

Recenzja rozprawy doktorskiej

Lek.med. Jakuba Ruszkowskiego

**Tytuł rozprawy „Ocena częstości występowania objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego i ich związku z jakością życia oraz z wybranymi parametrami kliniczno-laboratoryjnymi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek”**

Rozprawa doktorska w dziedzinie nauk medycznych, dyscyplina medycyna

Współcześnie postrzegamy najlepszą opiekę nad pacjentem nie tylko w aspekcie leczenia wydłużającego życie, ale także przez pryzmat pacjenta i jego doświadczenia choroby oraz terapii. Wiele objawów mniej istotnych dla personelu ordynującego lub aplikującego leczenie może mieć olbrzymie znaczenie dla pacjenta. Ten subiektywizm odczuć uwzględnia się w ocenie jakości życia zależnej od zdrowia (ang. HRQOL), jednego z ważnych punktów końcowych w badaniach klinicznych i w ocenie technologii medycznych. Badania jakości życia dotyczą nie tylko sfery mentalnej (lęk, depresja), ale też fizycznej ze szczególnym uwzględnieniem bólu i ograniczeń funkcjonowania w związku z szeregiem objawów. Bada się też ewentualny wpływ na interakcje międzyludzkie i wypełnianie ról w rodzinie.

Istnieje wiele prac z obszaru HRQOL u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a szczególnie w jej ostatnim stadium dializoterapii. Jednak liczba prac opisująca wpływ objawów ze strony przewodu pokarmowego na jakość życia w grupie pacjentów z PCHN G3-4 jest stosunkowo niewielka. Dla przykładu: w bazie PubMed za ostatnich 20 lat znajdziemy 97 rekordów prac dla kombinacji haseł „gastrointestinal symptoms quality of life chronic kidney disease”, z czego aż 60 powstało w ostatnich 5 latach. Brakuje nam też danych epidemiologicznych o częstości i nasileniu dolegliwości z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w PCHN.

Wobec niedostatku danych o dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego w grupie z PCHN i wiedzy jak poprawić ten aspekt jakości życia w Polsce Doktorant sformułował główny cel swojej pracy oraz cele szczegółowe.

Celem pracy była **ocena rozpowszechnienia zaparć i związanych z nim objawów wśród niedializowanych pacjentów z PCHN oraz określenie związku między występowaniem zaparć i związanych z nim objawów a jakością życia i snu. Ponadto identyfikacja czynników wpływających na różne rozpowszechnienie zaparć w tej grupie chorych.**

Dla realizacji celów pracy Kandydat przeprowadził badania przekrojowe w grupie pacjentów z PCHN oraz wykonał przegląd systematyczny z metaanalizą.

Jest to bardzo trafny wybór tematu dotyczący ważnego aspektów jakości życia pacjentów.

Przedstawiona do recenzji rozprawa składa się z rozdziałów:

1. Wykaz prac naukowych wchodzących w skład cyklu
2. Wykaz skrótów używanych w rozprawie
3. Streszczenie pracy
4. Streszczenie pracy w języku angielskim
5. Wstęp
6. Cele pracy
7. Materiał i metody
8. Omówienie wyników
9. Dyskusja
10. Wnioski i podsumowanie
11. Piśmiennictwo
12. Publikacje

Łącznie 60 stron.

### **Omówienie i analiza prac stanowiących rozprawę**

Rozprawa doktorska stanowi spójny tematycznie cykl trzech oryginalnych publikacji wydrukowanych w recenzowanych czasopismach naukowych notowanych w bazie Journal Citation Report (sumaryczne wskaźniki bibliometryczne : **IF-13,920** co daje **350 punktów MEiN**)

Na przeprowadzenie badań, uzyskano zgodę Niezależnej Komisji Bioetycznej przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym.

#### I. Dwie prace oryginalne, przekrojowe (cross-sectional) to:

1. J. Ruszkowski, Z. Heleniak, E. Król, A. Tarasewicz, J. Gałgowska, J. M. Witkowski, A. Dębska-Ślizień: Constipation and the quality of life in conservatively treated chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *International Journal of Medical Sciences*. 2020; 17 (18): 2954-2963. (IF: 3,738; punktacja MEiN: 70)
2. J. Ruszkowski, Z. Heleniak, E. Król, A. Tarasewicz, J. M. Witkowski, A. Dębska-Ślizień: Associations between symptoms of constipation and sleep quality in patients with nondialysis chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Polish Archives of Internal Medicine*. 2021; 131 (6): 512-519. (IF: 5,218; punktacja MEiN: 140)

Badanie przekrojowe polegało na dystrybucji kwestionariuszów wśród pacjentów z PChN zgłaszających się na rutynową wizytę w Poradni Nefrologicznej Uniwersyteckiego

Centrum Klinicznego w Gdańsku. Spośród 111 zrekrutowanych pacjentów 100 wypełniło kwestionariusz kompletnie. Bateria ankiet polskojęzycznych obejmowała:

- Ogólną jakość życia związaną ze zdrowiem SF-36v2 (SF-36v2® Health Survey);
- ocenę występowania i nasilenia objawów związanych z zaparciem – polska wersja kwestionariusza PAC-SYM (ang. Patient Assessment of Constipation-Symptoms);
- ocenę występowania objawów zaparcia czynnościowego – Kryteria Rzymskie III;
- ocenę najczęściej występującej konsystencji stolca oraz częstości wypróżnień – bristolaska skala uformowania stolca (BSFS) oraz liczbę wypróżnień na tydzień;
- ocenę jakości snu – polska wersja MOS-Sleep-R

Warto podkreślić nienaganne podejście metodologiczne – zawarto niezbędne umowy z właścicielami/dystrybutorami komercyjnych kwestionariuszy. Ponadto zastosowano właściwe narzędzia statystyczne w analizie danych. W części opisowej wyników przedstawiono zgłaszane objawy. Były to: wzdęcie (50,9%), napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia (42,7%), zbyt twarde stolec (39,1%), dyskomfort w brzuchu (37,3%), poczucie niepełnego wypróżnienia (34,5%) i ból brzucha (28,2%). W skali ciężkości/nasilenia były to odpowiednio: łagodny 56,5%, umiarkowany 35,5%, ciężki 6,4% i bardzo ciężki 1,6% przypadków. Dla czterech objawów (bolesne wypróżnienie, napinanie się z wysiłkiem przy wypróżnieniu, niepełne wypróżnienie i twarde stolec) wykazano istotną zależność między ich nasileniem a funkcją filtracyjną nerek (publikacja 1). Wykazano, że u pacjentów z PChN dyskomfort w brzuchu był niezależnie związany z gorszą oceną wszystkich ocenianych domen HRQoL (publikacja 1) i większym rozpowszechnieniem obniżonej jakości snu (publikacja 2). Podobne zależności wykazano dla bólu brzucha .

Zaparcie czynnościowe stwierdzono u 18,9% badanych. Wykazano, że przyjmowanie paracetamolu było niezależnym czynnikiem związanym z częstszym występowaniem zaparcia czynnościowego [skorygowany PR: 2,67 P = 0,035], natomiast przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych – czynnikiem związanym z mniejszym rozpowszechnieniem zaparcia czynnościowego [skorygowane PR: 0,34 ;P = 0,049], (publikacja 1). Są to ważne praktyczne obserwacje. Niezależnym czynnikiem wpływającym na częstość zapać była niska wartość eGFR. Stwierdzenie zaparcia czynnościowego było istotnie związane z gorszą oceną HRQoL w zakresie wpływu funkcjonowania fizycznego na życie codzienne, dolegliwości bólowych, witalności , a także gorzej oceniali swoją jakość snu (publikacja 1).

Pacjenci wypróżniający się rzadziej niż raz dziennie, mieli gorszą inicjację i podtrzymanie snu oraz zgłaszali gorszą adekwatność snu i większą senność za dnia (publikacja 2). Wypróżnianie rzadziej niż raz dziennie okazało się niezależnym czynnikiem większego rozpowszechnienia niskiej jakości snu (publikacja 2).

## II. Praca będąca przeglądem systematycznym z metaanalizą

1. J. Ruszkowski, K. Majkutewicz, Z. Heleniak, J. M. Witkowski, A. Dębska-Ślizień: Prevalence and Severity of Lower Gastrointestinal Symptoms amongst Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11 (21): 6363. (IF: 4,964; punktacja MEiN: 140)

Po właściwym dobraniu haseł i baz danych przyjęto kompleksową strategię wyszukiwania. To pozwoliło włączyć do przeglądu systematycznego i metaanalizy 37 badań w 47 tekstach źródłowych. Wg wykonanych analiz najpowszechniej występującym objawem w tej grupie pacjentów okazało się samodzielnie rozpoznane przez pacjenta zaparcie [38,8% chorych]. W porównaniu do innych kontynentów w Europie zaparcie występowały nieco rzadziej niż na innych kontynentach. Wśród pacjentów z PChN w stadium G4–5 rozpoznających u siebie zaparcie, co piąty pacjent podawał co najmniej ciężkie nasilenie objawu. Najczęstszym objawem w grupie PCHN G3 była biegunka - 13,7%. Natomiast w Grupie G1-G2 największe rozpowszechnienie objawów oszacowano w przypadku wzdęcia 48,5%. Pozostałe ustalenia z analizy literatury to:

- Nasilenie zaparcia samodzielnie oceniane przez pacjentów korelowało z HRQoL, zarówno w zakresie wymiaru psychicznego, jak i fizycznego (2 badania)
- nasilenie biegunki było powiązane z nudnościami i wymiotami (2 badania)
- Czynniki ryzyka i patofizjologia objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z PChN były rzadko badane. W dwóch pracach nie wykazano istotnych różnic w zakresie płci, wieku i BMI między chorymi z zaparciem czynnościowym a pacjentami bez tego zaburzenia. Konsekwencje kliniczne objawów nie zostały należycie przebadane. W badaniu EQUAL samodzielnie rozpoznane zaparcie było niezależnym predyktorem pogorszenia stanu odżywienia w ciągu 12 miesięcy obserwacji u starszych pacjentów z PChN.

W przedstawionej rozprawie doktorskiej Kandydat zawarł dwa obszernie rozdziały, które idealnie uzupełniają opublikowane prace i stanowią kompleksowe ujęcie zagadnienia. Jest to obszerny wstęp bardzo dobrze wprowadzający czytelnika w ten obszar wiedzy oraz dyskusja, która jest właściwie podzielona na podpunkty i całościowo odnosi się do stwierdzonych w badaniach faktów.

Zgadzam się z Doktorantem, że w reszcie dowiadujemy się więcej o rozpowszechnieniu i nasileniu objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z PChN w Polsce, a niniejsza dysertacja może stanowić punkt wyjścia do dyskusji o istotności tych niesłusznie bagatelizowanych dotąd objawów. Kolejną ważną sugestią jest rodzaj wezwania by personel medyczny aktywnie dopytywał o objawy (lub, jak wnioskowano w publikacji 3, korzystać z kwestionariuszy uwzględniających takie objawy), a w razie ich stwierdzenia podejmować odpowiednie działania terapeutyczne. Przypuszcza się, że podjęcie postępowania leczniczego może mieć korzystne skutki daleko wykraczające poza łagodzenie dolegliwości.

Dużą wartością z opublikowanego przeglądu systematycznego jest stwierdzenie skąpości danych na temat patofizjologii i konsekwencji objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego u niedializowanych pacjentów z PChN. Kandydat wskazuje na ograniczenia metodyczne dotychczasowych badań oraz właściwie ukierunkowuje dalsze oczekiwania – stawia nowe pytania by poznawać następstwa kliniczne objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego w PChN.

### **Uwagi i sugestie**

Do moich obowiązków jako recenzenta należy wskazanie swoich uwag i sugestii odnośnie przedstawionej rozprawy. Za wartościowy dla praktyki klinicznej uznaje fragment wstępu „postępowanie nefroprotecyjne i leki stosowane w zaparciu”, w którym autor wskazuje na efekty nefroprotektoryjne interwencji przeciwko zaparciom. Warto poszerzyć nieco to zagadnienie i opublikować na łamach czasopisma nefrologicznego. Poza wskazaniem korzyści modyfikacji stylu życia i treningu fizycznego przedstawiono też interwencje farmakologiczne dla wszystkich z PCHN. Mnie trochę brakuje wyodrębnienia pacjentów z wielotorbielowatym zwyrodnieniem nerek, u których częściej pojawiają się zaparcia na tle uchyłkowatości jelit. To relatywnie duża grupa (w wyniku progresji PCHN to nawet do 10% wszystkich dializowanych) pacjentów, którym warto poświęcić osobne opracowania do czego Doktoranta zachęcam.

### **Wniosek końcowy recenzji**

Cel pracy został osiągnięty, a wyniki opublikowano w czasopiśmie z listy JCR o wysokim IF i bardzo wysoka liczbą MEiN. Zatem prace po rygorystycznej ocenie merytorycznej recenzentów zagranicznych zostały uznane za wartościowe. Wszystkie posiadają walory prac oryginalnych, a przegląd systematyczny przygotowano bardzo rzetelnie. W mojej ocenie Kandydat odważnie i z sukcesem zmierzył się z trudnym problemem, który wpływa na jakość życia zależna od zdrowia.

Rozprawa doktorska lek.med. Jakuba Ruszkowskiego spełnia ustawowe wymogi uzyskanie stopnia doktora nauk medycznych zgodnie z art.187 Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce ( Dz.U. z 2021 r. poz. 478 ze zm). Rozprawa prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Przedmiotem rozprawy jest oryginalne rozwiązanie w zakresie zastosowania wyników własnych badań naukowych w sferze chorób wewnętrznych i nefrologii.

Wnoszę zatem do Wysokiej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek.med. Jakuba Ruszkowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie z uwagi na wysoką wartość poznawczą i bardzo dobre publikacje w prezentowanym zagadnieniu wnoszę o wyróżnienie przedstawionej rozprawy.

Wrocław 03.04.2023

prof. dr hab. n.med. Mariusz Kusztal

