



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

KATEDRA i KLINIKA GASTROENTEROLOGII PUM

ul. Unii Lubelskiej 1 71-252 Szczecin

tel. 91/4253211, fax:91/4253211 e-mail: kgastro@pum.edu.pl

Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz

Klinika Gastroenterologii PUM

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Marty Mędrak-Sochy
pod tytułem "Ocena wykładników aterogenności u osób zakażonych
Helicobacter pylori"

Choroby układu krążenia stanowią nadal najczęstszą przyczynę zgonów w Polsce, znacznie wyprzedzając pod tym względem choroby nowotworowe. Pomimo coraz lepszej wiedzy na temat profilaktyki, rozwoju zaawansowanej diagnostyki, oraz dostępności nowoczesnego leczenia, każdego roku z ich powodu umiera w Polsce kilkaset tysięcy osób. Kondycja zdrowotna Polaków pozostawia więc wiele do życzenia, a dane statystyczne są bardzo niepokojące i wskazują na stale rosnącą liczbę osób z nadwagą i otyłością, które spełniają kryteria zespołu metabolicznego. Podobnie, eksperci w oparciu o dane statystyczne publikowane w Polsce, od lat wskazują na nadal dużą liczbę osób zakażonych *Helicobacter pylori*. Uważa się, że zakażenie tą bakterią dotyczy ponad 80% dorosłych i 30% polskich dzieci. Nasza wiedza dotycząca wpływu *Helicobacter pylori* na organizm człowieka stale się poszerza a w ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się badaniom, oceniającym wpływ zakażenia *H. pylori* na inne choroby, potencjalnie niezwiązane z przewodem pokarmowym. I tak sugerowany jest związek zakażenia *Helicobacter pylori* z profilem lipidowym krwi, miażdżycą i chorobami układu krążenia, jednak ich związek przyczynowo-skutkowy nie został dokładnie określony. Należy podkreślić, iż w chwili obecnej odchylenia w badaniach krwi, dotyczące profilu lipidowego nie są uwzględnione we wskazaniach do diagnostyki zakażenia *Helicobacter pylori*. Podobnie stwierdzenie zakażenia tą bakterią nie stanowi wskazania do diagnostyki zaburzeń

lipidowych. Wśród hipotez dotyczących związku *H. pylori* z progresją chorób układu krążenia, należy wymienić m.in. potencjalny szkodliwy wpływ zakażenia na śródbłonek naczyń krwionośnych, zaburzenia bariery błony śluzowej dwunastnicy, mimikrę antygenową, oksydację cholesterolu LDL oraz zwiększoną produkcję cytokin prozapalnych. Zaburzenia te mogą wpływać lub nawet indukować różnego rodzaju zaburzenia lipidowe oraz wpływać na rozwój choroby niedokrwiennej serca. Podobnie, istnieją badania wskazujące, iż bezobjawowe zakażenie *H. pylori* ma związek z insulinoopornością i może odgrywać istotną rolę w rozwoju cukrzycy. Obserwacje te mają bardzo istotne implikacje kliniczne, zwłaszcza jeżeli założymy, że leczenie eradykacyjne może mieć dodatkowe znaczenie w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, poprzez wpływ na czynniki aterogenne i zmniejszenie ryzyka groźnych dla zdrowia i życia powikłań. W literaturze można znaleźć pojedyncze doniesienia, wskazujące na spadek częstości incydentów sercowo-naczyniowych u osób eradykowanych w porównaniu do grupy z zakażeniem *H. pylori*, bez leczenia eradykacyjnego. Niemniej jednak siła dowodów naukowych jest nadal niewystarczająca, aby rekomendować eradykację *Helicobacter pylori* w schorzeniach niezwiązanych z przewodem pokarmowym, w tym w chorobach układu krążenia.

W tej perspektywie, projekty naukowe, mające na celu analizę związku zakażenia *Helicobacter pylori* z czynnikami aterogennymi ma bardzo istotne implikacje kliniczne. W Polsce brakuje badań oceniających związek przyczynowo-skutkowy oraz częstość współwystępowania zakażenia z chorobami układu krążenia, zaburzeniami metabolicznymi wraz z oceną korelacji np. z parametrami zapalnymi czy profilem lipidowym w surowicy krwi. Autorka przedstawionej do oceny dysertacji podjęła się ważnego zadania i dokonała wnikliwej analizy powiązań różnych czynników aterogennych z objawowym i bezobjawowym zakażeniem *Helicobacter pylori*. Głównym celem pracy autorki było poznanie zależności zakażenia *H. pylori* z potencjalnym ryzykiem wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, poprzez korelację z profilem lipidowym i innymi parametrami aterogennymi na podstawie badań laboratoryjnych surowicy krwi. Szczegółowym celem pracy była ocena wybranych elementów lipidogramu (cholesterol całkowity wraz z frakcjami LDL, HDL, nie-HDL i trójglicerydów), białka ostrej fazy (CRP), hemoglobiny glikowanej (HbA1c) i wskaźnika masy ciała (BMI) u osób z objawowym i bezobjawowym zakażeniem *H. pylori*. Dodatkowo autorka rozprawy doktorskiej założyła, iż uwzględni w swoich analizach intensywność kolonizacji bakterii wraz z oceną odpowiedzi immunologicznej organizmu.

Należy podkreślić iż nadal brakuje dokładnych i szczegółowych analiz w temacie, który jest przedmiotem ocenianej rozprawy doktorskiej. Praca Pani Marty Mędrak-Sochy realizuje istotne klinicznie założenia oraz zawiera rzetelną analizę wyników wraz

z dyskusją. W swojej pracy, Autorka włączyła do badania 110 osób w wieku 21-40 lat, pozostających w latach 2011 – 2016 pod opieką Kliniki Gastroenterologii oraz Zakładu Żywienia Klinicznego i Diagnostyki Gastroenterologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Autorka rozprawy, w celu sprawnej realizacji celów badawczych wyodrębniła trzy grupy: i) osoby klinicznie zdrowe, bez zakażenia *H. pylori*, ii) osoby z bezobjawowym zakażeniem *H. pylori*, oraz iii) osoby z objawowym zakażeniem *H. pylori*, pod postacią bólów w nadbrzuszu, głównie między posiłkami i w nocy. Rozpoznanie zakażenia *H. pylori* ustaliła na podstawie testu oddechowego ze znakowanym izotopowo mocznikiem oraz na podstawie swoistych przeciwciał przeciw *H. pylori* w klasie IgG. U części osób wykonano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego, w trakcie którego pobierano materiał biopsyjny z antrum i trzonu żołądka, celem wykonania testu ureazowego. Autorka uzyskała zgodę na przeprowadzenie badań Komisji Bioetycznej o nr RNN/458/14/KB. Dobór osób przeprowadzony był bardzo starannie, na podstawie szczegółowych kryteriów włączenia i wyłączenia. W pracy dokładnie opisała metodykę przeprowadzonych badań wraz z opisem metod statystycznych. W tabeli 1 zestawiała i porównała wskaźniki demograficzne i biochemiczne w badanych grupach. Pomimo, iż osoby w poszczególnych grupach nie różniły się statystycznie pod względem wieku, płci to zaobserwowano wyższy wskaźnik masy ciała u osób z zakażeniem *H. pylori*. W tej części pracy brakuje informacji, jakie metody diagnostyki *H. pylori* były wykorzystane w poszczególnych grupach (czy wszystkie osoby miały wykonane test serologiczne, oddechowe, analiza zakażenia na podstawie bioptatu?). Wydaje się, że ciekawa mogłaby być także informacja na temat przebytego leczenia eradycznego i stwierdzenie, czy zakażenie jest wykryte de novo, czy były już wcześniej podejmowane próby leczenia. W dalszej części pracy autorka szczegółowo prezentuje wyniki. Są one dobrze opracowane statystycznie i przedstawione w formie graficznej, co świadczy o sprawnym warsztacie badawczym autora oraz ułatwia ich interpretację. Autorka na podstawie uzyskanych wyników, wskazuje na możliwy udział *H. pylori* w zaburzeniach gospodarki lipidowej, chociaż jak przyznaje, istnieje potrzeba dalszych badań aby jasno określić związek przyczynowo-skutkowy. Pani Marta Mędrak-Socha dyskutując własne wyniki, podaje, iż u osób z zakażeniem *H. pylori* i współistniejącymi objawami ze strony przewodu pokarmowego wykazała dodatnią korelację pomiędzy aktywnością kolonizacji bakterii w błonie śluzowej żołądka a zaburzeniami wszystkich frakcji profilu lipidowego. Zależności takich nie wykazała o osób z zakażeniem bezobjawowym. Zależności tych nie znalazłem jednak w prezentowanych wynikach, stąd nasuwa się pytanie czy istnieje związek z aktywnością testów serologicznych czy oddechowych z aktywnością kolonizacji śluzówki przez *H. pylori* w żołądku? Uzyskane wyniki mają istotne implikacje kliniczne. Autorka wykazała, że zakażenie *H. pylori* może, poza wpływem na błony śluzowe

żołądka i dwunastnicy, powodować zmiany ogólnoustrojowe, a następstwem zakażenia mogą być niekorzystne zmiany czynników aterogennych. Ponadto autorka wykazała, iż zmiany lipidogramu występowały niezależnie od objawów klinicznych. W tym miejscu należy zaznaczyć, iż w pracy nie wykorzystano szczegółowych ankiet do oceny częstości i charakteru zaburzeń dyspeptycznych (np. ankiety rzymskiej). Analiza zgłaszanych dolegliwości przy pomocy takiej ankiety na pewno wzbogaciłaby wartość merytoryczną pracy. Oczywiście brak specjalnie dedykowanej ankiety nie umniejsza jej wartości poznawczych. Pani Marta Mędrak-Socha, na podstawie obserwacji własnych wskazała na celowość wykonywania badań w kierunku zakażenia *H. pylori* u wszystkich (zwłaszcza młodych) osób, u których występują zaburzenia lipidowe przy braku innych czynników, jak obciążenie rodzinne czy choroby współistniejące. Natomiast postulowany przez Autorkę wniosek, iż w razie pozytywnego wyniku uzasadnione jest leczenie eradykacyjne, także w przypadku zakażenia bezobjawowego, wydaje się logiczny, jednak nie w pełni uzasadniony. Sama Autorka we wstępie pracy podaje, iż nadal istnieją kontrowersje co do wskazań dotyczących eradykacji poza chorobami przewodu pokarmowego, a w swoich badaniach, opisanych w rozprawie doktorskiej nie oceniała takich zależności. Nasuwają się pytania czy oczekiwany korzystny efekt terapii eradykacyjnej na modyfikację czynników aterogennych wynika np. z eradykacji samej bakterii czy może ma związek z antybiotykoterapią o szerokim spektrum, wpływającą na inne składniki mikrobiomu jelitowego. Biorąc pod uwagę dużą liczbę osób z zakażeniem *H. pylori* oraz dyslipidemią w naszym kraju, warto byłoby pokusić się o ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych w protokołach eradykacyjnych, np. ryzyko zakażenia *Clostridium difficile*, zwłaszcza u osób starszych z istniejącymi chorobami dodatkowymi.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zaprezentowane w rozprawie wyniki zostały częściowo opublikowane na łamach Wiadomości Lekarskich, a w przedmiotowej publikacji doktorantka jest pierwszym autorem pracy. Poza tym Pani Marta Mędrak-Socha jest autorem lub współautorem 8 prac pełnotekstowych, znajdujących się w bazie PubMed.

Rozprawa doktorska o klasycznym układzie podzielona została na sześć głównych części: wstęp; założenia i cel pracy; materiał i metody badań, wyniki badań, dyskusję i wnioski. Pozostałe rozdziały dotyczą streszczenia w języku polskim i angielskim; piśmiennictwa oraz aneksu z wykazem skrótów, spisem tabel i rycin wraz z załącznikami (m.in. zgody Komisji Bioetycznej). Całość rozprawy obejmuje w sumie 114 stron. W rozprawie odniesiono się do 167 źródeł bibliograficznych, z których znaczna większość stanowi prace oryginalne a także wytyczne towarzystw medycznych.

Wstęp obejmuje 33 strony i przedstawia dotychczasowy stan wiedzy na temat zakażenia *Helicobacter pylori*, chorób układu pokarmowego, krążenia i zaburzeń metabolicznych oraz dyslipidemii z dyskusją na temat potencjalnego związku oraz możliwości terapeutycznych. Część główna zawiera założenia i cele pracy, opis materiałów i metod badań oraz prezentację wyników, co łącznie obejmuje 45 stron. Cała praca jest logiczna, spójna i pozwala na właściwą ocenę rezultatów. Temat jest bardzo aktualny, ciekawy o dużym znaczeniu praktycznym. Autorka kończy rozprawę dyskusją, w której omawia i zestawia z danymi literaturowymi uzyskane wyniki. Część merytoryczna zakończona jest wnioskami. Całość rozprawy odzwierciedla doświadczenie doktorantki i wskazuje na jej umiejętność planowania i realizacji założeń pracy badawczej. Podobne wnioski dotyczą umiejętności analizowania, które są sprawnie zestawione i przedyskutowane z danymi literaturowymi.

Praca właściwie nie zawiera błędów stylistycznych i typograficznych. Referencje są odpowiednio dobrane. Cała praca jest dobrze napisana i starannie zredagowana. Ryciny są przejrzyste i poprawnie opisane. To wszystko stanowi, iż cała rozprawa jest wartościowa, co wpływa na moją pozytywną ocenę jako osiągnięcia naukowego.

W moim przekonaniu przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska Pani Marty Medrek-Socha odpowiada warunkom określonym 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. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami), a dorobek naukowy doktorantki uzasadnia nadanie jej stopnia naukowego doktora.

Niniejszym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pani Marty Mędrak-Sochy do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Uwzględniając bieżącą pracę wraz z całościowym dorobkiem naukowym doktorantki wnoszę także o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.



Szczecin 22.09.2022
Dr hab. n. med. Wojciech Marlicz