

Ocena

rozprawy doktorskiej **lek. Małgorzata Manelskiej** rezydenta w Katedrze i Klinice
Gastroenterologii i Hepatologii UM we Wrocławiu

**pt. „ Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób
dorosłych w badaniach własnych”**

(zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Lekarskiego, Kształcenia Podyplomowego UM
im. Piastów Śląskich we Wrocławiu Nr 209/VI/2013 z dnia 26 czerwca 2013r.)

W ostatnich dekadach obserwuje się wzrost zapadalności na przewlekłe nieswoiste choroby zapalne jelit, największy w Ameryce Północnej, Kanadzie i Europie, niższy wśród mieszkańców Azji. Częstość występowania tych chorób jest zróżnicowana i zależy od wieku, płci, warunków socjoekonomicznych, uprzemysłowienia oraz tzw. zachodniego stylu życia. Wśród tych chorób największe znaczenie kliniczne mają choroba Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Choroba Leśniowskiego-Crohna może dotyczyć całego przewodu pokarmowego i obejmuje wszystkie warstwy ściany jelita, z powstawaniem blizn, zwężeń, przetok, natomiast wrzodziejące zapalenie jelita grubego dotyczy tylko błony śluzowej jelita grubego.

Przewlekły, nieprzewidywalny przebieg tych chorób, z okresami remisji i zaostrzeń, prowadzący nieraz do zejścia śmiertelnego, stanowi poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Wiąże się z wprowadzaniem nowych metod leczniczych w tym leczenia biologicznego oraz ze znacznym obciążeniem ekonomicznym. Dlatego z dużym zainteresowaniem w diagnostyce klinicznej spotkały się badania polegające na oznaczaniu markerów stanu zapalnego zarówno we krwi jak i w kale. Za niezmiernie cenne należy uznać podjęte przez Doktorantkę nowatorskie badania wykładników stanu zapalnego w kale, tzn. laktoferyny i kalprotektyny, w diagnostyce przewlekłych nieswoistych zapaleń jelit oraz w ocenie aktywności procesu zapalnego. Należy podkreślić, że Klinika Gastroenterologii i Hepatologii UM

we Wrocławiu kierowana przez prof. dr hab. Leszka Paradowskiego była pierwszą kliniką w Polsce, która rozpoczęła wymienione badania wśród pacjentów dorosłych.

Celem pracy doktorskiej była ocena przydatności klinicznej oznaczania stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale w monitorowaniu przebiegu nieswoistego zapalenia jelit. Dokonano korelacji z innymi wybranymi parametrami stanu zapalnego oznaczonymi w surowicy krwi, skalą aktywności klinicznej choroby oraz oceną endoskopową aktywności choroby.

Przeprowadzone badanie w latach 2009-2012 miało charakter prospektywny. Obejmowało 140 pacjentów w wieku od 18 do 80 roku życia z rozpoznaniem nieswoistego zapalenia jelit, w tym 70 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna i 70 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Grupę porównawczą stanowiło 40 osób z rozpoznanymi czynnościowymi zaburzeniami przewodu pokarmowego w podobnym wieku. U wszystkich pacjentów przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, obliczono wskaźnik masy ciała BMI (*body mass index*), wykonano badania podstawowych parametrów krwi jak: morfologia krwi z rozmazem, odczyn opadania krwinek czerwonych, stężenie białka C-reaktywnego, białka całkowitego, fibrynogenu, stężenia żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego, ferrytyny, transferyny. W badanym kale badano obecność krwi utajonej, stężenie laktoferyny, kalprotektyny oraz posiew bakteriologiczny kału. Każdy pacjent z grupy badanej miał wykonane badanie endoskopowe dolnego odcinka przewodu pokarmowego, a pacjenci z chorobą Leśniowskiego-Crohna także ezofagogastroduodendoskopię, enterografię lub enteroklizę metodą TK. Wymienione badania pozwoliły na bardzo dokładną ocenę aktywności klinicznej choroby z pomocą odpowiednich skal: skali Rachmilewicza lub CDAI (Crohn's Disease Activity Index), zasięgu i nasilenia zmian endoskopowych (skala Montrealska, Rachmilewicza lub Langhorsta).

Uzyskane wyniki badań poddano szczegółowej analizie statystycznej z wykorzystaniem oprogramowania statystycznego – Statistica wersja 6,1 (StatSoft).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy AM we Wrocławiu.

Przeprowadzone badania wykazały przydatność oznaczania kalprotektyny i laktoferyny w rozpoznawaniu nieswoistych zapaleń jelit i różnicowaniu z

zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego. Wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu laktoferyny i kalprotektyny w kale w okresie remisji i zaostrzenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego – Crohna. Stężenie obu parametrów korelowało ze stopniem aktywności klinicznej choroby i zaawansowaniem zmian endoskopowych. Ponadto wykazano wyższe stężenie laktoferyny i kalprotektyny u pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna, u których choroba była zlokalizowana w okrężnicy, w porównaniu z lokalizacją w górnym odcinku przewodu pokarmowego. Ponadto stwierdzone wyższe stężenie laktoferyny w kale w chorobie Leśniowskiego – Crohna z przetokami oraz istotnie wyższe stężenie laktoferyny i kalprotektyny u pacjentów z manifestacją oczną i skórą choroby. Wykazano także korelację stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale ze stężeniem białka C-reaktywnego, fibrynogenu i odczynem opadania krwinek czerwonych.

Z przeprowadzonych badań Doktorantka wyciągnęła 12 istotnych klinicznie wniosków wynikających z pracy.

Przedstawiona do oceny praca ma układ typowy. Składa się ze wstępu, celu i założenia pracy, materiału i metody, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia wykazu tabel i rycin, aneksu i piśmiennictwa. Rozprawa doktorska zawiera 148 stron komputerowego zapisu, w tym 66 rycin, 31 tabel, aneksu z tabelami dotyczącymi skali aktywności klinicznej i endoskopowej wrzodziejące zapalenie jelita grubego, klasyfikacji Montrealskiej i skali aktywności CDAI, 148 pozycji aktualnego piśmiennictwa prawidłowo wykorzystanego w pracy. Nie zgłaszam uwag krytycznych. Praca została napisana interesująco, a tabele i ryciny są przejrzyste. Na szczególne podkreślenie zasługuje szczegółowy, obszerny opis właściwości kalprotektyny i laktoferyny, analiza statystyczna oraz dyskusja. Nie zgłaszam uwag krytycznych.

W podsumowaniu stwierdzam, że praca doktorska pt. ”Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób dorosłych w badaniach własnych” w swoich założeniach badawczych jest bardzo oryginalną i nowatorską pracą. Cele i założenia pracy zostały w pełni zrealizowane. Doktorantka na dużej liczbie pacjentów chorych na nieswoiste zapalenia jelit przeprowadziła bardzo szczegółową analizę wartości klinicznej oznaczania stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale. Wykazała statystycznie istotne znaczenie badanych markerów

zapalnych w rozpoznawaniu i różnicowaniu nieswoistych zapaleń jelit z zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego oraz w ocenie aktywności klinicznej choroby. Nie wykazała statystycznie istotnych różnic w stężeniu tych parametrów pomiędzy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego a chorobą Leśniowskiego – Crohna. Doktorantka wykazała, że oznaczanie stężenia kalprotektyny w kale jest przydatne w ocenie procesu gojenia śluzówkowego u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, natomiast oznaczanie stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale było przydatne w ocenie procesu gojenia śluzówkowego w chorobie Leśniowskiego – Crohna. Uzyskane wyniki mają bardzo dużą wartość praktyczną w ocenie skuteczności leczenia chorych. Należy podkreślić, że obecnie w leczeniu tych chorób dąży się nie tylko do uzyskania remisji klinicznej lecz do wygojenia śluzówkowego, które zapewnia długotrwałą remisję choroby i prawidłową aktywność fizyczną pacjenta. Dotychczasowe wyniki skuteczności leczenia farmakologicznego i gojenia śluzówkowego były oceniane badaniem endoskopowym. Aktualnie wyniki leczenia, gojenia śluzówkowego i remisję kliniczną będziemy mogli oceniać przebadanymi przez Doktorantkę markerami zapalnymi, tzn. stężeniem laktoferyny i kalprotektyny w kale. Jest to wymierna wartość praktyczna przeprowadzonych badań.

Rozprawa doktorska została napisana interesująco, tabele i ryciny są przejrzyste, zebrane piśmiennictwo jest aktualne i dotyczy tematu. Doktorantka wykazała się bardzo dużą wiedzą, pracowitością i umiejętnością w rozwiązywaniu problemów.

Rozprawa doktorska pt. „Laktoferyna i kalprotektyna w nieswoistych zapaleniach jelit u osób dorosłych w badaniach własnych” w pełni odpowiada wymogom merytorycznym i redakcyjnym stawianym pracom na stopień doktora nauk medycznych i mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Kształcenia Podyplomowego UM we Wrocławiu wnioski o dopuszczenie lek. Małgorzaty Manelskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.


Prof. dr hab. Franciszek Iwańczak

Wrocław, 27.07.2013r.