

Akceptuję  
HJ

Warszawa 17.11.2024r

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii  
Instytut "Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka"  
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa

OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ LEKARZA JANA STANISŁAWA  
BUKOWSKIEGO

Zatytułowanej: „**Ocena wpływu wczesnego żywienia enteralnego na przebieg ostrego zapalenia trzustki u dzieci.**”

Z roku na rok zarówno w Polsce, jak i w ośrodkach zagranicznych obserwuje się stopniowe zwiększenie liczby dzieci chorych na ostre zapalenie trzustki (OZT), co wynika zarówno z większej zachorowalności, jak i z lepszej rozpoznawalności tej jednostki chorobowej. Zrozumienie mechanizmów przemiany metabolicznej u chorych na OZT jest podstawą wdrożenia odpowiedniego leczenia żywieniowego. Wybór leczenia żywieniowego zależy od ciężkości OZT. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi Europejskiego Klubu Trzustkowego karmienie doustne powinno się rozpocząć tak szybko jak tylko będzie tolerowane, nawet jeżeli jeszcze będą objawy ogólne zapalenia i przed unormowaniem aktywności amylazy i lipazy. U dzieci z łagodnym OZT zaleca się raczej karmienie doustne niż przez sondę. Jeżeli żywienie doustne nie jest tolerowane lub pacjent nie jest w stanie przyjąć wystarczającej ilości kalorii zaleca się włączenie żywienia enteralnego w ciągu pierwszych 72 godzin. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi podobnie jak w łagodnym i umiarkowanym OZT, tak i w ciężkim OZT karmienie doustne powinno się rozpocząć tak szybko jak tylko będzie tolerowane, nawet jeżeli jeszcze będą objawy ogólne zapalenia i przed unormowaniem aktywności diastaz, o ile perystaltyka jelit jest prawidłowa i nie występują powikłania OZT.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska w formie cyklu publikacji poświęcona jest ocenie wpływu żywienia enteralnego na przebieg ostrego zapalenia trzustki u dzieci.

Praca Doktorska porusza istotny problem zdrowotny, jakim jest leczenie żywieniowe OZT u dzieci. Dotychczasowe zalecenia u dzieci wzorują się na wytycznych obowiązujących

u dorosłych, ponieważ brak jest w literaturze danych wystarczających do opracowania takich zaleceń na podstawie badań pediatrycznych. W przedstawionym mi do oceny cyklu publikacji właśnie na roli żywienia, szczególnie we wczesnej fazie OZT skupił się Doktorant.

Rozprawa doktorska zbudowana jest w układzie typowym, zgodnie z wymaganiami stawianymi takiej pracy jako cyklowi publikacji.

Rozprawa doktorska obejmuje wraz z piśmiennictwem, streszczeniem, 2 publikacjami i oświadczeniami autorów 57 stron wydruku komputerowego. Na cykl publikacji składa się 1 praca oryginalna opublikowana w piśmie z IF oraz jedna praca przeglądowa, również opublikowana w piśmie z IF. Należy podkreślić dobre edytorskie opracowanie artykułów (obie prace są w języku angielskim, język pracy jest zrozumiały). Układ pracy doktorskiej jest prawidłowy.

W krótkim wstępie (4 strony) Doktorant skrótowo opisał epidemiologię, diagnostykę i dotychczasowe zalecenia żywieniowe u dzieci z OZT.

Następnie Doktor Bukowski nakreślił założenia i cel pracy obejmujące:

1. Celem pracy przeglądowej było podsumowanie dotychczas opublikowanych badań dotyczących wpływu czasu wprowadzania żywienia enteralnego u pacjentów pediatrycznych z łagodnym i średnio-ciężkim OZT na przebieg choroby.
2. Celem pracy oryginalnej była ocena wpływu wprowadzenia żywienia enteralnego u dzieci w ciągu pierwszych 48 godzin hospitalizacji na przebieg OZT, ze szczególnym uwzględnieniem efektów bardzo wczesnego (w ciągu 24 godzin) wprowadzenia żywienia, jak również ocena wpływu żywienia na stężenie markerów prozapalnych, w tym cytokin.

Przedstawione powyżej cele Doktor Bukowski zrealizował poprzez przeprowadzenie badania z randomizacją u dzieci z łagodnym OZT porównując wczesne i bardzo wczesne żywienie enteralne oraz oceniając wpływ tego żywienia na stężenie markerów prozapalnych oraz przeprowadzając przegląd literatury dotyczący tematu żywienia dzieci z OZT. Doktorant w badaniu z randomizacją podjął się bardzo trudnego zadania, z którym do tej pory nie poradziły sobie najsilniejsze pediatryczne ośrodki pankreatologiczne w USA i Europie.

Zaprojektowanie metodologii pracy, jak i jej skrupulatne wykonanie przez Doktoranta wymaga uznania. W efekcie powstał cykl publikacji, co tylko i wyłącznie zwiększa wartość badawczą Pracy Doktorskiej. Ryciny i Tabele zamieszczone w publikacjach przejrzyste

ilustrują wyniki pracy. Obie prace zostały opublikowane w recenzowanych, uznanych czasopismach.

Pierwsza z cyklu to praca przeglądowa opublikowana w *Nutrients*. W publikacji uwzględniono cztery prace porównujące wczesne wprowadzenie żywienia enteralnego z dietą ścisłą. Analizowane prace sugerują bezpieczeństwo wczesnego żywienia dojelitowego u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. Równie dobrze mogłaby być ona wstępem do Pracy Doktorskiej.

W drugiej pracy opublikowanej w *JPGN*, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu z randomizacją porównującym bardzo wczesne (w ciągu 24 godzin) i wczesne (po 24 godzinach od rozpoczęcia hospitalizacji) żywienie enteralne u pacjentów pediatrycznych z łagodnych i średnio-ciężkim OZT, nie wykazano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w długości hospitalizacji, w stężeniach cytokin prozapalnych (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and IL-8), w aktywności enzymów trzustkowych (amylazy, lipazy) i aminotransferaz oraz w występowaniu objawów (nasileniu dolegliwości bólowych, występowaniu wymiotów i nudności). Według Autora świadczy to o bezpieczeństwie zarówno bardzo wczesnego jak i wczesnego żywienia enteralnego.

W obu pracach oryginalnych Doktorant przeprowadził obszerną i dojrzałą dyskusję opartą na uzyskanych przez siebie wynikach badań oraz kilkudziesięciu pozycjach piśmiennictwa. Doktorant pokazuje dobrą znajomość omawianej tematyki. Ponadto, umiejętnie interpretując wyniki, Autor przedstawia ich interesujące i szerokie uzasadnienia.

Całość rozprawy zakończona jest bardzo krótkim podsumowaniem oraz sformułowaniem wniosku, że bardzo wczesne żywienie enteralne jest tak samo bezpieczne jak wczesne żywienie enteralne w leczeniu OZT.

Załączone piśmiennictwo obejmuje 27 pozycji, przede wszystkim są to publikacje naukowe z ostatnich lat.

## **WNIOSKI:**

Doktorant w przedstawionej Rozprawie Doktorskiej prawidłowo sformułował założenia, cele oraz należycie dobrał grupy badaną i kontrolną.

Wyniki zostały sumiennie zgromadzone, zilustrowane tabelami i wykresami. Materiał został poddany analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych narzędzi statystycznych. Interpretacja wyników z dyskusją jest dobra, zakończona wnioskami.

## **Znaczenie pracy:**

Rozprawa Doktorska stanowi podsumowanie dotychczasowych badań dotyczących leczenia żywieniowego OZT w populacji pediatrycznej. Analizowane prace sugerują bezpieczeństwo wczesnego żywienia dojelitowego u dzieci z łagodnym i średnio-ciężkim OZT. W ramach przeprowadzonego wielośrodkowego badania z randomizacją Doktorant podjął próbę oceny wpływu wczesnego i bardzo wczesnego żywienia enteralnego na stężenie cytokin w tej grupie pacjentów z OZT. Wyniki uzyskane przez Doktoranta sugerują, że bardzo wczesne żywienie enteralne jest tak samo bezpieczne jak wczesne żywienie enteralne.

## **Uwagi:**

Z obowiązku recenzenta, nie umniejszając wartości pracy, pragnę zwrócić uwagę na poniższe elementy:

1. W wykazie skrótów brak jest konsekwencji - nie wszystkie zastosowane skróty zostały tak samo potraktowane. Jedne uzyskały tłumaczenie polskie, inne nie. Np. TNF- rozwinięcie skrótu angielskiego oraz tłumaczenie polskie, a EPC nie, a po polsku funkcjonuje jako Europejski Klub Trzustkowy.
2. We Wstępie Autor podaje częstość OZT u dzieci powołując się na dane amerykańskie, podczas gdy są dostępne bardzo dobre dane polskie. (Częstość OZT w populacji dzieci polskich z 2014 roku to 14,75/100tys. vs 371 dorośli - 1024 hospitalizacje dzieci w 2014 roku w całej Polsce- Mapy potrzeb zdrowotnych 2018r – współautor- Oracz G. oraz Oracz G. Pancreas 2017).

3. We Wstępie rozprawy, ale też w pracy przeglądowej Autor powołuje się na pracę chińską opierając na niej najczęstsze przyczyny OZT dzieci w Europie. Wg tej samej pracy śmiertelność dzieci na OZT jest największa w Europie i wynosi 6 procent, a na drugim miejscu są Stany Zjednoczone! W CZD, gdzie pracuje Recenzent, dzień w dzień leży kilku pacjentów z zapaleniami trzustki, ale na szczęście mieliśmy w ciągu ostatnich 25 lat tylko jeden zgon z powodu OZT u dziecka.
4. We Wstępie Autor powołuje się na amerykańskie kryteria diagnostyczne INSPIRE. oraz na amerykańskie zalecenia leczenia bólu w OZT. Doktorant omawiając pacjentów europejskich raczej powinien stosować w leczeniu i w opracowaniach standardy europejskie, a nie amerykańskie.
5. W akapicie Metody Doktorant podaje, że czas od pierwszych objawów do momentu włączenia leczenia nie był analizowany. Pytanie Recenzenta- Dlaczego?
6. Dlaczego z badania wyłączano pacjentów z infekcjami, skoro jest to jedna z głównych przyczyn OZT u dzieci?
7. Dlaczego pacjentom w badaniu zalecano dietę niskotłuszczową skoro w aktualnych zaleceniach jest dieta normotłuszczowa?
8. Długość hospitalizacji nie jest najlepszym parametrem oceniającym efektywność leczenia w warunkach polskich, gdzie długość hospitalizacji może wpływać na finanse szpitala. Kto i na jakiej podstawie decydował, że pacjent może być wypisany? Powinno być to ujęte w protokole badania.
9. W Wynikach podano, że część wyników jest w Supporting Information S1. Nie dołączono tej części do Rozprawy Doktorskiej.
10. Dlaczego do analizy włączono pacjentów z OZT, ostrymi nawracającymi zapaleniami trzustki (ONZT) oraz PZT, są to inne jednostki chorobowe.
11. W tabeli z wynikami BMI powinno być przedstawione raczej jako 50c BMI
12. W części Metody podane jest, że wyniki aktywności enzymów trzustkowych będą podawane w centylach, podczas gdy nie wynika to z tabeli z wynikami, czy rzeczywiście są tak przedstawione?

13. Zbyt mała, bardzo niejednorodna (PZT, ONZT, PZT) grupa pacjentów, o nie ustalonej etiologii zapalenia, utrudnia Autorowi postawienie wniosku, że bardzo wczesne żywienie enteralne jest tak samo bezpieczne jak wczesne żywienie enteralne w leczeniu OZT.

14. Brak jest w pracy informacji z którego Ośrodka było ilu pacjentów, choćby procentowo. Wiadomo, że każdy Ośrodek ma swoje zasady diagnostyki i postępowania, co może wpływać na ostateczny wynik badania, szczególnie jeżeli większość pacjentów pochodziła z jednego ośrodka.

**Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. med. Jana Stanisława Bukowskiego zatytułowana: „Ocena wpływu wczesnego żywienia enteralnego na przebieg ostrego zapalenia trzustki u dzieci.” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668).**

**Wnoszę do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza Jana Stanisława Bukowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**



Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz  
specjalista chorób dzieci, gastroenterolog  
gastroenterolog dziecięcy  
6195179

Prof. dr hab. n. med. Grzegorz Oracz  
Kierownik Katedry Gastroenterologii Dziecięcej CMKP  
Kierownik Poradni Gastroenterologicznej IP CZD  
Klinika Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii IP CZD

Warszawa, 17.11.2024