



Gdańsk, 25 maja 2021 r.

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

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,

Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdański Uniwersytet Medyczny

Ul. Nowe Ogrody 1-6, 80-803 Gdańsk

**Recenzja rozprawy pt.: „Wpływ wyłącznego mieszanki żywieniowej o zwiększonej zawartości kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcję wątroby u dzieci pozostających na przewlekłym żywieniu pozajelitowym” lek. Mikołaja Danko**

Promotor: Prof. dr hab. med. Janusz Książyk

Niewydolność jelitowa u dzieci najczęściej spowodowana jest schorzeniami wrodzonymi lub występującymi w okresie noworodkowym. U części dzieci ma charakter przewlekły, stąd też wymaga długotrwałego żywienia pozajelitowego, znaczący odsetek (od 30-45% w zależności od wskazania) pozostanie uzależniony od żywienia pozajelitowego przez co najmniej 10 lat. Z uwagi na długi okres uzależnienia od żywienia pozajelitowego niezwykle istotna jest optymalizacja leczenia oraz minimalizacja powikłań związanych z dożylną podażą składników odżywczych z racji potencjalnych długofalowych konsekwencji modulujących procesy wzrastania i dojrzewania.

Najczęstsze powikłania żywienia pozajelitowego to powikłania infekcyjne, zakrzepowe, metaboliczne oraz narządowe, w tym ze strony układu kostnego, moczowego oraz wątroby. Powikłania ze strony wątroby zostały określone w piśmiennictwie jako IFALD (Intestinal Failure Associated Liver Disease) i obejmują zespół patologii. U dorosłych najczęściej obserwuje się stłuszczenie wątroby, rzadziej zapalenie dróg żółciowych czy okołowrotne nacieki zapalne. U dzieci natomiast, IFALD najczęściej przebiega pod postacią przewlekłej cholestazy wewnątrzwątrobowej. Długotrwała cholestaza prowadzi do nasilenia procesów włóknienia a w konsekwencji do przebudowy marskiej. W takim przypadku jedynym leczeniem przyczynowym jest przeszczep wątroby.

Częstość występowania powikłań wątrobowych jest trudna do oszacowania, ponieważ dane literaturowe są niejednoznaczne, w zależności od badanej populacji, ośrodka prowadzącego terapię a także definicji schorzenia odsetek powikłań wynosi od 10-85%, jakkolwiek dane z ostatnich lat wykazują istotne zmniejszenie częstości występowania tych powikłań.

Etiologia IFALD u dzieci jest złożona i związana jest z niedojrzałością procesów metabolicznych, zaburzeniami krążenia jelitowo-wątrobowego kwasów żółciowych, zwiększeniem przepuszczalności błony śluzowej jelit, zaburzeniem mikrobioty jelitowej, procesami zapalnymi oraz żywieniem pozajelitowym. W przypadku mieszanki do żywienia pozajelitowego znaczenie ma dostosowana do sytuacji klinicznej podaż energii oraz makroskładników odżywczych. Podkreśla się również rolę zanieczyszczeń obecnych w preparatach do żywienia pozajelitowego związane z procesem ich produkcji (fitosterole obecne w emulsjach tłuszczowych), procesami przechowywania (nikiel, mangan) oraz reakcjami z udziałem reaktywnych form tlenu do których dochodzi w kontakcie z powietrzem.

W celu zapobiegania wystąpieniu IFALD u dzieci z niewydolnością jelitową celowe jest utrzymanie oraz maksymalizacja podaży pokarmu do przewodu pokarmowego, odtworzenie ciągłości przewodu pokarmowego, prewencja zakażeń, optymalizacja składu mieszanki do żywienia pozajelitowego oraz cyklizacja żywienia.

Wprowadzenie do leczenia nowoczesnych emulsji lipidowych w miejsce emulsji sojowych było przełomem w żywieniu pozajelitowym. Złożone emulsje tłuszczowe zawierają



mieszaninę długo- i średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i -6. Zastosowanie kwasów omega -3 w monoterapii – jako jedyne źródła tłuszczu w żywieniu pozajelitowym, w dawce 0,5-1,0 g/kg mc/dobę prowadzi do zmniejszenia nasilenia cholestazy, normalizacji parametrów biochemicznych, a także ograniczenia włóknienia a nawet odwróceniu tego procesu w wątrobie. Pozostaje jednak nierozwiązane pytanie czy przedłużone podawanie emulsji zawierającej tylko olej rybi jako źródło wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia niedoboru niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych, których nie zawiera w swoim składzie.

Stąd też próba klinicznej oceny zastosowanie złożonej emulsji tłuszczowej o zwiększonej zawartości wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w żywieniu pozajelitowym u dzieci z IFALD ma bardzo istotne znaczenie dla długofalowego bezpieczeństwa pacjentów. Tematyka podjętych w niniejszej pracy badań jest niezwykle aktualna i interesująca, a co więcej, ma istotne znaczenie praktyczne z punktu widzenia klinicznego.

#### Ocena formalna pracy

Rozprawa obejmuje 62 strony maszynopisu, w tym 9 rycin i 4 tabele, wykaz stosowanych pracy skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim oraz spis 101 pozycji piśmiennictwa w przeważającej większości anglojęzycznego. Układ pracy jest zgodny z powszechnie przyjętymi zasadami, obejmuje wstęp, cel pracy z celami badawczymi, materiał metody , wyniki, dyskusję i wnioski.

#### Ocena merytoryczna

We wstępie doktorant w sposób zwięzły ale wyczerpujący, oparty na aktualnym piśmiennictwie, opisuje zagadnienia niewydolności jelitowej u dzieci, możliwości terapeutyczne, skupiając się na żywieniu pozajelitowym ze szczególnym uwzględnieniem powikłań związanych z tą metodą leczniczą.

Za główny cel pracy doktorant postawił sobie ocenę wpływu stosowania mieszaniny żywieniowej o zwiększonej zawartości kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcję wątroby u dzieci pozostających na przewlekłym żywieniu pozajelitowym. Cele szczegółowe

zdefiniowane zostały jako ustalenie wpływu czasu trwania żywienia pozajelitowego na parametry wątrobowe, analiza wpływu wybranych czynników ryzyka IFALD na efekty leczenia, ocena wpływu zmodyfikowanego składu mieszanin żywieniowych na rozwój fizyczny oraz co wydaje się szczególnie cenne z punktu widzenia praktyki klinicznej – zaproponowanie schematu postępowania w przypadku wystąpienia IFALD u dzieci żywionych pozajelitowo.

Badanie miało charakter retrospektywny, przeprowadzone zostało w jednym ośrodku. Do badania włączono 40 pacjentów, przy czym kryteria włączenia zostały zdefiniowane jako podwyższenie parametrów cholestazy i/lub cechy uszkodzenia wątroby powyżej norm laboratoryjnych, u dzieci żywionych pozajelitowo przez co najmniej 4 tygodnie, u których zastosowano w żywieniu pozajelitowym mieszaninę o zwiększonej zawartości kwasów tłuszczowych omega-3. W tej grupie 13 pacjentów spełniało kryteria IFALD przyjęte w literaturze (bilirubina związana > 2 mg/dl).

W części dotyczącej metodologii zabrakło mi zdefiniowania zastosowanej w badaniu interwencji, czyli sposobu modyfikacji składu tłuszczów mieszaniny żywieniowej oraz uzasadnienia dla zastosowanego składu w poszczególnych przypadkach, ponieważ jak wynika z opisu wyników sumaryczna dawka oleju rybiego wynosiła od 0,6 – 1,2 g/kgmc/dobę.

Wyniki pracy zostały przedstawione w syntetycznej czytelnej formie w postaci tabel i rycin z opisem. W trakcie obserwacji (mediana 130 dni, 28-130) stwierdzono istotne obniżenie średniego stężenia bilirubiny całkowitej i bezpośredniej oraz aktywności enzymów (ALT, AST, GGTP). Podobne wyniki zaobserwowano w grupie pacjentów spełniających kryteria IFALD (n=13). U 11 pacjentów nie zaobserwowano poprawy w zakresie stężenia bilirubiny oraz aktywności enzymów, w tej grupie większość stanowiły dzieci z niewydolnością jelitową spowodowaną innymi przyczynami niż zespół krótkiego jelita. W opisie wyników znajduje się stwierdzenie, że pacjenci ci byli znamiennej dłużej żywieni pozajelitowo przed zastosowaniem interwencji, jednakże stwierdzenie to nie jest poparte żadnymi danymi, brakuje bowiem opisu wyników obliczeń oraz analizy statystycznej. Podobne zastrzeżenie dotyczy analizy rozwoju fizycznego ocenianego poprzez pomiar masy ciała. Brakuje opisu czego konkretnie dotyczyła ocena, czy obserwowany był tylko przyrost masy ciała w czasie obserwacji, czy też dokonano analizy opartej na biologicznych układach



odniesienia (siatki centylowe i analiza Z-score) – co byłoby wiarygodniejszym wyznacznikiem tempa przyboru masy ciała, szczególnie u małych dzieci. W tym przypadku również nie zostały zawarte wyniki obliczeń, jedynie wynik analizy statystycznej, nie wiadomo jednak jak wspomniałam powyżej, czego dokładnie dotyczyła analiza.

Dyskusja została poprowadzona szeroko, z opisaniem genezy i historii badań dotyczących modyfikacji składu emulsji tłuszczowych stosowanych w zapobieganiu i leczeniu powikłań ze strony wątroby. Doktorant omówił wyniki swoich badań i w kompetentny sposób skonfrontował je z wynikami innych badaczy, analizując efekty interwencji a także szczegółowo rozważając inne czynniki takie jak podaż aminokwasów i glukozy w żywieniu pozajelitowym, stosowanego leczenia oraz innych czynników ryzyka jak wcześniactwo, zakażenia odcewnikowe czy też rodzaj schorzenia leżącego u podłoża niewydolności jelitowej. Doktorant odnosi się do aktualnych badań, przy czym należy podkreślić, że liczba badań oraz doświadczenie w tym zakresie jest jeszcze stosunkowo niewielkie, co z pewnością dowodzi nowatorstwa przeprowadzonych badań.

W końcowej części dyskusji zawarta jest propozycją algorytmu postępowania w przypadku IFALD u dzieci z niewydolnością jelitową, co jest niewątpliwą wartością przedstawionej mi do recenzji pracy. Tym bardziej, że jak do tej pory nie zostały opublikowane standardy ani zalecenia w tym obszarze. Zaproponowany algorytm uwzględnia wiek oraz stan odżywienia dziecka. Uważam, że jest możliwy do zastosowania w każdym ośrodku prowadzącym pacjentów z niewydolnością jelitową.

Główne tezy pracy zostały opublikowane w czasopiśmie *Nutrients* w 2019 (doi: 10.3390/nu11102495), Doktorant jest pierwszym autorem i według deklaracji zamieszczonej w publikacji miał udział we wszystkich etapach pracy, a także zadania jak prowadzenie badań, analiza statystyczna, opracowanie metodologii badań oraz wszystkim przygotowanie manuskryptu – Doktorant wykonał samodzielnie.

Podsumowując – praca ma oryginalny i nowatorski charakter o istotnym znaczeniu klinicznym. Została prawidłowo zaplanowana, przeprowadzona i przedstawiona w formie niniejszej pracy. Doktorant dobrze opanował warsztat naukowy i wykazał się umiejętnością przeprowadzenia projektu badawczego. Wyniki badań Doktoranta z całą pewnością stanowią istotny element rozwoju wiedzy na temat możliwości leczenia jednego z

najczęstszych powikłań długotrwałego żywienia pozajelitowego u dzieci z niewydolnością jelitową.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa lek. Mikołaja Danko pt. „Wpływ wyłącznego mieszanki żywieniowej o zwiększonej zawartości kwasów tłuszczowych omega-3 na funkcję wątroby u dzieci pozostających na przewlekłym żywieniu pozajelitowym” 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 Naukowej Instytutu Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka aby dopuściła Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
Katedry i Kliniki Pediatrii,  
Gastroenterologii, Alergologii  
i Żywienia Dzieci  
*A. Szlagatyś*  
dr hab. med. Agnieszka Szlagatyś-Sidorkiewicz