

Recenzja pracy doktorskiej lek. Katarzyny Akutko pt. Ocena stężenia kalprotektyny i laktoferyny w kale oraz innych wybranych markerów zapalenia w diagnostyce choroby Leśniowskiego-Crohna

Lek. Katarzyna Akutko w swojej rozprawie doktorskiej podjęła ważny temat jakim jest diagnostyka choroby Leśniowskiego-Crohna (LC), schorzenia które obok wrzodziejącego zapalenia jelita grubego tworzy ważną grupę przewlekłych chorób zapalnych jelit (NZJ) o nieznannej etiologii. Na przestrzeni ostatnich lat obserwujemy narastanie liczby zachorowań na NZJ u dzieci, wzrasta też nasilenie objawów i powikłań. Mimo postępu w diagnostyce, doskonaleniu technik badawczych i sprzętu, ciągle metody inwazyjne gastro- i kolonoskopia, są niezbędne w postawieniu rozpoznania i nadzorze medycznym tych chorób. W przypadku dzieci należy pamiętać, że badania te muszą być przeprowadzone w znieczuleniu ogólnym lub co najmniej w sedacji. Dodatkowo, poza typowym przygotowaniem pacjenta do badania, niezbędny jest specjalistyczny sprzęt dla dzieci i przeszkoleni specjaliści z gastroenterologii i anestezjologii dziecięcej. Cała procedura wymaga kilkudniowego pobytu w oddziale szpitalnym. Dlatego od wielu lat poszukiwane są inne metody oceny stanu choroby, mniej inwazyjne, tańsze, a dostarczające wiarygodnych i cennych informacji klinicznych.

Kierując się tymi pobudkami lek. Katarzyna Akutko postanowiła przebadać przydatność dostępnych od niedawna oznaczeń stężeń kalprotektyny i laktoferyny w stolcu, w ocenie nasilenia zapalenia śluzówki jelita, jego lokalizacji, remisji, czy postaci klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna. Kalprotektyna, jest białkiem wiążącym wapń i cynk, jest produkowana przez granulocyty obojętnochłonne. Gdy te, jako komórki stanu zapalnego, przedostaną się do zmian w jelitach, podlegają destrukcji i kalprotektyna uwalniana jest do kału. Im stan zapalny jelit jest większy, tym stężenie kalprotektyny w stolcu jest wyższe. Laktoferyna z kolei, jako białko wiążące żelazo, znajduje się w wydzielinach błon śluzowych i zapobiega rozwojowi patogenów. Uwalniana jest przez aktywne granulocyty, a jej stężenie jest proporcjonalne do napływu granulocytów do zmienionych zapalnie jelit, a stamtąd,

podobnie jak kalprotektyna wydalana jest ze stolcem. Zmiany stężenia korelują ze stanem zapalnym jelit. Oba białka są nieobecne w zaburzeniach czynnościowych jelit.

Lek. Katarzyna Akutko przebadła prospektywnie 54. pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, a grupę porównawczą stanowiło 47. dzieci, u których wykluczono choroby jelit o podłożu organicznym. Grupy były podobne pod względem demograficznym. Autorka zgodnie z przewidywaniami stwierdziła wyższe stężenia kalprotektyny i laktoferyny w stolcu u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Również tradycyjne wskaźniki zapalne były podwyższone. W dalszej analizie dokonała oceny wzajemnych relacji wszystkich wskaźników. Autorka wykazała dodatnią korelację między stężeniami kalprotektyny i niektórymi wskaźnikami zapalnymi, a aktywnością kliniczną ocenianą w skali PCDAI i nasileniem zmian endoskopowych. Pomimo wyższych stężeń laktoferyny u dzieci z chorobą Leśniowskiego-Crohna, Doktorantce nie udało się wykazać zależności wzrostu tego kopromarkra od stanu aktywności choroby ocenianej skalą PCDAI. Ciekawym spostrzeżeniem było obserwowanie zachowania się tradycyjnych wskaźników jak: CRP, OB., seromukoid, WBC, płytki krwi i ich średnia objętość, które były również przydatne w różnicowaniu remisji klinicznej w postaci umiarkowanej i ciężkiej w chorobie Leśniowskiego-Crohna w ocenie PCDAI. Podobne korelacje zmian stężenia kalprotektyny w stolcu, jak też tradycyjnych wskaźników CRP, seromukoidu, WBC, Doktorantka obserwowała w odniesieniu do aktywności endoskopowej ocenianej w skali SES-CD. Takiej korelacji Doktorantka nie wykazała w odniesieniu do laktoferyny. Zależności te zniknęły, gdy skorelowano badane parametry z bardziej szczegółowymi ocenami endoskopowymi w skali SES-CD.

W całości wyniki badań są zgodne z oczekiwaniami i danymi z piśmiennictwa. We wszystkich tych ocenach wydaje się, że najważniejsza jest kalprotektyna, której zmiany stężenia w stolcu dobrze odzwierciedlają nasilenia aktywności klinicznej i endoskopowej choroby Leśniowskiego-Crohna. Doktorantce nie udało się wykazać przydatności badanych wskaźników stanu zapalnego w różnicowaniu lokalizacji i postaci klinicznej choroby Leśniowskiego-Crohna. Nadal w tym przypadku najlepszym sposobem jest badanie endoskopowe i badania obrazowe, szczególnie enterokliza rezonansu magnetycznego.

W obszernej dyskusji Doktorantka porównuje swoje spostrzeżenia do wyników badań innych autorów i podkreśla, że podobnie jak w jej pracy kalprotektyna i laktoferyna dobrze różnicują stan zapalny jelit od zaburzeń czynnościowych. Również zmiany tradycyjnych

wskaźników stanu zapalnego takich jak WBC, CRP, OB, PLT, seromukoid, wg spostrzeżeń Doktorantki, wydają się mieć znaczenie w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego –Crohna, choć nie wszyscy badacze podzielają to stanowisko, zauważając, że u wielu dzieci z noworozpoznana postacią tej choroby nie dochodzi do zmian tych wskaźników. Ostatnio bowiem obserwuje się skryty przebieg choroby, ze skąpyimi objawami klinicznymi i brakiem wskaźników zapalnych.

Aktualnie ważnym wyznacznikiem skuteczności leczenia choroby Leśniowskiego – Crohna jest wygojenie się śluzówki jelit. Oceny tej najlepiej jest dokonać badaniem endoskopowym, gdzie wizualnie i histologicznie można zweryfikować postępy terapii. Niestety są to badania inwazyjne, których za często nie można wykonywać, z uwagi na skomplikowaną procedurę i niedogodność dla pacjenta. Tutaj również Doktorantka, zgodnie z doświadczeniami innych badaczy, wykazała znaczenie stężenia kalprotektyny jako markera tych zmian. Natomiast wbrew doniesieniom większości naukowców, w badaniach Doktorantki laktoferyna okazała się mniej przydatna w ocenie tych zmian.

Na koniec rozważań nad przydatnością analizowanych wskaźników zapalnych, nasuwa się pytanie do Autorki czy na podstawie zdobytej wiedzy i informacji o zachowaniu się badanych parametrów, nie rozważała możliwości stworzenia algorytmu, w połączeniu z zastosowaniem nowoczesnych technik komputerowych, który poprzez śledzenie sekwencji zmian określonych wskaźników umożliwiałby nadzór nad przebiegiem choroby i postępem leczenia. Wielość danych i ich specyficzne zmiany w czasie korelujące z wybranymi aktywnościami klinicznymi i endoskopowymi, mogą stwarzać taką możliwość.

W podsumowaniu części edytorskiej należy stwierdzić, że całość opracowania zredagowana jest typowo dla tego rodzaju publikacji naukowych. Rozprawa napisana jest przejrzysto i mimo zawichości i komplikacji w porównywaniu wielu parametrów, praca jest zrozumiała i przystępna. Rozprawa obejmuje 134 str. maszynopisu wzbogaconego 38. tabelami, 16. rycinami i listą 118. pozycji piśmiennictwa, rozmieszczonego zgodnie z kolejnością cytowań w tekście. Autorka kończy rozprawę streszczeniem po polsku i angielsku.

Czytając rozprawę nie dopatrzyłem się błędów merytorycznych i większych błędów edytorskich. Z drobnych niedociągnięć zauważyłem brak wyjaśnienia skrótu AAG w wykazie

skrótów, choć z kontekstu należy domyślać się, że chodzi o seromukoid. Również Tabela 24. nie ma opisu, ale też nie sprawia to trudności, bo prezentowane w niej dane, pasują do omawianych kwestii w sąsiadującym tekście.

Przedstawiona rozprawa doktorska lek. Katarzyny Akutko pt. „Ocena stężenia kalprotektyny i laktoferyny w kale oraz innych wybranych markerów zapalenia w diagnostyce choroby Leśniowskiego- Crohna”, stanowi dogłębną analizę tego problemu u dzieci. Choć Doktorantka badała i analizowała wiele znanych i używanych parametrów odzwierciedlających stan zapalny w organizmie człowieka, to w pracy konfrontuje je z nowoczesnymi, od niedawna stosowanymi w pediatrii kopromarkerami zapalenia jelit- kalprotektyną i laktoferyną. Analiza jest dogłębną, systematyczna, bardzo szczegółowa, we właściwy sposób uzupełniona tabelami i rycinami. Całość pracy jest spójna, przemyślana i dobrze zredagowana. I choć Doktorantka we wnioskach nie proponuje radykalnej zmiany w podejściu diagnostyczno-terapeutycznym w tej chorobie, co też nie było celem jej rozprawy, to w jednoznaczny sposób potwierdza przydatność nowych biomarkerów w diagnostyce i śledzeniu terapii choroby Leśniowskiego-Crohna u dzieci. Dlatego stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z tym pozwalam sobie przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie lek. Katarzyny Akutko do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na rzetelność przeprowadzonych badań, poprawność analizy i dogłębne rozpracowanie analizowanych parametrów, wnioskuję o wyróżnienie pracy.

KIEROWNIK
Katedry Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia

dr hab. med. Krzysztof Pytlera