



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

lek.med. Małgorzata Manelska

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii UM im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

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

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych zakresie medycyny

Promotor: *prof. dr hab. n. med. Leszek Paradowski*

Recenzenci: *prof. dr hab. n. med. Franciszek Iwańczak*

II Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Żywienia UM we Wrocławiu

prof. dr hab. n.med. Jan Chojnacki

Katedra i Klinika Gastroenterologii UM w Łodzi

WROCLAW, 22 listopada 2013 r.

Małgorzata Manelska

ur. 30.08.1981 r. w Lubinie

- ❖ **1996 r.** – ukończenie Szkoły Podstawowej nr 8 w Lubinie oraz Szkoły Muzycznej I stopnia w Lubinie (klasa fletu poprzecznego i fortepianu);
- ❖ **1996 - 2000 r.** – I Liceum Ogólnokształcące w Lubinie (profil: biologiczno- chemiczny z rozszerzonym programem fizyki i chemii);
- ❖ **1996 – 2000 r.** – Wydział Chemii Ogólnej i Analitycznej Uniwersytetu Wrocławskiego; stypendium dla uzdolnionej młodzieży licealnej pt. „Chemia nieorganiczna i organiczna – laboratorium”, ukończony z wynikiem bardzo dobrym;
- ❖ **2000 r.-** Ukończenie I LO w Lubinie i uzyskanie świadectwa dojrzałości z wyróżnieniem;
- ❖ **2000 – 2006 r.** – Wydział Lekarski Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu ukończony z wyróżnieniem, uzyskanie Odznaki Wzorowego Studenta oraz listu gratulacyjnego Rektora UM za najlepsze wyniki w nauce,
 - **2003 – 2006 r.** – uczestnictwo w Studenckim Kole Naukowym przy Klinice Hematologii i Onkologii Dziecięcej UM we Wrocławiu;
- ❖ **1 marca 2007 r. – 31 marca 2008 r.** – staż podyplomowy w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu;
- ❖ **2008 r.** – Lekarski Egzamin Państwowy;
- ❖ **1.08.2008 – 27.09.2013 r.** – rozpoczęcie specjalizacji w dziedzinie chorób wewnętrznych w ramach rezydentury w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu.
- ❖ Od **1.10.2013 r.** asystent w Katedrze i Klinice Gastroenterologii i Hepatologii UM we Wrocławiu.

Dorobek naukowy:

5 publikacji;

2 streszczenia – wyróżnione na Kongresie ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation
2013 r. w Wiedniu

Wstęp:

Ze względu na wzrastającą liczbę zachorowań na nieswoiste zapalenia jelit zarówno w populacji osób dorosłych jak i dzieci, skomplikowany proces prowadzący do postawienia rozpoznania oraz oceny zasięgu i aktywności choroby, różnicowanie nieswoistych zapaleń jelit (NZJ) z chorobami czynnościowymi przewodu pokarmowego, wymagających zazwyczaj wielu inwazyjnych i kosztownych badań, podejmowane są próby odnalezienia wskaźników diagnostycznych, które w sposób nieinwazyjny, względnie tani i łatwo dostępny eksponowałyby grupę pacjentów, u których istnieją wskazania do wykonania bardziej inwazyjnych badań oraz przybliżyły postawienie właściwego rozpoznania. Z dużym zainteresowaniem spotkały się metody polegające na oznaczaniu stężenia wykładników stanu zapalnego w kale: laktoferyny i kalprotektyny. Laktoferyna jest białkiem z rodziny transferyn wiążącym jony żelaza i występującym w ziarnistościach drugorzędowych granulocytów obojętnochłonnych. Kalprotektyna jest proteiną wiążącą wapń i cynk i stanowi około 60% białek neutrofilii. Wzrost ich stężenia w stolcu obserwowany jest w przypadku migracji granulocytów obojętnochłonnych przez zmienioną zapalnie błonę śluzową jelita. W pracy oceniono przydatność kliniczną oznaczania obu fekalnych markerów zapalenia u osób z NZJ w odniesieniu do wybranych parametrów klinicznych.

Cele pracy:

- ocena i porównanie stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale u pacjentów dorosłych z NZJ w odniesieniu do grupy kontrolnej, w zależności od płci, czasem trwania choroby,
- ocena korelacji laktoferyny i kalprotektyny z wybranymi parametrami klinicznymi: aktywnością zapalenia, poziomem wybranych parametrów laboratoryjnych, w tym wykładników stanu zapalnego oznaczanymi w surowicy krwi, fenotypem i zasięgiem choroby, współistnieniem objawów pozajelitowych NZJ
- ocena przydatności oznaczania stężenia laktoferyny i kalprotektyny jako markera aktywności zapalnej u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit w okresach remisji i zaostrzenia choroby podstawowej oraz stopniem zaawansowania endoskopowego choroby,
- ocena stężenia obu fekalnych markerów stanu zapalnego w remisji klinicznej i endoskopowej, wyrażającej się procesem „gojenia śluzówkowego”.

Materiał i metody:

Badaniem objęto 140 pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit (70 osób z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i 70 osób z chorobą Leśniowskiego-Crohna) hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii UM we Wrocławiu w latach 2009- 2011 r., a także 40 pacjentów z czynnościowymi chorobami jelit, stanowiących grupę kontrolną. W analizie wzięto pod uwagę dane uzyskane z wywiadu, badania przedmiotowego i pomiarów antropometrycznych, wyników badań laboratoryjnych (morfologia, rozmaz krwi, OB, CRP, poziom fibrynogenu, białka, żelaza, ferrytyny, żelaza, kwasu foliowego, wit.B12 w surowicy), posiewów stolca, badania ogólnego i badania na obecność krwi utajonej, poziomu laktoferyny(Lf) i kalprotektyny w kale oraz wyników badań endoskopowych: kolonoskopii, gastrokopii i badania radiologicznego (enterokliza/enterografia MR/TK) u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. Stężenie laktoferyny i kalprotektyny w kale oznaczano metodą immunoenzymatyczną z wykorzystaniem testów komercyjnych (IBD Scan, Bühlmann). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

Wyniki:

Wykazano m.in. istotne statystycznie, wyższe stężenie Lf i kalprotektyny w kale u pacjentów z NZJ: w okresie remisji i zaostrzenia choroby w odniesieniu do grupy kontrolnej ($p=0,045$; $p=0,001$); w okresie zaostrzenia NZJ w stosunku do okresu remisji ($p=0,002$); kalprotektyny w przypadku braku pełnego wygojenia błony śluzowej u chorych z WZJG w okresie remisji klinicznej ($p=0,024$), obu białek w ChLC ($p=0,002$); z lokalizacją okrężniczą ChLC oraz fenotypem z występowaniem przetok (w obu przypadkach $p\leq 0,05$), rozleglejszym zasięgiem endoskopowym WZJG ($p=0,036$); u chorych z objawami pozajelitowymi NZJ vs bez objawów ($p=0,021$); u chorych z wyższą aktywnością kliniczną choroby ocenianą na podstawie CDAI dla ChLC oraz Skali Rachmilewita dla WZJG oraz w grupie chorych z wyższą aktywnością endoskopową choroby (skala Langhorsta dla ChLC i Skala Aktywności Endoskopowej WZJG wg Rachmilewita).

WNIOSKI:

1. Oznaczanie stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale jest przydatne w różnicowaniu nieswoistych zapaleń jelit i zaburzeń czynnościowych przewodu pokarmowego.
2. Oznaczanie stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale wykazuje się dużą przydatnością kliniczną w rozpoznawaniu stanu remisji i zaostrzenia nieswoistych zapaleń jelit.
3. Nie wykazano przydatności oznaczania stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale osób z NZJ w różnicowaniu WZJG i ChLC.
4. Stężenie laktoferyny i kalprotektyny w kale koreluje z aktywnością kliniczną NZJ oraz wartościami klasycznych surowiczych parametrów stanu zapalnego, takimi jak białko C – reaktywne, OB czy poziom fibrynogenu.
5. Oznaczanie stężenia kalprotektyny w kale osób z WZJG jest przydatne w ocenie procesu gojenia śluzówkowego. Nie wykazano takiej zależności dla laktoferyny u chorych z WZJG.
6. Czułość oznaczenia stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale osób z WZJG nie zależy od lokalizacji choroby podstawowej.
7. Oznaczanie stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale jest przydatne w ocenie procesu gojenia śluzówkowego u chorych z ChLC.
8. Lokalizacja ChLC w GOPP nie wpływa na wartości stężenia obu markerów w kale. Czułość oznaczenia stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale osób z ChLC, w ocenie zmian endoskopowych, zależy od lokalizacji choroby w zakresie jelit i jest najwyższa w przypadku lokalizacji okrężniczej.
9. Stężenia laktoferyny jest istotnie wyższe w kale osób z ChLC, u których występowały przetoki, co jest związane z wyższą aktywnością procesu zapalnego u tych chorych i występowaniem powikłań miejscowych NZJ.
10. Stężenie kalprotektyny jest istotnie wyższe w kale osób z ChLC, u których występowały zwężenia w zakresie okrężnicy w stosunku do chorych, u których obserwowano zwężenia w jelicie cienkim, czy chorych, u których nie stwierdzono zwężeń światła jelita w przebiegu choroby.
12. Stężenie laktoferyny i kalprotektyny w kale osób z ChLC było istotnie wyższe u osób, u których występowały oczne i skórne manifestacje pozajelitowe choroby, co jest związane ze współwystępującym zapaleniem drobnych naczyń w przebiegu choroby podstawowej i jej wyższą aktywnością kliniczną.

Wnioski ogólne:

Wyniki uzyskane w przedstawionym badaniu wykazały dużą czułość i swoistość oznaczania stężenia laktoferyny i kalprotektyny w kale w diagnostyce, różnicowaniu i monitorowaniu przebiegu nieswoistych zapaleń jelit, co zachęca do wykorzystania tych parametrów w codziennej diagnostyce pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit.