

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. MILENY PADYSZ zatytułowanej:

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

W ciągu ostatnich lat na świecie stwierdza się wyraźny wzrost występowania zachorowań na nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZI), do których zaliczamy wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C). Częstość ich występowania, zwłaszcza choroby Leśniowskiego-Crohna jest geograficznie zróżnicowana z największą ilością zachorowań w Ameryce Północnej i wysoko rozwiniętych krajach Europy Zachodniej, jednakże ciekawym zjawiskiem jest rosnąca tendencja w regionach o dotychczas niższym odsetku tych rozpoznań, a więc w Europie Środkowo-Wschodniej, Azji czy Ameryce Południowej. Ta choroba, choć coraz częściej spotykana i coraz bardziej wnikliwie eksplorowana wciąż stanowi wyzwanie jeśli chodzi o ustalenie przyczyny, różnicowanie diagnozy, wdrożenie skutecznego leczenia i monitorowanie przebiegu. Zarówno diagnostyka jak i monitorowanie choroby wymaga inwazyjnych i często kosztownych badań endoskopowych, obrazowych i laboratoryjnych, co inspiruje klinicystów i badaczy do poszukiwania nowych markerów które pozwoliłyby na szybką, tanią, a jednocześnie wiarygodną ocenę aktywności choroby. Wśród tych poszukiwań za sukces uznać należy oznaczanie kalprotektyny w stolcu jako bardzo wiarygodnego markera stanu zapalnego, a mając na uwadze fakt, że procesom zapalnym towarzyszą zaburzenia krzepliwości krwi – narasta zainteresowanie również parametrami płytkowymi w roli markerów aktywności choroby.

Autorka ocenianej pracy, Pani lek. med. Milena Padysz wybrała więc bardzo aktualny i ważny temat i podjęła próbę analizy korelacji wybranych parametrów morfologii krwi oraz parametrów biochemicznych z obrazem klinicznym choroby – z kalprotektyną i ze wskaźnikiem aktywności

klinicznej Harvey-Bradshaw (zakładając, że kalprotektyna jest uznanym i sprawdzonym parametrem aktywności choroby i gojenia śluzówkowego).

Cele pracy sformułowane zostały jasno jako:

- Ocena stężenia białka C-reaktywnego, liczby białych krwinek w surowicy krwi oraz wskaźnika liczby neutrofilów do limfocytów (NLR) u pacjentów z ChL-C w zależności od stopnia aktywności choroby (ocenianej na podstawie wskaźnika Harvey-Bradshaw i stężenia kalprotektyny w stolcu).
- Ocena parametrów płytkowych (liczby płytek krwi, wartości średniej objętości płytki i płytkokrytu) oraz wskaźnika liczby płytek do limfocytów (PLR) u pacjentów z ChL-C w zależności od stopnia aktywności choroby ocenianej jak wyżej.
- Poszukiwanie korelacji pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi a danymi demograficznymi oraz lokalizacją zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym u pacjentów z ChL-C.
- Analiza użyteczności diagnostycznej parametrów płytkowych w ocenie aktywności choroby Leśniowskiego-Crohna.

Realizując wyznaczone cele Autorka wykazała się zarówno dużym zaangażowaniem w pracę badawczą i naukową jak i umiejętnością stworzenia samodzielnego warsztatu naukowego, a także dowiodła głębokiej wiedzy teoretycznej (w tym historycznej w zakresie omawianego zagadnienia) oraz rzetelności i konsekwencji w działaniu. To ciekawe badanie miało charakter prospektywny i przeprowadzone zostało w Klinice Gastroenterologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi lub w przyklinicznej Poradni Gastroenterologicznej.

Przedstawiona mi do oceny praca o układzie typowym dla tego rodzaju opracowań jest rzeczowa i przejrzysta, liczy 119 stron wydruku komputerowego, zawiera 22 tabele, 4 wykresy i 19 rycin, wśród których przedstawione są obrazy endoskopowe i histopatologiczne ze zbiorów własnych bardzo dobrej Pracowni Endoskopowej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. WAM-CSW w Łodzi. Spis literatury obejmuje 161 pozycji, które w całości są poprawnie cytowane w tekście. Praca napisana została z wielką starannością i troską zarówno o stronę estetyczną jak i stylistyczną, a przede wszystkim stanowi bardzo interesujące opracowanie ważnego problemu o istotnych implikacjach klinicznych.

W ciekawym, może nieco zbyt obszernym bo liczącym aż 44 strony wstępie Autorka przedstawiła dużo najnowszej teoretycznej wiedzy na temat choroby Leśniowskiego-Crohna, jej epidemiologii, etiopatogenezy, obrazu klinicznego, diagnostyki i oceny aktywności ChL-C: klinicznej (wskaźniki CDAI oraz Harvey-Brashaw), opartej na parametrach laboratoryjnych oraz endoskopowej. Wśród

omawiania parametrów laboratoryjnych szczególną uwagę poświęciła płytkom krwi nie tylko jako uczestnikom procesu krzepnięcia krwi, ale jako komórkom układu odpornościowego łączącym procesy autoimmunologiczne z zapaleniem i zaburzeniami krzepliwości. Wstęp obejmuje także leczenie farmakologiczne i operacyjne ChL-C i jest tak bogatym źródłem nowoczesnej wiedzy, że może stanowić osobną monografię. Ujmującym fragmentem wstępu, co zasługuje na podkreślenie, jest rys historyczny naświetlający wśród innych uczonych postaci Profesora Antoniego Leśniowskiego, z fotografią strony tytułowej czasopisma „Medycyna” z 1903 roku zawierającego jego artykuł „Przyczynki do chirurgii kiszek” oraz przywołujący postać nieodżałowanego Profesora Witolda Bartnika – autora pierwszego polskiego opisu choroby z lokalizacją w jelicie grubym.

W dalszej części pracy Autorka charakteryzuje badaną grupę liczącą 100 pacjentów z ChL-C, dobraną według ściśle przestrzeganych kryteriów (wykluczenie chorób towarzyszących wymagających terapii przeciwplatekcyjnej, przeciwkrzepliwnej, antykoncepcji czy hormonalnej terapii zastępczej, innych chorób zapalnych lub przebytych zabiegów resekcyjnych w obszarze jelit), dla których grupę kontrolną stanowiło 20 osób hospitalizowanych w Klinice, u których rozpoznano zespół jelita nadwrażliwego. W tym miejscu chciałabym zadać Doktorantce **pytanie o przyczyny, dla których pacjenci z grupy kontrolnej (IBS) wymagali hospitalizacji?**

U wszystkich pacjentów przeprowadzono dokładne badanie podmiotowe i przedmiotowe, oceniono stan kliniczny w oparciu o wskaźnik Harvey-Brashaw (HBI) oraz wypełniano kwestionariusz własny obejmujący wiek, czas trwania choroby, lokalizację zmian zapalnych w przewodzie pokarmowym na podstawie wyników badań endoskopowych oraz radiologicznych (enterografia TK lub MRI) wykonanych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Do oceny aktywności choroby wykorzystano w pracy wskaźnik HBI (który jest w części oparty na subiektywnie przez pacjenta ocenianych objawach) oraz wynik badania stężenia kalprotektyny w stolcu, który jako bardziej obiektywny został uznany w niniejszej pracy za podstawę oceny zaostrzenia i wyciągania ostatecznych wniosków.

Wyniki tych ciekawych badań przedstawione zostały w postaci tabel i wykresów krzywych ROC oraz wnikliwie omówione. Są one bardzo interesujące i zasługują na uwagę jako przydatne w implikacji klinicznej. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna wykazano znamienne wyższe stężenia kalprotektyny (szczególnie przy lokalizacji zmian w jelicie grubym!), białka C-reaktywnego, liczby płytek krwi, płytkokrytu i wskaźnika NLR i PLR oraz znamienne niższe wartości średniej objętości krwinki płytkowej. 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 dotyczył oceny poszczególnych parametrów laboratoryjnych wśród pacjentów z zaostrzeniem i remisją ChL-C. W zaostrzeniu choroby określanym za pomocą HBI stężenie CRP, kalprotektyny, liczby płytek krwi i płytkokrytu oraz wskaźnika PLR okazało się znamienne wyższe niż w remisji choroby. W zaostrzeniu ocenianym w oparciu o stężenie kalprotektyny, stężenie CRP, liczba krwinek białych, krwinek płytkowych i płytkokryt oraz wskaźnik NLR i PLR okazały się znamienne wyższe niż w remisji, a średnia objętość płytki krwi – znamienne niższa. Znamienności te wskazują na wysoka wartość tych oznaczeń jako markerów aktywności choroby.

Dodatkową wartością omawianej pracy jest analiza wyodrębnionej grupy chorych z podwyższonym stężeniem kalprotektyny (>250mikrog/g) ale z niskim (<10 mg/l) poziomem CRP w porównaniu z pacjentami znajdującymi się w okresie remisji. W tym przypadku najlepszą wartością AUC (0,744) oraz najlepszą czułością (77%) i swoistością (72%) charakteryzowała się liczba płytek krwi. Nadpłytkowość jest zresztą najczęściej obserwowanym odchyleniem od normy (dotyczącym płytek) w aktywnej fazie choroby. Jest to także bardzo dobry parametr różnicujący nieswoiste choroby zapalne jelit od biegunki pochodzenia infekcyjnego.

Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja szeroko omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych badaczy zaangażowanych w tę problematykę oraz bogata jest w przemyślenia o znaczeniu klinicznym. W Polsce dotychczas opublikowanych jest kilka zaledwie prac analizujących parametry płytkowe w NChZJ, zaś ani w polskim ani zagranicznym piśmiennictwie nie było opracowań oceniających zależność pomiędzy parametrami płytkowymi a stężeniem kalprotektyny u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna. W ostatnich latach pojawiły się liczne doniesienia na temat zaburzeń krzepnięcia towarzyszących stanowi zapalnemu w NCh ZJ. Układ krzepnięcia i układ odpornościowy posiadają wzajemne interakcje, a pośrednikiem między nimi wydają się być krwinki płytkowe. Autorka zainspirowana wynikami opublikowanego badania STORI podnoszącego wartość łącznego oznaczania CRP i kalprotektyny jako oceny ryzyka nawrotu wniosła do swojej pracy jeszcze wartość dodaną w grupie osób z podwyższonym stężeniem kalprotektyny lecz niskim CRP, gdzie najlepszą wartością AUC charakteryzowała się właśnie liczba płytek krwi.

Z rezultatów przeprowadzonego badania Autorka wyciągnęła słuszne praktyczne wnioski przydatne w podejmowaniu działań dla opracowania przyszłych strategii postępowania klinicznego. Ocena parametrów płytkowych indywidualnie u każdego pacjenta w monitorowaniu przebiegu choroby może stanowić część modelu koordynowanej zintegrowanej opieki nad pacjentem z tym trudnym schorzeniem, jakim jest choroba Leśniowskiego-Crohna.

Przedstawiona mi do recenzji, bardzo dobrze zaprojektowana, ciekawa, rzetelna, o istotnych wartościach dla zastosowania klinicznego praca Pani lek. med. Mileny Padysz spełnia warunki

przewidziane Ustawą o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym i oceniam ją bardzo pozytywnie jako wręcz wzorowo napisaną dysertację, zasługującą na wyróżnienie za nowatorskie rezultaty istotne w praktyce klinicznej i bardzo dobry warsztat naukowy.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo- Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Mileny Padysz do dalszych etapów przewodu doktorskiego zakończonych nadaniem jej stopnia doktora nauk medycznych z wyróżnieniem pracy.

Barbara Skrzydło-Radomańska



