



Białystok dn. 04.09.2024

Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk

**pt.: „Ocena skuteczności leczenia żywieniowego w aktywnej postaci choroby Leśniowskiego–
Crohna u dzieci”**

Promotor: Prof. dr hab. Jarosław Kierkuś

Rada Naukowa Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Na przestrzeni ostatnich lat obserwujemy globalny wzrost zachorowalności na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) u dzieci, w tym na chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C). Mimo przeprowadzonych wielu badań patogenеза choroby nadal pozostaje niewyjaśniona. Uważa się, że na rozwój choroby mają wpływ zarówno czynniki wewnętrzne dotyczące chorego, jak i czynniki zewnętrzne (np. dieta), z których każdy jest niezbędny, ale niewystarczający do wywołania choroby.

Leczenie dzieci z ChL-C jest wyzwaniem dla gastroenterologów dziecięcych z uwagi na trudny do przewidzenia przebieg choroby oraz odpowiedź pacjenta na terapię. Dodatkowo leczenie farmakologiczne, w tym leki przeciwzapalne jak glikokortykosteroidy (GKS), leki immunosupresyjne czy leki biologiczne wykazują spektrum działań niepożądanych, które mogą zaburzyć prawidłowy rozwój chorego dziecka. Wprowadzenie do terapii dzieci z ChL-C wyłącznego żywienia enteralnego (ang. *exclusive enteral nutrition*, EEN) jako alternatywy dla GKS było przełomowym osiągnięciem i zmieniło sposób opieki nad pacjentami z ChL-C na opiekę multidyscyplinarną z włączeniem m.in. dietetyka specjalizującego się w leczeniu żywieniowym tej choroby. Obecnie wiemy już jak dużą rolę odgrywa leczenie wyłącznym żywieniem enteralnym dzieci z ChL-C biorąc pod uwagę jego efekt przeciwzapalny i wysoki profil bezpieczeństwa. Niewątpliwym utrudnieniem w przeprowadzeniu takiej terapii jest konieczność spożywania tylko jednego preparatu przez okres kilku tygodni. Kolejnym zatem etapem były badania nad ulepszeniem tolerancji leczenia żywieniowego bez utraty jego skuteczności terapeutycznej.

W obliczu powyższych informacji rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk dotycząca oceny tolerancji i skuteczności dwóch terapii żywieniowych, wyłącznego żywienia enteralnego (EEN) i diety eliminacyjnej Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED), u pacjentów



pediatrycznych z ChL-C podejmuje temat jak najbardziej aktualny nie tylko pod względem badania naukowego, ale również w wymiarze codziennej praktyki klinicznej. Należy podkreślić pionierski charakter przeprowadzonych badań, gdyż Doktorantka jako jedna z pierwszych na świecie oceniła tolerancję i skuteczność ENN i jako pierwsza opublikowała wyniki badania oceniającego skuteczność diety CDED z częściowym żywieniem enteralnym (PEN) stosowanej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChL-C.

Ocena ogólna:

Rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk składa się z czterech recenzowanych, spójnych tematycznie publikacji o łącznym współczynniku oddziaływania $IF= 8,864$ i 325 punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW). Cykl ten stanowią następujące artykuły:

1. Matuszczyk M, Meglicka M, Landowski P, Czkwianianc E, Sordyl B, Szymańska E, Kierkuś J Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial. *Przegląd Gastroenterologiczny*. 2021; 16(4): 346-351. Punktacja MNiSW: 40
2. Matuszczyk M, Meglicka M, Wiernicka A, Jarzębicka D, Osiecki M, Kotkowicz - Szczur M, Kierkuś J Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(14): 4146 (1-11). Wskaźnik IF: 4.964 Punktacja MNiSW: 140
3. Matuszczyk M, Kierkuś J Nutritional Therapy in Pediatric Crohn's Disease - Are We Going to Change the Guidelines? *Journal of Clinical Medicine*. 2021; (14): 3027 (1-11). Wskaźnik IF: 4.241 Punktacja MNiSW: 140
4. Matuszczyk M, Kierkuś J Crohn's Disease Exclusion Diet – nowoczesne leczenie żywieniowe w chorobie Leśniowskiego - Crohna. *Standardy Medyczne Pediatria*. 2021; 18: 233-241. Punktacja MNiSW: 5

We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem i miała wiodący udział w tworzeniu tych publikacji. We wszystkich pracach recenzowanego cyklu Doktorantka brała między innymi udział w tworzeniu koncepcji, przeprowadzeniu badań, analizie wyników, opracowaniu manuskryptów. Jest to dowód na jej duże zaangażowanie i samodzielność w pracy badawczej.

Układ rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk został przygotowany w sposób staranny i przejrzysty, zgodnie z przyjętymi normami dla tego typu opracowań. Recenzowana rozprawa składa się łącznie 108 stron, włączając w to pełne teksty publikacji stanowiących cykl, oświadczenia



współautorów i opinie Komisji Bioetycznej. W rozdziale „Wstęp” Doktorantka bardzo przystępnie i z widoczną znajomością tematu wprowadza czytelnika w zagadnienia związane z ChL-C uwzględniając etiologię i leczenie choroby, w tym leczenie żywieniowe. Z obowiązku recenzenta, pragnę zwrócić uwagę, iż to w tej części a nie w „Streszczeniu” powinna być zamieszczone informacje dotycząca rodzajów diet (ich składu i różnic pomiędzy nimi) stosowanych u pacjentów pediatrycznych z ChL-C według dostępnego piśmiennictwa. Proponuję przenieść do „Wstępu” powyższe dane zawarte w „Streszczeniu”, które z kolei powinno być zdecydowanie krótsze. Ponadto, w tekście nie ma zaznaczonych cytowań, mimo, że na końcu rozprawy doktorskiej umieszczona jest lista piśmiennictwa. Doktorantka w sposób przejrzysty sformułowała hipotezę badawczą oraz cele służące jej weryfikacji. Celami pracy doktorskiej była ocena tolerancji wyłącznego żywienia enteralnego (EEN) realizowanego drogą doustną z wykorzystaniem preparatu Modulen IBD oraz analiza wpływu takiego leczenia na kliniczną aktywność choroby, stężenie kalprotektyny w kale oraz na stan odżywienia dzieci z aktywną postacią ChL-C. Kolejnym celem była ocena wpływu diety CDED (ang. *Crohn's Disease Exclusion Diet*, CDED) stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym (ang. *partial enteral nutrition*, PEN) na stężenie kalprotektyny w kale, kliniczną aktywność choroby oraz na stan odżywienia w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChL-C. Korzystając z przywileju przypadającemu recenzentowi, pozwolę sobie wyrazić opinię, że kolejna część dysertacji powinna być zatytułowana „Materiał i metody” i zawierać informacje dotyczące pacjentów włączonych do badania, zastosowanych metod oceny pacjentów, metod oznaczeń markerów oraz przeprowadzonej analizy statystycznej, które, jak pragnę nadmienić, były uwzględniane w każdej opublikowanej przez Doktorantkę pracy oryginalnej. Kolejny rozdział rozprawy doktorskiej zawiera komentarze Doktorantki do publikacji stanowiących cykl. Pragnę zaznaczyć, że w Streszczeniu zamieszczono dokładny proces realizacji hipotez badawczych, co powinno znaleźć się w części szczegółowej dotyczącej omawiania prac stanowiących cykl rozprawy doktorskiej.

Ocena szczegółowa

W dwóch pracach oryginalnych Doktorantka skupia się na zagadnieniach dotyczących oceny skuteczności dwóch rodzajów leczenia żywieniowego w grupie pacjentów pediatrycznych z ChL-C. W obu artykułach na szczególne podkreślenie zasługuje dokładna analiza wyników wzbogacona przejrzystymi rycinami, które ułatwiają zrozumienie i interpretację uzyskanych wyników. Ponadto



rzeczowa i wnikliwa dyskusja w każdym artykule wskazuje na dobrą znajomość poruszanej problematyki.

Pierwsza praca oryginalna pt.: „Oral exclusive enteral nutrition for induction of clinical remission, mucosal healing, and improvement of nutritional status and growth velocity in children with active Crohn's disease - a prospective multicenter trial” dotyczy pionierskiego wieloośrodkowego badania prospektywnego oceniającego tolerancję i skuteczność 6 tygodniowego leczenia wyłącznym żywieniem enteralnym preparatem Modulen IBD. Jak Doktorantka podkreśla dodatkową wartością tego badania było wykorzystanie do oceny stanu zapalnego jelit nieinwazyjnego markera tj. stężenia kalprotektyny w kale. Wyniki badania wykazały, iż żywienie doustne było dobrze tolerowane przez większość pacjentów i w 10 tyg. obserwacji 65% z nich uzyskało remisję kliniczną, a odpowiedź kliniczną kolejnych 30%. Ponadto odnotowano istotny spadek stężenia kalprotektyny w kale, przy czym normalizację tego parametru uzyskało ok. 25% badanych dzieci. Żywienie preparatem Modulen IBD wpłynęło na normalizację wskaźnika masy ciała do wzrostu (ang. *Body Mass Index*, BMI) w odniesieniu do siatek centylowych u 2/3 pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono niedożywienie.

Upowszechnienie zastosowania EEN preparatem Modulen IBD u dzieci z ChL-C wykazało jednak, iż część pacjentów ma problemy z przestrzeganiem tej diety, co stało się punktem wyjścia do poszukiwań innych możliwości leczenia żywieniowego. W oparciu o najnowsze doniesienia na świecie, Doktorantka za kolejny cel badania wybrała ocenę skuteczności diety CDED + PEN u dzieci z aktywną ChL-C, a uzyskane wyniki opublikowała w pracy oryginalnej pt.: “Effect of the Crohn's Disease Exclusion Diet (CDED) on the Fecal Calprotectin Level in Children with Active Crohn's Disease.” Jak podkreśla Doktorantka jest to pierwsza i na dzień dzisiejszy jedyna publikacja, w której przedstawiono wyniki badania oceniającego skuteczność diety CDED + PEN stosowanej w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC. Cel badania był realizowany w oparciu o wynik kalprotektyny w kale, który stanowił też kryterium kwalifikacji dzieci do badania, a także o wynik oznaczenia CRP, kliniczną aktywność choroby (mierzoną w skali PCDAI) oraz stan odżywienia dzieci. Po 12 tygodniach leczenia wykazano normalizację kalprotektyny u 1/3, a spadek o co najmniej 50% u ponad połowy chorych, natomiast remisję kliniczną odnotowano u połowy dzieci, a odpowiedź kliniczną u blisko 3/4 z nich. Odsetek dzieci, u których odnotowano normalizację stężenia kalprotektyny w kale był dwukrotnie wyższy w grupie będącej wyjściowo w remisji klinicznej, w stosunku do pacjentów prezentujących kliniczne objawy choroby w momencie rozpoczęcia leczenia żywieniowego. U wszystkich dzieci ze stwierdzonym wyjściowo



niedożywieniem, stwierdzono poprawę stanu odżywienia, w tym u ponad połowy BMI wzrosło o jeden kanał centylowy. We wnikliwej dyskusji artykułu Doktorantka merytorycznie odnosi się do uzyskanych wyników i bardzo konstruktywnie porównuje je do innych danych literaturowych. Należy podkreślić, iż aktualnie terapeutyczna rola EEN i diety CDED+PEN w leczeniu ChL-C jest już ugruntowana i stanowi główny punkt wytycznych leczenia dzieci z ChL-C z fenotypem zapalnym do czego niewątpliwie przyczyniły się wyniki pracy Doktorantki.

Kolejne dwie prace stanowiące cykl rozprawy doktorskiej są to artykuły przeglądowe podsumowujące wiedzę na temat skuteczności i wpływu diety na rozwój i przebieg ChL-C oraz przedstawiające mechanizm działania diety, a także protokół przeprowadzenia leczenia żywieniowego. Należy podkreślić, że Doktorantka wykazała się ogromną wiedzą w prezentowanym temacie czego efektem była umiejętnie prowadzona dyskusja.

Wszystkie prace stanowiące cykl rozprawy doktorskiej zostały wcześniej poddane wnikliwej ocenie przez niezależnych, międzynarodowych recenzentów w trakcie prac redakcyjnych, uzyskując pozytywne opinie, co niewątpliwie świadczy o ich wysokiej wartości merytorycznej i naukowej.

W dalszej części rozprawy doktorskiej zamieszczone są wnioski. Moim zdaniem wnioski nie dotyczące wyników prac Doktorantki powinny być usunięte. Podobnie jak zamieszczony po pełnych tekstach publikacji, spis tabel i rycin, który odnosi się do stron w opublikowanych artykułach. Ponadto w pracy występują drobne błędy literowe.

Wymienione wcześniej uwagi dotyczące rozprawy doktorskiej mają charakter marginalny i nie umniejszają zupełnie wartości rozprawy.

Podsumowując, przedstawioną do oceny rozprawę doktorską mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk oceniam bardzo pozytywnie. Oceniając treść rozprawy doktorskiej stwierdzam, iż Doktorantka posiada wiedzę teoretyczną wymaganą do ubiegania się o nadanie stopnia doktora w dyscyplinie nauk medycznych. Ponadto zaplanowane i zrealizowane przez Doktorantkę nowatorskie badania świadczą o dużych umiejętnościach samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Uzyskane wyniki, które zostały już opublikowane w renomowanych, międzynarodowych i wysoko punktowanych czasopismach, przysłużyły się do poszerzenia wiedzy na temat tolerancji i skuteczności diety przeznaczonej do leczenia dzieci z ChL-C. Co więcej wyniki tych badań są już cytowane w międzynarodowych, wysoko punktowanych publikacjach i mają wymiar praktyczny, a Doktorantka jest uznanym ekspertem w

u.p.

**KLINIKA PEDIATRII, GASTROENTEROLOGII,
HEPATOLOGII, ŻYWIENIA, ALERGOLOGII I
PULMONOLOGII**

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Lebensztejn



**DEPARTMENT OF PEDIATRICS, GASTROENTEROLOGY,
HEPATOLOGY, NUTRITION, ALLERGOLOGY AND
PULMONOLOGY**

Medical University of Białystok

Head of the Department:

Prof. Dariusz M. Lebensztejn M.D., Ph.D

dziedzinie leczenia żywieniowego dzieci z ChL-C. Mam nadzieję, że Doktorantka tak jak zapowiedziała w drugiej pracy oryginalnej, podejmie się kontynuacji badań zapoczątkowanych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej.

Wniosek końcowy

Stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk pt.: „Ocena skuteczności leczenia żywieniowego w aktywnej postaci choroby Leśniowskiego–Crohna u dzieci” będąca cyklem prac opublikowanych w czasopismach o zasięgu międzynarodowym z wysokim łącznym współczynnikiem oddziaływania (IF) wynoszącym 8,864 i punktacji 325 według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW) spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych określonym w Ustawie z dnia 20 lipca 2018r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1668 ze zm.). W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” wniosek o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Urszula Daniluk