GDAŃSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

www.gumed.edu.pl
58 349 11 11
info@gumed.edu.pl
ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a,
80-210 Gdańsk

Gdańsk, 15.07.2022 r.

Dr hab. med. Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz, prof. uczelni

Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdański Uniwersytet Medyczny

Ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk

Recenzja rozprawy pt.: „Optymalizacja żywienia i przyspieszenie rehabilitacji jelita u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu jejunostomii końcowej" mgr Zuzanny Zaczek, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Promotor: Dr hab. n. med. Jacek Sobocki, prof. CMKP

Niewydolność jelitowa obejmuje wszystkie stany, w których wchłanianie z przewodu pokarmowego substancji odżywczych jest niewystarczająca do pokrycia zapotrzebowania organizmu. Może być wywołana zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego, funkcji jelita oraz nieprawidłowościami anatomicznymi. Najczęstszą przyczyną przewlekłej niewydolności jelit zarówno u dzieci jak i u dorosłych jest zespół krótkiego jelita (ZKJ). Stan przewlekłej niewydolności jelitowej prowadzi do uzależnienia od żywienia pozajelitowego.

Adaptacja jelitowa ma pierwotnie za zadanie przywrócić funkcję absorpcyjną, a wtórnie -funkcje bariery jelitowej oraz immunologiczne. Procesy adaptacji polegają na kompensacyjnym wzroście wszystkich warstw ściany pozostałej części jelita prowadzące do rozszerzenia, wydłużenia i pogrubienia ściany jelita. Dochodzi również do hiperplazji w wyniku

zwiększonej proliferacji komórek nabłonka w kryptach i migracji komórek nabłonka do kosmków. Stymulacja tego złożonego procesu adaptacji jest zależna od wydzielania żółciowo-trzustkowego, profilu enterohormonalnego, hormonu wzrostu, czynników wzrostu a także zaopatrzenia w makro- i mikroskładniki odżywcze. W wyniku adaptacji dochodzi do stopniowego zwiększania wchłaniania wody oraz czynników odżywczych i zmniejszania zapotrzebowania na podaż dożylną, a w części przypadków nawet do uniezależnienia się od żywienia pozajelitowego. Z klinicznego punktu widzenia oznacza to dla pacjenta zakończenie uciążliwej, obniżającej jakość życia i wiążącej się z wysokim ryzykiem powikłań dożylnej podaży mieszaniny do żywienia pozajelitowego.

Programy rehabilitacji jelitowej mają na celu optymalizację procesu adaptacji jelit. Czynnikami warunkującymi ten proces jest anatomia pozostawionych fragmentów jelita (zakres resekcji, obecność zastawki krętniczo-kątniczej), schorzenie podstawowe leżące u podłoża zespołu krótkiego jelita, oraz choroby współistniejące, obecność powikłań narządowych niewydolności jelitowej oraz stan odżywienia, a także przebieg kliniczny szczególnie we wczesnym okresie po resekcji jelita. Coraz bardziej obiecujące są wyniki leczenia syntetycznym analogiem GLP-2. Kluczową rolę w stymulowaniu adaptacji jelitowej ma żywienie drogą przewodu pokarmowego. Wobec bardzo złożonego obrazu klinicznego u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, licznych czynników modulujących proces rehabilitacji jelitowej a także braku jednolitych standardów dotyczących postępowania w tej grupie pacjentów, uważam, że podjęcie tematu optymalizacji procesu rehabilitacji jelitowej jest niezwykle ważne z punktu widzenia nie tylko naukowego jak i praktycznego z możliwościami zastosowania w codziennej praktyce klinicznej.

Ocena formalna pracy

Przedstawiona mi do recenzji praca obejmuje krótki wstęp zawierający syntetyczne podsumowanie wiedzy na temat zespołu krótkiego jelita z przedstawieniem celów cyklu prac, krótkim opisem prac w języku polskim oraz załączonymi manuskryptami 3 prac opublikowanych w języku angielskim wraz oświadczeniami współautorów. Cykl prac oryginalnych został opublikowany w latach 2021-2022 w renomowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym (British Journal of Nutrition, In vivo, Nutrients), o wysokim sumarycznym współczynniku oddziaływania 11,592 i punktacji ministerialnej 280 punktów. W 2 pracach Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej drugim autorem. Załączone zostały

oświadczenia współautorów dotyczące wkładu pracy 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 i miała kluczową rolę w przygotowaniu publikacji (udział oceniany na 35-65%).

Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej przy Centrum Medycznym Kształcenia Podyplomowego nr 95/2021 z dnia 10 listopada 2021 oraz 96/2021 z dnia 10 listopada 2021 r.

Ocena merytoryczna

Wspólnym celem cyklu prac, była ocena wpływu wybranych elementów opieki medycznej na optymalizację sposobu żywienia oraz procesu rehabilitacji jelita u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej.

Celem pierwszej pracy w przedstawionym cyklu było porównanie efektów klinicznych zastosowania dwóch modeli żywienia u pacjentów z zespołem krótkiego jelita pod postacią przetoki końcowej, z ograniczeniem podaży doustnej oraz bez ograniczeń podaży („*Restricted v. unrestricted oral intake in high output end-jejunostomy patients referred to reconstructive surgery*". Sobocki J, **Zaczek Z**, Jurczak P, Łachowicz K, Kunecki M, Groszek P, Majewska K, Panczyk M, Forbes A. Br J Nutr. 2021 May 28;125(10):1125-1131. doi: 10.1017/S0007114520003360). Zespół jejunostomii końcowej wiąże się z najwyższym ryzykiem rozwoju odwodnienia, zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemii, niedożywienia, powikłań narządowych a także stałego uzależnienia od żywienia pozajelitowego. Stąd też, niezwykle ciekawe jest podjęcie próby oceny efektów zastosowania różnych zasad żywienia w tym zespole. Tym bardziej, że istniejące zalecenia (ESPEN, British Society of Gastroenterology) opierają się na ograniczonej liczbie badań (niski poziom dowodów, słaba siła rekomendacji). Do badania zakwalifikowano 20 pacjentów z zespołem jejunostomii końcowej we wczesnym okresie po operacji, żywionych pozajelitowo, u których po przydzieleniu do grup badawczych na podstawie wyboru i preferencji samych pacjentów stosowano jeden z dwóch schematów żywienia: w grupie stosującej restrykcje – podaż doustna pożywienia i płynów była ograniczana w taki sposób, aby objętość treści wydzielanej z jejunostomii nie przekraczała 1000 ml na 24 godziny, w drugiej grupie – nie stosowano żadnych ograniczeń. Pacjenci po wypisie ze szpitala pozostawali na procedurze żywienia

pozajelitowego w warunkach domowych. Badanie miało charakter retrospektywny – dokonano oceny stanu klinicznego po 6 miesiącach od wyłonienia jejunostomii, za pierwszorzędowy punkt końcowy uznano czas od pierwszego zabiegu do operacji odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, za punkty drugorzędowe – stężenie bilirubiny i kreatyniny, liczbę hospitalizacji przed wykonaniem rekonstrukcji przewodu pokarmowego, objętość wydzielanej treści oraz subiektywną ocenę jakości życia. Stwierdzono, że w grupie pacjentów stosujących restrykcje w podaży do przewodu pokarmowego w stosunku do grupy pacjentów z nielimitowaną podażą – jakość życia była wyższa, uzyskano znaczne zmniejszenie objętości wydzielanej treści z jejunostomii po 4 tygodniach od wypisu ze szpitala (średni spadek w grupie z restrykcjami o 1950 ml, podczas gdy w grupie bez restrykcji – odnotowano średni wzrost o 100 ml). Zaobserwowano również, że czas od pierwotnego zabiegu do odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego był istotnie krótszy w tej grupie (7,5 mies. vs 22,5 mies.), niższa była liczba hospitalizacji (0 vs 3), a stężenie bilirubiny i kreatyniny oceniane po 6 miesiącach istotnie niższe. Na postawie przeprowadzonych badań sformułowano wnioski, że nieograniczona podaż do przewodu pokarmowego skutkuje zwiększeniem objętości wydzielanej treści, utratą płynów, elektrolitów i składników odżywczych a w konsekwencji prowadzi do powikłań narządowych, pogorszenia jakości życia. Wprowadzenie restrykcji w podaży do przewodu pokarmowego u pacjentów z jejunostomią wiąże się z mniejszą liczbą powikłań, skróceniem czasu do zabiegu odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego a tym samym czasu uzależnienia od żywienia pozajelitowego.

Warta podkreślenia jest wieloaspektowość przeprowadzonej analizy, dotyczy bowiem nie tylko czasu odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego, ale także występowania powikłań (hospitalizacje, powikłania narządowe) oraz jakości życia, która ma ogromne znaczenie z punktu widzenia indywidualnych pacjentów. Słabszym punktem pracy jest jej retrospektywny charakter oraz nie-losowy przydział do grup badawczych. Cenna byłaby również analiza zmian masy ciała i BMI w trakcie badania. Jestem jednak przekonana, że przy planowaniu kolejnych projektów w przyszłości przez Doktorantkę, słabości te zostaną wyeliminowane. Zdecydowaną wartością tej pracy jest możliwość zastosowania jej wyników w codziennej praktyce klinicznej – tym bardziej, że jak do tej pory jest to pierwsze badanie określające akceptowalną objętość treści z jejunostomii.

Celem drugiej pracy z cyklu - była ocena wpływu zagęszczania płynów doustnym płynem zawierającym maltodekstrynę na objętość i konsystencję treści z jejunostomii („*Effect of Thickening Powder on Gastrointestinal Losses in Patients With High-output End Jejunostomy Syndrome - Preliminary Results*" **Zaczek Z**, Dąbrowska K, Omidi M, Panczyk M, Sobocki J. In Vivo. 2022 Mar-Apr;36(2):884-889. doi: 10.21873). Dokonano retrospektywnej analizy efektów doustnej podaży preparatu zawierającego maltodekstryny, gumę ksantynową i guar u 16 pacjentów z jejunostomią i zaobserwowano zmniejszenie średniej objętości treści z 812 ml przed podaniem preparatu zagęszczającego do 550 ml – po podaniu płynu. Stwierdzono również poprawę konsystencji stolca po podaży preparatów zagęszczających oraz zmniejszenie liczby incydentów odklejania się worka stomijnego. NA podstawie przeprowadzonych badań sformułowano wnioski, że zastosowanie preparatów zagęszczających płyny u pacjentów z wysokowydzielającą jejunostomią końcową prowadzi do zmniejszenia objętości wydzielanej treści, poprawy jej konsystencji a w konsekwencji zmniejszonej utraty płynów i składników odżywczych, co wiąże się z mniejszymi ryzykiem powikłań związanych z przewlekłym odwodnieniem.

Podobnie jak pierwsze badanie w ocenianym cyklu – powyższa praca ma bardzo istotną wartość kliniczną, wobec braku jednoznacznych standardów żywienia u pacjentów z wysokowydzielającymi przetokami przewodu pokarmowego. Warto byłoby jednak zobiektywizować obserwacje dotyczące efektów zmniejszenia objętości wydzielanej treści, poprzez ocenę stanu nawodnienia pacjenta (zmiany masy ciała) oraz stężenia elektrolitów w surowicy w moczu czy też równowagi kwasowo zasadowej w trakcie prowadzonej obserwacji.

Tematem kolejnej pracy w cyklu – była analiza zmian w programie żywienia pozajelitowego oraz we wskaźnikach masy ciała u pacjentów z zespołem krótkiego jelita po zakończeniu leczenia teduglutydem ("*Changes in Parenteral Nutrition Requirements and BMI in Patients with Parenteral Nutrition-Dependent Short Bowel Syndrome after Stopping Teduglutide-9 Years of Follow-Up*" **Zaczek Z**, Jurczak-Kobus P, Panczyk M, Braszczyńska-Sochacka J, Majewska K, Kunecki M, Dąbrowska K, Sobocki J. Nutrients. 2022 Apr 14;14(8):1634. doi: 10.3390/nu14081634.). Badanie miało charakter retrospektywny i objęło 13 pacjentów z zespołem krótkiego jelit leczonych teduglutydem i którzy w ciągu 9 lat od zakończenia leczenia nadal wymagali żywienia pozajelitowego w warunkach domowych. Stwierdzono, że w ciągu pierwszych 12 miesięcy po odstawieniu teduglutydu, obserwuje się

konieczność zwiększenia objętości mieszaniny do żywienia pozajelitowego, następnie wciągu kolejnych 4 lat – zapotrzebowanie utrzymuje się na stabilnym poziomie, po czym w kolejnych latach – znacząco wzrasta. U części pacjentów zapotrzebowanie na żywienie pozajelitowe przewyższa to, które odnotowano przed włączeniem leczenia.

Jest to pierwsza publikacja oceniające długofalowe efekty terapii teduglutydem u pacjentów, u których nie było możliwości odstawienia żywienia pozajelitowego. Ważnym wnioskiem wynikającym z pracy jest konieczność długofalowego monitorowania stanu klinicznego pacjentów po zakończeniu leczenia.

Przedstawione mi do recenzji prace stanowią cykl spójnych, logicznie ze sobą powiązanych projektów badawczych z jasno wytyczoną przewodnią myślą badawczą dotyczącą optymalizacji postępowania u pacjentów z zespołem krótkiego jelita. Badania zostały prawidłowo zaplanowane, z dobrze dobraną metodologią, poprawnie przeprowadzone i przedstawione w formie publikacji. Prace mają charakter nowatorski i co niezwykle istotne, posiadają bardzo wysoką wartość praktyczną. Stanowią również ważny element w procesie tworzenia standardów wielospecjalistycznego postępowania w zespole krótkiego jelita. Stąd też gorąco zachęcam Doktorantkę do kontynuacji badań w tej dziedzinie.

Cykl zaprezentowanych prac oceniam bardzo wysoko. Doktorantka bardzo dobrze opanowała warsztat naukowy i wykazała się wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością przeprowadzenia projektu badawczego. Jedynym ograniczeniem przeprowadzonych projektów 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 optymalizacji postępowania terapeutycznego w zespole krótkiego jelita.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa mgr Zuzanny Zaczek pt.: „Optymalizacja żywienia i przyspieszenie rehabilitacji jelita u pacjentów z zespołem krótkiego jelita, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu jejunostomii końcowej spełnia warunki

stawiane dysertacjom doktorskim [określone w art. 13 Ustawy z dnia 14marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz, U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust.1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 roku poz.1669 z późniejszymi zmianami)], co upoważnia mnie do wystąpienia z wnioskiem do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie z uwagi na bardzo wysoki poziom merytoryczny przedstawionych prac, interdyscyplinarne podejście do problemu badawczego, nowatorski charakter badań, istotne znaczenie kliniczne oraz opublikowanie artykułów wchodzących w skład pracy doktorskiej w czasopismach o wysokim współczynniku oddziaływania wnioskuję o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki
dr hab. med. Agnieszka Szlagatys-Sidorkiewicz
profesor nadzwyczajny GUMed