



Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Manelskiej
pt. "Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób dorosłych
w badaniach własnych"

Nieswoiste choroby zapalne jelit należą do najczęstszych w gastroenterologii, mają charakter przewlekły i mimo postępów w leczeniu stanowią często źródło cierpienia przez całe życie pacjentów. Podstawą do rozpoznania są badania endoskopowe/ocena makroskopowa zmian/ i histologiczne/mikroskopowe/. Często konieczne są inne badania inwazyjne, jak enteroskopia jelita cienkiego, enterokliza w połączeniu z tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym. Wykorzystywanie tych metod do oceny procesu gojenia zmian zapalnych, fazy remisji czy zaostrzenia jest trudne, ze względu na ich inwazyjność, niekorzystne działanie/dot. badań rtg, a nawet uszkodzeń jatrogennych. Z tych powodów poszukuje się innych metod nieinwazyjnych, łatwych do wykonania, stosunkowo tanich i zapewniających wiarygodne i powtarzalne wyniki. Do takich metod niewątpliwie można zaliczyć oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny w kale. Badanie te wykonywane są w wielu ośrodkach od kilkunastu lat, ale głównie dla celów poznawczych. Doktorantka podjęła się zadania określenia przydatności tych badań do klinicznej oceny aktywności procesu zapalnego w jelitach w odniesieniu do wielu innych obiektywnych i subiektywnych wykładników tych chorób. W szczególności celem pracy było porównanie czułości i swoistości oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale przy monitorowaniu przebiegu nieswoistych zapaleń jelit.

Prospektywne badania przeprowadziła w grupie 70 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego/WZJG/ i 70 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna/ChLC/. Grupę porównawczą stanowiło 40 osób z chorobami czynnościowymi jelit.

Aktywność kliniczną WZJG określano przy użyciu skali Rachmilewicz /Clinical Activity Scale – CAI/, a dla choroby Leśniowskiego-Crohna wskaźnika CDAI /Crohn's Disease Activity Index/. Zmiany makroskopowe/ich nasilenie i zasięg/ błony śluzowej oceniano zgodnie ze skalą Montralską, a aktywność zmian wg endoskopowej skali Rachmilewicz /dla WZJG/ i skali Langhorsta /dla ChLC/.

Badania laboratoryjne obejmowały: morfologię krwi, OB., CRP, fibrynogen, żelazo, vit.B12, kwas foliowy, ferrytynę, transferynę.

Badania kału obejmowały: badanie ogólne i na krew utajoną, posiew bakteriologiczny/w wybranych przypadkach/ oraz oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny met.ELISA, przy użyciu swoistych przeciwciał.

Do podstawowych wyników uzyskanych przez Doktorantkę należy zaliczyć wykazanie, że stężenie laktoferyny w kale w chorobach zapalnych jelit jest znamienne wyższe niż w grupie porównawczej- odpowiednio 19,9+/-13,6 ug/g stolca i 3,5+/-4,6 ug/g stolca. Podobne różnice stwierdziła przy ocenie kalprotektyny – 1113,4 +/- 1136ug/g stolca i 73,0 +/- 83,6 ug/g stolca.

Uwagę zwraca duży rozrzut uzyskanych wyników, co wynikało z różnej aktywności procesu zapalnego. Różnice pomiędzy wartościami stężeń obu parametrów w okresie zaostrzenia i remisji choroby zapalnej, zarówno u osób z WZJG jak i ChLC były znamienne wysokie.

Ponadto Doktorantka wykazała dodatnią korelację ze stopniem aktywności klinicznej choroby i ze stopniem zaawansowania zmian w obrazie endoskopowym. Wykazała także dodatnią korelację obu badanych parametrów z wartościami rutynowo oznaczanymi wykładnikami stanu zapalnego jak OB, CRP, Fibrynogen czy płytki krwi. Uwagę zwraca również silna, ale ujemna korelacja pomiędzy stężeniem laktoferyny i kalprotektyny w kale a stężeniem jonów żelaza w surowicy.

Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają przydatność oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale do różnicowania chorób zapalnych i czynnościowych przewodu pokarmowego. Wyniki tych badań wskazują także na ich przydatność do klinicznej oceny stanu remisji i zaostrzenia nieswoistych zapaleń jelit.

W szczególności ważną obserwacją jest wykazanie przydatności oznaczania kalprotektyny do oceny procesu gojenia śluzówkowego w WZJG oraz obu markerów w ChLC. Obserwacje te mają dużą wartość, gdyż z doświadczenia klinicznego wynika, że brak subiektywnych objawów zapalenia jelit nie jest dowodem na wygojenie zmian śluzówkowych. W tych przypadkach mamy do czynienia z tzw. remisją niepełną, która nie jest wskazaniem do redukcji lub zaprzestania terapii przeciwzapalnej.

Pewne wątpliwości budzi obserwacja, że stężenie obu markerów zapalenia w WZJG nie zależy od lokalizacji zmian. Wydaje się, że różnice takie mogą wystąpić przy zajęciu procesem zapalnym całego jelita grubego (pancolitis) w porównaniu zajęciem wyłącznie jego dystalnej części.

Ale i w tych przypadkach ważniejsza może być aktywność procesu zapalnego niż jego lokalizacja. Przemawiają za tym wyniki stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale u osób z aktywną postacią ChLC, powikłaną przetokami, zwężeniami oraz zmianami pozajelitowymi.

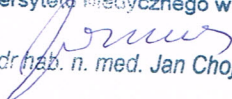
Ważnym spostrzeżeniem było niewykazanie przydatności oznaczania stężeń laktoferyny i kalprotektyny w kale dla różnicowania WZJG i ChLC, co potwierdza konieczność w każdym przypadku diagnostyki endoskopowej i histopatologicznej zmian w przewodzie pokarmowym.

Doktorantka w swej pracy przeprowadziła również krytyczną ocenę zależności uzyskanych wyników od wieku i płci pacjentów, kryteriów rozpoznawania aktywności choroby, oraz sposobu leczenia. Wyniki własne skonfrontowała z osiągnięciami innych badaczy w wyczerpującej i bardzo dobrze przeprowadzonej dyskusji, co świadczy o Jej bogatej wiedzy i dużym doświadczeniu klinicznym.

Recenzowana praca jest bardzo wartościowym, samodzielnym dorobkiem naukowym Doktorantki. Wyróżnia się wysoką wartością merytoryczną oraz starannym opracowaniem pod względem statystycznym, językowym i redakcyjnym. W opracowaniu końcowym proponuję jedynie poszerzyć i dyslokować opisy niektórych tabel, bliżej określić kryteria rozpoznawania czynnościowych chorób przewodu pokarmowego w grupie porównawczej oraz nieco skrócić i uogólnić końcowe wnioski. W niczym to nie umniejsza dużej wartości pracy, która spełnia wszystkie ustawowe warunki stawiane rozprawom doktorskim (art. 13 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. – Dz. ustaw nr. 65 poz. 595). Przedstawiam więc wniosek do rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Małgorzaty Manelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.

Łódź, dnia 20.08.2013

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Jan Chojnacki



Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Manelskiej
pt. "Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób dorosłych
w badaniach własnych"

Nieswoiste choroby zapalne jelit należą do najczęstszych w gastroenterologii, mają charakter przewlekły i mimo postępów w leczeniu stanowią często źródło cierpienia przez całe życie pacjentów. Podstawą do rozpoznania są badania endoskopowe/ocena makroskopowa zmian/ i histologiczne/mikroskopowe/. Często konieczne są inne badania inwazyjne, jak enteroskopia jelita cienkiego, enterokliza w połączeniu z tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym. Wykorzystywanie tych metod do oceny procesu gojenia zmian zapalnych, fazy remisji czy zaostrzenia jest trudne, ze względu na ich inwazyjność, niekorzystne działanie/dot. badań rtg, a nawet uszkodzeń jatrogennych. Z tych powodów poszukuje się innych metod nieinwazyjnych, łatwych do wykonania, stosunkowo tanich i zapewniających wiarygodne i powtarzalne wyniki. Do takich metod niewątpliwie można zaliczyć oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny w kale. Badanie te wykonywane są w wielu ośrodkach od kilkunastu lat, ale głównie dla celów poznawczych. Doktorantka podjęła się zadania określenia przydatności tych badań do klinicznej oceny aktywności procesu zapalnego w jelitach w odniesieniu do wielu innych obiektywnych i subiektywnych wykładników tych chorób. W szczególności celem pracy było porównanie czułości i swoistości oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale przy monitorowaniu przebiegu nieswoistych zapaleń jelit.

Prospektywne badania przeprowadziła w grupie 70 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego/WZJG/ i 70 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna/ChLC/. Grupę porównawczą stanowiło 40 osób z chorobami czynnościowymi jelit.

Aktywność kliniczną WZJG określano przy użyciu skali Rachmilewicza /Clinical Activity Scale – CAI/, a dla choroby Leśniowskiego-Crohna wskaźnika CDAI /Crohn's Disease Activity Index/. Zmiany makroskopowe/ich nasilenie i zasięg/ błony śluzowej oceniano zgodnie ze skalą Montralską, a aktywność zmian wg endoskopowej skali Rachmilewicza /dla WZJG/ i skali Langhorsta /dla ChLC/.

Badania laboratoryjne obejmowały: morfologię krwi, OB., CRP, fibrynogen, żelazo, vit.B12, kwas foliowy, ferrytynę, transferynę.

Badania kału obejmowały: badanie ogólne i na krew utajoną, posiew bakteriologiczny/w wybranych przypadkach/ oraz oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny met.ELISA, przy użyciu swoistych przeciwciał.

Do podstawowych wyników uzyskanych przez Doktorantkę należy zaliczyć wykazanie, że stężenie laktoferyny w kale w chorobach zapalnych jelit jest znamienne wyższe niż w grupie porównawczej- odpowiednio 19.9+/-13,6 ug/g stolca i 3,5+/-4,6 ug/g stolca. Podobne różnice stwierdziła przy ocenie kalprotektyny – 1113,4 +/- 1136ug/g stolca i 73,0 +/- 83,6 ug/g stolca.

Uwagę zwraca duży rozrzut uzyskanych wyników, co wynikało z różnej aktywności procesu zapalnego. Różnice pomiędzy wartościami stężeń obu parametrów w okresie zaostrzenia i remisji choroby zapalnej, zarówno u osób z WZJG jak i ChLC były znamienne wysokie.

Ponadto Doktorantka wykazała dodatnią korelację ze stopniem aktywności klinicznej choroby i ze stopniem zaawansowania zmian w obrazie endoskopowym. Wykazała także dodatnią korelację obu badanych parametrów z wartościami rutynowo oznaczanymi wykładnikami stanu zapalnego jak OB, CRP, Fibrynogen czy płytki krwi. Uwagę zwraca również silna, ale ujemna korelacja pomiędzy stężeniem laktoferyny i kalprotektyny w kale a stężeniem jonów żelaza w surowicy.

Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają przydatność oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale do różnicowania chorób zapalnych i czynnościowych przewodu pokarmowego. Wyniki tych badań wskazują także na ich przydatność do klinicznej oceny stanu remisji i zaostrzenia nieswoistych zapaleń jelit.

W szczególności ważną obserwacją jest wykazanie przydatności oznaczania kalprotektyny do oceny procesu gojenia śluzówkowego w WZJG oraz obu markerów w ChLC. Obserwacje te mają dużą wartość, gdyż z doświadczenia klinicznego wynika, że brak subiektywnych objawów zapalenia jelit nie jest dowodem na wygojenie zmian śluzówkowych. W tych przypadkach mamy do czynienia z tzw. remisją niepełną, która nie jest wskazaniem do redukcji lub zaprzestania terapii przeciwzapalnej.

Pewne wątpliwości budzi obserwacja, że stężenie obu markerów zapalenia w WZJG nie zależy od lokalizacji zmian. Wydaje się, że różnice takie mogą wystąpić przy zajęciu procesem zapalnym całego jelita grubego (pancolitis) w porównaniu zajęciem wyłącznie jego dystalnej części.

Ale i w tych przypadkach ważniejsza może być aktywność procesu zapalnego niż jego lokalizacja. Przemawiają za tym wyniki stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale u osób z aktywną postacią ChLC, powikłaną przetokami, zwężeniami oraz zmianami pozajelitowymi.

Ważnym spostrzeżeniem było niewykazanie przydatności oznaczania stężeń laktoferyny i kalprotektyny w kale dla różnicowania WZJG i ChLC, co potwierdza konieczność w każdym przypadku diagnostyki endoskopowej i histopatologicznej zmian w przewodzie pokarmowym.

Doktorantka w swej pracy przeprowadziła również krytyczną ocenę zależności uzyskanych wyników od wieku i płci pacjentów, kryteriów rozpoznawania aktywności choroby, oraz sposobu leczenia. Wyniki własne skonfrontowała z osiągnięciami innych badaczy w wyczerpującej i bardzo dobrze przeprowadzonej dyskusji, co świadczy o Jej bogatej wiedzy i dużym doświadczeniu klinicznym.



Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Małgorzaty Manelskiej
pt. "Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób dorosłych
w badaniach własnych

Nieswoiste choroby zapalne jelit należą do najczęstszych w gastroenterologii, mają charakter przewlekły i mimo postępów w leczeniu stanowią często źródło cierpienia przez całe życie pacjentów. Podstawą do rozpoznania są badania endoskopowe/ocena makroskopowa zmian/ i histologiczne/mikroskopowe/. Często konieczne są inne badania inwazyjne, jak enteroskopia jelita cienkiego, enterokliza w połączeniu z tomografią komputerową lub rezonansem magnetycznym. Wykorzystywanie tych metod do oceny procesu gojenia zmian zapalnych, fazy remisji czy zaostrzenia jest trudne, ze względu na ich inwazyjność, niekorzystne działanie/dot. badań rtg, a nawet uszkodzeń jatrogennych. Z tych powodów poszukuje się innych metod nieinwazyjnych, łatwych do wykonania, stosunkowo tanich i zapewniających wiarygodne i powtarzalne wyniki. Do takich metod niewątpliwie można zaliczyć oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny w kale. Badanie te wykonywane są w wielu ośrodkach od kilkunastu lat, ale głównie dla celów poznawczych. Doktorantka podjęła się zadania określenia przydatności tych badań do klinicznej oceny aktywności procesu zapalnego w jelitach w odniesieniu do wielu innych obiektywnych i subiektywnych wykładników tych chorób. W szczególności celem pracy było porównanie czułości i swoistości oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale przy monitorowaniu przebiegu nieswoistych zapaleń jelit.

Prospektywne badania przeprowadziła w grupie 70 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego/WZJG/ i 70 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna/ChLC/. Grupę porównawczą stanowiło 40 osób z chorobami czynnościowymi jelit.

Aktywność kliniczną WZJG określano przy użyciu skali Rachmilewicza /Clinical Activity Scale – CAI/, a dla choroby Leśniowskiego-Crohna wskaźnika CDAI /Crohn's Disease Activity Index/. Zmiany makroskopowe/ich nasilenie i zasięg/ błony śluzowej oceniano zgodnie ze skalą Montralską, a aktywność zmian wg endoskopowej skali Rachmilewicza /dla WZJG/ i skali Langhorsta /dla ChLC/.

Badania laboratoryjne obejmowały: morfologię krwi, OB., CRP, fibrynogen, żelazo, vit.B12, kwas foliowy, ferrytynę, transferynę.

Badania kału obejmowały: badanie ogólne i na krew utajoną, posiew bakteriologiczny/w wybranych przypadkach/ oraz oznaczanie laktoferyny i kalprotektyny met.ELISA, przy użyciu swoistych przeciwciał.

Do podstawowych wyników uzyskanych przez Doktorantkę należy zaliczyć wykazanie, że stężenie laktoferyny w kale w chorobach zapalnych jelit jest znamienne wyższe niż w grupie porównawczej- odpowiednio 19,9+/-13,6 ug/g stolca i 3,5+/-4,6 ug/g stolca. Podobne różnice stwierdziła przy ocenie kalprotektyny – 1113,4 +/- 1136ug/g stolca i 73,0 +/- 83,6 ug/g stolca.

Uwagę zwraca duży rozrzut uzyskanych wyników, co wynikało z różnej aktywności procesu zapalnego. Różnice pomiędzy wartościami stężeń obu parametrów w okresie zaostrzenia i remisji choroby zapalnej, zarówno u osób z WZJG jak i ChLC były znamienne wysokie.

Ponadto Doktorantka wykazała dodatnią korelację ze stopniem aktywności klinicznej choroby i ze stopniem zaawansowania zmian w obrazie endoskopowym. Wykazała także dodatnią korelację obu badanych parametrów z wartościami rutynowo oznaczanymi wykładnikami stanu zapalnego jak OB, CRP, Fibrynogen czy płytki krwi. Uwagę zwraca również silna, ale ujemna korelacja pomiędzy stężeniem laktoferyny i kalprotektyny w kale a stężeniem jonów żelaza w surowicy.

Uzyskane wyniki jednoznacznie potwierdzają przydatność oznaczania laktoferyny i kalprotektyny w kale do różnicowania chorób zapalnych i czynnościowych przewodu pokarmowego. Wyniki tych badań wskazują także na ich przydatność do klinicznej oceny stanu remisji i zaostrzenia nieswoistych zapaleń jelit.

W szczególności ważną obserwacją jest wykazanie przydatności oznaczania kalprotektyny do oceny procesu gojenia śluzówkowego w WZJG oraz obu markerów w ChLC. Obserwacje te mają dużą wartość, gdyż z doświadczenia klinicznego wynika, że brak subiektywnych objawów zapalenia jelit nie jest dowodem na wygojenie zmian śluzówkowych. W tych przypadkach mamy do czynienia z tzw. remisją niepełną, która nie jest wskazaniem do redukcji lub zaprzestania terapii przeciwzapalnej.

Pewne wątpliwości budzi obserwacja, że stężenie obu markerów zapalenia w WZJG nie zależy od lokalizacji zmian. Wydaje się, że różnice takie mogą wystąpić przy zajęciu procesem zapalnym całego jelita grubego (pancolitis) w porównaniu zajęciem wyłącznie jego dystalnej części.

Ale i w tych przypadkach ważniejsza może być aktywność procesu zapalnego niż jego lokalizacja. Przemawiają za tym wyniki stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale u osób z aktywną postacią ChLC, powikłaną przetokami, zwężeniami oraz zmianami pozajelitowymi.

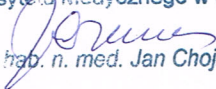
Ważnym spostrzeżeniem było niewykazanie przydatności oznaczania stężeń laktoferyny i kalprotektyny w kale dla różnicowania WZJG i ChLC, co potwierdza konieczność w każdym przypadku diagnostyki endoskopowej i histopatologicznej zmian w przewodzie pokarmowym.

Doktorantka w swej pracy przeprowadziła również krytyczną ocenę zależności uzyskanych wyników od wieku i płci pacjentów, kryteriów rozpoznawania aktywności choroby, oraz sposobu leczenia. Wyniki własne skonfrontowała z osiągnięciami innych badaczy w wyczerpującej i bardzo dobrze przeprowadzonej dyskusji, co świadczy o Jej bogatej wiedzy i dużym doświadczeniu klinicznym.

Recenzowana praca jest bardzo wartościowym, samodzielnym dorobkiem naukowym Doktorantki. Wyróżnia się wysoką wartością merytoryczną oraz starannym opracowaniem pod względem statystycznym, językowym i redakcyjnym. W opracowaniu końcowym proponuję jedynie poszerzyć i dyslokować opisy niektórych tabel, bliżej określić kryteria rozpoznawania czynnościowych chorób przewodu pokarmowego w grupie porównawczej oraz nieco skrócić i uogólnić końcowe wnioski. W niczym to nie umniejsza dużej wartości pracy, która spełnia wszystkie ustawowe warunki stawiane rozprawom doktorskim (art. 13 ustawy z dn. 14 marca 2003 r. – Dz. ustaw nr. 65 poz. 595). Przedstawiam więc wniosek do rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. Małgorzaty Manelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie tej pracy doktorskiej.

Łódź, dnia 20.08.2013

KIEROWNIK
Kliniki Gastroenterologii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Jan Chojnacki