



**KLINIKA GASTROENTEROLOGII**

**Centralny Szpital Kliniczny**

**92-213 Łódź, ul. Pomorska 251**

dr hab. med. prof. Anita Gąsiorowska prof.UM

Łódź, 11.09.2024

Klinika Gastroenterologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. med. Aleksandry Wileńskiej  
pt.: „Wpływ zaburzeń stanu odżywienia ze szczególnym uwzględnieniem  
otyłości na profil bezpieczeństwa oraz skuteczność leczenia  
u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”

W ostatnich latach zarówno w Polsce jak i na świecie obserwuje się stały wzrost zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ). Ze względu na objęcie procesem chorobowym przewodu pokarmowego częstym zjawiskiem w ich przebiegu są zaburzenia stanu odżywienia. Obecnie wiadomo, że zaburzenia te mogą występować zarówno w przebiegu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (WZJG), jak i choroby Leśniowskiego-Crohna (ChLC), przy czym różnią się częstością, nasileniem i charakterem. Do najczęstszych przyczyn zaburzeń stanu odżywienia zalicza się zaostrzenie przebiegu choroby, zaburzenia wchłaniania i trawienia oraz utratę przez przetoki. Ponadto współistnienie zakażeń, zła tolerancja żywienia doustnego, działania niepożądane leków mogą być przyczyną postępującej utraty masy ciała. W wyniku niedożywienia dochodzi do upośledzenia procesów gojenia, zwiększenia częstości zakażeń, osłabienia sprawności psychomotorycznej, co może skutkować przedłużeniem pobytu w szpitalu, wzrostem chorobowości i śmiertelności.

Warto podkreślić, że do coraz częstszych zaburzeń odżywienia u chorych na NChZJ należy nadwaga i otyłość. W tej grupie pacjentów najczęściej występuje otyłość sarkopeniczna, w której zanikowi beztłuszczowej masy ciała towarzyszy nadmierny rozwój tkanki tłuszczowej. Otyłość stanowi istotny czynnik ryzyka powikłań, nieskuteczności leczenia

Prodzikan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauki

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

farmakologicznego, w tym biologicznego i może wpływać na zwiększone ryzyko powikłań pooperacyjnych. Zwłaszcza u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna nadmiar trzewnej tkanki tłuszczowej, która jako organ aktywny metabolicznie uwalnia liczne cytokiny prozapalne, nasila miejscowy stan zapalny przyczyniając się do pogorszenia przebiegu choroby. Wyniki badań naukowych potwierdzają, że interwencje oparte na różnych formach leczenia żywieniowego są skuteczne w indukowaniu remisji u pacjentów NChZJ. W przypadku stwierdzenia otyłości w tej grupie pacjentów należy pamiętać, że ze względu na często występującą sarkopenię i niedobory mikroskładników stosowanie restrykcyjnych diet może pogłębiać już istniejące zaburzenia.

W obliczu powyższych informacji rozprawa doktorska lek. Aleksandry Wileńskiej dotyczy tematu jak najbardziej aktualnego nie tylko pod względem badania naukowego, ale również w wymiarze codziennej praktyki klinicznej gastroenterologa. Doktorantka podjęła się przeprowadzenia badań u pacjentów z NChZJ oceniając wpływ zaburzeń stanu odżywienia na profil bezpieczeństwa i skuteczność leczenia.

Przesłana do oceny rozprawa doktorska lek. Aleksandry Wileńskiej jest oryginalną pracą badawczą i ma charakter monografii. Została wykonana pod opieką naukową Prof. Marii Kłopockiej w Katedrze Gastroenterologii i Zaburzeń Odżywiania Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy. Rozprawa zawiera 146 stron i podzielona jest na 16 rozdziałów, typowych dla pracy doktorskiej. Na końcu pracy zamieszczono streszczenie w języku polskim i angielskim oraz uchwałę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy. Praca zilustrowana została 61 tabelami, 9 rycinami i 14 wykresami oraz obejmuje 154 pozycje piśmiennictwa zagranicznego i polskiego.

W bardzo obszernym wstępie, obejmującym 54 strony (14-68), Autorka omawia zagadnienia dotyczące nieswoistych chorób zapalnych, w tym obraz kliniczny, diagnostykę i leczenie. We wstępie uwzględniono bardzo ciekawe dane z piśmiennictwa, które wskazują na związek pomiędzy występowaniem określonych mutacji a fenotypem NChZJ. Następnie przedstawione są liczne klasyfikacje i skale oceniające zasięg i aktywność wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (11 skal) oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (6 skal). Kolejno Doktorantka omawia zagadnienia dotyczące diagnostyki, uwzględniając badania laboratoryjne, endoskopowe oraz metody radiologiczne. W kolejnych podrozdziałach wstępu opisuje zasady leczenia, których celem jest osiągnięcie stadium głębokiej remisji przy wykorzystaniu różnych form farmakoterapii i leczenia chirurgicznego. Dalej szczegółowo przedstawia zagadnienia dotyczące przemian metabolicznych i roli tkanki tłuszczowej, oceny stanu odżywienia i składu ciała. Autorka omawia fenotypy otyłości, które uwzględniają nie tylko wskaźnik BMI, ale także



beztłuszczową masę ciała, zawartość trzewnej tkanki tłuszczowej i zaburzenia metaboliczne. Autorskie ryciny autorskie [2, 4, 6] stanowią cenne uzupełnienia tekstu. We wstępie Autorka wykazała się bardzo dobrą wiedzą dotyczącą oceny stanu odżywienia i oceny składu ciała, które obejmują zarówno parametry antropometryczne, badania biochemiczne jak i liczne metody diagnostyki obrazowej. W tej części pracy zostały omówione zaburzenia stanu odżywienia w nieswoistych chorobach zapalnych jelit podkreślając ich znaczenie w indukowaniu zaostrzeń i powikłań tych przewlekłych chorób.

Podjmując badania Autorka postawiła pięć hipotez badawczych, sformułowała cel główny rozprawy, którym była ocena stanu odżywienia i profilu metabolicznego oraz określenie ich wartości prognostycznej i wpływu na skuteczność stosowanego leczenia w półrocznej i rocznej obserwacji pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit oraz nakreśliła cztery cele szczegółowe.

Materiał i metody to kolejny rozdział dysertacji. Badania przeprowadzono w grupie 65 dorosłych pacjentów z NChZJ, w tym u 32 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 33 z chorobą Leśniowskiego-Crohna pozostających pod opieką Poradni i/lub Kliniki Gastroenterologii i Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Dr Jana Bizuela w Bydgoszczy. Autorka nie kwalifikowała do udziału w badaniu pacjentów hospitalizowanych z powodu zaburzeń odżywiania, z istotną chorobą upośledzającą stan funkcjonalny pacjenta, z chorobą nowotworową, kobiet w ciąży i w okresie laktacji, a także w przypadku braku współpracy. Po uzyskaniu zgody na udział w badaniu, zebrano podstawowe dane demograficzne, przeprowadzono wywiad dotyczący choroby zapalnej jelita, badanie przedmiotowe oraz badanie endoskopowe, co pozwoliło na ocenę aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna przy wykorzystaniu skal: SES-CD, Klasyfikacji Wiedeńskiej, Montrealskiej, skali CDAI oraz Harveya i Bradshawa. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego wykorzystano klasyfikację Montrealską, skalę Powella i Tucka, zmodyfikowaną skalę Mayo, Klasyfikację Kliniczną Ciężkości Rzutów Choroby wg Truelove'a i Wittsa oraz endoskopową skalę Mayo i UCEIS.

Podczas pierwszego kontaktu z chorym przeprowadzono wywiad żywieniowy, kwestionariusze ryzyka niedożywienia oraz pomiary antropometryczne. Przeprowadzono analizę składu ciała w oparciu o metodę bioelektrycznej impedancji. Pobrano również krew żylną do oceny morfologii krwi z rozmazem oraz 13 parametrów biochemicznych. Na podstawie wybranych wyników (stężenie albuminy, całkowita liczba limfocytów, cholesterol całkowity) i pomiarów antropometrycznych wyliczono następujące wskaźniki stanu odżywienia: GNRI, CONUT, INA, PNI i CART-NS. Podczas pierwszego kontaktu z chorym określano status leczenia farmakologicznego. Po 6 i 12 miesiącach, na podstawie wywiadu

osobistego lub telefonicznego z chorym oceniano ponownie status farmakologiczny chorego lub jego zmianę.

Kolejny rozdział dysertacji zawiera wyniki badań, które lek. Aleksandra Wileńska przedstawiła w postaci opisowej oraz w postaci 28 tabel i 14 wykresów. W zakresie farmakoterapii zastosowana kategoryzacja nie wykazała różnic istotnych statystycznie pomiędzy pacjentami z chorobą Leśniowskiego-Crohna a chorymi na WZJG. Porównując parametry antropometryczne wykazano, że pacjenci z ChLC mają mniejszą masę ciała, BMI, obwód talii, wskaźnik WHR oraz obwód ramienia. Ocena wskaźników ryzyka związanych z niedożywieniem przy wykorzystaniu prognostycznego wskaźnika niedożywienia PNI wykazała, że istotnie częściej ciężkie niedożywienie występuje u chorych z ChLC w porównaniu do pacjentów z WZJG. Natomiast ocena przy użyciu innych wskaźników wykazała wysokie ryzyko niedożywienia odpowiednio u 27,3% chorych z ChLC i 12,5% chorujących na WZJG. Nie wykazano różnic pomiędzy parametrami biochemicznymi które charakteryzują ocenę stanu odżywienia poza niższym odsetkiem limfocytów we krwi u pacjentów z ChLC. Natomiast analiza składu ciała wykazała większą masę tłuszczową u pacjentów z WZJG.

Oceniając zmiany statusu farmakologicznego w obserwacji 6 miesięcznej leczenie konwencjonalne utrzymano u 5 chorych u pacjentów z WZJG i 8 z ChLC, natomiast leczenie immunomodulujące i/lub leczenie biologiczne wprowadzono u 8 pacjentów z WZJG i 8 z ChLC. Niewielka liczebność w poszczególnych grupach uniemożliwia ocenę zmian istotnych statystycznie po 12 miesiącach u pacjentów z WZJG. Natomiast w przypadku choroby Leśniowskiego-Crohna zwraca uwagę znaczny odsetek konwersji z kategorii 1 do kategorii 1,3 - czyli wprowadzenia leczenia biologicznego (43%).

Autorka nie wykazała korelacji pomiędzy aktywnością kliniczną obu postaci NChZJ a parametrami antropometrycznymi. Mimo, że nie wykazano różnic w zakresie wskaźnika tłuszczu trzewnego pomiędzy pacjentami z WZJG a ChLC to u pacjentów z WZJG wzrost tego parametru korelował z mniejszą aktywnością choroby ocenianą na podstawie zmodyfikowanej skali Mayo.

Dodatkowo Doktorantka przeprowadziła analizę statusu farmakologicznego w obserwacji 12 miesięcznej w odniesieniu do wyjściowej oceny stanu odżywienia za pomocą wskaźników ryzyka związanego z niedożywieniem wykazując u pacjentów z ChLC przydatność wskaźnika CONUT, INA oraz CART-NS w grupie ryzyka pośredniego i wskaźnika PNI w stopniu łagodnym i umiarkowanym, choć różnice nie uzyskały istotności statystycznej.

W dyskusji Doktorantka omawia wyniki badań własnych i porównuje je z wynikami innych autorów zajmujących się tą tematyką. Dyskusja wskazuje na dobrą znajomość tematu i



właściwe dobranie piśmiennictwa. Należy podkreślić, że zarówno w bardzo obszernym wstępie jak i w dyskusji lek. Aleksandra Wileńska wykazała się umiejętnością pozyskiwania i interpretacji danych z piśmiennictwa i konfrontacji wyników własnych z wynikami innych autorów. Wartościowe jest również wskazanie ograniczeń pracy przez Autorkę takich jak mała liczebność grup. Lek. Aleksandra Wileńska kończy pracę 6 wnioskami, z których część należy potraktować jako podsumowanie wyników badań.

Przed podsumowaniem chciałabym podać kilka uwag:

Wykaz skrótów używanych w pracy wymaga poprawek - nie wszystkie skróty mają tłumaczenie w języku polskim, niektóre z nich np. GLP wymagają wpisania właściwej nazwy (peptyd glukagonopodobny).

Nie opisano zasad interpretacji wyników skal zamieszczonych we wstępie dotyczących WZJG tj.: skala Powella i Tucka, skala Schroedera/Mayo, skala UCDAI, skala Rachmilewicz, skala MTWSI, skala AI, Skala Faegana, indeks Rachmilewicz oraz UCEIS a także choroby Leśniowskiego-Crohna: skala Oxford, indeks CDAI, skala Harveya-Bradshawa i skala Cape Town. Ponadto w podrozdziale Materiał i Metody wskazane jest uzasadnienie dotyczące decyzji o wykorzystaniu wybranych skal do oceny aktywności NChZJ.

Omawiając interwencje żywieniowe w nieswoistych chorobach zapalnych jelit Autorka wspomina o korzyściach z zastosowania żywienia pozajelitowego, powołując się na piśmiennictwo z 2009 i 2010. Obecne rekomendacje krytycznie podchodzą do żywienia pozajelitowego u pacjentów z NChZJ, zalecając je w sytuacji, gdy żywienie dojelitowe jest niewystarczające lub przeciwwskazane.

Nie znalazłam danych dotyczących liczby pacjentów powyżej 65rż w obu grupach, co jest przydatną informacją także w aspekcie wykorzystania skali GNRI a także informacji o liczbie pacjentów z nadwagą i otyłością w grupach badanych.

U pacjentów z WZJG stwierdzono częstsze występowanie chorób towarzyszących w porównaniu do pacjentów z ChLC – jakie to choroby?

Nie ma konieczności podwójnego prezentowania uzyskanych wyników w postaci tabel i wykresów.

Jak Autorka interpretuje różnice w wynikach uzyskanych z oceny wskaźnika ryzyka niedożywienia CONUT, który wykazał lekkie niedożywienie w obu grupach chorych i PNI, który wskazał u 69,7% pacjentów z ChLC i 34,38% z WZJG ciężkie niedożywienie?

Brakuje odpowiedzi na cel 2 czyli ocenę związku wartości badanych parametrów ze stopniem zaawansowania klinicznego i endoskopowego oraz nasileniem objawów u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit.

Omawiając aspekt zaburzeń odżywiania w NChZJ proponuję uwzględnić aktualne piśmiennictwo: ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease, Bischoff SC i wsp. Clinical Nutrition 2023.

Praca wymaga korekty błędów literowych i niektórych określeń. np. otyłość anerooidalna, receptor rezystywny.

Powyższe uwagi nie umniejszają wartości prezentowanej pracy, ale mogą być pomocne przy publikacji wyników pracy

#### Podsumowanie

Różnorodność czynników, które mogą mieć wpływ na skuteczność leczenia pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit sprawia, że zaplanowanie pracy badawczej i interpretacja uzyskanych wyników jest prawdziwym wyzwaniem. Przeprowadzone przez lek. Aleksandrę Wileńską badania poszerzają naszą wiedzę w zakresie zagadnień dotyczących nieswoistych chorób zapalnych jelit, które stanowią jeden z głównych problemów współczesnej gastroenterologii. Autorka zajęła się tematem słabo zbadanym, przeanalizowała dostępną literaturę, sprecyzowała cele badawcze, zaplanowała i konsekwentnie przy użyciu wielu narzędzi diagnostycznych podjęła się ich realizacji.

Zgodnie z obowiązującymi przepisami rozprawa powinna stanowić samodzielne rozwiązanie przez autora problemu naukowego oraz wykazać jego wiedzę teoretyczną w danej dyscyplinie naukowej. Stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. Aleksandry Wileńskiej spełnia wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. Aleksandry Wileńskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

**KIEROWNIK**  
**Kliniki Gastroenterologii**  
**Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**  
*Aleksandra*  
**dr hab. n. med. prof. nadzw. Anita Gąsiorowska**