

Wiel 31.03.2017

Uniw. Wrocławski
Prof. dr hab. Leona Ochłowska-Orolow

Dr hab. med. Aleksandra Banaszekiewicz

Warszawa, 23.03.2017

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu DZIEKANAT WYDZIAŁU LEKARSKIEGO	
wpl. dnia	30-03-2017
L. dz. DL	1226/17
Znak sprawy DL	

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. med. Katarzyny Akutko

pt. Ocena stężenia kalprotektyny i laktoferyny w kale oraz innych wybranych markerów zapalenia w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci

Choroba Leśniowskiego-Crohna (chL-C) jest przewlekłą, o dotychczas niecałkowicie wyjaśnionej etiologii, chorobą zapalną przewodu pokarmowego. Trwa całe życie, przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Okresy zaostrzenia mają różne nasilenie a objawy kliniczne mogą być wyrażone bardzo dyskretnie lub mieć burzliwy charakter. Ponadto, objawy innych chorób np. zespołu jelita drażliwego są podobne do objawów zaostrzenia chL-C i dodatkowo utrudniają właściwą ocenę aktywności choroby. Ocena aktywności choroby, od której zależy odpowiedni dobór terapii, nie jest wcale prosta.

Jak dotychczas, nie ma jednej uniwersalnej metody oceny stopnia aktywności chL-C. Do najczęściej wykorzystywanych należy skala PCDAI czyli Pediatric Crohn's disease activity index, która łączy w sobie dane uzyskane z wywiadu dotyczące nasilenia bólów brzucha i biegunki z wynikami prostych badań laboratoryjnych takich jak stężenie hemoglobiny, albumin czy CRP/OB. Do jej głównych mankamentów należy fakt, że w sposób niedostateczny odzwierciedla aktywność choroby w jelicie cienkim. Od kilku już lat wiadomo, że w ocenie remisji chL-C istotniejsza od remisji klinicznej, czyli braku objawów klinicznych, jest tzw. remisja śluzówkowa czyli całkowite wygojenie zmian zapalnych błony śluzowej jelita. Aby ją stwierdzić konieczne jest wykonanie gastrokopii i kolonoskopii z pobraniem biopsji. Kolonoskopia umożliwia ocenę makroskopową ocenę aktywności stanu zapalnego za pomocą SES-CD czyli Simple Endoscopic Score for Crohn's disease. Każdorazowe wykonanie kolonoskopii wymaga odpowiedniego, często trudnego w realizacji przygotowania jelita do badania. U większości dzieci badania te są wykonywane w znieczuleniu ogólnym. Ponadto, wykonanie badań endoskopowych, związane jest z wystąpieniem działań niepożądanych, które w zmienionym zapalnie jelicie zdarzają się

częściej niż w zdrowym. To wszystko sprawia, że poszukiwane są nowe metody diagnostyczne, nowe markery za pomocą których można ocenić aktywność stanu zapalnego w jelicie. Idealnym markerem odzwierciedlającym aktywność stanu zapalnego w jelicie byłby marker prosty w pobraniu, najlepiej nieinwazyjnym, powszechnie dostępny, o nieskomplikowanym i powtarzalnym oznaczaniu i, najlepiej, tani. A także taki, który odwzorowałby różnego stopnia nasilenie stanu zapalnego w jelicie. Obecnie, nie dysponujemy jednym takim markerem.

Autorka podjęła się próby odpowiedzenia na pytanie, czy markery stanu zapalnego: serologiczne i kopromarkery mogą być przydatne w monitorowaniu stanu zapalnego w jelicie w chL-C u dzieci. Zdecydowała się ocenić zarówno te stare i dobrze znane, powtarzalne i powszechnie wykonywane markery serologiczne takie jak CRP, OB, rozkład krwinek czerwonych, liczba leukocytów, liczba i średnia objętość płytek, te rzadziej wykonywane jak seromukoid ale także znacznie nowsze kopromarkery takie jak kalprotektyna i laktoferyna.

Rozprawa liczy 134 strony, z prawidłowo rozplanowanym podziałem na poszczególne części.

We wprowadzeniu Autorka w syntetyczny sposób przedstawiła dane dotyczące epidemiologii, rozpoznawania, leczenia i monitorowania chL-C. Opisała także markery stanu zapalnego, które ocenie poddała. W podrozdziale poświęconym celowi pracy Autorka pięknie przedstawiła motywy, które skłoniły ją do zaplanowania pracy ale, w moim przekonaniu, nie ujęła ich w postaci celu pracy. Natomiast szczegółowo przedstawiła wszystkie elementy, które składają się na ów cel. Celem (nadrzędnym) recenzowanej pracy była ocena przydatności markerów stanu zapalnego w rozpoznawaniu i przebiegu chL-C u dzieci.

Autorka właściwie zaplanowała metodykę badań tak, aby zrealizować postawione w pracy cele. W przejrzysty sposób opisała, w jaki sposób przeprowadziła badanie, czyli opisała badane grupy pacjentów, zastosowane skale służące do oceny aktywności choroby.

Badanie Autorka przeprowadziła w grupie 54 dzieci z chorobą Crohna i 47 pacjentach, u których w trakcie hospitalizacji wykluczono chorobę zapalną przewodu pokarmowego, a które stanowiły grupę kontrolną. Do najistotniejszych wyników pracy Autorki należy stwierdzenie:

- braku istotności statystycznej pomiędzy stężeniem kalprotektyny i laktoferyny OB. CRP seromukoidu, prokalcytoniny, średniej liczbą płytek i leukocytów, średnią objętością płytek krwi, dystrybucją krwinek czerwonych a lokalizacją zmian zapalnych w jelicie i postaciami choroby Crohna: zapalną i zwięzającą

- istotności statystycznej pomiędzy stężeniem kalprotektyny, seromukoidu, CRP, OB, liczbą leukocytów, płytek krwi, średnią objętością płytek a ciężkością choroby ocenianą w skali PCDAI ale NIE stężeniem laktoferyny, dystrybucją krwinek czerwonych

- istotności statystycznej pomiędzy stężeniem kalprotektyny, seromukoidu, CRP, RDW a nasileniem zmian endoskopowych w skali SES-CD (tylko pomiędzy zmianami aktywnymi a remisją, co nie pozwala na precyzyjne rozróżnienie stopni aktywności choroby) ale NIE stężeniem laktoferyny, prokalcytoniny, OB, liczbą leukocytów, liczbą płytek krwi, średnią objętością płytek krwi.

- istotności statystycznej pomiędzy stężeniem kalprotektyny i liczby płytek ale NIE stężeniem laktoferyny i pozostałych markerów serologicznych a obecnością przetok okołodbytowych.

W przedstawianiu uzyskanych wyników Autorka prawidłowo dobrała metody statystyczne oraz uporządkowała je w sposób zgodny z postawionymi celami. Wszystkie wyniki Autorka przedstawiła w sposób przejrzysty w poszczególnych bardzo szczegółowych tabelach. Jednak wielość wyników, a w związku z tym duża (29!) liczba tabel utrudnia odpowiedź na pytanie postawione w (nadrzędnym) celu badania. Wydaje się, że jedynie stężenie kalprotektyny, co potwierdzają wyniki wcześniej przeprowadzonych badań, ma najszersze zastosowanie w diagnostyce i monitorowaniu chL-C u dzieci.

Dyskusja została przez Autorkę przeprowadzona prawidłowo, dla większej czytelności podzieliła ją na podrozdziały, w których diskutowane są poszczególne aspekty badania. Autorka sprawnie przytacza polskie i zagraniczne badania i opracowania związane z omawianym zagadnieniem, a cytowane piśmiennictwo (118 pozycje) w przeważającej większości dotyczy prac z ostatnich kilku-, najwyżej kilkunastu lat.

Wnioski, które z przeprowadzonego badania wyciągnęła Autorka są prawidłowe i szczegółowe, aczkolwiek, o czym wspomniałam powyżej, brakuje według mi wniosku nadrzędnego – podsumowującego.

Cała praca zredagowana jest bardzo starannie a pojedyncze literówki, na przykład użycie słowa „wzrost” mając na myśli wysokość dziecka, nie wpływają na odbiór rozprawy.

Podsumowując, rozprawa lek. med. Katarzyny Akutko pt. *Ocena stężenia kalprotektyny i laktoferyny w kale oraz innych wybranych markerów zapalenia w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci* poświęcona została ważnemu zagadnieniu jakim jest próba znalezienia nieinwazyjnego markeru stanu zapalnego w chL-C.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach i tytułach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

dr hab. n. med
Aleksandra Banaszkiewicz
PEDIATRA GASTROLOG
GASTROLOG DZIECIĘCY
1188716