

Warszawa, 3 październik 2024

**Recenzja rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk
pt. „Ocena skuteczności leczenia żywieniowego w aktywnej postaci choroby
Leśniowskiego-Crohna u dzieci”**

wykonanej w Klinice Chorób Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń odżywiania i
Pediatrii w Instytucie „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

w Warszawie

(Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n med. Joanna Pawłowska)

pod kierunkiem

Prof. dr hab. n med. Jarosława Kierkusia

Celami rozprawy doktorskiej mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk były :

1. Ocena tolerancji wyłącznego żywienia enteralnego (*ang. exclusive enteral nutrition – EEN*) realizowanego drogą doustną z wykorzystaniem nowego preparatu Modulen IBD oraz analiza wpływu takiego leczenia na kliniczną aktywność choroby, stężenie kalprotektyny w stolcu oraz stan odżywienia dzieci z aktywną postacią choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC).
2. Ustalenie roli diety w patomechanizmie i terapii ChLC.
3. Charakterytyka protokołu nowej diety eliminacyjnej CDED (*ang. Crohn's Disease Exclusion Diet - CDED*), omówienie mechanizmu jej działania oraz dostępnych danych dotyczących jej skuteczności w terapii dzieci chorych na ChLC.
4. Ocena wpływu CDED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym na stężenie kalprotektyny w stolcu, kliniczną aktywność choroby oraz na stan odżywienia w grupie polskich dzieci z aktywną postacią ChLC .

Patogeneza nieswoistej choroby zapalnej jelit (*ang. Inflammatory Bowel Disease - IBD*) jest wciąż nie wyjaśniona. I choć pośród czynników środowiskowych biorących udział w promowaniu zapalenia w jelitach, dieta prawdopodobnie odgrywa kluczową rolę to jednak bardzo niewiele terapii dietetycznych przynosi wyraźne korzyści terapeutyczne. Najbardziej

znaną i popartą dowodami terapią dietetyczną u chorych na IBD jest wyłączenie żywienia dojelitowe (EEN), które zgodnie z zaleceniami European Crohn's and Colitis Crohna (ECCO) oraz Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci (ESPGHAN) jest obecnie uważane za terapię pierwszego rzutu w indukcji remisji u dzieci chorych na ChLC. Z kolei dieta eliminacyjna CDED pojawiła się jako potencjalna alternatywa, biorąc pod uwagę znaczące wyzwania i bariery jakie stwarza stosowanie diety EEN. Kilka towarzystw naukowych takich jak np. Europejskie Towarzystwo Żywienia Pozajelitowego i Dojelitowego (ESPEN) biorą pod uwagę potencjalne korzyści płynące ze stosowania CDED uznało tę dietę jako alternatywę dla EEN w leczeniu dzieci chorych na ChLC, a także dorosłych. Obie diety zostały skonstruowane zgodnie z zasadą wykluczenia, tj. kierując się mocnymi dowodami na to, że niektóre pokarmy mogą być szkodliwe u chorych na IBD. Wśród innych mechanizmów działania CDED, podnosi się jej zdolność do modyfikowania składu i metabolizmu mikrobioty jelitowej. Od czasu opublikowania w 2019r w *Gastroenterology* kontrolowanego, randomizowanego badania Levine'a i wsp., w którym potwierdzono skuteczność CDED, dokonano istotnego postępu odnośnie do tego rodzaju terapii u chorych na IBD, jednak wciąż pozostaje na tym polu wiele wyzwań. Prace dotyczące tego tematu należy uznać za niezwykle ważne, zwłaszcza w Polsce gdzie problem żywienia i terapii żywieniowej u chorych na IBD jest, moim zdaniem, zaniedbywany.

Ocena układu rozprawy doktorskiej i formalnej strony pracy.

Rozprawa doktorska **mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk** przygotowana została jako cykl czterech artykułów; dwóch prac oryginalnych i dwóch prac poglądowych. We wszystkich pracach Doktorantka była pierwszym autorem. Sumaryczny współczynnik oddziaływania IF wynosi 8,864 , a sumaryczna liczba punktów MNiSW 325, dwie prace zostały opublikowane w Journal of Clinical Medicine, renomowanym czasopiśmie z listy JCR o wysokim współczynniku oddziaływania.

Doktorantka jest pierwszym autorem we wszystkich pracach składających się na cykl, a ponadto zgodnie z zamieszczonymi oświadczeniami, miała Ona bardzo duży udział w tworzeniu tych publikacji, na który składa się opracowanie koncepcji i metodologii badania, przeprowadzenie badania i nadzór nad jego uczestnikami jak również gromadzenie baz danych, analiza statystyczna, opracowanie wyników oraz przygotowanie manuskryptu. Tak duży wkład świadczy o bardzo dużym zaangażowaniu i samodzielności Autorki. Jednocześnie skład autorski tych publikacji wskazuje na duże wsparcie i współdziałanie zespołu badawczego w realizacji badań, których wyniki zawarte są w niniejszej rozprawie doktorskiej. Pominę szczegółową ocenę takich rozdziałów jak spis tabel i rycin, wykaz stosowanych skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i celu pracy, materiał i metody jak również podsumowanie i wnioski ponieważ mają typowy układ i formę. Z przyjemnego obowiązku recenzenta pragnę podnieść niezwykle schludną, czytelną formę dysertacji jaką otrzymałem do recenzji choć odnalezienie i określenie udziału Doktorantki w publikacjach nie było sprawą prostą, jest to jednak szczegół nie mający znaczenia w ocenie całości.

Celem prospektywnego wieloośrodkowego badania, którego wyniki zostały przedstawione w pierwszym doniesieniu zatytułowanym „**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 multicentre trial**” była ocena tolerancji wyłącznego żywienia enteralnego realizowanego drogą doustną nowym preparatem Modulem IBD oraz wpływu takiej terapii na kliniczną aktywność choroby, stężenie kalprotektyny w stolcu oraz na stan odżywienia dzieci z aktywną postacią ChLC. Do badania zakwalifikowano 20 chorych z 3 ośrodków pediatrycznych w Polsce. Głównym kryterium włączenia była aktywna postać ChLC zdefiniowana jako wynik w skali klinicznej aktywności choroby PCDAI wynoszący >10 pkt. U wszystkich dzieci stosowano leczenie metodą doustnego wyłącznego żywienia enteralnego dietą Modulen IBD przez 6 tygodni. Dobowa podaż



preparatu była ustalana indywidualnie zgodnie z zapotrzebowaniem energetycznym wyliczonym przy użyciu standardowych wzorców. Brak tolerancji podaży doustnej preparatu stanowił wskazanie do założenia zgłębnika nosowo żołądkowego. U wszystkich pacjentów wyjściowo oraz w tygodniu 10 oceniano aktywność kliniczną choroby, stężenie kalprotektyny w stolcu oraz parametry stanu odżywienia. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że wyłączone żywienie enteralne realizowane drogą do ustną było bardzo dobrze tolerowane, jeden pacjent wymagał założenia zgłębnika nosowo żołądkowego. Modułem IBD był dobrze tolerowany, a zalecenia dobowej podaży diety zostały zrealizowane przez 90% leczonych dzieci. Po 10 tygodniach obserwacji stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie wyników w skali PCDAI. Remisję kliniczną zdefiniowano jako wynik PCDAI < 10 pkt. uzyskało 65% pacjentów, a kliniczną odpowiedź zdefiniowaną jako zmniejszenie PCDAI > 12,5 pkt kolejnych 30% badanych. Wyjściowo 90% dzieci miało nieprawidłowy wynik stężenia kalprotektyny w stolcu. W tej grupie w 10 tyg. stwierdzono statystycznie istotne zmniejszenie średniego stężenia tego parametr ale normalizację uzyskało jedynie 25% leczonych dzieci. Przed rozpoczęciem leczenia u 30 chorych stwierdzono niedożywienie zdefiniowane jako wartość BMI poniżej 3 centyla. W efekcie stosowanego leczenia stan odżywienia uległ poprawie, u 75% badanych BMI odniesiony do siatek centylowych zawierał się w granicach wartości prawidłowych dla wieku i płci. Badanie wykazało dobrą akceptację dla ustnego stosowania preparatu Modułem IBD. Odsetek remisji klinicznej w czwartym tygodniu po zakończeniu terapii był satysfakcjonujący, ale niższy niż w badaniach, w których aktywność kliniczną choroby oceniano bezpośrednio po zakończeniu leczenia żywieniowego.

Celem drugiego doniesienia zatytułowanego „**Effect of the Cohn`s Disease Exclusion Diet (ODED) on the fecal calprotectin level in children with active Crohn`s disease**” była ocena wpływu diety eliminacyjnej ODED stosowanej w połączeniu z częściowym żywieniem enteralnym na stężenie kalprotektyny w stolcu, kliniczną aktywność oraz na stan odżywienia

dzieci z aktywną postacią ChLC. Do badania zostało zakwalifikowanych łącznie 48 dzieci leczonych w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii w latach 2019 do 2021. Głównym kryterium włączenia do badania było stwierdzenie aktywnej postaci choroby zdefiniowanej jako stężenie kalprotektyny w stolcu wynoszące więcej niż 250 mikrogramów na gram stolca. U wszystkich chorych zastosowano leczenie żywieniowe indukujące remisję zgodnie z protokołem diety CDED+ PEN przez 12 tygodni. Wyjściowo oraz w tygodniu 12 oceniono tzw. markery stanu zapalnego - stężenie kalprotektyny w stolcu i CRP w surowicy krwi jak również kliniczną aktywność choroby mierzoną w skali PCDAI oraz parametry stanu odżywienia. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano istotę statystycznie zmniejszenie stężenia kalprotektyny w stolcu pomiędzy tygodniem 0 a 12 ($p < 0,05$). Normalizację tego parametru po 12 tygodniach leczenia uzyskało 35% badanych, przy czym połowa (50%) spośród tych, którzy byli wyjściowo w remisji klinicznej w stosunku do 28% w grupie która prezentowała objawy kliniczne choroby w momencie rozpoczęcia terapii. Zmniejszenie stężenia kalprotektyny w kale o co najmniej połowę wykazano w sumie u 54% dzieci. W grupie 29 dzieci które wyjściowo prezentowały objawy kliniczne ChLC, w tygodniu 12, 55% uzyskało remisję kliniczną zdefiniowaną jako wynik w skali PCDAI < 10 punktów, 69% uzyskało odpowiedź kliniczną zdefiniowaną jako zmniejszenie liczby punktów w skali PCDAO co najmniej 12,5 pkt, a wynik charakteryzował się znamiennością statystyczną ($p < 0,05$). Wszyscy pacjenci z prawidłowym wynikiem stężenia kalprotektyny w stolcu w tygodniu 12 pozostawali w remisji klinicznej, prawie 95% z nich miało prawidłową wartość stężenia CRP w surowicy krwi. Wszyscy chorzy ze stwierdzonym wyjściowo niedożywieniem, którzy ukończyli 12 tygodniowy kurs terapii żywieniowej poprawili stan odżywienia, w tym u ponad połowy BMI mi wzrosło o jeden kanał centylowy. Na podstawie przeprowadzonych badań postawiono następujące wnioski: 12 tygodniowe leczenie żywieniowe dietą CDED plus PEN ma korzystny wpływ na stan odżywienia, kliniczną aktywność choroby oraz gojenie



śluzówki jelita u dzieci z aktywną postacią ChLC jednak u większości chorych nie pozwala na całkowite wyleczenie zmian zapalnych. Efekty terapeutyczne CDED+PEN wydają się być uzależnione od wyjściowego zaawansowania procesu chorobowego. Wydłużenie czasu stosowania diety eliminacyjnej u pacjentów którzy uzyskują korzyści ale nie osiągają pełnego efektu terapeutycznego po 12 tyg. może być potencjalną strategią poprawy skuteczności takiego leczenia.

Praca poglądowa pt. „ **Nutritional therapy in pediatric Crohn`s disease – are we going to change the guidelines**” szeroko omawia problemy dotyczące terapii ChLC, w tym szczególnie zastosowanie diet jako metod terapeutycznych. Autorka wskazuje, że wykluczenie z diety czynników prozapalnych może stanowić efektywną metodę terapeutyczną.

Podsumowanie. Recenzowana rozprawa doktorska składa się z cyklu publikacji o wysokiej wartości merytorycznej. Indywidualny udział Doktorantki w pracach tworzących rozprawę stanowi potwierdzenie Jej wiedzy i umiejętności prowadzenia pracy naukowej. Ponad to przedstawiona mi do recenzji dysertacja ujęta została w bardzo przemyślaną, wysokiej jakości formę. Mam nadzieję, że wyniki badań odnośnie do polskiej populacji dzieci chorych na ChLC będą przez Autorkę upowszechniane, co poprawi nie najwyższą jakość terapii żywieniowych w Polsce.

Wniosek końcowy. W mojej opinii przedstawiona mi recenzji rozprawa doktorska **mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk** w pełni spełnia warunki określone w **art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 16681**. W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie o dopuszczenie mgr inż. Małgorzaty Matuszczyk do dalszych etapów Przewodu Doktorskiego oraz wnoszę o wyróżnienie recenzowanej przeze mnie dysertacji.