

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

**Wydział Wojskowo-Lekarski
Klinika Gastroenterologii**

lek. Milena Padysz

Ocena wybranych parametrów stanu zapalnego
w korelacji z obrazem klinicznym choroby
Leśniowskiego-Crohna

ROZPRAWA NA STOPIEŃ DOKTORA NAUK MEDYCZNYCH

Promotor
dr hab. n. med. prof. nadzw. UM Anita Gąsiorowska

Łódź 2019

Wprowadzenie

Ocena aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna stanowi istotne wyzwanie dla lekarzy gastroenterologów. Zarówno rozpoznanie choroby jak i monitorowanie jej przebiegu wymaga licznych, inwazyjnych i zwykle kosztownych badań. Poszukiwane są więc markery stanu zapalnego, które w sposób wiarygodny odzwierciedlałyby stan zapalny w jelicie i pozwoliłyby w niektórych przypadkach na uniknięcie badań endoskopowych. Coraz częściej stosowanym nieinwazyjnym testem przydatnym w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna jest oznaczanie kalprotektyny w kale. Test ten cechuje się wysoką swoistością i czułością diagnostyczną. Z kolei tanie i łatwo dostępne parametry stanu zapalnego takie jak białko C-reaktywne oraz liczba leukocytów charakteryzują się niską swoistością w wykrywaniu stanu zapalnego w przebiegu zaostrzenia choroby. W ostatnich latach pojawia się coraz więcej doniesień o roli jaką w stanie zapalnym odgrywają płytki krwi. Trombocyty poprzez swoją funkcję zarówno w układzie krzepnięcia jak i w układzie immunologicznym, są kluczowym elementem łączącym te układy. Parametry płytkowe tj. liczba płytek krwi, średnia objętość płytki oraz płytkokryt, są łatwo dostępnym, rutynowo wykonywanym oznaczeniem podczas oceny morfologii krwi u każdego chorego z nieswoistą chorobą zapalną jelit. Zakładając, że kalprotektyna jest sprawdzonym parametrem oceny aktywności choroby i gojenia śluzówkowego, w niniejszej pracy podjęto próbę analizy korelacji wybranych parametrów morfologii krwi i parametrów biochemicznych z kalprotektyną oraz ze wskaźnikiem aktywności klinicznej Harvey-Bradshaw.

Cel pracy

Ocena przydatności oznaczania parametrów płytkowych- liczby płytek krwi (PLT), wartości średniej objętości płytki krwi (MPV), wartości płytkokrytu (PCT) oraz stężenia białka C- reaktywnego, liczby krwinek białych, wskaźnika liczby neutrofilów do limfocytów (NLR) i wskaźnika liczby płytek krwi do limfocytów (PLR) w celu oceny aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 100 pacjentów (50 kobiet i 50 mężczyzn) z chorobą Leśniowskiego-Crohna, hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lub leczonych w przyszpitalnej Poradni Gastroenterologicznej w latach 2015-2017r. Do grupy kontrolnej zakwalifikowano 20 pacjentów hospitalizowanych w Klinice Gastroenterologii w latach 2016-2017r. u których rozpoznano zespół jelita nadwrażliwego wg Kryteriów Rzymskich IV. U wszystkich pacjentów przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, oceniano stan kliniczny wykorzystując wskaźnik Harvey-Bradshaw (HBI). Kwestionariusz własny obejmował dane takie jak: wiek pacjenta, czas trwania choroby oraz ocenę lokalizacji zmian zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego ocenianą na podstawie wyników badań endoskopowych oraz radiologicznych (enterografia TK lub MRI) wykonanych w okresie ostatnich 3 miesięcy. Z pobranych próbek krwi każdy z pacjentów miał oznaczone wybrane parametry biochemiczne w surowicy oraz morfologię krwi. Stężenie kalprotektyny w stolcu oznaczono używając ilościowe, immunochromatograficzne testy (QUANTUM BLUE), skalibrowane w przedziale wartości 100 - 1800 µg/g. Uzyskane wyniki analizowano przyjmując poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Wyniki

Porównanie wyników badań laboratoryjnych w grupie badanej i w grupie kontrolnej wykazało znamienne wyższe stężenia kalprotektyny, białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, płytkokrytu i wskaźnika NLR oraz znamienne niższe wartości średniej objętości płytki krwi w grupie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W analizie użyteczności diagnostycznej testu przeprowadzonej w grupie badanej i kontrolnej za pomocą krzywych ROC najwyższe wartości pola pod krzywą (AUC) uzyskano dla stężenia kalprotektyny (AUC 0,89) przy czułości 78% i swoistości 100%. Kolejny etap analizy dotyczył oceny poszczególnych parametrów laboratoryjnych w grupie pacjentów z zaostrzeniem i remisją choroby Leśniowskiego-Crohna. Na podstawie stężenia kalprotektyny w kale powyżej 250 µg/g wyodrębniono grupę 70 chorych z zaostrzeniem choroby oraz 30 chorych będących w remisji (stężenie kalprotektyny poniżej 250 µg/g). Podobnego podziału dokonano przy pomocy

wskaźnika Harvey-Bradshaw- 68 pacjentów z zaostrzeniem choroby (HBI ≥ 5 pkt.) oraz 32 pacjentów w remisji (HBI < 5 pkt.). W zaostrzeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, określanym przy pomocy wskaźnika Harvey-Bradshaw, stężenie białka C-reaktywnego, kalprotektyny, parametrów płytkowych (liczby płytek krwi i płytkokrytu) oraz wskaźnika PLR okazało się znamienne wyższe niż w remisji choroby. Liczba krwinek białych, wartość MPV oraz wskaźnik NLR nie korelowały ze wskaźnikiem Harvey-Bradshaw. W zaostrzeniu choroby Leśniowskiego-Crohna, określanym przy pomocy stężenia kalprotektyny, stężenie białka C-reaktywnego, liczby krwinek białych, parametrów płytkowych (liczby płytek krwi i płytkokrytu) oraz wskaźnika NLR i PLR okazało się znamienne wyższe niż w remisji choroby, a w przypadku średniej objętości płytki krwi znamienne niższe. W tym przypadku analiza użyteczności diagnostycznej testu wykazała największe pole pod krzywą ROC dla liczby płytek krwi- wyniosło 0,759. Przy punkcie odcięcia 239 tys. stwierdzono wysoką czułość testu 84% swoistość 61% oraz dużą dokładność testu 77%.

Wnioski

Analiza stężeń kalprotektyny, białka C-reaktywnego oraz parametrów płytkowych- liczby płytek krwi, średniej objętości płytki krwi, płytkokrytu i wskaźnika PLR wykazała wysoką przydatność tych badań w różnicowaniu choroby Leśniowskiego-Crohna z czynnościowymi zaburzeniami jelit. W rozpoznawaniu stanu zaostrzenia i remisji choroby Leśniowskiego-Crohna, najwyższą przydatnością kliniczną spośród badanych markerów charakteryzowała się liczba płytek krwi i płytkokrytu oraz stężenie kalprotektyny.

Summary

Introduction

The assessment of the activity of Crohn's disease is a significant challenge for gastroenterologists. Both the diagnosis of the disease and monitoring its course requires numerous, invasive and usually expensive tests. Therefore, markers of inflammation are sought that would reliably reflect the inflammation in the intestine and would, in some cases, avoid endoscopic examination. Increasingly used non-invasive examination useful in assessing Crohn's disease activity is fecal calprotectin. This test is characterized by high specificity and diagnostic sensitivity. In turn, cheap and easily available parameters of inflammation, such as C-reactive protein and the number of leukocytes are characterized by low specificity in detecting exacerbation of the disease. In recent years, there are many reports about the role of platelets in inflammation. Thrombocytes, through their function both in the coagulation system and in the immune system, are a key element connecting these systems. Platelet parameters: platelet count, mean platelet volume, and plateletcrit, are an easily available routine assay when assessing blood counts in each patient with inflammatory bowel disease. Assuming that calprotectin is an approved parameter for the assessment of disease activity and mucosal healing, the present study attempts to analyze the correlation of selected parameters of blood count and biochemical parameters with calprotectin and the Harvey-Bradshaw clinical activity index.

Aim of the study

Assessment of the usefulness of platelet parameters - platelet count (PLT), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and C-reactive protein concentration, white blood cell counts, neutrophil to lymphocytes ratio (NLR) and platelet to lymphocytes ratio (PLR) to assess the activity of Crohn's disease.

Material and methods

100 patients (50 women and 50 men) with Crohn's disease, hospitalized at the Gastroenterology Clinic of the Medical University of Lodz or treated in the hospital's Gastroenterology Outpatient Clinic in 2015-2017 were qualified for the study. 20 patients with irritable bowel syndrome, hospitalized in the Department of Gastroenterology in the years 2016-2017 were qualified to the control group.

A thorough subject and physical examination was performed in all patients and the clinical condition was assessed using the Harvey-Bradshaw (HBI) index. The personal questionnaire included data such as age of the patient, duration of the disease and assessment of the location of inflammatory changes in the gastrointestinal tract evaluated on the basis of endoscopic and radiological examinations (CT or MRI enterography) performed within the last 3 months. In all patients, venous blood samples were drawn for assessment of biochemical parameters in the serum and blood counts. Concentration of calprotectin in the faeces was determined using quantitative, immunochromatographic tests (QUANTUM BLUE), calibrated in the range of 100 - 1800 µg/g. The obtained results were analyzed with the statistical significance level $p < 0.05$.

Results

The comparison of laboratory tests results in the study group and in the control group showed significantly higher concentrations of calprotectin, C-reactive protein, platelet counts, plateletcrit and the NLR index and significantly lower mean platelet volume in the group of patients with Crohn's disease. In the analysis of the diagnostic usefulness of the test performed in the study and control group using the ROC curves, the highest area under the curve (AUC) were obtained for calprotectin concentration (AUC 0.89) with sensitivity of 78% and specificity of 100%. The next stage of the analysis concerned the assessment of individual laboratory parameters in the group of patients with exacerbation and remission of Crohn's disease. Based on the concentration of calprotectin in the faeces above 250 µg/ , a group of 70 patients with exacerbation of the disease and 30 patients in remission (a concentration of calprotectin below 250 µg/g) were identified. A similar division was made using the Harvey-Bradshaw index - 68 patients with exacerbation of the disease (HBI ≥ 5 points) and 32 patients in remission (HBI < 5 points). In the exacerbation of Crohn's disease, determined using the Harvey-Bradshaw index, the concentration of C-reactive protein, calprotectin, platelet parameters (platelet count and plateletcrit) and the PLR index turned out to be significantly higher than in remission of the disease. White blood cell count, MPV and NLR index did not correlate with the Harvey-Bradshaw index. In the exacerbation of Crohn's disease, determined by calprotectin concentration- C-reactive protein concentration, white blood cell count, platelet parameters (platelet count and plateletcrit) and NLR and PLR

index turned out to be significantly higher than in disease remission, and in case of mean platelet volume significantly lower. In this case, the diagnostic utility of the test showed the largest area under the curve ROC for platelet counts - 0.759. At the cut-off point of 239 thousand was found high sensitivity of the test 84% specificity 61% and high accuracy of the test 77%.

Conclusions

Analysis of the concentration of calprotectin, C-reactive protein and platelet parameters - platelet counts, mean platelet volume, plateletcrit and PLR index showed a high usefulness of these studies in the differentiation of Crohn's disease with functional intestinal disorders. In the diagnosis of exacerbation and remission of Crohn's disease, the number of platelets, plateletcrit and the concentration of calprotectin was characterized by the highest clinical utility.