

Dr hab. n. med. Maria Kłopocka

Bydgoszcz, 04.03.2016

Katedra Chorób Naczyń i Chorób Wewnętrznych

Wydziału Nauk o Zdrowiu UMK w Toruniu

Collegium Medicum w Bydgoszczy

**Rada Wydziału Lekarskiego**

**Kształcenia Podyplomowego**

**Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

**OCENA**

**rozprawy doktorskiej lekarza medycyny Renaty Kunzig-Gągały na temat:**

**„Częstość zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci z dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego”**

**Promotor: Dr hab. n. med. Elżbieta Poniewierka**

**Promotor pomocniczy: Dr n. med. Tomasz Pytrus**

Odkrycie, ponad trzydzieści lat temu bakterii *Helicobacter pylori* oraz związku patogenetycznego zakażenia z chorobami przewodu pokarmowego jest jednym z największych osiągnięć współczesnej gastroenterologii. Zakażenie, u większości osób bezobjawowe, może jednak być przyczyną poważnych chorób, w tym przede wszystkim choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka. Pomimo upływu lat stale prowadzone są badania nad klinicznymi następstwami zakażenia, wskazaniem do leczenia i skutecznymi, bezpiecznymi metodami eradykacji. Nasza wiedza z każdym rokiem wzbogaca się o nowe dane z zakresu genetyki i możliwych szlaków patogenetycznych w przebiegu zakażenia. Do zakażenia dochodzi zwykle we wczesnym dzieciństwie, stąd szczególnie istotne wydają się badania prowadzone w grupie pacjentów pediatrycznych. Z jednej strony dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są jednym z głównych problemów zdrowotnych u dzieci w różnych grupach wiekowych, z drugiej strony wyodrębnienie pacjentów, u których należy przeprowadzić leczenie eradykacyjne prowadzi nie tylko do ustąpienia objawów, ale również stanowi działanie profilaktyczne, zmniejszające ryzyko rozwoju groźnych chorób w przyszłości. Wiadomo także, że intensywne antybiotykoterapia,



stosowana w leczeniu infekcji *Helicobacter pylori*, niesie za sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nie powinna być prowadzona bez ustalenia ścisłych wskazań. Ten dylemat stale towarzyszy klinicyście, a wyniki prowadzonych badań są podstawą do zmiany istniejących wytycznych zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i dzieci.

Rozprawa doktorska lek med. Renaty Kunzig-Gęgały stanowi cenny wkład w badania nad znaczeniem infekcji *Helicobacter pylori* jako czynnika przyczynowego dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w populacji dzieci w Polsce. Nie jest to zagadnienie proste, zwłaszcza, że dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego są częste także w grupie dzieci bez zakażenia tą bakterią. Ten problem medyczny był głównym powodem wyboru tematu rozprawy doktorskiej i opracowania bogatego materiału badawczego.

Praca została napisana wzorowo pod względem układu i struktury podziału treści. Zawiera wszystkie elementy konieczne w tego typu opracowaniach, spis treści jest przejrzysty, a wybrane elementy rozprawy łatwe do odszukania w tekście.

We wstępie autorka bardzo dokładnie opisuje historię odkrycia bakterii *Helicobacter pylori*, charakterystykę tych bakterii, epidemiologię i objawy zakażenia, a także stan wiedzy na temat związku zakażenia *H. pylori* z chorobami przewodu pokarmowego i innymi stanami chorobowymi spoza przewodu pokarmowego. Dokładnie omówione zostały metody badania zakażenia oraz wskazania do leczenia z uwzględnieniem leczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci. Ostatni fragment tej części pracy, mianowicie przedstawienie stanu wiedzy na temat patogenezy bólów brzucha u dzieci i ich związku z zakażeniem *Helicobacter pylori* stanowi bezpośrednie wprowadzenie do przedstawienia celów badań własnych.

Cele pracy zostały sformułowane w sposób zwięzły i jasny, a dalsza część rozprawy, w tym omówienie wyników, dyskusja i wnioski stanowią spójną całość podporządkowaną założonej koncepcji badawczej.

W opisie metodologii brakuje informacji, czy badanie miało charakter prospektywny, czy retrospektywny. Z opisu grupy badanej można domyślać się, że chodzi o badanie prospektywne. Nie podano również, czy do badania kwalifikowano wszystkie dzieci, przyjmowane do szpitala w celu diagnostyki objawów ze strony przewodu pokarmowego i w jakim okresie czasu, czy też stosowano inną zasadę rekrutacji. Tego typu informacje są



niezbędne do właściwej interpretacji wyników i analizy statystycznej. Wśród zastosowanych metod oceny przełyku i żołądka w badaniu endoskopowym wymieniono skale Los Angeles i Sydney. Klasyfikacja Sydney została omówiona w części poświęconej dyskusji, natomiast obie te skale powinny zostać omówione w części pracy poświęconej metodologii.

W analizie wyników badań wątpliwość budzi stwierdzenie, że „liczba chłopców była istotnie statystycznie większa, niż liczba dziewcząt, w całej grupie dzieci z obecnością zakażenia *Helicobacter pylori*”. Z danych podanych w tabeli 6 wynika, że cała grupa składała się z 212 dziewcząt i 395 chłopców, nie była więc jednorodna, jeśli chodzi o płeć. Brakuje też 8 dzieci do całej populacji 615, opisanej jako grupa badana. W tabeli 6 przedstawione są również liczebności dzieci zakażonych i bez zakażenia *H. pylori*. Wśród chłopców zakażenie stwierdzono u 182 pacjentów, a jego brak u 213 (a więc u większej liczby), natomiast w grupie dziewcząt wyniki były odmienne: w większej grupie stwierdzono zakażenie *H. pylori* (117 pacjentek), u 95 zakażenia nie potwierdzono. Podane dane nasuwają wątpliwość co do właściwej interpretacji tych wyjściowych wyników i fragmentu wniosku nr 1. W dalszej części rozdziału poświęconego uzyskanym wynikom autorka kolejno analizuje występowanie objawów u dzieci zakażonych i bez zakażenia *Helicobacter pylori* w różnych grupach wiekowych.

W części rozprawy poświęconej dyskusji, autorka kolejno ustosunkowuje się do wyników badań własnych i porównuje je z danymi z piśmiennictwa. W tej części również istnieją drobne uchybienia, które powinny zostać przeanalizowane, przy ewentualnym przygotowywaniu pracy do druku. Jak już wspomniano wcześniej, omówienie klasyfikacji Sydney w ocenie makroskopowej i mikroskopowej zapalenia żołądka i dwunastnicy powinno znaleźć się w części dotyczącej metod badawczych. Na stronie 72 autorka analizuje, jaki mógł być powód krótszego czasu trwania dolegliwości (do 6 miesięcy) u pacjentów z zakażeniem *Helicobacter pylori*, cytując: „Krótszy czas trwania objawów (do 6 miesięcy)...może wynikać z charakteru dolegliwości. Pacjenci zakażeni *Helicobacter pylori* prezentowali silniejsze dolegliwości, co powodowało konieczność przeprowadzenia badań i rozpoznanie zakażenia. Z tego powodu, pacjenci z zakażeniem *Helicobacter pylori* zgłaszali się do lekarza szybciej (do 6 miesięcy), w porównaniu z pacjentami bez zakażenia *Helicobacter pylori*, u których czas trwania dolegliwości istotnie statystycznie (?) był dłuższy” (powinno być: był istotnie statystycznie dłuższy). To stwierdzenie, prawdopodobnie słuszne, nie wynika jednak z analizy



badania własnych. Co prawda autorka we wstępnej części pracy omawia znaczenie oceny stopnia nasilenia bólu, przytacza również odpowiednie skale stosowane dla oceny tego objawu, jednak w wynikach badań własnych nie ma żadnej informacji, że ocena stopnia nasilenia dolegliwości bólowych była przeprowadzona. W badaniach własnych autorka wykazała, że zaparcie stolca występowało istotnie częściej w grupie pacjentów bez zakażenia *Helicobacter pylori*. Komentując ten wynik, autorka pisze: „Zaparcie częściej występuje u pacjentów bez zakażenia *Helicobacter pylori*, gdyż 95% przypadków ma uwarunkowanie czynnościowe. Jedynie u 5% dzieci zaparcie ma podłoże organiczne” - brak cytowania pozycji literaturowych odnośnie tego stwierdzenia.

Kilka uwag dotyczy również sposobu sformułowania ostatecznych wniosków wynikających z pracy. Uwagi odnośnie wniosku 1 podano wyżej. Wniosek 2 brzmi: „Wykazano, że bóle w nadbrzuszu trwające do 6 miesięcy, występowały istotnie częściej u dzieci z zakażeniem *Helicobacter pylori*, niezależnie od płci i wieku. Ból trwający powyżej 6 miesięcy nie był związany z infekcją *Helicobacter pylori*” - drugie zdanie nie jest prawdziwe, należałoby je pominąć, albo inaczej sformułować fakt rzadszego występowania objawu bólu trwającego ponad 6 miesięcy u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori* w porównaniu do grupy bez zakażenia. We wniosku 3 drugie zdanie również nie jest potrzebne (nie wynika bezpośrednio z badań własnych), a jeśli miałoby pozostać, powinno brzmieć inaczej, np. „Sugeruje to związek objawu z innymi czynnikami, np. zaburzeniami czynnościowymi”. Podobnie we wniosku 4 radziłabym poprzestać na pierwszej części zdania: „Stwierdzono brak związku infekcji *Helicobacter pylori* z przewlekłymi zaparciami (lepiej- z przewlekłym zaparciem) stolca i biegunką u dzieci” i pominąć część drugą: „potwierdzając czynnościowy charakter tych objawów”. W pracy nie przedstawiono wyników badań, które należałoby wykonać dla wykluczenia innych organicznych przyczyn objawów.

Na zakończenie pracy autorka przedstawia czynniki ryzyka występowania zakażenia *Helicobacter pylori*, jako przyczyny objawów ze strony przewodu pokarmowego u dzieci. Tego typu uwagi mogą być pomocne dla lekarzy pediatrów w decyzji o skierowaniu pacjentów do dalszych badań specjalistycznych.

Literatura dotycząca zakresu pracy badawczej jest ogromna i właściwy wybór odpowiednich pozycji nie jest sprawą prostą. Autorka przytacza 126 pozycji piśmiennictwa,



w większości dobrze dobranych i cytowanych w pracy. Brakuje jednak pozycji z ostatnich lat, cytowane są jedynie dwie pozycje z roku 2013, brakuje doniesień z roku 2014.

Pomimo, iż praca jest napisana starannie, poprawnym językiem, to jednak autorka nie ustrzegła się od drobnych błędów stylistycznych i literowych. Na przykład zdanie na stronie 37 w części omawiającej uzyskane wyniki, brzmi: „Podgrupa 2 zgromadziła osoby, które podawały swoje dolegliwości do 6 miesięcy”. Wydaje się, że lepsze byłoby sformułowanie: „W podgrupie drugiej zebrano dzieci, które podawały czas trwania swoich dolegliwości do 6 miesięcy”. Jest również kilka drobniejszych błędów literowych, które nie mają wpływu na ostateczną ocenę pracy pod względem edytorskim i graficznym. Należy podkreślić, że dołączone ryciny, wykresy i tabele są bardzo czytelne i ułatwiają prześledzenie omawianych wyników badań własnych

Podsumowując, podjęta tematyka badawcza nie jest może oryginalna, ale stale aktualna. Z punktu widzenia klinicznego istotne są badania prowadzone u dzieci, między innymi dlatego, że właściwe decyzje terapeutyczne podjęte w tej grupie wiekowej mogą zapobiec rozwojowi choroby wrzodowej i jej powikłań w przyszłości oraz zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej żołądka. Dodatkowym atutem pracy jest opracowanie wskazówek, które mogą ułatwić lekarzom praktykom podejmowanie decyzji diagnostycznych i terapeutycznych u dzieci z podejrzeniem objawowego zakażenia *Helicobacter pylori*.

Przedstawiona do recenzji rozprawa lek med. Renaty Kunzig-Gągały spełnia warunki określone w Ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki i Rozporządzenia Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 3 października 2014 r.

Na tej podstawie wnoszę do Rady Wydziału Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lekarza medycyny Renaty Kunzig-Gągały do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

  
dr hab. n. med. Maria Kłopocka  
specjalista chorób wewnętrznych  
gastroenterolog  
8041494