

Dr hab.med. Dariusz Jastrzębski

Zabrze, 18 styczeń 2021 r.

Adiunkt habilitowany

Katedry i Kliniki Chorób Płuc i Gruźlicy SUM

41-803 Zabrze, ul. ks. Koziółka 1

Recenzja pracy doktorskiej

Lek.med. Witolda Górskiego

„Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych w remisji sarkoidozy – patogeneza i czynniki predykcyjne

Dokonanej w Klinice Pneumonologii i Alergologii I Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Pod kierunkiem Dr hab. n. med. Profesora UM w Łodzi Wojciecha Piotrowskiego

Przedłożona do recenzji praca poświęcona jest problemowi zmęczenia u chorych na sarkoidozę. Autor podjął się trudnego tematu zbadania etiologii zmęczenia u chorych na sarkoidozę, a w szczególności wyjaśnieniu związku między zespołem przewlekłego zmęczenia u chorych na sarkoidozę w remisji z objawami depresji, subklinicznym zapaleniem systemowym, cechami demograficznymi, czynnością układu oddechowego oraz jakością życia. Praca ma charakter badawczy a autor uzyskał zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej na jej przeprowadzenie.

Praca przedłożona do recenzji ma typowy układ, w którym uwzględnione są rozdziały: wstęp, omówienie zespołu przewlekłego zmęczenia w tym w sarkoidozie, cel pracy, materiał i metodyka, wyniki, dyskusja i wnioski. Pracę zamykają załączniki – kserokopie zgody Komisji Bioetycznej, kserokopie kwestionariuszy, streszczenia oraz wykaz piśmiennictwa. Praca liczy łącznie 116 stron.

We wstępie, który liczy 24 strony autor obszernie opisuje historię badań nad sarkoidozą, epidemiologię, etiologię, obraz kliniczny, immunopatogenezę sarkoidozy, rozpoznanie oraz manifestacje narządowe sarkoidozy. Zdaniem recenzenta rozdział ten jest za obszerny, autor podaje np. życiorys Hutchinsona, gdzie pracował i jakie miał specjalizacje. Recenzent odnosi wrażenie, iż celem autora dysertacji było, by czytający ten rozdział doznał pierwszych odznak zmęczenia i utwierdził się o istotności poruszanego tematu. Poza tym w podrozdziale tzw. „historycznym” brak odnośników do piśmiennictwa, jedynie na zakończenie podano pozycję 1 i 2. Na stronie 6 autor pisze „zazwyczaj dotyka młodych i dorosłych w średnim wieku”. Recenzent próbował dowiedzieć się (wikipedia), kto to jest młody, niestety nie ma definicji młodości. Może lepiej byłoby napisać „młodych dorosłych i osoby w

średnim wieku”, chyba, że autor „młodych” rozumie jako dzieci, to wtedy proponuję: zazwyczaj dotyka dzieci i dorosłych w średnim wieku. Strona 25 : autor pisze ”Niedawne badania wykazały, że ...”, brak jest odnośnika w piśmiennictwie (jakie to konkretnie niedawne badania).

Następnie autor omawia zespół przewlekłego zmęczenia w tym zmęczenia w sarkoidozie. Jest to bardzo wartościowy rozdział pracy, gdzie czytający może dowiedzieć się o epidemiologii zmęczenia u chorych na sarkoidozę, stosowanych skalach do oceny zmęczenia, przyczynach zmęczenia i dotychczasowych próbach leczenia zespołu przewlekłego zmęczenia.

W kolejnym rozdziale autor definiuje cele pracy:

1. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a objawami depresji oraz wpływ zmęczenia na jakość życia u chorych na sarkoidozę ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji
2. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a subklinicznym zapaleniem systemowym ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji
3. Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a cechami demograficznymi i parametrami czynności układu oddechowego u chorych na sarkoidozę ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji.

By uzyskać odpowiedź na postawione hipotezy badawcze, autorowi udało się zrekrutować do badania 71 chorych z sarkoidozą, których podzielił na 3 grupy:

Grupa 1 - grupa badana, PSFS – składająca się 22 pacjentów z wywiadem sarkoidozy, w pełnej remisji klinicznej jak i radiologicznej, z objawami zmęczenia, reprezentująca zespół przewlekłego zmęczenia.

Grupa 2 - grupa kontrolna 1, SA – składająca się 26 pacjentów z aktywną postacią sarkoidozy.

Grupa 3 - grupa kontrolna 2, SR - składająca się z 23 pacjentów z wywiadem sarkoidozy, obecnie w pełnej remisji klinicznej jak i radiologicznej, bez objawów zmęczenia.

Część badawcza obejmuje ocenę związków pomiędzy zmęczeniem a objawami depresji, parametrami zapalenia systemowego oraz parametrami czynnościowymi płuc. Zmęczenie, jakość życia, depresję, oceniano przy pomocy powszechnie stosowanych kwestionariuszy, a więc: kwestionariusza FAS, kwestionariusza SHQ, kwestionariusza Becka oraz kwestionariusza zdrowia pacjenta 9 (PHQ-9). Jednocześnie w badanych grupach chorych autor oceniał parametry laboratoryjne zapalenia systemowego badając stężenia hsCRP, IL-6, TNF-alfa, natomiast stres oksydacyjny mierzył stężeniem 8-izoprostanu w surowicy oraz aktywnością antyoksydacyjną surowicy przy pomocy komercyjnego

zestawu Antioxidant Assay Kit. Otrzymane wyniki autor poddał analizie statystycznej uwzględniając nowoczesne narzędzia oceniające związki między parametrami w małych grupach badanych.

Wyniki zawarł autor na 18 stronach pracy, gdzie znajdują się również tabele i ryciny. W ocenie wyników autor nie ustrzegł się błędów, z których najbardziej istotny to stwierdzenie ze strony 64 pracy: „ ... Nie znaleziono innych istotnych statystycznie korelacji między wynikami FAS a wybranymi parametrami funkcji płuc (FEV1, FVC, FEV1/ FVC lub DLCO). Tabela 3 zawiera szczegółowe wyniki dotyczące korelacji. ” W cytowanej tabeli 3 jest zaznaczony związek między FEV1 a FAS-M ($r = -0,235$, $p < 0,05$). Poza tym w tabelach autor oddziela cyfry dziesiętne od całkowitych kropkami, w języku polskim cyfry dziesiętne stawiamy po przecinku.

W obszernej dyskusji autor poddaje krytycznej ocenie uzyskane wyniki badań. Objawy depresji, występujące częściej w grupie z aktywną sarkoidozą jak i u chorych w stanie remisji w porównaniu do ozdowierców są ciekawą obserwacją. Fakt ten został już dość dobrze opisany w literaturze. Niewątpliwie nowością jest stwierdzenie tego ważnego objawu u osób z remisją choroby z zespołem przewlekłego zmęczenia. Kolejną ciekawą obserwacją jest stwierdzenie zależności między wynikami IL-6 a wynikami kwestionariuszy FAS i BDI w badanej grupie chorych oraz wyższych wartości hsCRP w grupie zgłaszających istotne zmęczenie ($FAS > 22$ pkt). Można by się tutaj zgodzić z hipotezą autora, iż pacjenci zgłaszający zmęczenie po przechorowaniu sarkoidozy mogą nie być w całkowitej remisji a cechy subklinicznego zapalenia mogą świadczyć nadal o aktywności choroby, mimo braku innych, ewidentnych objawów.

Ocena związku między zmęczeniem a cechami demograficznymi i parametrami czynnościowymi płuc stanowiła kolejny cel pracy doktoranta. Nie udało się zbadać autorowi związku między zmęczeniem a cechami demograficznymi. Powodem zapewne były zbyt małe grupy chorych, które uniemożliwiały wiarygodną oceną statystyczną. Warto było ten fakt przynajmniej zaznaczyć w dyskusji, bo tak jedno z głównych pytań hipotezy badawczej pozostało bez odpowiedzi. Związek między zmęczeniem a parametrami czynnościowymi był już wielokrotnie badany i dane w tym zakresie piśmiennicze są zmienne. Wynika to ze złożonego charakteru zmęczenia u chorych na sarkoidozę, które wynika nie tylko ze stopnia zaawansowania schorzenia, ale i współistniejących chorób, stosowanego leczenia, stanu psychofizycznego, itp. Niemniej jednak, wartością niezaprzeczną pracy jest próba oceny kompleksowej zespołu zmęczenia występującego u chorych w okresie remisji sarkoidozy. Pojawiają się nowe pytania związane z praktycznym postępowaniem w leczeniu chorych na sarkoidozę. Czy kierując się jedynie danymi radioklinicznymi a więc regresją zmian radiologicznych i normalizacją wyników badań czynnościowych nie za wcześnie przerywamy leczenie sarkoidozy? Jest to bardzo istotne zagadnienie tym bardziej, że często spotykamy się właśnie z nawrotami choroby po zakończeniu farmakoterapii.

Odrębnym zagadnieniem jest wpływ ćwiczeń fizycznych w niwelowaniu uczucia przewlekłego zmęczenia u chorych na sarkoidozę. Problem ten został w ostatnich latach, dzięki licznym badaniom w oparciu o EBM na tyle dobrze udokumentowany, iż rehabilitacja pulmonologiczna stała się zalecanym sposobem interwencji medycznej u chorych z sarkoidozą a szczególnie u chorych z sarkoidozą i zespołem zmęczenia.

Zgłaszane uwagi nie zmieniają faktu, iż wartość naukowa pracy Pana lek. med. Witolda Górskiego jest istotna, temat pionierski nie tylko w polskich realiach, praca zaplanowana poprawnie i przeprowadzona niezwykle rzetelnie i starannie oraz obiektywnie i krytycznie wyciągnięte wnioski. Należy pogratulować Panu lek.med. Witoldowi Górskiemu ukończonego dzieła i wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Medycznego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie doktoranta do dalszego etapu przewodu doktorskiego.

Z poważaniem



Dr hab.med. Dariusz Jastrzębski