakość danych uzyskanych w badaniu z randomizacją, kontrolowanego placebo, metodą podwójnie ślepej próby. Na uwagę zasługuje również fakt, że projekt zyskał finansowanie na drodze konkursu ogłaszanego przez Fundację Nutricia, gdzie podlegał ścisłej ocenie przez niezależnych ekspertów.

Dlatego też, cykl przedstawionych mi do recenzji prac oceniam bardzo wysoko. Doktorantka bardzo dobrze opanowała warsztat naukowy i wykazała się wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością przeprowadzenia projektu badawczego. Jedynym ograniczeniem przeprowadzonego projektu wydaje się być stosunkowo niewielka liczba uczestników badania, być może kolejne projekty powinny mieć charakter wieloośrodkowy, co z pewnością zwiększyłoby ich wagę i siłę wnioskowania.

Podsumowując – praca ma oryginalny i nowatorski charakter o istotnym znaczeniu klinicznym. Została prawidłowo zaplanowana, przeprowadzona i przedstawiona w formie cyklu 3 publikacji. Wyniki badań Doktorantki z całą pewnością stanowią istotny element rozwoju wiedzy na temat możliwości terapeutycznych w ostrych zakażeniach układu pokarmowego.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa pt.: „Skuteczność pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci - badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby” lek. Katarzyny Wzorek-Łyczko z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego spełnia warunki określone w art. 1187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668), co upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Dyscyplin Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, aby dopuściła Doktorantkę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. med. Agnieszka Szlegatys-Sidorkiewicz