

Prof. dr hab. Roman Nowobilski

Kraków, 21.10.2020

Kierownik Zakładu Rehabilitacji w Chorobach Wewnętrznych

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. **Witolda Górskiego**: „Zespół przewlekłego zmęczenia u chorych w remisji sarkoidozy – patogeneza i czynniki predykcyjne”.

Promotorem pracy jest dr hab. med. **Wojciech Piotrowski**, Prof. Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Praca powstała w Klinice Pneumonologii i Alergologii, w I Katedrze Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 93 strony, wliczając załączniki i bibliografię. Układ i struktura pracy są typowe dla dysertacji doktorskich, w tym prac o charakterze badawczym.

Struktura pracy.

Pracę otwiera „Wstęp”, obejmujący między innymi: historię badań nad sarkoidozą, epidemiologię i etiologię (w tym czynniki środowiskowe i genetyczne), obraz kliniczny i immunopatogenezę choroby. Przedstawiono także objawy narządowe sarkoidozy, manifestację płucną i skórą, komplikacje zlokalizowane w: wątrobie, śledzionie, sercu, ośrodkowym układzie nerwowym i narządzie wzroku. Zdefiniowano zespół przewlekłego zmęczenia oraz scharakteryzowano zespół zmęczenia w sarkoidozie. Podano epidemiologię i podział zmęczenia. Opisano skale do oszacowania zmęczenia w sarkoidozie i przyczyny zmęczenia. Scharakteryzowano: osłabienie siły mięśniowej w sarkoidozie, zaburzenia czynnościowe płuc, emocjonalny/psychologiczny kontekst zmęczenia przewlekłego oraz wpływ leczenia, chorób towarzyszących oraz lokalizacji pozapłucnych na występowanie zmęczenia w przebiegu sarkoidozy. **Struktura poruszonych zagadnień wskazuje na dość kompleksowe podejście do przedmiotowego zagadnienia zmęczenia i podjęcia próby interdyscyplinarnego ujęcia tematu od strony badawczej.**

Pomieszczenie na początku pracy „Wykazu skrótów” byłby niewątpliwie pożądanym dopełnieniem manuskryptu.

W dalszej części dysertacji sformułowano cele badawcze, materiał i zastosowane metody. Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na przeprowadzenie badań (RNN/99/08/KE oraz RNN 182/12/KE wydane przez Komisję Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Wszyscy badani pacjenci wypełnili formularze świadomej zgody na udział w badaniu.

Celem pracy były ocena związków pomiędzy zmęczeniem:

1. 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. a subklinicznym zapaleniem systemowym ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji.
3. a cechami demograficznymi i parametrami czynności układu oddechowego u chorych na sarkoidozę ze szczególnym uwzględnieniem zespołu przewlekłego zmęczenia w przebiegu sarkoidozy w remisji.

Materiał i metody. Badaniami objęto pacjentów hospitalizowanych w Klinice Pneumonologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz pacjentów ambulatoryjnych leczonych w przyszpitalnej Poradni Chorób Płuc. Badaniem objęto 71 osób, z czynną postacią sarkoidozy, jak i tych, którzy byli w remisji choroby. **Proponuję doprecyzować sposób doboru; Czy byli to kolejni chorzy, którzy wyrazili zgodę na udział w badaniach, spełniający kryteria doboru i wykluczeń?).** Pacjentów podzielono i włączono do jednej z 3 grup: PSFS – post sarcoidosis fatigue syndrome) – składająca się 22 pacjentów z wywiadem sarkoidozy, obecnie w pełnej remisji klinicznej jak i radiologicznej, z objawami zmęczenia, reprezentująca zespół przewlekłego zmęczenia. O prawidłowym obrazie RTG klatki piersiowej, bez stwierdzonych objawów sarkoidozy pozapłucnej, z prawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych. Do zrekrutowania tej grupy użyto Skali FAS. Była to grupa *eksperymentalna*. Grupę kontrolną 1. (SA – sarcoidosis - active) stanowiło 26 pacjentów z czynną (aktywną) postacią sarkoidozy, z nowymi zmianami w RTG klatki piersiowej lub progresją z ostrymi objawami. Grupę kontrolną 2. (SR, sarcoidosis - remission) stanowili w badaniu pacjenci (23) z wywiadem sarkoidozy w pełnej remisji klinicznej i radiologicznej, bez objawów zmęczenia, z prawidłowym obrazem RTG klatki piersiowej i normatywnymi wynikami badań laboratoryjnych. Bez objawów sarkoidozy pozapłucnej.

Określono w sposób dość jednoznaczny kryteria wyłączenia z uczestnictwa w badaniu. Zaliczono do nich:

1. Sarkoidozę pozapłucną,

2. Inne ciężkie choroby układu oddechowego (w tym miejscu proponuję doprecyzować kryteria wyłączenia, analogicznie do punktu 5. Kryteriów wyłączeń),
3. Leczenie systemowe w chwili obecnej lub w wywiadzie,
4. Aktywny nikotynizm, bądź > 5 paczkolet w wywiadzie,
5. Inne ciężkie choroby przewlekłe (takie jak: niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowana cukrzyca, ciężka przewlekła niewydolność serca, ciężka przewlekła choroba niedokrwienna serca, nadczynność lub niedoczynność tarczycy i inne).

Badania kwestionariuszowe

Opis zastosowanych badań kwestionariuszowych jest wystarczająco precyzyjny i klarowny. Jednocześnie uważam, że pozycje kwestionariuszowe dobrano do badań w sposób celowy i adekwatny.

Do oszacowania nasilenia zmęczenia użyto w badaniach Kwestionariusza FAS (Fatigue Assessment Scale). Wykorzystano obydwie podskale: Fizyczne Zmęczenie (FAS-P) i zmęczenie psychiczne (FAS-M).

Zastosowano również Kwestionariusz SHQ (Sarcoidosis Health Questionnaire), specyficzny, dedykowany dla chorych na sarkoidozę, w polskiej wersji, zwalidowanej na polskiej grupie chorych na sarkoidozę. Ocenę wykonano w trzech domenach Kwestionariusza: *codzienne funkcjonowanie*, *fizyczne funkcjonowanie* i *emocjonalne funkcjonowanie*. **Wybór tego narzędzia niewątpliwie dobrze koresponduje z tematyką podjętych badań własnych i cechuje się dużą trafnością. Również i tu opis i zastosowanie wybranego narzędzia jest trafne i adekwatne.**

Zastosowano także Kwestionariusz Becka - (BDI - Beck Depression Inventory), w polskiej adaptacji, opracowanej przez Zawadzkiego i wsp.). Składa się on z 21 pozycji (itemów) odnoszących się do objawów depresji. Każdy „item” ma cztery możliwe pozycje do wyboru, ocenione od 0 do 3.

Dodałbym: pacjent może wybrać więcej, niż jedną odpowiedź. W końcowym sumowaniu punktów, do szacowania przyjmuje się pozycję o najwyższej punktacji. Wyższa punktacja świadczy o większym nasileniu depresji. **Komentarz: Kwestionariusz BDI nie jest narzędziem do diagnozowania depresji z klinicznego punktu widzenia. To narzędzie, które wskazuje na pewne osobowościowe skłonności do odczuwania odczuć depresyjnych.**

Badanych nie poddawano konsultacji psychiatrycznej. Mniemam jednak, że z klinicznego punktu widzenia, badanych, którzy uzyskali wysokie wartości w Kwestionariuszu Becka, tę drogę konsultacji zalecono.

Do badania nasilenia odczuć depresyjnych zastosowano w badaniu także Kwestionariusz zdrowia pacjenta (PHQ-9). Kwestionariusz PHQ-9 jest dedykowany do prowadzenia badań przesiewowych (skrining) w kierunku klinicznej detekcji zaburzeń nastroju. W badaniu wykorzystano polskie tłumaczenie Kwestionariusza PHQ-9.

Parametry laboratoryjne

Metody wykorzystanych badań laboratoryjnych zestawiono i omówiono w pracy na stronach: 44-45.

Nasilenie zapalenia systemowego oceniono badając stężenia: hsCRP (hsCRP – high sensitivity C-reactive protein), IL-6, TNF-alfa. Stres oksydacyjny mierzono stężeniem 8-izoprostanu w surowicy krwi oraz aktywnością antyoksydacyjną surowicy. Stężenia hsCRP, IL-6, TNF-alfa w surowicy oceniane były z wykorzystaniem metody ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay).

Ocenę stężenia hsCRP przeprowadzono zgodnie z instrukcją przeprowadzenia procedury testu CRP ELISA Kit firmy Immunodiagnostik AG (Niemcy). Stężenia IL-6, TNF-alfa wykonano w oparciu o procedurę testów Human IL-6 ELISA KIT oraz Human TNF-alpha ELISA KIT firmy Diaclone SAS, Francja. Ocena stężenia 8-izoprostanu w osoczu (kompetycyjna metoda EIAs, competitive Enzyme Immunoassays) przeprowadzona była w oparciu o procedurę testu 8-Isoprostane EIA Kit firmy Cayman CHEMICAL (USA).

Do oceny aktywności antyoksydacyjnej wykorzystano procedurę zestawu Antioxidant Assay Kit firmy Cayman CHEMICAL (USA).

Szczegółowe omówienie metodyki i zastosowanych procedur badań laboratoryjnych zasługuje na podkreślenie. Precyzja i praktyczna forma opisu wskazuje na znajomość warsztatu badawczego.

Zastosowane metody analizy statystycznej są w mojej ocenie trafne i nie budzą zastrzeżeń.

Wyniki badań własnych pomieszczono na stronach 46-64.

Edycja wyników została opracowana w sposób przejrzysty. Przedstawiona w licznych tabelach i na rycinach. Wyniki zostały zaprezentowane w sposób obiektywny i transparentny.

Nie stwierdzono istotnych różnic w wieku oraz rozkładzie płci między grupami badanymi (Grupa 1. Vs Grupa 2. Vs grupa 3.).

Objawy bardzo ciężkiego zmęczenia zanotowano u 5 chorych (FAS > 35 pkt). Stwierdzono umiarkowane, ujemne i znamienne korelacje pomiędzy wynikami SHQ-PF, a wiekiem badanych pacjentów. Wartości w poszczególnych domenach SHQ oraz jego całkowita wartość były związane silnie, ujemnie i znacząco z **nasileniem odczuć depresyjnych**. Zanotowano również silne, ujemne i znamienne korelacje między wynikami we wszystkich domenach i całkowitym wynikiem SHQ, a wskaźnikami przewlekłego zmęczenia.

Dla ścisłości proceduralnej, (Tabela: 1.,2.) proszę podać nazwę urządzeń użytych do badań czynnościowych układu oddechowego (spirometria, TL,CO - wskaźnik transferu dla tlenu węgla).

Summaryczny wynik FAS korelował znacząco i pozytywnie z: wiekiem, wynikami: BDI i PHQ-9. Wyniki FAS, na skali zmęczenia fizycznego korelowały z wynikami: BDI i PHQ-9. Wyniki FAS, na skali zmęczenia psychicznego był pozytywnie powiązane z: wiekiem, wynikami BDI i PHQ-9.

W podgrupie pacjentów z PSFS stwierdzono dodatnie i znamienne związki między wynikiem FAS i BDI oraz PHQ-9.

Ocenę związku pomiędzy zmęczeniem, a subklinicznym zapaleniem systemowym przedstawiono na stronach: 58-62.

W zakresie **zmiennych** stanu zapalnego, zanotowano znamienne wyższe stężenie hsCRP w grupie badanych z objawami zmęczenia. **Moim zdaniem przymiotnik *subiektywne* zmęczenie nie jest konieczny. Termin „zmęczenie” jest wystarczający (+ narzędzie, którym badano).**

W grupie pacjentów PSFS oraz S-A stwierdzono znamienne różnice stężenia hsCRP, w porównaniu do pacjentów w grupie S-R. U chorych raportujących zmęczenie zaobserwowano wyższe stężenie 8-isoprostanu. Stężenie IL-6 korelowało dodatnio z wynikiem FAS. Nie stwierdzono znamiennych związków dla innych cytokin prozapalnymi.

Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a cechami demograficznymi i parametrami czynnościowymi płuc (s.63).

U badanych z zespołem przewlekłego zmęczenia (PSFS) oraz u tych z aktywną postacią choroby (S-A) zanotowano znamienne wartości natężonej objętości wydechowej 1-sekundowej (FEV1) w stosunku do badanych z remisją sarkoidozy bez zmęczenia (S-R), a wartość forsownej pojemności życiowej (FVC) była znamienne niższa w aktywnej postaci choroby, w porównaniu do pozostałych grup.

Dyskusję pomieszczono w pracy na stronach: 65-75.

Dyskusję rozpoczyna podtytuł: „Ocena związku pomiędzy zmęczeniem a objawami depresji oraz ocena wpływu zmęczenia na jakość życia”. Takie otwarcie dyskusji niewątpliwie porządkuje stawiane akcenty badawcze.

Dyskusję prowadzi Doktorant w formie pierwszoosobowej. To ułatwia przekaz i komunikację. Nie był jednak tak konsekwentny w pierwszej części recenzowanej pracy. Niewątpliwie jednak, dyskusja napisana została poprawną polszczyzną. Jedynie pewne uchybienia interpunkcyjne wymagają w przyszłości uzupełnień. Doktorant dość obszernie odnosi się i cytuje dostępne piśmiennictwo. Akcentuje swoje wyniki, przypominając, że objawy depresyjne w badaniach własnych, wystąpiły znacznie częściej u pacjentów z zespołem przewlekłego zmęczenia w remisji sarkoidozy, w porównaniu do pacjentów z całkowitą remisją, natomiast występowały równie często, co w grupie pacjentów z aktywną chorobą. Obniżona jakość życia występowała zarówno w grupie PSFS oraz S-A i była ona silnie powiązana z nasileniem objawów depresyjnych, jak i nasileniem zmęczenia. Analizując dane z piśmiennictwa, **Doktorant wskazuje, że przewlekłość choroby, leczenie systemowe i schorzenia towarzyszące mogą nasilać objawy depresji i lęku. To pokazuje jednocześnie, że uwzględnienie chorób współtowarzyszących, mogłoby poszerzyć spektrum podjętych analiz.** Kandydat na stopień doktora nauk medycznych wskazuje także na silne powiązanie między lękiem, a ciężkością zgłaszanych objawów. Rodzi się w tym miejscu pytanie o przyczynowo-skutkowy charakter tego związku. Być może trudno jest przesądzać o kierunkowości tego związku i wymaga to badań dwukierunkowych. **W dalszej części dyskusji, Doktorant podejmuje zagadnienia agrawacji objawów i próbuje znaleźć ich uwarunkowania. Niewątpliwie, kliniczny problem, z jednej strony agrawacji objawów, z drugiej zaś strony, ich represji stanowi ważki i ciekawy temat dociekań symptomatologicznych. Nieco niefortunnie brzmi w tym kontekście, aczkolwiek rozumiem tok rozumowania Doktoranta, sformułowanie „nadinterpretacja odczuć cielesnych”.** To obszar psychosomatyki, mający swoją bardziej adekwatną terminologię. Zalecałbym także pewną ostrożność w szukaniu wprost analogii między patomechanizmem duszności, lęku i depresji w astmie i POChP oraz w sarkoidozie.

Zawarta w dyskusji sugestia, że w redukowaniu odczuć lękowo-depresyjnych, „oprócz terapii farmakologicznej istotna jest terapia psychologiczna” nie jest oczywiście oparta na wynikach badań własnych. Sformułowanie: „Najbardziej odpowiednia wydaje się terapia poznawczo – behawioralna” zdecydowanie wykracza poza problem badawczy podniesiony w dysertacji i także nie opiera się na uzyskanych rezultatach badań własnych.

W dalszej części dyskusji, Doktorant skupia się na ocenie związku pomiędzy zmęczeniem, a subklinicznym zapaleniem systemowym. To niewątpliwie ważna, z klinicznego punktu widzenia, część dyskusji. Dobrze napisana i wskazująca na dobrą znajomość tematu. Liczne, celowane dane z piśmiennictwa podnoszą wartość dyskusji uzyskanych wyników. Doktorant akcentuje, że w aktywnej fazie choroby aktywowane limfocyty Th1 i makrofagi, wytwarzają różne prozapalne cytokiny, takie jak IL-2, IFN- γ , TNF- α . W późniejszej fazie choroby przewagę zyskuje odpowiedź Th2 zależna (IL-4, -6, -10 i -13). Zaburzona równowaga prozapalna i przeciwzapalna może przyczyniać się do powstawania objawów przewlekłego zmęczenia. (s.68).

Doktorant stawia istotne pytanie, będące logiczną konsekwencją prowadzonej dyskusji wyników: **(s.70): „(...) Czy przewlekłe zmęczeni pacjenci w remisji klinicznej są naprawdę w całkowitej remisji. A może zmęczenie jako objaw stwierdzany u pacjentów w remisji klinicznej sarkoidozy może być parametrem, który świadczy o resztkowej aktywności choroby i obecności szczątkowego zapalenia?”**

Doktorant wskazuje także na pewną przydatność badań tolerancji wysiłku, dopełniających ocenę stanu funkcjonalnego pacjentów z sarkoidozą. W kontekście tym omawia wartość kliniczną testów marszowych (np. 6MWT). Wskazuje na jego wartość rokowniczą w sarkoidozie. Analizuje związek wyników testów marszowych ze stanem czynnościowym układu oddechowego. Ten kierunek rozważań jest słuszny i wart zapewne pogłębienia. Dobrze, że ten wątek znalazł miejsce w dyskusji.

Doktorant, czasami zamiennie stosuje pojęcie wydolności wysiłkowej i tolerancji wysiłku. Choć wartości zmiennych uzyskanych w tych dwóch pomiarach wykazują znamiennej związek, nie są to pojęcia tożsame i zamienne. Również znacząco różnią się protokoły tych badań, chociażby w zakresie wielkości obciążeń wysiłkowych w trakcie wykonywanych prób. Zalecałbym więc pewną ostrożność terminologiczną.

Doktorant pisze także, że (s.74) „ (...) wydaje się, że kobiety mają mniejsze wartości FVC, mniejszą wartość 6MWT, częściej zgłaszają objawy pozapłucne sarkoidozy”. Mniemam, że miał na myśli wartości normatywne (FVC%, jako wartości należne). Analogiczna sytuacja występuje w odniesieniu do normatywnych wartości dystansu, uzyskanych w teście marszowym. Wymaga to jednak pewnego doprecyzowania.

Chcę podkreślić poznawczą i kliniczną wartość konkludującego akapitu w dyskusji (s.74): „Ponadto u pacjentów będących w klinicznej remisji sarkoidozy wydaje się nadal toczyć subkliniczny proces zapalny mogący wpływać na aktywność fizyczną, siłę mięśniową oraz być przyczyną często prezentowanych przez pacjentów objawów depresji.” Konkluzja ta łączy gruntowny przegląd piśmiennictwa (łącznie w pracy zacytowano 247 pozycji przedmiotowo związanych z podjętym tematem badawczym) z wynikami podjętych, własnych dociekań naukowych.

Biorąc pod uwagę cel badań własnych, dyskusja, niewątpliwie ciekawa, nadmiernie dowartościowuje niewątpliwie znaczenie badań tolerancji wysiłku u pacjentów z sarkoidozą. Temat niewątpliwie ważny, ale w kontekście zastosowanej własnej metodyki badań, nieco przeladowany i dygresyjny. Nie umniejsza to jednak istotnie wartości ciekawej i merytorycznie poprowadzonej dyskusji.

Niewątpliwie wprowadzenie podtytułów do dość obszernej dyskusji ułatwiłoby prowadzenie narracji i jej odbiór.

Sygnalizuję także konieczność zwrócenia większej uwagi na interpunkcję.

Wnioskowanie oparte jest niewątpliwie na uzyskanych wynikach badań własnych. Zachęcałbym jednak Doktoranta, na dalszych etapach prezentacji rezultatów, do sformułowania także wniosków implikacyjnych.

PODSUMOWANIE: Recenzowaną dysertację doktorską uważam za wartościową. Doktorant wykazał się znajomością podjętej, niewątpliwie ważnej, z poznawczego i praktycznego punktu widzenia, tematyki badawczej. Dobrze zaprojektował projekt badań własnych. Jasno sformułował cel pracy. Uzyskane wyniki poddał dobrej i dość wyczerpującej dyskusji. Przedstawione wnioski oparł na uzyskanych rezultatach badań własnych. Merytorycznie i dojrzałe porusza się w podjętej tematyce. Zna gruntownie piśmiennictwo tematyczne. Wyszczególnione przez Recenzenta uwagi nie wpływają na merytoryczną wartość dysertacji. Stanowią pewnego rodzaju sugestie i naprowadzenia.

WNIOSEK:

Recenzowana rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane pracom badawczym na stopień doktora nauk medycznych. Wnoszę do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie Pana lek. Witolda Górskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

