

Dr hab. n. med. Tomasz Dzierżanowski
Pracownia Medycyny Paliatywnej
Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa
tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Jakuba Ruszkowskiego

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

Promotor: prof. dr. hab. Jacek M. Witkowski

Promotor pomocniczy: dr hab. Zbigniew Heleniak

1. Przedmiot rozprawy

Podstawą recenzowanej rozprawy doktorskiej jest cykl publikacji naukowych w uznanych czasopismach o wysokich wskaźnikach cytowań, będący dziełem spójnym, przedstawiającym wyniki badań własnych oraz przeglądu systematycznego z metaanalizą badań w ocenianym przedmiocie:

- [1] Ruszkowski, J.; Heleniak, Z.; Król, E.; Tarasewicz, A.; Witkowski, J.M.; Dębska-Ślizień, A. Associations between Symptoms of Constipation and Sleep Quality in Patients with Nondialysis Chronic Kidney Disease: A Crosssectional Study. *Pol Arch Intern Med* 2021, 131, 512–519, doi:10.20452/pamw.15974.
- [2] Ruszkowski, J.; Majkutewicz, K.; Heleniak, Z.; Witkowski, J.M.; Dębska-Ślizień, A. Prevalence and Severity of Lower Gastrointestinal Symptoms amongst Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2022, 11, doi:10.3390/jcm11216363.
- [3] Ruszkowski, J.; Heleniak, Z.; Król, E.; Tarasewicz, A.; Gałgowska, J.; Witkowski, J.M.; Dębska-Ślizień, A. Constipation and the Quality of Life in Conservatively Treated Chronic Kidney Disease Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Med Sci* 2020, 17, 2954–2963, doi:10.7150/ijms.49648.

2. Wartość naukowa rozprawy

2.1 Oryginalność badań

Oryginalność przedstawionych badań należy ocenić wysoko. Doktorant samodzielnie zaplanował i przeprowadził badanie przekrojowe, mające na celu określenie rozpowszechnienia

zaparcia i objawów jemu towarzyszących wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) niepoddawanych dializoterapii. Podjął udaną próbę identyfikacji czynników związanych z jego występowaniem i natężeniem oraz określenia związku pomiędzy występowaniem oraz natężeniem zaparcia a jakością życia i snu u tych pacjentów. Badanie to jest jednym z nielicznych, jakie odnoszą się do problemu objawów ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów z PChN, wnoszące nowe, dotąd nieznane dowody, m.in. na znaczne rozpowszechnienie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego w badanej populacji, a w szczególności na to, iż nawet pojedyncze objawy towarzyszące zaparciu wiążą się z obniżoną jakością życia.

Będący logicznym uzupełnieniem badania przekrojowego przegląd systematyczny z metaanalizą pozwolił na odniesienie uzyskanych wyników w kontekście szerszym do objawów z dolnego odcinka przewodu pokarmowego u pacjentów z PChN. Jednym z kluczowych wniosków tego opracowania jest zauważenie, iż wiele narzędzi kwestionariuszowych stosowanych do oceny objawów PChN nie zawiera oceny objawów ze strony przewodu pokarmowego, pomimo ich znacznego rozpowszechnienia i wpływu na pogorszenie się jakości życia pacjentów.

Niektóre z przedstawionych wyników ma nie tylko charakter nowatorski, oryginalny, ale też może mieć istotny wpływ na poprawę praktyki klinicznej. Na uwagę zasługuje fakt, iż wyniki przeprowadzonych przez Doktoranta badań mogą być projektowane także na populację chorych objętych opieką paliatywną, w której z racji ograniczeń etycznych niemożliwe jest prowadzenie wielu badań, a w której powszechnie występuje niewydolność nerek.

2.2 Wartość naukowa artykułów

W ramach projektu doktorskiego przeprowadzono dwa badania: przekrojowe oraz przegląd systematyczny z metaanalizą. Badanie przekrojowe zostało zwieńczone dwoma publikacjami [1] i [2], wchodzącymi w skład niniejszej dysertacji. Oba artykuły spełniają najwyższe standardy planowania badania przekrojowego, analizy statystycznej, prezentacji i omówienia wyników. Wzajemnie się uzupełniają i stanowią spójne dzieło. W artykule [1] skupiono się na zbadaniu rozpowszechnienia zaparcia i objawów towarzyszących oraz jego natężenia mierzonych częstością wypróżnień, częstością występowania objawów w skali PAC-SYM, konsystencją stolca w klasyfikacji Bristol Stool Form Scale (BSFS), częstością zaparcia czynnościowego zgodnie z definicją Kryteriów Rzymskich III oraz zaparcia według oceny pacjenta (*patient-reported outcomes*). Dokonano analizy związku poszczególnych objawów ze stopniem niewydolności nerek oraz zbudowano model regresji wpływu czynników klinicznych na częstość występowania zaparcia mierzonego skalą BSFS. Ponadto przeprowadzono analizę wpływu objawów zaparcia na jakość życia w domenach ocenianych narzędziem SF-36v2, w formie analizy jednoczynnikowej, jak i modelu regresji wieloczynnikowej. W artykule [2] przedstawiono wyniki korelacji jakości

snu i jakości życia u pacjentów z PChN oraz związku zaburzeń snu i objawów zaparcia, z wykorzystaniem modelu regresji logitowej.

Konsekwentnym uzupełnieniem uzyskanych wyników było przeprowadzenie przeglądu systematycznego z metaanalizą w celu zbadania częstości i natężenia objawów ze strony przewodu pokarmowego u chorych z PChN, przedstawionego w publikacji [3]. Badanie to umożliwiło na umieszczenie wyników własnych badań w szerszym kontekście zaburzeń gastroenterologicznych u pacjentów z PChN oraz postawienie istotnych wniosków dla poprawy opieki nad tymi pacjentami.

Badanie przekrojowe zostało wykonane po uzyskaniu stosownej zgody od komisji bioetycznej, natomiast przegląd systematyczny został przeprowadzony po zarejestrowaniu w rejestrze PROSPERO i wykonany zgodnie z protokołem PRISMA.

Zwraca uwagę bardzo wysoka wartość naukowa wszystkich trzech publikacji, staranne zaplanowanie przeprowadzonych badań, najwyższej jakości analizy statystycznej z zastosowaniem trafnie dobranych narzędzi, krytyczna analiza ograniczeń uzyskanych wyników oraz logika i konsekwencja w powiązaniu badań własnych z krytyczną analizą dowodów w przeglądzie systematycznym.

3. Wartość merytoryczna rozprawy

Doktorant umiejętnie wprowadza w tematykę badaną, obszernie omawiając we wstępie dane z piśmiennictwa na temat objawów z przewodu pokarmowego u pacjentów z PChN. Trafnie zauważa problem braku powszechnie uznanej definicji zaparcia oraz wynikające z tego znaczne rozbieżności w dostępnych danych epidemiologicznych, nie tylko w populacji objętej specjalistyczną opieką nefrologiczną. Omawia stosowane w badaniach naukowych narzędzia, takie jak kwestionariusz PAC-SYM, Kryteria Rzymskie IV zaparcia czynnościowego i zespołu jelita nadwrażliwego z zaparciem, a także związek pomiędzy objawami subiektywnymi towarzyszącymi zaparciu a miernikami obiektywnymi (czas pasażu, częstość wypróżnień czy stopień uformowania stolca w skali BSFS). Ponadto przedstawia kwestię związku pomiędzy objawami ze strony przewodu pokarmowego a jakością życia i zaburzeniami snu, będącego przesłanką do postawienia tezy w przedstawionym projekcie badawczym. Dysertacja ma od początku charakter praktyczny dla klinicysty – Doktorant nie tylko konsekwentnie dowodzi konieczności baczniejszego skryningu zaburzeń jelitowych u chorych z PChN, ale także podejmuje temat nefroprotekcyjnego wpływu niektórych leków przeczyszczających i prokinetyków.

W kolejnym rozdziale dysertacji przedstawione zostały w sposób klarowny cele badawcze przeprowadzonego badania przekrojowego, przedstawionego w publikacjach [1] i [2] oraz przeglądu systematycznego [3]. Dysertacja w dalszej części zawiera opis zastosowanej

metodologii oraz najistotniejszych odkryć z obu badań składających się na spójny projekt badawczy.

Dobór metod badawczych należy ocenić jako trafny. Słusznie uwzględniono nie tylko subiektywne objawy zaparcia, ale także parametry obiektywne, takie jak częstość wypróżnień czy konsystencja (wygląd) stolca. Z problemem tym mierzy się każdy badacz zaparcia, a Doktorant wybrnął z niego bezbłędnie, przyjmując definicję zaparcia zgodnie z Kryteriami Rzymskimi III oraz według oceny pacjenta, a także wprowadzając niezależne (obiektywne) parametry zaparcia.

Trafny jest też dobór narzędzi statystycznych do analizy danych. W szczególności cenna jest próba modelowania regresyjnego, niezależnie od stopnia dopasowania uzyskanego modelu. Słabe dopasowanie uzyskanego modelu nie świadczy o nieadekwatnym zaplanowaniu badania czy zbyt małej wielkości próby. Wręcz odwrotnie, świadczy o tym, iż zaparcie stolca ma etiologię wieloczynnikową i złożoną klinicznie, co jest wielokrotnie podkreślane w innych dobrej jakości badaniach.

Doktorant świadomy był ograniczeń przeprowadzonych przez siebie badań i krytycznie odniósł się do jakości uzyskanych wyników. W sposób umiejętny dokonał ich interpretacji na tle literatury przedmiotu, a postawione wnioski są poprawne i jasne. Ponadto przedstawił potrzeby badawcze w zgłębianym obszarze, a także zasugerował poprawę diagnostyki przesiewowej zaburzeń jelitowych u chorych z PChN.

4. Poprawność redakcyjna rozprawy

Recenzowana rozprawa doktorska opracowana jest bardzo starannie i estetycznie, bez jakichkolwiek zauważonych błędów edycyjnych. Układ książkowy, czytelny, z podziałem na rozdziały typowym dla rozprawy doktorskiej, obejmuje także wykaz stosowanych skrótów, piśmiennictwo oraz wydruki publikacji będących podstawą dysertacji z materiałami dodatkowymi. Autor słusznie umieścił w tekście rozprawy najważniejsze tabele i wykresy z omawianych prac. Piśmiennictwo obejmuje 106 pozycji, w większości z ostatnich kilku lat, co świadczy o gruntownym zaznajomieniu się z najnowszymi doniesieniami klinicznymi.

5. Uwagi krytyczne

Pomimo niezwykle starannego opracowania dysertacji, Doktorant nie ustrzegł się od błędów. Niejasny jest dla czytelnika skrót myślowy na stronie 33. w zdaniu „Jeżeli jakikolwiek objaw był obecny, oceniany był przez pacjentów jako łagodny, umiarkowany, ciężki lub bardzo ciężki w kolejno 56,%, 35,5%, 6,4% i 1,6% przypadków”. Zapis zrozumiały jest dopiero po odwołaniu się do załączonych materiałów źródłowych.

Ze względu na możliwość mylnego rozumienia, w języku polskim w odniesieniu do stopnia intensywności objawu powinno się stosować raczej określenie „natężenie” (w jęz. ang.: *intensity*),

pozostawiając termin „nasilenie” na określenie wzmożenia (zwiększenia) nateżenia. Niemniej oba terminy bywają stosowane zamiennie, a Doktorant konsekwentnie przyjął jedno z nich.

W omawianej dysertacji zasugerowano chęć kontynuacji badań nad zaparciem w populacji chorych dializowanych. Planując więc kolejne badanie, szczególnie w populacji klinicznie zróżnicowanej, warto dodać oceny stanu ogólnego sprawności, w jednej ze skal zwalidowanych w języku polskim, np. Palliative Performance Scale v. 2 (PPSv2-POL). Ogólny stopień sprawności jest bowiem niezależnym czynnikiem występowania zaparcia. Jego wprowadzenie pozwoliłoby być może nie tylko poprawić modele regresji i jakość uzyskanych wyników, ale także stworzyć ogólny model regresji dla populacji chorych z PChN poddanych dializoterapii i niedializowanych. Populacje te mogą istotnie różnić się od pacjentów z mniej nasiloną niewydolnością nerek. Jako że skale ogólnej sprawności oparte są na danych klinicznych obowiązkowo ocenianych przez klinicystę, ich uzupełnienie dla zebranego materiału nie powinno nastręczyć trudności. Nadmienić należy, że w opisanym przez Doktoranta badaniu przekrojowym włączono pacjentów zgłaszających się do poradni ambulatoryjnej, zatem w dobrym relatywnie stanie ogólnym, zdolnych do poruszania się. Wyniki nie zmieniłyby się istotnie po wprowadzeniu tego parametru.

Istotną kwestią jest też uwzględnienie wśród czynników niezależnych zaparcia przyjmowanie opioidów, ich rodzaj i dawki. Zostało to zasugerowane przez Doktoranta w potrzebach przyszłych badań (str. 45).

Przedstawione powyżej uwagi nie ujmują wartości, a wręcz świadczą o niedosycie ze wzorowo przeprowadzonego projektu badawczego. Powinny jednak być uwzględnione w przyszłych zamierzeniach badawczych dla dogłębnego zbadania problemu.

6. Ocena końcowa

Na podstawie przeprowadzonej analizy, stwierdzam, że recenzowana rozprawa doktorska lekarza Jakuba Ruszkowskiego **spełnia** warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2021 poz. 478) i wnioskuję do Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie **Pana Jakuba Ruszkowskiego** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej przez Radę Nauk Medycznych, ze względu na wysokie walory poznawcze, wzorowe zaplanowanie i przeprowadzenie projektu badawczego oraz perfekcyjne zredagowanie dysertacji.

Warszawa, 3.05.2023

Tomasz Dzierżanowski

dr hab. n. med. Tomasz Dzierżanowski
specjalistą chorób wewnętrznych
i medycyny paliatywnej
PWZ 1613858