

Lek. Katarzyna Wzorek-Łyczko

**Skuteczność pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej
u dzieci - badanie z randomizacją, kontrolowane placebo,
prowadzone metodą podwójnie ślepej próby.**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne**

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

Promotor pomocniczy: dr n. med. Anna Piwowarczyk

Klinika Pediatrii z Oddziałem Obserwacyjnym

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2025 r.

Streszczenie

Skuteczność pleuranu w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci - badanie z randomizacją, kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Niniejsza rozprawa obejmuje trzy publikacje dotyczące zastosowania β -glukanów w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci.

Ostra biegunka infekcyjna (ang. *acute gastroenteritis*, AGE) stanowi istotny problem zdrowia publicznego na świecie i jest jedną z głównych przyczyn zachorowalności i śmiertelności w populacji dziecięcej. Chociaż doustne i dożylne nawodnienie skutecznie zmniejsza śmiertelność związaną z AGE, nie wpływa na przebieg samej choroby. W związku z tym istnieje pilna potrzeba opracowania nowych strategii terapeutycznych, które nie tylko złagodzą objawy, ale również wpłyną na czas trwania choroby. W tym kontekście wybraliśmy pleuran – β -(1,3/1,6)-D-glukan – jako potencjalny środek terapeutyczny w leczeniu biegunki. Pleuran należy do grupy β -glukanów, czyli polisacharydów o wysokiej masie cząsteczkowej, występujących w różnych naturalnych źródłach, takich jak grzyby, bakterie czy zboża, które wykazują szereg korzystnych efektów, w tym właściwości immunomodulujące. Pleuran znany jest ze swoich właściwości immunomodulujących, wzmacniających naturalną odpowiedź immunologiczną organizmu oraz korzystnego profilu bezpieczeństwa. Dotychczasowe badania wskazywały na jego skuteczność w leczeniu infekcji wirusowych i bakteryjnych, jednak jego znaczenie w leczeniu AGE nie zostało zbadane.

Celem tej serii artykułów była ocena działania przeciwinfekcyjnego β -glukanów, na przykładzie pleuranu w leczeniu AGE u dzieci.

Pierwszą pozycję cyklu publikacji stanowi przegląd literatury typu scoping review, w którym podsumowaliśmy aktualną literaturę dotyczącą skuteczności β -glukanów w leczeniu infekcji u dzieci. Do przygotowania przeglądu użyto listy kontrolnej PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Extension for Scoping Reviews). Przeszukano bazy danych PubMed, Embase i Cochrane do maja 2021 r., identyfikując 6232 potencjalne publikacje, z których dwanaście zostało ostatecznie włączonych do analizy. Heterogeniczność analizowanych badań, obejmująca zarówno rodzaje stosowanych preparatów, ich dawki, jak i protokoły badań, uniemożliwiła przeprowadzenie przeglądu systematycznego zgodnego z przyjętymi standardami

metodologicznymi. W związku z tym podjęto decyzję o zastosowaniu przeglądu typu scoping review, który pozwala na szerszą eksplorację dostępnych danych w warunkach znacznej różnorodności badanych zmiennych. W dziesięciu badaniach wykazano skuteczność β -glukanów w zmniejszeniu częstości infekcji dróg oddechowych lub łagodzeniu objawów infekcji. Dziesięć badań potwierdziło dobrą tolerancję i profil bezpieczeństwa. Wyszliśmy wniosek, że dobra tolerancja β -glukanów wskazuje na pozytywny bilans korzyści i strat tego typu interwencji w leczeniu ostrych infekcji dróg oddechowych u dzieci. Chociaż wiadomo, że β -glukany działają przede wszystkim poprzez stymulację odporności w obrębie jelitowego układu chłonnego, dotychczasowe badania nie analizowały ich skuteczności w leczeniu ostrych zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci. Przeprowadzona analiza literatury pozwoliła nie tylko zidentyfikować tę istotną lukę badawczą, ale również pomogła w określeniu odpowiedniej dawki β -glukanu zastosowanej w naszym badaniu.

Druga publikacja jest to protokół badania mającego na celu ocenę skuteczności pleuranu w skracaniu czasu trwania i łagodzeniu objawów biegunki. Badanie było realizowane w ramach grantu badawczego Fundacji Nutricia nr RG3-2018. Badanie zostało zaprojektowane jako w pełni zaślepienie badanie z randomizacją, kontrolowane placebo. Opracowując protokół wykorzystano listę kontrolną SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials). Przed rozpoczęciem rekrutacji badanie zostało zarejestrowane w bazie Clinical Trials. Grupę badaną stanowiły dzieci w wieku od 2 do 10 lat, które zgłosiły się do szpitala z biegunką trwającą od 24 do 72 godzin. Dzieci spełniające kryteria włączenia zostały losowo przydzielone do grupy leczonej preparatem pleuranu albo do grupy placebo. Wszyscy uczestnicy otrzymywali badany preparat codziennie aż do ustąpienia biegunki. Pierwotnym punktem końcowym było określenie czasu trwania biegunki – od jej początku do momentu unormowania konsystencji i częstotliwości stolców. Rekrutacja do badania rozpoczęła się w czerwcu 2018 r. i zakończyła w grudniu 2022 r. Z powodu niezadowalającego tempa i nieprzewidzianych ograniczeń w rekrutacji pacjentów, protokół był trzykrotnie modyfikowany w trakcie realizacji badania. Wprowadzone zmiany obejmowały rozszerzenie kryterium wieku uczestników z pierwotnego zakresu 2–6 lat do 2–10 lat oraz dodanie dwóch nowych ośrodków rekrutujących. Każda z modyfikacji została zatwierdzona przez Komisję Bioetyczną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Wyniki badania przedstawiono w trzecim artykule. Badanie zostało opisane zgodnie z wytycznymi CONSORT. Wzięło w nim udział 27 dzieci w wieku 2-10 lat, które losowo przydzielono do grupy eksperymentalnej (grupa A, 13 pacjentów) albo kontrolnej (grupa B,

14 pacjentów). Jedno dziecko zostało wykluczone z analizy z powodu utraty kontaktu z opiekunami. Punktami końcowymi były: czas trwania biegunki, konieczność nawodnienia dożylnego, długość hospitalizacji oraz nasilenie objawów. Nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie punktów końcowych. Zgłoszono jedno łagodne działanie niepożądane (wysypkę) w grupie eksperymentalnej. W toku badania wykazano, że pleuran nie skraca czasu trwania AGE ani nie łagodzi jej objawów u dzieci. Zgodnie z naszą wiedzą, była to pierwsza i jedyna randomizowana, kontrolowana placebo próba kliniczna oceniająca skuteczność pleuranu lub innych β -glukanów w leczeniu ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. Silnymi stronami badania był jego randomizowany, w pełni zaślepiony i kontrolowany placebo charakter. Wdrożenie listy kontrolnej SPIRIT i wytycznych CONSORT zapewniło prawidłową metodykę badania i raportowania wyników. Zastosowanie blokowej randomizacji ze stratyfikacją zapewniło równomierne rozmieszczenie uczestników z krócej, jak i dłużej trwającą biegunką pomiędzy badanymi grupami. Pomimo niewielkiej liczby uczestników, badanie to może stanowić punkt wyjścia dla przyszłych badań. Na podstawie zdobytego doświadczenia i piśmiennictwa zidentyfikowaliśmy kluczowe obszary wymagające dalszych poszukiwań w zakresie leczenia AGE.