



Klinika Pediatrii i Gastroenterologii

III Katedra Pediatrii Uniwersytetu Medycznego
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
20-093 Lublin, ul. Prof. A. Gębali 6

81 71 85 420
81 74 31 353

e-mail: gastro@uszd.lublin.pl



Prof. dr hab.n.med. Elżbieta Pac-Kożuchowska
Kierownik Kliniki Pediatrii i Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin, dnia 30 lipiec 2020r.

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. med. Anny Wiernickiej

**pt.: „ Analiza częstości oraz czynników ryzyka wystąpienia powikłań żywienia dojelitowego
po zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową u dzieci – wieloośrodkowe,
prospektywne badanie z randomizacją”**

Obserwowany w ciągu ostatnich lat postęp medycyny spowodował zwiększanie się populacji dzieci i młodzieży z chorobami przewlekłymi przebiegającymi z niedożywieniem. Niedożywienie jest skutkiem niedostosowania podaży substancji odżywczych do aktualnych potrzeb i możliwości metabolicznych dziecka w zależności od okresu rozwojowego. U dzieci szczególne znaczenie ma wczesne rozpoznanie niedożywienia oraz wdrożenie dobranej odpowiednio do potrzeb dziecka interwencji żywieniowej. Niedożywienie może być spowodowane brakiem możliwości doustnego przyjmowania pokarmów. Jest to najczęściej skutek uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wad wrodzonych, urazów i oparzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego.

Przyczyną niedożywienia w przebiegu chorób przewlekłych może być również zwiększone zapotrzebowanie kaloryczne i przewlekły, ogólnoustrojowy proces zapalny. Niedożywienie w chorobach przewlekłych z reguły ma kilka przyczyn. Negatywny wpływ niedożywienia na rozwijający się organizm szczególnie zaznacza się w tzw. okresach krytycznych, w których jest szybkie tempo rozwoju oraz największa wrażliwość na czynniki środowiskowe. Rozpoznanie niedożywienia u dzieci wymaga dokładnej oceny stanu odżywienia.

Według definicji ESPGHAN, jeśli pacjent nie jest w stanie zapewnić sobie podaży doustną odpowiedniej do swoich potrzeb ilości składników odżywczych, wskazane jest żywienie

dojelitowe. Jeśli przewiduje się żywienie dojelitowe dłuższe niż w przeciągu 4-6 tygodni, wskazane jest wyłonienie gastrostomii odżywczej. Wskazania do założenia PEG są bardzo szerokie i zależą od wielu czynników. Kwalifikując do zabiegu należy do każdego pacjenta podchodzić bardzo rozważnie i indywidualnie. Wyłonienie PEG jest procedurą względnie bezpieczną, ale należy pamiętać o możliwych powikłaniach.

Dokładnie zapoznałam się z przedstawioną mi do oceny rozprawą na tytuł doktora nauk medycznych lek. med. Anny Wiernickiej. Dotyczy ona analizy częstości oraz czynników ryzyka wystąpienia powikłań żywienia dojelitowego po zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową u dzieci. Jest to badanie wieloośrodkowe, prospektywne z randomizacją. Projekt został sfinansowany w ramach grantu naukowego Fundacji Nutricia, No: RG 1/2014 : „Evaluation of tolerance and safety enteral nutrition in children after percutaneous endoscopic gastrostomy placement” . Protocol version 09.01.2015. Kierownik projektu: Prof. dr hab.n.med Jarosław Kierkuś. Protokół badania został zarejestrowany w bazie ClinicalTrials.gov ID NCT02777541 registration date 05/18/2016.

Praca napisana jest przez doktorantkę pod kierunkiem prof. dr hab. Jarosława Kierkusia z Kliniki Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”. Obejmuje 76 stron wydruku komputerowego w formacie A 5. Układ pracy jest typowy. Składa się ze streszczenia w języku polskim i angielskim, wykazu i objaśnienia używanych skrótów, spisu treści, wstępu, rozdziału wprowadzającego w zagadnienie, z celu pracy i hipotez badawczych, przedstawienia metodologii, części zawierającej wyniki, dyskusji oraz wniosków. W dalszej części znajduje się spis rysunków, wykresów oraz tabel i spis piśmiennictwa, który obejmuje 70 pozycji. W wykazie piśmiennictwa znalazły się opracowania istotne dla tematu rozprawy, w tym w przewadze publikacje z ostatnich lat.

We wstępie pracy Autorka przedstawia definicję żywienia dojelitowego zaproponowaną przez European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) oraz stanowisko Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii i Żywienia Dzieci (PTGHiŻD). Dokładnie omawia wskazania i przeciwwskazania do żywienia dojelitowego u dzieci. Zwraca uwagę, że celem żywienia dojelitowego jest przede wszystkim powstrzymanie dalszej utraty masy ciała, poprawa stanu odżywienia i nawodnienia oraz poprawa jakości życia dzieci z niedostateczną podażą doustną. W kolejnym punkcie omawia kwalifikacje i planowanie żywienia dojelitowego. Żywienie

dojelitowe może być podawane doustnie, bezpośrednio do żołądka, do dwunastnicy lub do jelita czczego. Dostępne drogi żywienia oraz algorytm decyzyjny przy wyborze rodzaju dostępu celem podaży żywienia przedstawia na rysunkach (Rysunek 1 i 2), ale nie podaje autorów przedstawionych schematów. Autorka podkreśla, że karmienie dojelitowe można rozpocząć niezwłocznie po założeniu zgłębnika nosowo-żołądkowego czy nosowo-dojelitowego. Zwraca uwagę, że w literaturze są tylko nieliczne publikacje dotyczące czasu rozpoczęcia karmienia po zabiegu wyłonienia PEG u dzieci oraz jaki rodzaj pożywienia powinna stanowić pierwsza porcja. Przedstawia podstawowe zasady prowadzenia żywienia dojelitowego. Omawia także rodzaje dostępu do żywienia dojelitowego. Doktorantka podkreśla, że PEG obecnie jest metodą z wyboru w długoterminowym enteralnym leczeniu żywieniowym dzieci. Wymienia wskazania i przeciwwskazania do zabiegu wyłonienia PEG, a także zasady kwalifikacji, techniki wykonania i zasady pielęgnacji. Zwraca uwagę na fakt, że mogą występować powikłania mechaniczne, infekcyjne, czynnościowe, metaboliczne, a także wczesne i odległe konsekwencje związane z założeniem PEG u dzieci. Leczenie żywieniowe dojelitowe należy monitorować w warunkach szpitalnych oraz w warunkach domowych, z uwzględnieniem wieku dziecka, zgodnie z obowiązującymi standardami.

Lektura wstępu pozwala zrozumieć przesłanki do podjęcia tematu, który jest uzasadniony i dotyczy aktualnych oraz ważnych problemów teoretycznych i praktycznych związanych z żywieniem dojelitowym u dzieci.

Zgodnie z przyjętymi założeniami Autorka wyznaczyła cel pracy. Głównym celem jest ocena częstości występowania oraz identyfikacja czynników ryzyka powikłań żywienia dojelitowego po zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową u dzieci w Polsce.

Hipotezy badawcze sformułowano w postaci pytań:

1. Czy są istotne statystycznie różnice w częstości wystąpienia powikłań między grupami (wczesne żywienie vs. późne żywienie) po zabiegu wyłonienia PEG?
2. Jaka jest częstość powikłań (ciężkich i łagodnych) po zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową u dzieci w Polsce?
3. Jaka jest częstość powikłań żywienia dojelitowego (mechanicznych, czynnościowych, infekcyjnych, metabolicznych) u dzieci w Polsce w ciągu roku po zabiegu wyłonienia PEG?
4. Czy któryś z wymienionych parametrów jest czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań po zabiegu wyłonienia PEG : wiek w momencie wyłonienia PEG, stan odżywienia przed zabiegiem wyłonienia PEG oceniany za pomocą BMI SDS, poziom albuminy w surowicy krwi jako biologiczny parametr stanu odżywienia, poziom białych krwinek jako

biochemiczny parametr stanu zapalnego oraz stanu odżywienia oraz występowanie w wywiadzie aspiracji do dróg oddechowych przed zabiegiem wyłonienia PEG ?

Przeprowadzono badania wieloośrodkowe, prospektywne, z randomizacją. Rekrutacja pacjentów mających wskazania do zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową odbywała się w sześciu ośrodkach w Polsce, mających doświadczenie w leczeniu żywieniowym dojelitowym pacjentów pediatrycznych :

1. Klinika Gastrologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii, IPCZD, Warszawa
2. Klinika Pediatrii, Żywienia i Chorób Metabolicznych, IPCZD, Warszawa
3. Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci, Gdański Uniwersytet Medyczny
4. Klinika Pediatrii, Alergologii, Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Szpital kliniczny UM w Łodzi
5. Oddział Gastroenterologii, Górnośląskie Centrum Zdrowia Dziecka, Katowice
6. Oddział Pediatrii i Gastroenterologii, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu

Na przeprowadzone badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy IP-CZD. Podano numer uchwały oraz aneksów : Uchwała nr: 73/KBE/2013 z dnia 25.04.2013; aneks nr 1 do Uchwały nr: 73/KBE/2013 z dnia 02.07.2014 ; Aneks nr 2 do Uchwały nr: 73/KBE/2013 z dnia 03.02.2014. Nie załączono zgody Komisji Bioetycznej w całości.

Do badania zakwalifikowano 100 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania: wiek od 1. miesiąca do 18. roku życia, wskazania medyczne do założenia PEG, zgoda na udział w badaniu podpisana własnoręcznie przez rodzica/opiekuna oraz także pacjenta powyżej 16. roku życia. Uwzględniono także kryteria wykluczenia. Rekrutacja trwała od stycznia 2015 roku do grudnia 2016 roku. Wizyty kontrolne zaplanowano po 3, 6, 9 i 12 miesiącach od zabiegu. Podczas pierwszej wizyty w wyniku centralnej randomizacji, pacjenci byli przydzieleni do jednej z dwóch grup : Grupa 1 –wczesne żywienie enteralne (3 godziny po zabiegu wyłonienia PEG), Grupa 2 – późne żywienie enteralne (8 godzin po zabiegu wyłonienia PEG). Przygotowanie do zabiegu, metoda wyłonienia PEG oraz opieka po zabiegu były zgodne z zaleceniami ESPGHAN i ESPEN. U wszystkich pacjentów zaplanowano takie same procedury przygotowawcze. Zabieg wyłonienia PEG wykonano techniką przeciągania w znieczuleniu ogólnym. Pierwsza porcja żywieniowa do PEG w grupie 1 została podana po 3. godzinach od zabiegu, a w grupie 2 - po 8. godzinach. Objętość pierwszej porcji to 1/3 objętości należnej, drugiej 2/3 objętości należnej , a trzecia to pełna objętość. Wszystkie porcje podawane były przez pompę enteralną w czasie 30 minut, a przerwy między karmieniami wynosiły 3 godziny. W trakcie badania u wszystkich

pacjentów monitorowano wystąpienie powikłań po zabiegu wyłonięcia PEG oraz żywienia dojelitowego. Powikłania stwierdzone w czasie 30. dni to powikłania wczesne, a w czasie po 30. dniach do 12. miesięcy po zabiegu, to powikłania późne. Analizowano także powikłania ciężkie oraz łagodne, powikłania infekcyjne, czynnościowe i metaboliczne. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, stosując odpowiednio dobrane metody statystyczne.

Uzyskane wyniki Autorka przedstawiła w formie 15 tabel i 3 wykresów.

W części 4.1. Doktorantka przedstawia charakterystykę badanej grupy. Do badania włączono 100 pacjentów, ale trzech wykluczono z badania. Z grupy analizowanych 97 pacjentów, w wyniku centralnej randomizacji do grupy 1 (żywienie po 3. godzinach) przydzielono 49 pacjentów, a do grupy 2 (żywienie po 8. godzinach) 48 pacjentów. Na wykresie nr 1. przedstawia główne rozpoznania wg klasyfikacji ICD pacjentów zakwalifikowanych do PEG. W tabeli nr 8. podaje charakterystykę grup badanych w momencie kwalifikacji do PEG oraz wskazania do wyłonięcia PEG. Badane dzieci były w wieku od 4 do 215 miesięcy, średnia to 67 ± 107 miesięcy. Uważam, że charakterystyka badanych powinna uwzględniać liczbę pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych. Tym bardziej, że Autorka we wstępie w Tabeli 7. podaje jak należy monitorować leczenie żywieniowe w zależności od wieku dziecka. Dzieli pacjentów na grupy w zależności od wieku : 1-6 miesięcy, 7miesięcy- 3 lata, 4- lat i powyżej 7 roku życia. Dlaczego więc nie zastosowała takiego podziału w analizowaniu badanych dzieci. Nie podano również liczby badanych wcześniaków z uwzględnieniem ich wieku i stanu odżywienia podczas badania. Jest to grupa wymagająca odrębnej oceny rozwoju i stanu odżywienia. Wzmianka charakteryzująca najmłodszych pacjentów zakwalifikowanych do badania znajduje się w końcowym akapicie w Dyskusji, a powinna być umieszczony w tym rozdziale. W Tabeli 8. zestawia główne wskazania do wyłonięcia PEG w obu grupach, są to dysfagia, niedożywienie, aspiracje do dróg oddechowych oraz zwiększone zapotrzebowanie kaloryczne. Następnie przedstawia średnie wartości oraz zakres wykonanych pomiarów antropometrycznych w obu grupach zakwalifikowanych do badania.

W kolejnej tabeli Doktorantka umieszcza wartości oznaczanych parametrów biochemicznych: morfologia, stężenia albumin, cholesterolu całkowitego, elektrolity, metabolit witaminy D-25(OH)D3 w obu badanych grupach. Nie przedstawia wartości innych parametrów, takich jak CRP, ferrytyna, mocznik, kreatynina, białko całkowite, glukoza, AST, ALT, które były zaplanowane i wykazane w podrozdziale 3.5 jako Procedury badania. Nie porównuje także oznaczanych pomiarów antropometrycznych oraz parametrów biochemicznych między dwoma badanymi grupami. W rozdziale 4.2 Doktorantka ocenia tolerancję karmienia dojelitowego po zabiegu wyłonięcia PEG. W tabeli 11. zestawiono dane dotyczące sposobu żywienia w obu

grupach (liczba porcji, objętość porcji, rodzaj diety, sposób podania i kaloryczność). W tabeli 12. przedstawiono czas do osiągnięcia pełnego zapotrzebowania po zabiegu wyłonięcia PEG. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w tolerancji karmienia oraz czasie rozkarmiania do pełnego zapotrzebowania kalorycznego i płynowego pomiędzy badanymi grupami. Średnia długość hospitalizacji po zabiegu wyłonięcia PEG była podobna w obu grupach i nie różniła się istotnie statystycznie. W rozdziale 4.3 omawia powikłania wczesne po zabiegu wyłonięcia PEG oraz żywienia dojelitowego i stwierdza, że większość tych powikłań była łagodna. Najczęściej obserwowanym powikłaniem z grupy powikłań mechanicznych było zaczerwienienie wokół miejsca drenu PEG (10,4%) oraz wyciek z otworu gastrostomijnego (6,3%). Najczęściej odnotowanymi powikłaniami czynnościowymi były wymioty, regurgitacje oraz nudności. Natomiast najczęściej raportowanym powikłaniem ciężkim po zabiegu wyłonięcia PEG było przemieszczenie drenu gastrostomijnego. W rozdziale 4.4 omówiono powikłania późne. Częstość występowania oraz porównanie w obu grupach powikłań łagodnych w okresie po 3., 6., 9., 12. miesiącach po zabiegu zestawiono w tabeli 15. Stwierdzono, że częstość powikłań łagodnych maleje wraz z czasem trwania żywienia dojelitowego do PEG. W tabeli 16. przedstawiono charakterystykę pacjentów u których stwierdzono post-PEG GER. Następnie Tabela 17. przedstawia częstość występowania ciężkich powikłań po zabiegu wyłonięcia PEG na przestrzeni 12. miesięcy. W rozdziale 4.5 porównano częstość występowania powikłań łagodnych i ciężkich żywienia dojelitowego między badanymi grupami (wczesne żywienie vs. żywienie późne po zabiegu) i nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Analizując czynniki ryzyka wystąpienia powikłań po zabiegu wyłonięcia PEG (Tabela 21 i Tabela 22), stwierdzono, że żaden z predyktorów poddanych analizie nie przewidywał istotnie występowania łagodnych ani ciężkich powikłań po zabiegu wyłonięcia PEG.

Doktorantka nie umieściła wyników badań laboratoryjnych i antropometrycznych, które były zaplanowane do wykonania u dzieci podczas wizyt kontrolnych po 3., 6., 9. i 12. miesiącach po zabiegu wyłonięcia PEG. Nie porównała także stanu odżywienia dzieci przed zabiegiem oraz podczas stosowania żywienia dojelitowego przez PEG. Bardzo wartościową obserwacją byłaby ocena wpływu żywienia dojelitowego na stan odżywienia dzieci po zabiegu wyłonięcia PEG i prowadzenia żywienia tą drogą.

Kolejnym rozdziałem rozprawy jest Dyskusja, w której szeroko omówiono i przedyskutowano zagadnienie będące przedmiotem rozprawy doktorskiej. Doktorantka porównała wyniki prowadzonych badań ze spostrzeżeniami innych autorów, dając dowód umiejętności prowadzenia polemiki naukowej. Doktorantka podkreśla, że niedożywienie u dzieci

stanowi nadal jeden z wiodących problemów zdrowotnych. Obecnie PEG jest metodą z wyboru w długoterminowym enteralnym leczeniu żywieniowym dzieci. W ostatnich latach znacznie rozszerzył się zakres wskazań do zabiegu wyłonienia PEG, jednak w dalszy ciągu najczęstszym jest niedożywienie i dysfagia. Doktorantka podaje, że wyniki prowadzonych badań są spójne z danymi z literatury i tak niedożywienie stwierdzono u 75%, a dysfagię u 57,7% badanych dzieci. Autorka podkreśla, że nie powinno wytwarzać się gastrostomii metodą endoskopową w sytuacjach, które nie przyniosą korzyści choremu lub narażą go na dodatkowe powikłania. Bardzo ważnym czynnikiem po wykonaniu zabiegu jest prawidłowe postępowanie z gastrostomią, aby zapobiec poważnym powikłaniom późnym. Kolejnym ważnym problemem jest określenie bezpiecznego czasu rozpoczęcia żywienia dojelitowego po zabiegu wyłonienia PEG u dzieci. Biorąc pod uwagę różne doniesienia na ten temat, a szczególnie opierając się na wynikach badania, które przeprowadzono na małej grupie dzieci i udowodniono, że rozpoczęcie żywienia do PEG po 3. godzinach od zabiegu u pacjentów pediatrycznych jest bezpieczne, zaplanowano przeprowadzenie badania. Jest to badanie wielośrodkowe, prospektywne, randomizacją. Analizując tolerancję wczesnego żywienia do PEG określonego jako 3. godziny po zabiegu, udowodniono, że takie postępowanie jest bezpieczne u dzieci. W przeprowadzonym badaniu nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w tolerancji żywienia oraz częstości występowania powikłań między dwoma grupami. Zabieg wytworzenia PEG u dzieci uważany jest za bezpieczny, ale nie jest pozbawiony powikłań. Autorka przedstawia dane z literatury i porównuje z wynikami prowadzonych badań własnych. Omawia także czynniki ryzyka wystąpienia powikłań po zabiegu wyłonienia PEG. Podkreśla, że w przeprowadzonym badaniu nie potwierdzono aby wiek był czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań. Na podstawie uzyskanych wyników oraz badań innych autorów Autorka stwierdza, że wystąpienie powikłań podczas leczenia żywieniowego u dzieci po zabiegu wyłonienia PEG wydaje się być nieuniknione. Jednak bardzo istotne znaczenia dla zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności leczenia żywieniowego ma właściwe postępowanie i zapobieganie powikłaniom.

Jako efekt przeprowadzonych badań Doktorantka przedstawia 12 wniosków. Uważam, że część wniosków jest tylko podsumowaniem i powtórzeniem wyników przeprowadzonych badań. Istotny jest wniosek: 1, 10, 11 i 12.

Podsumowując, przedstawiona mi do recenzji praca jest napisana poprawnie, ale z obowiązku recenzenta muszę jednak wnieść pewne uwagi:

1. We wstępie nie podano autorów schematów przedstawionych na rysunkach 1 i 2.
2. W badanej grupie nie uwzględniono wieku pacjentów (tak jak zaplanowano)

3. Brak oceny antropometrycznej i badań laboratoryjnych podczas wizyt kontrolnych (tak jak zaplanowano)
4. Wskazane przeniesienie opisu najmłodszej grupy badanych pacjentów z rozdziału Dyskusja do rozdziału „Charakterystyka badanej grupy”
5. Korekta literówek, których nie ustrzegła się Autorka.

Są to oczywiście niedociągnięcia nie mające cech obniżających wartość pracy, a więc nie mogą mieć wpływu na moją końcową pozytywną ocenę.

Podsumowując stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa lek. med. Anny Wiernickiej pt.: Analiza częstości oraz czynników ryzyka wystąpienia powikłań żywienia dojelitowego po zabiegu wyłonienia PEG metodą endoskopową u dzieci – wieloośrodkowe, prospektywne badanie z randomizacją” ma charakter prospektywny i jest pracą wnoszącą nowe wartości poznawcze, a zatem w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych.

W związku z powyższym zwracam się do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik- Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie lek. med. Anny Wiernickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof.dr hab. n. med. Elżbieta Pac-Kożuchowska

Kierownik III Katedry Pediatrii i Kliniki Pediatrii
i Gastroenterologii UM w Lublinie