

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Lek. Marty Mędrak-Socha

nt.: Ocena wykładników aterogenności u osób zakażonych *Helicobacter pylori*

Odkrycie *Helicobacter pylori* w błonie śluzowej żołądka było jednym z najważniejszych osiągnięć medycyny światowej w drugiej połowie XX wieku. Wstępnie ustalono, że bakteria ta jest przyczyną choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy. Wdrożenie skutecznej jej eradykacji diametralnie zmniejszyło występowanie, powikłań i nawrotowości tej choroby. W dalszych badaniach wykazano jej kancerogenne działanie i uznano ją za czynnik predysponujący do rozwoju raka i chłoniaka żołądka. Zaobserwowano również niekorzystny wpływ zakażenia *H. pylori* na wchłanianie witamin, jonów żelaza i innych mikroelementów. Udokumentowany jest również wpływ tego zakażenia na choroby spoza przewodu pokarmowego. Wśród nich wymienia się małopłytkowość idiopatyczną, astmę, otyłość, choroby skóry i inne. W ostatnich latach wskazuje się na możliwość wpływu zakażenia *H. pylori* na rozwój miażdżycy naczyń, poprzez generowanie czynników stanu zapalnego oraz zmiany w przemianie lipidów. Ponadto stwierdzono reakcje krzyżowe między przeciwciałami anti-*H. pylori* a antygenami na komórkach śródbłonna naczyń. Wykazano także, że eradykacja *H. pylori* zmniejsza ryzyko rozwoju chorób naczyniowo-sercowych. Niemniej, zagadnienie to nadal pozostaje dyskusyjne. Zakażenie *H. pylori*, jak i choroby układu krążenia należą do najczęstszych i w różnych populacjach i grupach wiekowych występują u 50-80% osób, ale mogą to być choroby współistniejące, bez udowodnionego związku przyczynowego. Wątpliwości te rodzą się szczególnie w przypadku bezobjawowych zakażeń *H. pylori*. Zgodnie z Konsensusem z Kyoto (2015 r), uznaje się, że każde zakażenie *H. pylori* jest chorobą zapalną i wymaga leczenia w każdym przypadku jej

potwierdzenia. Dotychczas, nieprawidłowości w lipidogramie oraz choroby sercowo-naczyniowe nie są uwzględniane we wskazaniach do poszukiwania i zakażenia H. pylori i jej eradykacji.

Wobec powyższych wątpliwości Doktorantka podjęła badania własne, których celem była ocena podstawowych elementów lipidogramu oraz wybranych innych czynników aterogenności, tj. białka ostrej fazy i hemoglobiny glikowanej oraz wskaźnika masy ciała u osób z objawowym i bezobjawowym zakażeniem H. pylori, z uwzględnieniem intensywności kolonizacji bakterii i odpowiedzi immunologicznej organizmu.

Badaniem objęto 30 osób klinicznie zdrowych, bez zakażenia H. pylori (jako grupę kontrolną) oraz po 40 osób z objawowym i bezobjawowym zakażeniem H. pylori. Rozpoznanie zakażenia H. pylori było ustalane na podstawie wyników mocznikowego testu oddechowego (UBT-13 C) i stężenia swoistych przeciwciał anti-H. pylori w klasie IgG w surowicy. U wszystkich osób badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz powyższe testy diagnostyczne przeprowadzono w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Diagnostyka laboratoryjna oprócz badań rutynowych obejmowała oznaczanie:

- stężenia cholesterolu i jego frakcji i triglicerydów (TG) , z użyciem analizatora Cobus – Integra 800, z wyliczeniem wskaźnika Casteliego (TG/HDL) i wskaźnika lipidowego (LDL/HDL);

- stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i białka ostrej fazy(CRP), z użyciem analizatora Cobas- Integra 400;

- stężenia przeciwciał anti-H. pylori w klasie IgG w surowicy oznaczanych metodą immunoenzymatyczna, z użyciem testów Simcus i analizatora Immulite (GmbH – Niemcy).

Mocznikowy test oddechowy wykonywano przy użyciu analizatora FANci-2 Fisher Analyzer Instrumente (GmbH – Niemcy), po spożyciu 75 mg mocznika,

znakowanego nieradioaktywnym izotopem węgla C13. Za wynik dodatni przyjmowano przyrost poziomu $^{13}\text{CO}_2$ w powietrzu wydechowym po 30 minutach powyżej 4.0 ppm.

Do istotnie ważnych wyników uzyskanych przez Doktorantkę w obu grupach badanych w porównaniu do osób zdrowych można zaliczyć:

- wyższe stężenie frakcji LDL i nie- HDL;
- niższe stężenie frakcji HDL cholesterolu;
- wyższy wskaźnik Castelliego (TC/HDL);
- wyższy wskaźnik lipidowy (LDL/HDL);
- wyższy wskaźnik masy ciała (BMI);
- dodatnia korelację między wynikami testu oddechowego i BMI

Ponadto w grupie osób z zakażeniem objawowym dodatkowo stwierdzono:

- wyższe stężenie cholesterolu całkowitego;
- wyższe stężenie triglicerydów;
- wyższe stężenie białka ostrej fazy i hemoglobiny glikowanej;
- dodatnią korelację między wynikami testu oddechowego i stężeniem triglicerydów oraz hemoglobiny glikowanej.

Nie stwierdzono natomiast korelacji między badanymi parametrami, a poziomem przeciwciał anti- H. pylori.

Z porównania wyników między grupami wynika, że zmiany badanych wykładników aterogenezy są większe u osób z zakażeniem objawowym.

Niemniej, w grupie osób z zakażeniem bezobjawowym są znaczne i mogą być przyczyną zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

W dotychczasowych badaniach wnioski w tym zakresie wyciągano głównie na podstawie wyników badań przeciwciał ant-H. pylori. Doktorantka wnioski te oparła na potwierdzeniu aktualnej obecności i intensywności zakażenia, przy użyciu mocznikowego testu oddechowego.

Nowym osiągnięciem Doktorantki jest wykazanie, że zakażenie bezobjawowe nie jest obojętne dla organizmu i że może być przyczyną zmian w narządach spoza układu pokarmowego.

Walorem pracy jest włączenie do badań ludzi młodych, co wyklucza wpływ wielu innych czynników, mogących wpływać na uzyskane wyniki. Ustalenia te mają wartość poznawczą i użyteczną. Z wielu innych badań wynika, że przypadki dyslipidemii coraz częściej dotyczą ludzi młodych, a nawet dzieci. Z badań Doktorantki wynika, że w tych przypadkach celowe są badania w kierunku zakażenia H. pylori. Te cenne spostrzeżenia mogłyby być wzmocnione poprzez badanie czynników aterogenezy po eradykacji tej bakterii. Uwaga ta nie umniejsza wartości prezentowanej pracy, ale może być zachętą do dalszych badań w tym zakresie. Ponadto w ostatecznej wersji pracy proponuje uzupełnić opis badania stężenia przeciwciał anty- H. pylori przez podanie przyjętych norm, gdyż w tym względzie w piśmiennictwie jest sporo rozbieżności.

Oprócz merytorycznych rozprawa doktorska wyróżnia się:

- szczegółowym uzasadnieniem celowości podjętych badań;
- starannym doborem osób do badań;

- odpowiednia metodyką badań;
- przejrzystym przedstawieniem uzyskanych wyników;
- rzeczowo przeprowadzona dyskusją;
- obszernym i aktualnym piśmiennictwem.

Rozprawa liczy 119 stron wraz z załącznikami, zawiera 9 rozdziałów wraz z załącznikami, 5 tabel 1 35 rycin. Prawidłowo wyselekcjonowane piśmiennictwo obejmuje 167 pozycji, w większości zawartych w międzynarodowych czasopismach o wysokiej randze naukowej. Zredagowana jest zgodnie z obowiązującymi zasadami, z zachowaniem odpowiednich proporcji między rozdziałami. Wyróżnia się starannością językową oraz dobrym opracowaniem redakcyjnym.

Rozprawa jest samodzielnym osiągnięciem Doktorantki i spełnia wszystkie ustawowe warunki stawiane tego typu opracowaniom. W związku z powyższym, z pełnym przekonaniem wnioskuję do Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. Marty Mędrak-Socha do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wnioskuję również o wyróżnienie recenzowanej pracy.

Warszawa, 05.04.2021

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
ZUS 9280861

Wniosek

o wyróżnienie rozprawy doktorskiej lek. Marty Mędrak-Socha

nt.: Ocena wykładników aterogenności u osób zakażonych *Helicobacter pylori*

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest przyczyną licznych zaburzeń czynnościowych i organicznych w przewodzie pokarmowym. W ostatnich latach coraz częściej wskazuje się na ogólnoustrojowy niekorzystny wpływ tej bakterii, w tym na rozwój miażdżycy naczyń, poprzez generowanie czynników stanu zapalnego oraz zmiany w przemianie lipidów. Wykazano także, że eradykacja *H. pylori* zmniejsza ryzyko rozwoju chorób naczyniowo-sercowych. Niemniej, zagadnienie to nadal pozostaje dyskusyjne. Zakażenie *H. pylori*, jak i choroby układu krążenia należą do najczęstszych, bo w różnych populacjach i grupach wiekowych występują u 50-80% osób, ale mogą to być choroby współistniejące, bez udowodnionego związku przyczynowego. Wątpliwości te rodzą się szczególnie w przypadku bezobjawowych zakażeń *H. pylori*. Dotychczas, nieprawidłowości w lipidogramie oraz choroby sercowo-naczyniowe nie są uwzględniane we wskazaniach do poszukiwania i zakażenia *H. pylori* i jej eradykacji. Wobec powyższych wątpliwości Doktorantka podjęła badania własne, których celem była ocena podstawowych elementów lipidogramu oraz wybranych innych czynników aterogenności, tj. białka ostrej fazy i hemoglobiny glikowanej oraz wskaźnika masy ciała u osób z objawowym i bezobjawowym zakażeniem *H. pylori*, z uwzględnieniem intensywności kolonizacji bakterii i odpowiedzi immunologicznej organizmu.

Do najważniejszych wyników uzyskanych przez Doktorantkę w grupach zakażonych w porównaniu do osób zdrowych można zaliczyć m.in.:

- wyższe stężenie frakcji LDL i nie-HDL cholesterolu;
- niższe stężenie frakcji HDL cholesterolu;
- wyższy wskaźnik Castelliego (TC/HDL);
- wyższy wskaźnik lipidowy ((LDL/HDL);

Zmiany te występowały zarówno w zakażeniach objawowych jak i bezobjawowych co jest nowym spostrzeżeniem o ważnej wartości poznawczej i klinicznej. Z porównania wyników między grupami wynika, że zmiany badanych wykładników aterogenezy są większe u osób z

zakażeniem objawowym. Niemniej, w grupie osób z zakażeniem bezobjawowym są znaczne i mogą być przyczyną zmian w układzie sercowo-naczyniowym

Z porównania wyników między grupami wynika, że zmiany badanych wykładników aterogenezy są większe u osób z zakażeniem objawowym. Niemniej, w grupie osób z zakażeniem bezobjawowym są znaczne i mogą być przyczyną zmian w układzie sercowo-naczyniowym.

Oprócz merytorycznych rozprawa doktorska wyróżnia się:

- szczegółowym uzasadnieniem celowości podjętych badań;
- starannym doborem osób do badań;
- odpowiednią metodyką badań;
- przejrzystym przedstawieniem uzyskanych wyników;
- rzeczowo przeprowadzona dyskusją;
- obszernym i aktualnym piśmiennictwem.

Wszystkie te walory stanowią uzasadnienie przedstawionego wniosku.

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Gil
specjalista chorób wewnętrznych
gastroenterolog
ZUS 0280861