



Gdański Uniwersytet Medyczny

Rozprawa doktorska

**Analiza subiektywnej jakości snu
oraz wybranych czynników psychologicznych u pacjentów
z pierwotnymi niedoborami odporności.**

lek. Kinga Grochowalska

Promotor: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Zdrojewski

Promotor pomocniczy: dr n. med. Marcin Ziętkiewicz

Wydział Lekarski

Katedra i Klinika Reumatologii, Immunologii Klinicznej,

Geriatry i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2026

Składam serdeczne podziękowania Promotorowi niniejszej rozprawy doktorskiej,
prof. dr. hab. n. med. Zbigniewowi Zdrojewskiemu,
za wsparcie, motywację oraz pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Szczególne podziękowania kieruję do Promotora Pomocniczego,
dr. n. med. Marcina Ziętkiewicza,
za merytoryczne wsparcie, cenne uwagi oraz zaangażowanie
na wszystkich etapach realizacji rozprawy.

Dziękuję **dr hab. n. med. Katarzynie Nowickiej-Sauer,**
za życzliwą pomoc w realizacji projektu.

Wyrazy wdzięczności kieruję do wszystkich **współautorów publikacji**
składających się na rozprawę doktorską.

Dziękuję mojej **rodzynie i przyjaciołom,**
za nieustające wsparcie, wyrozumiałość oraz cierpliwość
w trakcie realizacji niniejszej pracy.

SPIS TREŚCI

I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	4
II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	5
III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	7
IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	9
V. WPROWADZENIE.....	11
VI. CELE PRACY	16
VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ..	17
Materiały i metody	17
Omówienie publikacji 1.....	21
Omówienie publikacji 2.....	25
VIII. PODSUMOWANIE CAŁOŚCI ROZPRAWY.....	29
IX. PIŚMIENICTWO.....	32
X. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	36
1. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study	36
2. Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: A cross-sectional study.....	52
XI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	63
1. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study	63
2. Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: A cross-sectional study.....	73

I. WYKAZ PRAC WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1. Praca oryginalna

Autorzy: Kinga Grochowalska, Marcin Ziętkiewicz, Aleksandra Matyja-Bednarczyk, Ewa Barbara Więsik-Szewczyk, Katarzyna Napiórkowska-Baran, Katarzyna Nowicka-Sauer, Adam Hajduk, Dariusz Sołdacki, Zbigniew Zdrojewski

Tytuł artykułu: **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study.**

Frontiers in Immunology

2023

DOI: 10.3389/fimmu.2022.1028890

IF 5,7 | MNiSW 140 | Q1

2. Praca oryginalna

Autorzy: Kinga Grochowalska, Marcin Ziętkiewicz, Katarzyna Nowicka-Sauer, Mariusz Topolski, Ewa Barbara Więsik-Szewczyk, Aleksandra Matyja-Bednarczyk, Katarzyna Napiórkowska-Baran, Zbigniew Zdrojewski

Tytuł artykułu: **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: A cross-sectional study.**

Frontiers in Psychiatry

2024

DOI: 10.3389/fpsy.2024.1293935

IF 3,2 | MNiSW 100 | Q2

Łączna wartość wskaźnika oddziaływania (IF): 8,9

Łączna punktacja MNiSW: 240

II. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AIS	Ateńska Skala Bezsenności (ang.: Athens Insomnia Scale)
B-IPQ	Skrócony Kwestionariusz Percepcji Choroby (ang.: Brief-Illness Perception Questionnaire)
BMI	Wskaźnik Masy Ciała (ang.: Body Mass Index)
DSM-5	Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych, piąta edycja (ang.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition)
ESID	Europejskie Towarzystwo ds. Niedoborów Odporności (ang.: European Society for Immunodeficiencies)
FSS	Skala Nasilenia Zmęczenia (ang.: Fatigue Severity Scale)
HADS	Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale)
HADS-A	Szpitalna Skala Lęku i Depresji - podskala lęku (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety)
HADS-D	Szpitalna Skala Lęku i Depresji - podskala depresji (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression)
ICQ	Kwestionariusz Postrzegania Choroby (ang.: Illness Cognition Questionnaire)

ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, wersja dziesiąta (ang.: 10th revision of International Classification of Diseases)
IEI	Wrodzone błędy odporności (ang.: Inborn errors of immunity)
IUIS	Międzynarodowa Unia Towarzystw Immunologicznych (ang.: International Union of Immunological Societies)
NRS	Skala numeryczna (ang.: Numerical Rating Scale)
PIDs	Pierwotne niedobory odporności (ang.: primary immunodeficiencies)
PSQI	Indeks Jakości Snu Pittsburgh (ang.: Pittsburgh Sleep Quality Index)

Słowa kluczowe w języku polskim: wrodzone błędy odporności, pierwotne niedobory odporności, subiektywna jakość snu, bezsenność, zmęczenie, lęk, depresja, percepcja choroby

Słowa kluczowe w języku angielskim: inborn errors of immunity, primary immunodeficiencies, subjective sleep quality, insomnia, fatigue, anxiety, depression, illness perception

III. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp: Wrodzone błędy odporności (IEI), wcześniej określane jako pierwotne niedobory odporności, stanowią heterogenną grupę zaburzeń układu immunologicznego o przewlekłym przebiegu, charakteryzujących się nawracającymi infekcjami, tendencją do autoimmunizacji oraz zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych. Przewlekły charakter choroby oraz konieczność regularnych interwencji diagnostyczno-terapeutycznych mogą wpływać na jakość snu i stan psychiczny pacjentów. Dotychczasowe badania nad IEI koncentrowały się głównie na mechanizmach patogenetycznych i fenotypie klinicznym, natomiast jakość snu oraz aspekty psychologiczne pozostawały mniej poznane. Niniejsza rozprawa stanowi kompleksową analizę tych zagadnień u dorosłych pacjentów z IEI.

Cel: Celem pracy była kompleksowa ocena subiektywnej jakości snu, częstości występowania objawów bezsenności oraz nasilenia zmęczenia u dorosłych pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w Polsce, a także identyfikacja klinicznych i psychospołecznych uwarunkowań tych zaburzeń. Ponadto celem pracy była ocena częstości i nasilenia objawów lękowych w badanej populacji, analiza ich związków z czynnikami klinicznymi, socjodemograficznymi oraz percepcją choroby, jak również określenie zmiennych determinujących poziom lęku u pacjentów z IEI.

Materiał i metody: Wieloośrodkowe badanie przekrojowe objęło 105 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem wrodzonych błędów odporności (55 kobiet, 50 mężczyzn; średnia wieku 42 lata), rekrutowanych w czterech polskich ośrodkach referencyjnych (Gdańsk, Warszawa, Kraków, Bydgoszcz) w latach 2021–2022. Do oceny zastosowano narzędzia psychometryczne: Ateńską Skalę Bezsenności, Indeks Jakości Snu Pittsburgh, Skalę Nasilenia Zmęczenia, Szpitalną Skalę Lęku i Depresji, Skrócony Kwestionariusz Percepcji Choroby oraz Kwestionariusz Postrzegania Choroby. W analizie statystycznej wykorzystano testy porównań międzygrupowych, analizę korelacji, regresję wielokrotną oraz analizę ścieżkową.

Wyniki: Złą subiektywną jakość snu stwierdzono u 45,7% pacjentów. Była ona istotnie związana z płcią żeńską, wyższym wskaźnikiem masy ciała, większą liczbą chorób współistniejących, częstszym występowaniem dolegliwości bólowych oraz większą liczbą zakażeń w okresie trzech miesięcy poprzedzających badanie. Predyktorami złej jakości snu były liczba chorób przewlekłych, obecność objawów

lękowych oraz częstość bólu w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Objawy bezsenności stwierdzono u 44,6% pacjentów z IEI. Średni deklarowany czas snu wynosił $7,0 \pm 1,5$ godziny, a u 32,6% badanych był krótszy niż 7 godzin. Średnia latencja snu wynosiła $41,2 \pm 53,1$ minuty, a u 27% pacjentów przekraczała wartość uznawaną za prawidłową (30 minut). Predyktorami bezsenności były liczba chorób przewlekłych, obecność objawów lękowych oraz częstość bólu w ostatnich trzech miesiącach. Kluczowe znaczenie stwierdzono u 52,2% badanych. Jego predyktorami były płeć żeńska, liczba chorób przewlekłych, obecność objawów lękowych i depresyjnych oraz częstość bólu w ostatnich trzech miesiącach. Czynniki bezpośrednio związane z chorobą podstawową, w tym rodzaj IEI, typ leczenia substytucyjnego, opóźnienie rozpoznania, ciężkość zakażeń oraz częstość hospitalizacji z powodu infekcji, nie wykazywały istotnego związku z jakością snu, nasileniem objawów bezsenności ani zmęczeniem. Objawy lękowe stwierdzono u 36,2% pacjentów. Wyższy poziom lęku był istotnie związany z częstszym występowaniem bólu, młodszym wiekiem, brakiem stałego dochodu, gorszą jakością snu oraz większym nasileniem objawów depresyjnych. Stwierdzono także zależności między nasileniem lęku a bardziej negatywną emocjonalną i poznawczą reprezentacją choroby, silniejszym poczuciem bezradności, niską akceptacją choroby oraz niskim postrzeganiem korzyści wynikającym z jej doświadczenia.

Wnioski: Zaburzenia snu, zmęczenie oraz objawy lękowe występują często u pacjentów z IEI i pozostają ze sobą w wzajemnych relacjach. Nasilenie lęku nie jest związane z obiektywnymi wskaźnikami ciężkości IEI, natomiast kluczową rolę odgrywa wielowymiarowa percepcja choroby. Negatywna reprezentacja poznawcza i emocjonalna choroby – obejmująca przekonanie o poważnych konsekwencjach choroby, poczucie braku kontroli, bezradność oraz niską akceptację – wiąże się z nasileniem objawów lękowych. Percepcja choroby jako aspekt potencjalnie modyfikowalny uzasadnia wdrożenie interwencji psychologicznych ukierunkowanych na modyfikację dysfunkcyjnych przekonań. Zasadna jest rutynowa ocena jakości snu i stanu emocjonalnego jako integralnego elementu opieki nad pacjentami z IEI. Skuteczna kontrola bólu, leczenie zaburzeń snu oraz interwencje psychoterapeutyczne mogą przyczynić się do redukcji objawów lękowych i poprawy funkcjonowania pacjentów.

IV. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Doctoral Thesis: “**Analysis of subjective sleep quality and selected psychological factors in patients with primary immunodeficiencies.**”

Introduction: Inborn errors of immunity (IEI), previously known as primary immunodeficiencies, constitute a heterogeneous group of immune system disorders with a chronic course, characterized by recurrent infections, a tendency toward autoimmunity, and an increased risk of malignant neoplasms. The chronic nature of the disease and the need for regular diagnostic and therapeutic interventions may affect sleep quality and patients' mental health. Previous studies on IEI have focused mainly on pathogenetic mechanisms and the clinical phenotype, whereas sleep quality and psychological aspects have remained less well explored. This dissertation provides a comprehensive analysis of these issues in adult patients with IEI.

Aim: The aim of the study was to provide a comprehensive assessment of subjective sleep quality, the prevalence of insomnia symptoms, and the severity of fatigue among adult patients with inborn errors of immunity in Poland, as well as to identify clinical and psychosocial determinants of these disturbances. In addition, the study aimed to evaluate the prevalence and severity of anxiety symptoms in the studied population, analyze their associations with clinical and sociodemographic factors and illness perception, and determine the variables influencing anxiety levels in patients with IEI.

Materials and Methods: A multicenter cross-sectional study was conducted in 105 adult patients diagnosed with inborn errors of immunity (55 women, 50 men; mean age 42 years), recruited from four Polish reference centers (Gdańsk, Warsaw, Kraków, Bydgoszcz) between 2021 and 2022. Psychometric instruments used included the Athens Insomnia Scale, the Pittsburgh Sleep Quality Index, the Fatigue Severity Scale, the Hospital Anxiety and Depression Scale, the Brief Illness Perception Questionnaire, and the Illness Cognition Questionnaire. Statistical analysis included tests for between-group comparisons, correlation analysis, multiple regression, and path analysis.

Results: Poor subjective sleep quality was found in 45.7% of patients. It was significantly associated with female sex, higher body mass index, a greater number of comorbidities, more frequent pain symptoms, and a higher number of

infections during the three months preceding the study. Predictors of poor sleep quality included the number of chronic diseases, the presence of anxiety symptoms, and pain frequency during the previous three months. Insomnia symptoms were found in 44.6% of patients with IEI. The mean reported sleep duration was 7.0 ± 1.5 hours, and in 32.6% of participants it was shorter than 7 hours. The mean sleep latency was 41.2 ± 53.1 minutes, and in 27% of patients it exceeded the value considered normal (30 minutes). Predictors of insomnia included the number of chronic diseases, the presence of anxiety symptoms, and pain frequency during the previous three months. Clinically significant fatigue was found in 52.2% of participants. Its predictors included female sex, the number of chronic diseases, the presence of anxiety and depressive symptoms, and pain frequency during the previous three months. Factors directly related to the underlying disease, including the type of IEI, the type of substitution therapy, diagnostic delay, severity of infections, and frequency of hospitalizations, did not show a significant association with sleep quality, insomnia severity, or fatigue. Anxiety symptoms were found in 36.2% of patients. Higher anxiety levels were significantly associated with more frequent pain symptoms, younger age, lack of stable income, poorer sleep quality, and greater severity of depressive symptoms. Associations were also observed between anxiety severity and a more negative emotional and cognitive representation of the disease, a stronger sense of helplessness, a lower illness acceptance, and a weaker perception of potential benefits resulting from the illness experience

Conclusions: Sleep disturbances, fatigue, and anxiety symptoms are highly prevalent among patients with IEI and remain interrelated. Anxiety severity is not associated with objective indicators of IEI severity, whereas multidimensional illness perception plays a key role. Negative cognitive and emotional representation of the disease—encompassing beliefs about serious consequences, lack of control, helplessness, and low illness acceptance—is associated with increased anxiety symptoms. Illness perception as a potentially modifiable factor justifies the implementation of psychological interventions aimed at modifying dysfunctional beliefs. Routine assessment of sleep quality and emotional status is warranted as an integral element of care for patients with IEI. Effective pain control, treatment of sleep disturbances, and psychotherapeutic interventions may contribute to the reduction of anxiety symptoms and improvement of patient functioning.

V. WPROWADZENIE

Wrodzone błędy odporności (ang. inborn errors of immunity, IEI), wcześniej określane jako pierwotne niedobory odporności (ang.: primary immunodeficiencies, PIDs), stanowią heterogenną grupę genetycznie uwarunkowanych zaburzeń układu immunologicznego. Ich istotą są mutacje w pojedynczych genach, które prowadzą do upośledzenia rozwoju lub funkcji określonych elementów odporności. Klasyfikacja wrodzonych błędów odporności jest regularnie aktualizowana przez Międzynarodową Unię Towarzystw Immunologicznych (ang.: International Union of Immunological Societies, IUIS). W najnowszym raporcie IUIS z 2024 roku wyszczególniono łącznie 555. zaburzeń z tej grupy, uwarunkowanych mutacjami w 504. różnych genach¹. Współczesna klasyfikacja dzieli IEI na główne kategorie kliniczno-immunologiczne, obejmujące m.in.: złożone niedobory immunologiczne (ciężkie złożone niedobory immunologiczne i pokrewne), pierwotne niedobory przeciwciał (humoralne), choroby dysregulacji immunologicznej, wrodzone defekty liczby lub funkcji fagocytów, zaburzenia odporności wrodzonej, choroby autozapalne, niedobory dopełniacza, wrodzoną niewydolność szpiku oraz tzw. fenokopie IEI. Tak szeroka klasyfikacja odzwierciedla ogromną różnorodność fenotypów klinicznych tych zaburzeń oraz fakt, że praktycznie każda funkcjonalna część układu immunologicznego może być dotknięta mutacją wrodzoną. Konsekwencją jest nieprawidłowa funkcja układu immunologicznego, która czyni pacjentów podatnymi na ciężkie i nawracające infekcje, a także sprzyja występowaniu dysregulacji immunologicznej, m.in. autoimmunizacji, atopii czy rozwojowi chorób nowotworowych². Choć poszczególne jednostki chorobowe z tej grupy są rzadkie, łącznie IEI występują częściej niż dawniej sądzono – według najnowszych danych dotyczą okolo 1 na 1200 noworodków, co oznacza istotne obciążenie populacyjne². W większości przypadków początek choroby przypada głównie na wiek dziecięcy, jednak choroba może wystąpić w każdym wieku³, z największą częstością występowania w przedziale wiekowym pomiędzy 20. a 40. rokiem życia.

Kliniczne manifestacje IEI obejmują nawracające zakażenia, w tym szczególnie bakteryjne zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie

stawów oraz ropnie skóry i narządów wewnętrznych⁴. Infekcje niejednokrotnie mają ciężki przebieg i nie zawsze występuje adekwatna odpowiedź na standardowe leczenie⁵. W wyniku nawracających infekcji układu oddechowego u pacjentów z IEL może dojść do rozwoju rozstrzeni oskrzeli, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc oraz śródmiąższowej choroby płuc⁶. Wirusowe infekcje układu oddechowego, przewodu pokarmowego i skóry również są powszechne⁷. Ponadto, defekty genetyczne związane z IEL prowadzą do atopii, autoimmunizacji oraz limfoproliferacji³. Najpoważniejszą konsekwencją kliniczną wrodzonych błędów odporności u dorosłych jest istotnie zwiększona predyspozycja do rozwoju nowotworów złośliwych, zwłaszcza chłoniaka oraz raka żołądka⁸. U pacjentów z ciężkimi niedoborami odporności mogą występować przewlekłe biegunki, zakaźne lub wynikające z enteropatii związanej z dysregulacją immunologiczną. Warto zauważyć, że objawy autoimmunizacji mogą poprzedzać występowanie objawów infekcyjnych⁹. Tak szerokie spektrum objawów klinicznych IEL u dorosłych wymaga kompleksowego, interdyscyplinarnego podejścia diagnostycznego i terapeutycznego.

W przeciwieństwie do wielu innych jednostek chorobowych, w przypadku wrodzonych błędów odporności brak jest uniwersalnych wystandardyzowanych skal, umożliwiających obiektywną ocenę aktywności choroby¹⁰. W praktyce klinicznej oraz w badaniach naukowych powszechnie przyjmuje się zatem parametry pośrednie, takie jak częstość epizodów infekcyjnych oraz liczba zastosowanych cykli antybiotykoterapii, które stanowią umowny, lecz szeroko akceptowany wykładnik aktywności procesu chorobowego. Wskaźniki te, mimo iż nie odzwierciedlają w pełni złożoności fenotypu klinicznego pierwotnych niedoborów odporności, pozostają istotnym narzędziem w monitorowaniu przebiegu choroby i ocenie skuteczności stosowanej substytucyjnej terapii immunoglobulinami¹¹.

Przewlekły charakter wrodzonych błędów odporności oraz opisane powikłania mogą wpływać na różne aspekty życia pacjentów, w tym na wzorce snu. Ponadto, ze względu na częste procedury medyczne, konieczność stałego leczenia i monitorowania, nieprzewidywalny przebieg choroby oraz ryzyko rozwoju nowotworów, pacjenci są szczególnie narażeni na rozwój zaburzeń zdrowia psychicznego, takich jak lęk i depresja. Niestety, aspekty te przez długi czas pozostawały niedostatecznie zbadane u pacjentów z IEL. W ostatnich latach

wzrasta liczba badań analizujących stan psychiczny i jakość życia osób z wrodzonymi błędami odporności, ujawniając skalę tego problemu¹².

Sen jest fizjologicznym stanem organizmu, występującym cyklicznie w rytmie dobowym. Charakteryzuje się obniżoną wrażliwością na bodźce zewnętrzne, zmniejszoną aktywnością motoryczną i obniżoną aktywnością kory mózgowej. Podczas snu dochodzi do zwolnienia czynności serca, oddychania oraz innych procesów fizjologicznych, a także do chwilowej utraty świadomości¹³. Sen pełni kluczowe funkcje fizjologiczne, w tym regenerację fizyczną¹⁴, konsolidację pamięci oraz utrzymanie prawidłowego funkcjonowania układu odpornościowego¹⁵. Niemniej jednak, dokładny mechanizm tych procesów nie jest jeszcze w pełni poznany. Międzynarodowa Klasyfikacja Zaburzeń Snu identyfikuje siedem głównych kategorii tych zaburzeń, a mianowicie bezsenność, zaburzenia oddychania związane ze snem, hipersomnie, zaburzenia rytmu okołodobowego, parasomnie, zaburzenia ruchowe związane ze snem oraz inne zaburzenia snu¹⁶.

Zmęczenie definiowane jest jako uczucie osłabienia i braku energii, które pojawia się w odpowiedzi na wysiłek fizyczny lub psychiczny. U zdrowych osób zmęczenie jest zjawiskiem przejściowym, które ustępuje po odpoczynku. Natomiast nasilone zmęczenie, które nie ustępuje po odpoczynku i ogranicza codzienne funkcjonowanie, jest uważane za odstępstwo od normy¹⁷. Przewlekłe zmęczenie, definiowane jako trwające dłużej niż sześć miesięcy, jest zjawiskiem stosunkowo powszechnym – w populacji ogólnej częstość jego występowania waha się od 13% do 30%¹⁸. Jest ono częstsze u pacjentów z chorobami przewlekłymi, a najwyższa częstość występowania obserwowana jest u osób z chorobami autoimmunologicznymi¹⁹. Choć związek pomiędzy przewlekłymi schorzeniami a zmęczeniem został potwierdzony w wielu badaniach, mechanizmy leżące u jego podstaw nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione.

Lęk w ujęciu klinicznym definiuje się jako stan psychiczny charakteryzujący się nadmiernym niepokojem, strachem i uczuciem napięcia wynikającym z antycypacji potencjalnego zagrożenia²⁰. Odczuwanie lęku wiąże się z przewidywaniem przyszłych negatywnych wydarzeń i może być wywoływane zarówno przez czynniki zewnętrzne, takie jak stresujące wydarzenia, bodźce środowiskowe, jak i wewnętrzne, na przykład nieprzyjemne myśli²¹. Choć lęk jest powszechny u pacjentów z chorobami przewlekłymi^{22,23}, nie jest on rutynowo

oceniany²⁴. Ostatnie doniesienia naukowe wskazują na podwyższony poziom lęku wśród pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w porównaniu z populacją nieobciążoną IEL²⁵. Niemniej jednak, jak dotąd nie poznano czynników determinujących występowanie lęku w tej specyficznej grupie pacjentów, co stanowi istotną lukę badawczą. Wysoki poziom odczuwanego lęku może znacząco wpływać na jakość snu pacjentów, prowadząc do jej pogorszenia, a chroniczny niedobór snu może potęgować objawy lękowe. Zaburzenia snu są powszechnym problemem w populacji pacjentów z chorobami przewlekłymi^{19,26,27,28}, a liczne badania wykazały dwukierunkowy związek między jakością snu a lękiem^{29,30,31}.

Percepcja choroby jest terminem określającym subiektywne przekonania pacjentów na temat ich schorzenia³². Zgodnie z teorią samoregulacji zachowania stworzoną przez Leventhal'a, osoby doświadczające choroby tworzą własną reprezentację swojego stanu zdrowia³³. Składa się ona z reprezentacji poznawczej i emocjonalnej³⁴. Reprezentacja poznawcza obejmuje pięć wymiarów:

- przyczyny choroby: przekonania pacjenta na temat czynników odpowiedzialnych za pojawienie się choroby,
- konsekwencje choroby: przekonania pacjenta na temat wpływu choroby na jego życie,
- identyfikacja: przekonanie dotyczące tego, jakie objawy z jakim nasileniem związane są z daną chorobą,
- przebieg i czas trwania choroby: przekonania pacjenta odnośnie przebiegu i tego, jak długo będzie trwała choroba,
- poczucie kontroli: przekonania odnośnie możliwości kontrolowania schorzenia i pojawiających się objawów oraz skuteczności działań medycznych³⁵.

Reprezentacja emocjonalna obejmuje obawy i emocje związane z chorobą. Ponadto, ten model uwzględnia zrozumienie choroby przez pacjenta³⁶. Percepcja choroby wpływa na reakcje emocjonalne oraz strategie radzenia sobie z codziennymi wyzwaniami związanymi z chorobą³². W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie badaniami nad percepcją choroby u pacjentów z chorobami przewlekłymi, co wynika z jej wpływu na stan emocjonalny, stosowanie się do zaleceń, a w konsekwencji także na wyniki leczenia, a nawet śmiertelność. Co ważne, percepcja choroby jako aspekt poznawczy ma charakter modyfikowalny.

Zrozumienie mechanizmów, które kształtują przekonania pacjentów o chorobie, może przyczynić się do poprawy efektów terapeutycznych³⁷. Pacjenci cierpiący na choroby przewlekłe mogą doświadczać różnorodnych negatywnych emocji, w tym smutku, strachu, drażliwości, poczucia bezradności czy złości, które znacząco wpływają na ich codzienne funkcjonowanie. Niezwykle istotne wydaje się więc, aby w opiece nad pacjentami z wrodzonymi błędami odporności uwzględniać nie tylko aspekty fizyczne choroby, ale również psychologiczne i społeczne.

VI. CELE PRACY

Cele publikacji nr 1.

1. Ocena częstości występowania objawów bezsenności oraz wybranych charakterystyk snu (długości i latencji snu) w populacji pacjentów z wrodzonymi błędami odporności (IEI) w Polsce.
2. Ocena subiektywnej jakości snu w populacji polskiej dorosłych pacjentów z IEI.
3. Ocena częstości odczuwanego zmęczenia wśród dorosłych pacjentów z IEI w Polsce.
4. Ocena czynników współistniejących i wpływających na subiektywną jakość snu, objawy bezsenności i nasilenie zmęczenia w badanej populacji.

Cel publikacji nr 2.

1. Ocena częstości występowania oraz nasilenia objawów lękowych u dorosłych pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w Polsce.
2. Ocena związków poziomu lęku z wybranymi danymi klinicznymi, socjodemograficznymi oraz czynnikami psychologicznymi.

VII. OMÓWIENIE PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Materiały i metody

1. Projekt badania i populacja badana

Przeprowadzono wielośrodkowe, przekrojowe badanie obserwacyjne z udziałem dorosłych pacjentów (≥ 18 lat) z rozpoznaniem wrodzonych błędów odporności, ustalonym zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Europejskiego Towarzystwa Niedoborów Odporności (ang.: European Society for Immunodeficiencies, ESID). Rekrutacja odbywała się w czterech polskich ośrodkach referencyjnych: Gdańsku, Warszawie, Krakowie oraz Bydgoszczy, w okresie od lutego 2021 do grudnia 2022 roku. Do badania włączono 105 pacjentów: 55 kobiet (52,4%) i 50 mężczyzn (47,6%). Wszyscy uczestnicy wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w badaniu. Projekt badania uzyskał akceptację Niezależnej Komisji Bioetycznej do spraw Badań Naukowych przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym nr NKBBN/422/2017-2018.

2. Dane kliniczne i socjodemograficzne

U wszystkich pacjentów zebrano dane demograficzne obejmujące: wiek, płeć, poziom wykształcenia, miejsce zamieszkania oraz status zawodowy. Równolegle przeanalizowano parametry kliniczne, w tym typ i czas trwania wrodzonego błędu odporności, opóźnienie rozpoznania, stosowaną substytucyjną terapię immunoglobulinami (dożylną lub podskórną), częstość epizodów infekcyjnych wraz z ich ciężkością w okresie trzech miesięcy poprzedzających badanie oraz konieczność hospitalizacji w związku z zakażeniami w tym przedziale czasowym. Uwzględniono również obecność dolegliwości bólowych wraz z ich częstością i nasileniem, a także choroby współistniejące, ze szczególnym uwzględnieniem chorób autoimmunologicznych, nowotworowych oraz zaburzeń depresyjnych.

Na potrzeby niniejszej pracy przyjęto trzystopniową klasyfikację ciężkości zakażeń. Infekcje o przebiegu łagodnym definiowano jako te, które były leczone wyłącznie objawowo i nie wymagały leczenia przyczynowego (antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej czy przeciwgrzybiczej). Do kategorii zakażeń umiarkowanych zaliczano epizody wymagające wdrożenia leczenia

przyczynowego w warunkach ambulatoryjnych. Infekcje ciężkie definiowano jako epizody wymagające hospitalizacji niezależnie od rodzaju zastosowanego leczenia.

3. Narzędzia badawcze

Indeks Jakości Snu Pittsburgh (ang.: Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) służy do oceny subiektywnej jakości snu w okresie miesiąca poprzedzającego badanie. Składa się z 19 pytań, które tworzą 7 komponentów: subiektywna jakość snu, czas zasypiania, czas trwania snu, efektywność snu, zaburzenia snu, stosowanie leków nasennych oraz zaburzenia funkcjonowania w ciągu dnia. Globalny wynik skali (zakres od 0 do 21 punktów) stanowi sumę wyników dla 7 domen. Wynik globalny ≤ 5 punktów uznawany jest za oznaczający dobrą jakość snu, natomiast wynik globalny wyższy niż 5 punktów odzwierciedla złą jakość snu³⁸.

Ateńska Skala Bezsenności (ang.: Athens Insomnia Scale, AIS) to kwestionariusz używany do pomiaru objawów bezsenności na podstawie kryteriów diagnostycznych dziesiątej wersji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ang.: 10th revision of International Classification of Diseases, ICD-10). Skala składa się z 8 pytań ocenianych na skali od 0 do 3 punktów dla każdego pytania, przy czym 0 oznacza „brak problemu”, a 3 oznacza „bardzo poważny problem”³⁹. Na podstawie walidacji polskiej wersji AIS, w prezentowanym badaniu przyjęto, że globalny wynik ≥ 8 punktów wskazuje na występowanie objawów bezsenności⁴⁰.

Skala Nasilenia Zmęczenia (ang.: Fatigue Severity Scale, FSS) to kwestionariusz służący do pomiaru występowania i nasilenia objawów zmęczenia, składający się z 9 twierdzeń. Osoba badana ocenia stopień zgodności z każdym stwierdzeniem na skali od 1 punktu („nie zgadzam się”) do 7 punktów („zgadzam się”). Wynik ogólny stanowi średnią arytmetyczną wartości uzyskanych w 9 twierdzeniach kwestionariusza, przy czym wynik ≥ 4 punkty wskazuje na występowanie klinicznie istotnego zmęczenia⁴¹.

Szpitalna Skala Lęku i Depresji Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) jest narzędziem składającym się z 14 pozycji, z których siedem dotyczy objawów lęku (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety, HADS-A), a siedem – objawów depresji (ang.: Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression, HADS-D). Każde pytanie oceniane jest na czterostopniowej skali Likerta (0–3 punkty), co pozwala na uzyskanie maksymalnie

21 punktów w każdej podskali. Wyniki poniżej 8 punktów uznaje się za normę, wartości w przedziale 8–10 wskazują na umiarkowane nasilenie objawów lękowych lub depresyjnych, natomiast wartości ≥ 11 punktów świadczą o znacznym nasileniu tych objawów⁴². W badaniu zastosowano zmodyfikowaną wersję HADS (HADS-M), umożliwiającą dodatkowo ocenę poziomu drażliwości pacjentów przy użyciu sześciostopniowej skali Likerta, w której wyższy wynik odzwierciedlał wyższy poziom drażliwości.

Skrócony Kwestionariusz Postrzegania Choroby (ang.: Brief-Illness Perception Questionnaire, B-IPQ) to narzędzie szeroko stosowane w ocenie percepcji poznawczej i emocjonalnej chorób u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami. Składa się z ośmiu pytań ocenianych w skali od 0 do 10, a także z jednego pytania otwartego dotyczącego przyczyn choroby postrzeganych przez pacjenta^{34,35}. Każde z ośmiu pytań odnosi się do konkretnego wymiaru postrzegania choroby: konsekwencje, czas trwania, kontrola osobista, kontrola poprzez leczenie, tożsamość objawowa, zrozumienie choroby, zaniepokojenie oraz odpowiedź emocjonalna. Ponadto, na podstawie wyników możliwa jest ocena reprezentacji emocjonalnej i poznawczej choroby. Wyższy globalny wynik w B-IPQ wskazuje na bardziej negatywne postrzeganie choroby.

Kwestionariusz Postrzegania Choroby (ang.: Illness Cognition Questionnaire, ICQ) to narzędzie składające się z 18 pytań, które umożliwiają ocenę trzech wymiarów poznawczej reprezentacji choroby: bezradności, akceptacji oraz postrzeganych korzyści^{43,44}. Bezradność wskazuje stopień bezsilności i beznadziejności, jakie pacjenci odczuwają w związku z ich stanem zdrowia i jego konsekwencjami. Akceptacja odnosi się do stopnia dostosowania i integracji stanu chorobowego z codzienną rzeczywistością. Postrzegane korzyści wskazują na stopień pozytywnych aspektów lub możliwości, jakie pacjenci dostrzegają w swoim stanie zdrowia. Każde pytanie jest oceniane na 4-stopniowej skali Likerta, od 1 („wcale nie”) do 4 („całkowicie”), co daje zakres punktów od 6 do 24 dla każdej z podskal⁴⁵. Wyższe wyniki w danej podskali wskazują na wyższy stopień odczuwanej bezradności, wyższy stopień akceptacji lub wyższy poziom postrzeganych korzyści związanych z chorobą.

Numeryczna skala oceny bólu (ang.: Numerical Rating Scale, NRS) jest skalą jednowymiarową, w której pacjent określa natężenie dolegliwości bólowych, przypisując im wartość liczbową od 0 do 10. Wartość 0 oznacza

„całkowity brak bólu”, natomiast 10 odpowiada „najsilniejszemu wyobrażalnemu bólowi”. Wartości 1–3 interpretuje się jako ból o niewielkim nasileniu, 4–6 jako ból umiarkowany, a 7–10 jako ból silny. Dodatkowo analizowano częstość występowania bólu w odniesieniu do okresu trzech miesięcy poprzedzających badanie, a pacjenci określali, czy dolegliwości nie występowały wcale, pojawiały się jedynie przez kilka dni, występowały przez więcej niż 30 dni, czy też występowały niemal codziennie w tym przedziale czasowym.

4. Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono z użyciem pakietu STATISTICA (wersja 13, TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) oraz programu AMOS do analizy ścieżkowej. Normalność rozkładu zmiennych testowano za pomocą testu Shapiro–Wilka. Rzetelność zastosowanych skal oceniano przy użyciu współczynnika alfa Cronbacha – wartości współczynników dla podskal HADS, B-IPQ, ICQ oraz globalnego wyniku PSQI mieściły się w przedziale 0,75–0,88, co świadczy o zadowalającej spójności wewnętrznej narzędzi.

Zmienne ciągłe analizowano przy użyciu testu t-Studenta dla zmiennych o rozkładzie normalnym oraz testu U Manna–Whitneya (dla porównań dwóch grup) lub testu Kruskala–Wallisa (dla więcej niż dwóch porównywanych kategorii) w przypadku zmiennych niespełniających założenia normalności rozkładu. Zmienne kategoriowe analizowano przy użyciu testu chi-kwadrat lub testu dokładnego Fishera. Zależności między zmiennymi ilościowymi oceniano za pomocą współczynnika korelacji Pearsona lub Spearmana, w zależności od spełnienia założeń parametrycznych. Przeprowadzono analizy regresji liniowej wielokrotnej w celu zbadania predyktorów wystąpienia objawów bezsenności, zmęczenia oraz złej subiektywnej jakości snu. W celu jednoczesnego zbadania bezpośredniego i pośredniego wpływu wielu czynników na poziom lęku zastosowano analizę ścieżkową (ang.: path analysis). We wszystkich analizach przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$.

Omówienie publikacji 1.

Subiektywna ocena jakości snu i zmęczenia u dorosłych polskich pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności: badanie pilotażowe.

ang.: Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study.

Celem niniejszej pracy oryginalnej było przeprowadzenie kompleksowej oceny subiektywnej jakości snu, rozpowszechnienia objawów bezsenności oraz nasilenia zmęczenia w populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnych niedoborów odporności (PIDs) w Polsce. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, do czasu publikacji wyników, nie prowadzono badań dotyczących częstości występowania objawów bezsenności oraz oceny jakości snu w tej specyficznej grupie chorych, co stanowiło przesłankę do podjęcia niniejszego badania pilotażowego.

We wprowadzeniu scharakteryzowano pierwotne niedobory odporności jako heterogenną grupę schorzeń uwarunkowanych genetycznie, manifestujących się zaburzeniami w obrębie układu immunologicznego. Podkreślono, iż przewlekły charakter przebiegu choroby, podwyższone ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych oraz postępujące uszkodzenie narządów mogą determinować zaburzenia wzorców snu oraz wpływać na występowanie zaburzeń psychicznych. Przedstawiono również aktualną klasyfikację zaburzeń snu oraz omówiono znaczenie zmęczenia przewlekłego w kontekście chorób przewlekłych, ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń autoimmunologicznych

Uzyskane wyniki przedstawiono w czterech podrozdziałach. W pierwszym podrozdziale zaprezentowano charakterystykę badanej populacji. Do badania włączono 92 uczestników: 48 kobiet (52,2%) oraz 44 mężczyzn (47,8%), ze średnią wieku wynoszącą $41,9 \pm 13,9$ lat. Najczęściej występującym rozpoznaniem był pospolity zmienny niedobór odporności, który stwierdzono u 51,1% badanych (n=47). W leczeniu 94,4% pacjentów otrzymywało substytucyjną terapię immunoglobulinami, przy czym u 85,1% stosowano preparaty podskórne. Średnie opóźnienie diagnostyczne wynosiło $7,2 \pm 10,8$ lat. Choroby współistniejące inne niż PIDs występowały u 66,3% uczestników badania.

W drugim podrozdziale przedstawiono wyniki dotyczące subiektywnej jakości snu oraz objawów bezsenności. Średni deklarowany czas snu wynosił $7,0 \pm 1,5$ godziny, przy czym u jednej trzeciej pacjentów (32,6%) stwierdzono czas snu poniżej 7 godzin. Średnia latencja snu wynosiła $41,2 \pm 53,1$ minuty, z przekroczeniem wartości uznawanej za normę (30 minut) u 27% badanych. Objawy bezsenności według AIS przy przyjętym punkcie odcięcia ≥ 8 punktów stwierdzono u 44,6% pacjentów ($n=41$), natomiast zła jakość snu według kwestionariusza PSQI przy punkcie odcięcia >5 punktów stwierdzono u 45,7% badanych ($n=42$). Wykazano istotnie statystycznie częstsze występowanie złej jakości snu u kobiet w porównaniu z mężczyznami (58,3% vs 31,8%; $p=0,013$) oraz u pacjentów z wyższym Wskaźnik Masy Ciała (ang.: Body Mass Index, BMI), ($25,4 \pm 4,9$ vs $23,2 \pm 4,6$; $p=0,026$). Pacjenci z obniżoną jakością snu charakteryzowali się istotnie większą liczbą infekcji w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie ($1,1 \pm 1,4$ vs $0,5 \pm 0,9$; $p=0,03$). Ponadto stwierdzono znamiennej korelację między liczbą chorób współistniejących a wynikiem PSQI ($r=0,45$; $p<0,001$) oraz AIS ($r=0,48$; $p<0,001$).

W trzecim podrozdziale omówiono wyniki dotyczące zmęczenia. Klinicznie istotne zmęczenie według FSS przy punkcie odcięcia ≥ 4 punkty stwierdzono u 52,2% badanych ($n=48$). Zmęczenie występowało znamiennej częściej u pacjentów z wyższym BMI, większą liczbą chorób współistniejących oraz u osób z wywiadem choroby nowotworowej i chorobami autoimmunologicznymi. Wykazano również istotny związek między zmęceniem a objawami bezsenności ($p=0,022$) oraz obniżoną jakością snu ($p<0,001$).

W czwartym podrozdziale przedstawiono wyniki wieloczynnikowej analizy regresji liniowej. Model regresji dla AIS [$F(13,78) = 5,32$; $p<0,001$] wyjaśniał 38,2% wariancji zmiennej zależnej. Istotnymi predyktorami wyniku AIS były: liczba chorób współistniejących ($\beta=0,23$; $p=0,050$), obecność zaburzeń lękowych ($\beta=0,71$; $p=0,014$) oraz doświadczanie dolegliwości bólowych w okresie poprzedzającym badanie. Model regresji dla PSQI [$F(13,78) = 3,80$; $p<0,001$] wyjaśniał 28,6% wariancji, przy czym istotne predyktory stanowiły analogiczne zmienne. W modelu regresji dla FSS [$F(13,78) = 4,14$; $p<0,001$], wyjaśniającym 31% wariancji, istotnymi predyktorami były: płeć żeńska ($\beta=-0,46$; $p=0,021$), zaburzenia lękowe i depresyjne oraz częstość dolegliwości bólowych.

W dyskusji odniesiono uzyskane wyniki do dostępnego piśmiennictwa dotyczącego zaburzeń snu w innych chorobach przewlekłych, w tym w schorzeniach reumatologicznych, autoimmunologicznych, pulmonologicznych oraz onkologicznych. Podkreślono, iż zaburzenia snu mogą stanowić czynnik zwiększający podatność na infekcje u pacjentów z pierwotnie upośledzoną funkcją układu immunologicznego, przywołując badania dokumentujące związek między skróconym czasem snu a zwiększonym ryzykiem zapaleń płuc oraz infekcji górnych dróg oddechowych. Omówiono również znaczenie chorób współistniejących, ze szczególnym uwzględnieniem schorzeń autoimmunologicznych, w kontekście zaburzeń jakości snu.

W podsumowaniu wskazano na ograniczenia badania, obejmujące relatywnie niewielką liczebność próby, heterogenność grupy badanej pod względem typu PIDs oraz zastosowanie wyłącznie subiektywnych narzędzi oceny jakości snu. Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań z wykorzystaniem obiektywnych metod, celem pełniejszego scharakteryzowania determinant obniżonej jakości snu w tej specyficznej populacji pacjentów. Niniejsza praca stanowi pierwsze doniesienie dokumentujące wysoką częstość występowania zaburzeń snu oraz zmęczenia wśród dorosłych pacjentów z pierwotnymi niedoborami odporności.

Wnioski:

- 1.** Objawy bezsenności wykazano u 44,6% dorosłych pacjentów z wrodzonymi błędami odporności (IEI). Średnia długość snu była krótsza w badanej grupie pacjentów z IEI aniżeli w polskiej populacji ogólnej, a latencja snu była wydłużona, co wskazuje na zaburzenia procesu zasypiania.
- 2.** Częstsze występowanie objawów bezsenności stwierdzono u pacjentów z większą częstością występowania dolegliwości bólowych oraz większą liczbą chorób przewlekłych.
- 3.** Złą subiektywną jakością snu stwierdzono u 45,7% dorosłych pacjentów z IEI. Była on istotnie związana z większą liczbą chorób przewlekłych, częstością dolegliwości bólowych, liczbą zakażeń w okresie trzech miesięcy poprzedzających badanie, płcią żeńską oraz wyższym BMI.

4. Klinicznie istotne zmęczenie wykazano u 52,2% badanych pacjentów, a jego nasilenie wiązało się z większą liczbą chorób przewlekłych oraz wyższym BMI.
5. Czynniki związane bezpośrednio z chorobą podstawową, takie jak rodzaj pierwotnego błędu odporności, typ stosowanego leczenia substytucyjnego, opóźnienie rozpoznania, ciężkość zakażeń oraz częstość hospitalizacji z powodu infekcji, nie pozostawały w związku z subiektywną jakością snu, nasileniem objawów bezsenności ani zmęczeniem.
6. W prezentowanej pracy stwierdzono, że obecność objawów lękowych była związana z występowaniem objawów bezsenności, złą subiektywną jakością snu oraz nasilonym zmęczeniem.

Omówienie publikacji 2.

Lęk u dorosłych polskich pacjentów z wrodzonymi błędami odporności: badanie przekrojowe.

ang.: Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study.

Celem niniejszej pracy oryginalnej było oszacowanie częstości występowania oraz nasilenia objawów lękowych u dorosłych polskich pacjentów z rozpoznaniem wrodzonych błędów odporności. Dodatkowo celem pracy była ocena związków poziomu lęku z wybranymi danymi klinicznymi oraz socjodemograficznymi, jak i czynnikami psychologicznymi, takimi jak objawy depresyjne oraz percepcja choroby. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, związki nie były dotychczas przedmiotem systematycznych badań naukowych, co stanowiło przesłankę do podjęcia niniejszego projektu badawczego.

We wprowadzeniu scharakteryzowano wrodzone błędy odporności jako heterogenną grupę genetycznie uwarunkowanych schorzeń manifestujących się zwiększoną podatnością na infekcje, procesami autoimmunizacyjnymi, autozapalnymi oraz predyspozycją do rozwoju nowotworów złośliwych. Podkreślono, iż przewlekły charakter choroby, konieczność poddawania się powtarzalnym procedurom medycznym, wymóg stałego leczenia i nadzoru oraz nieprzewidywalny przebieg schorzenia predysponują pacjentów do rozwoju zaburzeń zdrowia psychicznego, w tym zaburzeń lękowych. Zaprezentowano również koncepcję percepcji choroby zgodnie z teorią samoregulacji zachowania stworzoną przez Leventhal'a (ang.: Common Sense Model), obejmującą reprezentację poznawczą i emocjonalną schorzenia, oraz omówiono znaczenie wyników raportowanych przez pacjentów (ang.: patient-reported outcomes) w kontekście holistycznej opieki medycznej.

Uzyskane wyniki przedstawiono w czterech podrozdziałach. W pierwszym podrozdziale zaprezentowano charakterystykę badanej populacji. Do badania włączono 105 uczestników: 55 kobiet (52,4%) oraz 50 mężczyzn (47,6%), z średnią wiekiem wynoszącą $42,16 \pm 14,1$ lat. Średni czas trwania IEI wynosił $11,78 \pm 10,4$ lat, natomiast średnia liczba chorób przewlekłych – $2,13 \pm 2,6$. Większość pacjentów (81,9%) deklarowała występowanie dolegliwości bólowych w okresie 3 miesięcy

poprzedzających badanie, przy czym u 30,5% badanych ból występował niemal codziennie. W zakresie jakości snu ocenianej kwestionariuszem PSQI stwierdzono złą jakość snu (wynik >5 punktów) u 45,7% uczestników.

W drugim podrozdziale przedstawiono wyniki dotyczące częstości występowania i nasilenia objawów lękowych. Objawy lękowe według skali HADS przy przyjętym punkcie odcięcia ≥ 8 punktów stwierdzono u 36,2% pacjentów ($n=38$). Ciężkie nasilenie lęku (wynik ≥ 11 punktów) występowało u 13,3% badanych ($n=14$), natomiast umiarkowane nasilenie (8–10 punktów) – u 22,9% uczestników ($n=24$). Analiza korelacyjna nie wykazała istotnych statystycznie związków między poziomem lęku a wiekiem pacjentów, czasem trwania IEI, liczbą chorób współistniejących ani liczbą infekcji w okresie poprzedzającym badanie. Spośród zmiennych socjodemograficznych jedynie status dochodowy wykazywał znamiennej związek z poziomem lęku – pacjenci bez stałego dochodu charakteryzowali się istotnie wyższym nasileniem lęku w porównaniu z osobami posiadającymi stały dochód ($8,92 \pm 5,04$ vs $5,43 \pm 4,08$; $p=0,025$). Spośród zmiennych klinicznych jedynie częstość występowania dolegliwości bólowych wykazywała istotny związek z nasileniem lęku ($p<0,001$). Pacjenci ze złą subiektywną jakością snu charakteryzowali się znamiennej wyższym poziomem lęku w porównaniu z osobami o dobrej jakości snu ($8,10 \pm 4,12$ vs $3,91 \pm 3,51$; $p<0,001$).

W trzecim podrozdziale omówiono wyniki dotyczące związków między percepcją choroby a nasileniem lęku. Analiza z zastosowaniem kwestionariusza B-IPQ wykazała istotne statystycznie dodatnie korelacje między poziomem lęku a następującymi wymiarami percepcji choroby: konsekwencjami ($r=0,273$; $p=0,005$), tożsamością ($r=0,246$; $p=0,011$), obawami ($r=0,389$; $p<0,001$) oraz odpowiedzią emocjonalną ($r=0,405$; $p<0,001$). Stwierdzono również znamienne ujemne korelacje z osobistą kontrolą ($r=-0,387$; $p<0,001$) oraz rozumieniem choroby ($r=-0,265$; $p<0,001$). Całkowity wynik percepcji choroby ($r=0,416$; $p<0,001$), reprezentacja emocjonalna ($r=0,425$; $p<0,001$) oraz reprezentacja poznawcza ($r=0,372$; $p<0,001$) wykazywały istotne dodatnie korelacje z nasileniem objawów lęku. W zakresie postrzegania choroby ocenianego kwestionariuszem ICQ stwierdzono dodatnią korelację między lękiem a bezradnością ($r=0,208$; $p=0,033$) oraz ujemne korelacje z akceptacją choroby ($r=-0,379$; $p<0,001$) i postrzeganymi korzyściami ($r=-0,284$; $p=0,003$). Ponadto wykazano silne dodatnie korelacje

poziomu lęku z nasileniem objawów depresji ($r=0,721$; $p<0,001$) oraz drażliwości ($r=0,497$; $p<0,001$).

W czwartym podrozdziale przedstawiono wyniki analizy ścieżkowej (ang.: path analysis) służącej eksploracji związków przyczynowych między badanymi zmiennymi. Model charakteryzował się dobrym dopasowaniem do danych (RMSEA=0,038; $p<0,05$) i wyjaśniał 70,3% wariacji zmiennej zależnej. Istotnymi predyktorami wyższego poziomu lęku były: wyższy wynik drażliwości (Beta=0,615), wyższy wynik w skali HADS-D (Beta=0,598), wyższa reprezentacja emocjonalna (Beta=0,446), wyższa kontrola leczenia (Beta=0,271), niższa osobista kontrola (Beta=-0,198), niższe postrzegane korzyści (Beta=-0,214) oraz krótszy przewidywany czas trwania choroby (Beta=-0,218). Analiza moderacji wykazała, iż związek między konstruktami B a zmienną zależną był wzmacniany przez obniżoną jakość snu, niższą akceptację choroby, wyższą częstość występowania dolegliwości bólowych, młodszy wiek oraz mniejszą liczbę infekcji.

W dyskusji odniesiono uzyskane wyniki do dostępnego piśmiennictwa dotyczącego współwystępowania lęku u chorych z przewlekłymi schorzeniami somatycznymi. Podkreślono, iż pomimo wysokiej częstości występowania zaburzeń lękowych w chorobach przewlekłych, zaburzenia te są często niedoszacowane i nieadekwatnie leczone. Przywołano badania, w których wykazano, iż nieodpowiednie leczenie objawów lękowych i depresyjnych może prowadzić do pogorszenia efektów terapii choroby podstawowej oraz zwiększonej śmiertelności. Omówiono znaczenie percepcji choroby jako potencjalnie modyfikowalnego aspektu chorób przewlekłych, wskazując na możliwość zastosowania terapii poznawczo-behawioralnej w celu poprawy percepcji choroby i redukcji nasilenia lęku.

W podsumowaniu wskazano na ograniczenia badania, obejmujące ocenę występowania objawów lękowych wyłącznie z zastosowaniem skali HADS, bez weryfikacji według piątej edycji kryteriów diagnostycznych zaburzeń psychicznych (ang.: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5), oparcie się na dane deklarywane przez pacjentów bez weryfikacji w dokumentacji medycznej oraz przekrojowy charakter badania uniemożliwiający obserwację progresji w czasie. Podkreślono, iż lęk u pacjentów z IEL nie wykazuje związku z cięższym przebiegiem choroby ani liczbą schorzeń współistniejących, natomiast istotne znaczenie kliniczne mają częstość występowania dolegliwości

bólowych oraz obniżona jakość snu. Stwierdzono, iż negatywna percepcja choroby stanowi kluczowy czynnik powiązany z nasileniem lęku, co uzasadnia wdrożenie interwencji psychoterapeutycznych ukierunkowanych na modyfikację maladaptacyjnej percepcji choroby. Niniejsza praca stanowi pierwsze doniesienie oceniające percepcję choroby oraz jej związek z objawami lękowymi u pacjentów z wrodzonymi błędami odporności.

Wnioski:

1. Objawy lękowe stwierdzono u 36% dorosłych pacjentów z wrodzonymi błędami odporności w Polsce.
2. Wyższy poziom lęku był istotnie związany z częstością występowania dolegliwości bólowych, młodszym wiekiem, brakiem stałego dochodu, złą subiektywną jakością snu i większym nasileniem objawów depresyjnych.
3. Wykazano istotny związek pomiędzy wyższym poziomem lęku, a negatywną emocjonalną i poznawczą reprezentacją choroby, silniejszym poczuciem bezradności, niższą akceptacją choroby oraz niższym postrzeganiem korzyści z niej wynikających.

VIII. PODSUMOWANIE CAŁOŚCI ROZPRAWY

Rozprawa doktorska podejmuje istotny problem badawczy dotyczący subiektywnej jakości snu oraz wybranych czynników psychologicznych u pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. Zagadnienie to dotychczas nie było szeroko analizowane, a dostępne badania koncentrują się głównie na obrazie klinicznym choroby, jej podłożu immunologicznym oraz powikłaniach somatycznych.

Badaniem objęto ponad stu chorych w Polsce, a uzyskane wyniki wskazują na wysoką częstość występowania zarówno zaburzeń snu, jak i zaburzeń natury psychicznej. Zgodnie z wynikami uzyskanymi przy zastosowaniu narzędzi psychometrycznych, takich jak Ateńska Skala Bezsenności i Indeks Jakości Snu Pittsburgh, niemal połowa badanych prezentowała objawy bezsenności i złej jakości snu. Dodatkowo u ponad połowy uczestników badania stwierdzono objawy zmęczenia, w oparciu o wyniki Skali Nasilenia Zmęczenia. Wyniki tego badania wskazują na istotne współwystępowanie zaburzeń snu, dolegliwości bólowych oraz przewlekłego zmęczenia. Pacjenci zgłaszający dolegliwości bólowe, zwłaszcza występujące codziennie, istotnie częściej prezentowali złą subiektywną jakość snu oraz objawy bezsenności. Wyższa częstotliwość występowania bólu była powiązana z wyższym nasileniem objawów bezsenności oraz gorszą subiektywną jakością snu. Wykazano ponadto, że chorzy z wyższą liczbą schorzeń współistniejących cechowali się gorszą jakością snu i częstszym występowaniem objawów bezsenności w porównaniu z pacjentami o mniejszej współchorobowości. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy jakością snu a typem niedoboru odporności ani stosowaną formą terapii. Zaobserwowano jednak, że czynniki takie jak płeć żeńska oraz wyższy wskaźnik masy ciała były częściej obecne w grupie pacjentów ze złą jakością snu. Uzyskane wyniki potwierdzają, że zaburzenia snu, współwystępujące ze zmęczeniem, stanowią częsty problem w populacji chorych z IEI, a ich nasilenie pozostaje w związku z przewlekłym bólem oraz liczbą chorób współwystępujących.

W badanej populacji pacjentów z wrodzonymi błędami odporności istotnym problemem klinicznym okazały się objawy lękowe i depresyjne. Uzyskane wyniki wskazują, że objawy lękowe są częstszym zaburzeniem niż objawy depresyjne wśród dorosłych pacjentów z IEI. Co istotne, obecność objawów

lękowych nie wykazała związku z obiektywnymi wskaźnikami ciężkości choroby podstawowej, natomiast kluczową rolę odgrywały czynniki psychologiczne. Wykazano, że wśród pacjentów, którzy osiągnęli wyższe wyniki w skali lęku, częściej obserwowano złą jakość snu oraz przewlekłe dolegliwości bólowe. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami, wskazującymi, że brak snu o charakterze regeneracyjnym stanowi czynnik ryzyka nasilonych objawów lękowych u osób z chorobami przewlekłymi. Dodatkowo wykazano, że młodszy wiek oraz brak stałego źródła dochodu sprzyjają wyższemu poziomowi lęku. Dalsze analizy potwierdziły ścisłe współwystępowanie lęku z objawami depresyjnymi i rozdrażnieniem, co wskazuje na złożony obraz negatywnej emocjonalności w tej grupie pacjentów.

Istotnym wynikiem przeprowadzonych badań jest obserwacja świadcząca o silnych związkach objawów lękowych z wielowymiarową percepcją choroby pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. Negatywna poznawcza reprezentacja choroby – obejmująca przekonanie o poważnych konsekwencjach i nasilonych objawach, poczuciu braku kontroli nad chorobą i jej objawami oraz trudności w jej zrozumieniu, towarzyszące poczucie bezradności, niska akceptacja oraz niski poziom dostrzeganych potencjalnych korzyści płynących z choroby – była istotnie powiązana z wyższym nasileniem objawów lękowych. Zależności te mogą mieć charakter dwukierunkowy: negatywne przekonania dotyczące choroby mogą nasilać lęk i obniżać nastrój, natomiast obecność objawów lękowych i depresyjnych sprzyjać może utrwalaniu negatywnego obrazu choroby. Uzyskane rezultaty wymagają dalszych badań z udziałem liczniejszych grup chorych. Dodatkowym czynnikiem modyfikującym omawiane zależności są objawy, takie jak przewlekły ból i bezsenność.

Pacjenci z wrodzonymi błędami odporności stanowią populację obciążoną przewlekłym przebiegiem choroby oraz licznymi powikłaniami, a także wymagają regularnych interwencji terapeutyczno-diagnostycznych. W związku z powyższym mogą być dotknięci zaburzeniami emocjonalnymi, doświadczając dystresu psychicznego, lęku, złości, bezradności, bezsilności oraz różnego rodzaju negatywnych stanów afektywnych. Subiektywny obraz choroby jest uważany za istotniejszy dla pacjenta aniżeli mierzalne aspekty choroby, takie jak aktywność choroby czy skuteczność leczenia. Dlatego też niezbędna jest ocena stanu emocjonalnego pacjenta oraz postrzegania przez niego choroby.

Prezentowane badanie rzuca nowe światło na postrzeganie choroby przez pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. Badania nad czynnikami determinującymi negatywną emocjonalność, zwłaszcza modyfikowalnymi, są ważne, ponieważ pozwalają na wdrożenie ukierunkowanych i skutecznych interwencji terapeutycznych. Na podstawie wyników omawianych badań można wnioskować, że pacjenci mogą odnieść korzyści z wprowadzenia konsultacji psychologicznej do protokołu diagnostyczno-leczniczego, a interwencje skoncentrowane na postrzeganiu choroby mogą być rozważane jako część holistycznego podejścia prowadzącego do poprawy stanu zdrowia pacjentów z wrodzonymi błędami odporności. Zasadna wydaje się rutynowa ocena jakości snu, występowania objawów bezsenności, stopnia nasilenia zmęczenia, objawów lękowych i depresyjnych, gdyż wymienione problemy są częste i nierzadko pozostają nierozpoznane. Wczesna identyfikacja objawów bezsenności oraz zaburzeń lękowych ma istotne znaczenie, ponieważ umożliwia wdrożenie interwencji poprawiających stan pacjenta. Skuteczna kontrola dolegliwości bólowych oraz leczenie zaburzeń snu mogą przyczynić się do redukcji objawów lękowych i poprawy ogólnego funkcjonowania.

IX. PIŚMIENICTWO

1. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, et al. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun* 2025; 1: e20250003.
2. Kim VHD, Upton JEM, Derfalvi B, et al. Inborn errors of immunity (primary immunodeficiencies). *Allergy Asthma Clin Immunol* 2025; 20: 76.
3. Shields AM, Patel SY. The primary immunodeficiency disorders. *Medicine (Baltimore)* 2017; 45: 597–604.
4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S182–S194.
5. Pietrucha B, Heropolitańska-Pliszka E, Klaudel-Dreszler M, et al. Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej – niedobory przeciwciał i niedobory komórkowe (część I). *Pediatr Pol* 2011; 86: 548–558.
6. Cinetto F, Scarpa R, Rattazzi M, et al. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180019.
7. Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and Sustained Viral Infections in Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2017; 8: 665.
8. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018; 14: 61.
9. Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 1388-1393.e8.
10. Seidel MG, Tesch VK, Yang L, et al. The Immune Deficiency and Dysregulation Activity (IDDA2.1 'Kaleidoscope') Score and Other Clinical Measures in Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol* 2022; 42: 484–498.
11. Smits BM, Kleine Budde I, De Vries E, et al. Immunoglobulin Replacement Therapy Versus Antibiotic Prophylaxis as Treatment for Incomplete Primary Antibody Deficiency. *J Clin Immunol* 2021; 41: 382–392.
12. Manusama OR, Van Beveren NJM, Van Hagen PM, et al. Psychological Symptoms in Primary Immunodeficiencies: a Common Comorbidity? *J Clin Immunol* 2022; 42: 695–698.
13. Al Lihabi A. A literature review of sleep problems and neurodevelopment disorders. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1122344.

14. Z Assefa S, Diaz-Abad M, M Wickwire E, et al. The Functions of Sleep. *AIMS Neurosci* 2015; 2: 155–171.
15. Krueger JM. Sleep function. *Front Biosci* 2003; 8: d511-519.
16. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* 2014; 146: 1387–1394.
17. Sunwoo J-S, Kim D, Chu MK, et al. Fatigue is associated with depression independent of excessive daytime sleepiness in the general population. *Sleep Breath* 2022; 26: 933–940.
18. Goërtz YMJ, Braamse AMJ, Spruit MA, et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based Lifelines Cohort Study. *Sci Rep* 2021; 11: 20977.
19. Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, Sleep, and Autoimmune and Related Disorders. *Front Immunol* 2019; 10: 1827.
20. Saviola F, Pappaianni E, Monti A, et al. Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. *Sci Rep* 2020; 10: 11112.
21. Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4: 231–249.
22. Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: a review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust*; 190. Epub ahead of print April 2009. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x.
23. Chen Y, Wu C, Qian W. Underestimated anxiety in chronic diseases: A cross-sectional study on specific risk factors. *Medicine (Baltimore)* 2025; 104: e41791.
24. Anyfanti P, Gavriilaki E, Pyrpasopoulou A, et al. Depression, anxiety, and quality of life in a large cohort of patients with rheumatic diseases: common, yet undertreated. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 733–739.
25. Heath J, Lehman E, Saunders EFH, et al. Anxiety and depression in adults with primary immunodeficiency: How much do these patients experience and how much do they attribute to their primary immunodeficiency? *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 409–415.
26. Taylor-Gjevre R, Gjevre JA, Skomro R, et al. Assessment of sleep health in patients with rheumatic disease. *Int J Clin Rheumatol* 2011; 6: 207–218.

27. Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, et al. Impaired Sleep Quality in COPD Is Associated With Exacerbations. *Chest* 2019; 156: 852–863.
28. Hsu M-F, Lee K-Y, Lin T-C, et al. Subjective sleep quality and association with depression syndrome, chronic diseases and health-related physical fitness in the middle-aged and elderly. *BMC Public Health* 2021; 21: 164.
29. Lashley FR. A Review of Sleep in Selected Immune and Autoimmune Disorders: *Holist Nurs Pract* 2003; 17: 65–80.
30. Boeselt T, Koczulla R, Nell C, et al. Sleep and rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019; 33: 101434.
31. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, et al. Sleep Loss Exacerbates Fatigue, Depression, and Pain in Rheumatoid Arthritis. *Sleep* 2012; 35: 537–543.
32. Luca M, Eccles F, Perez Algorta G, et al. Illness perceptions and outcome in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 2022; 67: 104180.
33. Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med* 2016; 39: 935–946.
34. Nowicka-Sauer K, Banaszkiwicz D, Staśkiewicz I, et al. Illness perception in Polish patients with chronic diseases: Psychometric properties of the Brief Illness Perception Questionnaire. *J Health Psychol* 2016; 21: 1739–1749.
35. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, et al. The Brief Illness Perception Questionnaire. *J Psychosom Res* 2006; 60: 631–637.
36. Basu S, Poole J. The Brief Illness Perception Questionnaire. *Occup Med* 2016; 66: 419–420.
37. Chilcot J. The Importance of Illness Perception in End-Stage Renal Disease: Associations with Psychosocial and Clinical Outcomes. *Semin Dial* 2012; 25: 59–64.
38. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213.
39. Fabbri M, Beracci A, Martoni M, et al. Measuring Subjective Sleep Quality: A Review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 1082.
40. Fornal-Pawlowska M, Wolynczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Validation of the Polish version of the Athens Insomnia Scale. *Psychiatr Pol* 2011; 45: 211–219.

41. Krupp LB. The Fatigue Severity Scale: Application to Patients With Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46: 1121.
42. Stern AF. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med* 2014; 64: 393–394.
43. Evers AWM, Kraaimaat FW, Van Lankveld W, et al. Beyond unfavorable thinking: The Illness Cognition Questionnaire for chronic diseases. *J Consult Clin Psychol* 2001; 69: 1026–1036.
44. Lauwerier E, Crombez G, Van Damme S, et al. The Construct Validity of the Illness Cognition Questionnaire: The Robustness of the Three-factor Structure Across Patients with Chronic Pain and Chronic Fatigue. *Int J Behav Med* 2010; 17: 90–96.
45. Sint Nicolaas SM, Schepers SA, Van Den Bergh EMM, et al. Illness cognitions and family adjustment: psychometric properties of the Illness Cognition Questionnaire for parents of a child with cancer. *Support Care Cancer* 2016; 24: 529–537.

X. PUBLIKACJE WCHODZĄCE W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

1. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Irina A. Tuzankina,
Institute of Immunology and
Physiology (RAS), Russia

REVIEWED BY

Moussa Antoine Chalah,
GHU Paris Psychiatrie et
Neurosciences, France
Jocelyn R. Farmer,
Beth Israel Lahey Health, United States

*CORRESPONDENCE

Kinga Grochowalska
✉ kinga.grochowalska90@
gumed.edu.pl

[†]These authors have contributed
equally to this work and share
first authorship

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Primary Immunodeficiencies,
a section of the journal
Frontiers in Immunology

RECEIVED 26 August 2022

ACCEPTED 15 December 2022

PUBLISHED 13 January 2023

CITATION

Grochowalska K, Ziętkiewicz M,
Więsik-Szewczyk E,
Matyja-Bednarczyk A,
Napiórkowska-Baran K,
Nowicka-Sauer K, Hajduk A,
Sotdacki D and Zdrojewski Z (2023)
Subjective sleep quality and
fatigue assessment in Polish adult
patients with primary
immunodeficiencies: A pilot study.
Front. Immunol. 13:1028890.
doi: 10.3389/fimmu.2022.1028890

COPYRIGHT

© 2023 Grochowalska, Ziętkiewicz,
Więsik-Szewczyk, Matyja-Bednarczyk,
Napiórkowska-Baran, Nowicka-Sauer,
Hajduk, Sotdacki and Zdrojewski. This is
an open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use,
distribution or reproduction is
permitted which does not comply with
these terms.

Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study

Kinga Grochowalska^{1*†}, Marcin Ziętkiewicz^{1†},
Ewa Więsik-Szewczyk², Aleksandra Matyja-Bednarczyk³,
Katarzyna Napiórkowska-Baran⁴, Katarzyna Nowicka-Sauer⁵,
Adam Hajduk¹, Dariusz Sotdacki² and Zbigniew Zdrojewski¹

¹Department of Rheumatology, Clinical Immunology, Geriatrics and Internal Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland, ²Department of Internal Medicine, Pneumology, Allergology and Clinical Immunology, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Military Institute of Medicine - National Research Institute, Warsaw, Poland, ³Outpatient Clinic for the Immunological Hypercoagulable Diseases, The University Hospital in Krakow, Kraków, Poland, ⁴Department of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz Nicolaus Copernicus University in Torun, Bydgoszcz, Poland, ⁵Department of Family Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland

Introduction: Primary immunodeficiencies (PIDs) are clinically heterogeneous disorders caused by abnormalities in the immune system. However, PIDs are genetically determined and may occur at any age from early childhood to elderly age. Due to chronic patterns, the risk of malignancy and organ damage in patients with PIDs may affect any aspect of life, including sleep patterns. To our knowledge, the prevalence of insomnia and subjective sleep quality have not been investigated in patients with PIDs. Therefore, this pilot study was conducted to investigate sleep quality, the prevalence of sleep disturbances, and fatigue in adult patients with PIDs in Poland.

Methods: All participants were surveyed using the Athens Insomnia Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, Fatigue Severity Scale, and a questionnaire concerning general health and demographic data. We included 92 participants: 48 women (52.2%) and 44 men (47.8%).

Results: Participants' mean age was 41.9 ± 13.9 years. The mean sleep duration was 7.0 ± 1.5 hours, and the mean sleep latency was 41.2 ± 53.1 minutes. Additionally, 44.6% of patients ($n=41$) had symptoms of insomnia and 44.6% ($n=42$) had poor sleep quality. Less than one-fourth ($n=22$; 23.9%) of the patients reported the use of sleeping pills; moreover, clinically significant fatigue was reported in 52.2% ($n=48$).

Discussion: Our investigation provides insight into the problem of sleep disturbances in patients with PIDs. Data have demonstrated that sleeping

disorders with concomitant fatigue are common in patients with PID. Further studies are needed to determine the determinants of poor sleep quality in this specific group of patients.

KEYWORDS

sleep quality, fatigue assessment, primary immunodeficiencies, heterogeneous disorders, polish, inborn errors of immunity

1 Introduction

Primary immunodeficiencies (PIDs) are clinically heterogeneous group of disorders caused by abnormalities in the innate immune system. The onset of the disease occurs mostly in childhood; however, the initial symptoms may appear at any age (1). Based on national registers, the prevalence of symptomatic PIDs varies from 1:8500 to 1:100000 (2).

Clinical manifestations of PIDs include recurrent bacterial infections of the upper and lower respiratory and gastrointestinal tracts, as well as meningitis, arthritis, and skin and organ abscesses (3). Infections are characterized by a severe course and cannot always be treated with standard medications (4). As a consequence of recurrent respiratory system infections, patients develop bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and interstitial lung disease (5). Viral infections of the respiratory tract, gastrointestinal tract, and skin are also common (6).

Furthermore, genetic defects lead to atopy, multi-organ autoimmunization, lymphoproliferation, and vulnerability to neoplastic and autoinflammatory diseases (1). The symptoms of autoimmunization may precede the occurrence of infection (7, 8). Due to chronic course, the risk of malignancy, and organ damage, PIDs may affect any aspect of patients' lives, including sleep patterns and quality of life.

Sleep is essential to humans. Sleep provides physical restoration (9), promotes memory consolidation (10), and maintains proper function of the immune system (11); however, its exact role remains unknown. The International Classification of Sleep Disorders has identified 7 major categories of sleep disorders: insomnia disorders, sleep-related breathing disorders, central disorders of hypersomnolence, circadian rhythm sleep-wake disorders, sleep-related movement disorders, parasomnias, and other sleep disorders (12).

Fatigue is tiredness or weakness experienced by healthy individuals in certain situations and resolve with resting. Aggravated fatigue that limits daily functioning is considered a deviation from the norm. When fatigue lasts more than 6 months, it is referred to as chronic fatigue, with prevalence in the general population varying from 13 to 30% (13, 14). It is

more common in patients with chronic diseases, with the highest prevalence in those with autoimmune disorders (15). Although the association between various chronic diseases and fatigue has been highlighted in many studies, the underlying mechanism remains unclear.

Various sleep disorders have been investigated in chronic diseases, including rheumatic diseases (16), autoimmune diseases (15), lung diseases (17), and cardiovascular diseases (18). However, to the best of our knowledge, the prevalence of insomnia and subjective sleep quality have not been investigated in patients with PIDs. To fill this gap, we conducted a pilot study focusing on sleep quality and prevalence of insomnia in patients with PID.

2 Materials and methods

2.1 Study design

This pilot study investigated sleep characteristics, the prevalence of insomnia, subjective sleep quality, and fatigue in adult patients with PIDs in Poland. The study was conducted from February 2021 to February 2022 at 4 Polish clinical centers in Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, and Warszawa. The inclusion criteria were as follows: age ≥ 18 years, diagnosis of PIDs according to the diagnostic criteria of the European Society for Immunodeficiencies (19), and written consent. Patients who did not meet the inclusion criteria, did not agree to participate in the study, or did not complete their questionnaires were excluded from the study (Figure 1).

Data were collected using questionnaires. All participants were surveyed using the following scales and questionnaires: the Athens Insomnia Scale (AIS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Fatigue Severity Scale (FSS). The survey included demographic questions to collect data on age, sex, work, residential status, comorbidities, PID-related factors, and type of immunoglobulin replacement therapy. Additionally, we assessed anxiety and depression using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

2.2 Athens insomnia scale

The AIS is a self-report questionnaire used to assess the severity of insomnia based on the diagnostic criteria of the International Classification of Diseases (ICD), Tenth Revision. It comprises 8 items with a score of 0 to 3 for each item, where 0 indicates no problem at all and 3 indicates a very serious problem (20). According to the authors of the AIS, the cut-off value for insomnia is 6 points; however, some researchers use 8 points as the cut-off value. According to the validation of the Polish version of the AIS, we assumed that a global score ≥ 8 indicated insomnia. The psychometric properties of the Polish version of the AIS are highly satisfactory (Cronbach's alpha, 0.90) (21). In our study, Cronbach's alpha was 0.879.

2.3 Pittsburgh sleep quality index

The PSQI is used to measure self-reported sleep quality and sleep disturbances over the previous month. Nineteen items were evaluated with a score of 0–3, and they constituted 7 components: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. The global score (range from 0 to 21), which constitutes the sum of the scores for the 7 components, indicates sleep quality. A global score ≤ 5 is associated with good sleep quality, whereas a global score > 5 is associated with poor sleep quality (22). Internal consistency measured with Cronbach's alpha was 0.803.

2.4 Fatigue severity scale

The FSS is a self-reported 9-item questionnaire for measuring fatigue. Each item is evaluated with scores ranging from 1 to 7, where 1 corresponds to strong disagreement and 7 corresponds to strong agreement. The mean score of the items was used as the FSS score, with a score ≥ 4 indicating fatigue (23). Psychometric properties of the Polish version of the FSS were satisfactory (Cronbach's alpha, 0.915)

2.5 Hospital anxiety and depression scale

The HADS comprises 14 questions, 7 for each subscale, rated using a 0 to 3 response Likert scale (24). The maximum score for each subscale is 21 points. The cut-off value for moderate anxiety or depression is ≥ 8 , while that for severe depressive or anxiety symptoms is ≥ 11 points. Scores below 8 indicate a normal result (25).

2.6 Statistical analysis

The normality of the observed values was tested using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables were analyzed using the Student *t*-, Mann–Whitney *U*, and Kruskal–Wallis tests. Categorical variables were analyzed using the chi-square or Fisher exact test. Data were also assessed using Pearson or Spearman correlation analysis to estimate correlations between the variables. Multiple linear regression analyses were performed to investigate the predictors of AIS total score, FSS total score, and PSQI total score. For all data analyses, differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Statistical analysis was performed using STATISTICA software (version 13; TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

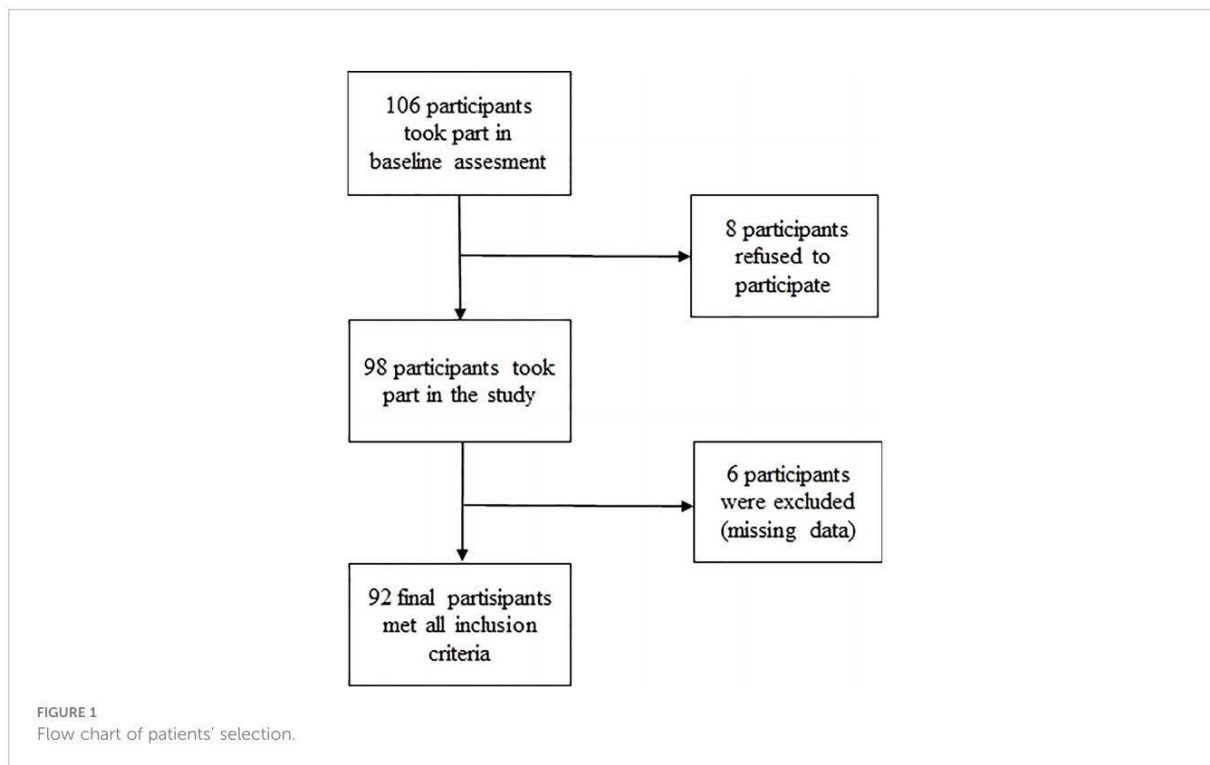
3 Results

3.1 Study population characteristics

A total of 106 individuals took part in the baseline assessment. Eight participants refused to participate. Six individuals were excluded because they did not complete the questionnaire. Finally, the study included 92 participants: 48 women (52.2%) and 44 men (47.8%) (Figure 1). Participants' mean age was 41.9 ± 13.9 years. Most patients lived in cities ($n=66$; 71.7%). Almost half of the participants had higher education ($n=43$, 46.7%), 37.0% ($n=34$) had secondary education, and 16.3% ($n=15$) had primary or vocational education. Sixty patients (65.3%) had regular employment.

Common variable immunodeficiency (CVID) was the most frequent PID in our study group ($n=47$; 51.1%). Immunoglobulin G subclass deficiency affected 18.5% of patients ($n=17$), X-linked agammaglobulinemia affected 9.8% of patients ($n=9$), and other humoral immunodeficiencies affected 16.3% ($n=15$). We categorized the remaining 4.3% of patients ($n=4$) as having other PIDs. Most patients received immunoglobulin replacement therapy ($n=87$; 94.4%). In this group, subcutaneous immunoglobulins were administered to 85.1% of patients ($n=74$), and intravenous immunoglobulins were administered to 14.9% ($n=13$). The mean diagnostic delay of PIDs was 7.2 ± 10.8 years.

The majority of patients (66.3%; $n=61$) had comorbidities. Seventeen patients (27.9%) had one chronic disease, 15 (24.6%) had two chronic diseases, and 29 (47.5%) had three chronic diseases. Neoplastic disease affected 12 patients (13.0%). Two patients underwent ongoing cancer treatment. The remaining 10 patients were survivors of cancer. Among them, 7 patients had a history of lymphoma, and 3 other patients had histories of lung cancer, thyroid cancer, and carcinoid. We also assessed



additional factors that could have influenced participants' sleep patterns. Depression was declared as a comorbidity by 7.6% of participants ($n=7$). A stressful event in the last 3 months was declared by 54.3% ($n=50$) and was mainly negative ($n=42$; 84.0%). General pain was present in 75 patients (81.5%), with daily occurrence in the last 3 months in 29 of them (38.7%). Only 17 patients (18.5%) did not report pain in the last 3 months. Addictions were declared by 15.2% ($n=14$) of

patients, of whom 12 had a nicotine addiction, 2 patients were addicted to medications, and none declared a narcotic addiction.

3.2 Subjective sleep quality and symptoms of insomnia

The mean sleep duration declared by patients was 7.0 ± 1.5 hours (range, 3–11 hours), and approximately one-third of them slept <7 hours ($n=30$; 32.6%). Sleep latency lasted ≤ 30 minutes in

TABLE 1 Components of PSQI (0 – 3 p.).

Variable	Mean \pm SD
Sleep efficiency	0.6 \pm 0.9
Duration of sleep	0.6 \pm 0.9
Sleep latency	1.4 \pm 1.0
Sleep disturbance	1.3 \pm 0.6
Overall sleep quality	1.3 \pm 0.8
Need meds to sleep	0.5 \pm 1.0
Day dysfunction due to sleepiness	1.0 \pm 0.9
PSQI Total Score (0 – 21 p.)	6.4 \pm 4.1
Sleep latency (min)	41.2 \pm 53.1
Sleep duration (h)	7.0 \pm 1.5
PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; min, minutes; h, hours; p, point.	

TABLE 2 Components of AIS (0 – 3 p.).

Variable	Mean \pm SD
Sleep induction	1.4 \pm 1.1
Awakenings during the night	1.4 \pm 0.8
Final awakening earlier than desired	0.9 \pm 0.9
Overall sleep duration	0.8 \pm 0.9
Overall quality of sleep	0.9 \pm 0.9
Sense of well-being during the day	0.81 \pm 0.9
Functioning during the day	0.7 \pm 0.7
Sleepiness during the day	1.1 \pm 0.7
AIS total score (0 – 24 p.)	7.9 \pm 5.2
AIS, Athens Insomnia Scale; SD, Standard deviation; p, point.	

TABLE 3 Comparison of patients with good or poor sleep quality (PSQI), absence or presence of insomnia symptoms, and absence or presence of fatigue symptoms according to sociodemographic data.

	Sleep quality (PSQI)		Insomnia symptoms (AIS)		Fatigue (FSS)	
	good	poor	absence	presence	absence	presence
number (%)	50 (54.3%)	42 (45.7%)	51 (55.4%)	41 (44.6%)	44 (47.8%)	48 (52.2%)
Age (mean ± SD)	39.7 ± 12.8	44.6 ± 14.8	41.6 ± 13.4	42.3 ± 14.6	39.7 ± 13.5	43.9 ± 14.0
Sex, number (%)						
Female	20 (41.7)	28 (58.3)*	22 (45.8)	26 (54.2)	18 (37.5)	30 (62.5)
Male	30 (68.2)	14 (31.8)*	29 (65.9)	15 (34.1)	26 (59.1)	18 (40.9)
Education n (%)						
Primary or vocational	9 (60.0)	6 (40.0)	9 (60.0)	6 (40.0)	9 (60.0)	6 (40.0)
Higher	24 (55.8)	19 (44.2)	22 (51.2)	21 (48.8)	18 (41.9)	25 (58.1)
Secondary	17 (50.0)	17 (50.0)	20 (58.8)	14 (41.2)	17 (50.0)	17 (50.0)
Work status n (%)						
Unemployed	0 (0.0)	4 (100.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
Retiree	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)
Physical worker	8 (72.7)	3 (27.3)	7 (63.6)	4 (36.4)	9 (81.8)	2 (18.2)
Office-worker	22 (53.7)	19 (46.3)	24 (58.5)	17 (41.5)	20 (48.8)	21 (51.2)
Annuitant	13 (59.1)	9 (40.9)	13 (59.1)	9 (40.9)	9 (40.9)	13 (59.1)
Student	5 (62.5)	3 (37.5)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	4 (50.0)
Residential status n (%)						
Village	18 (69.2)	8 (30.8)	18 (69.2)	8 (30.8)	14 (53.8)	12 (46.2)
City ≤ 50 000 habitants	6 (35.3)	11 (64.7)	6 (35.3)	11 (64.7)	6 (35.3)	11 (64.7)
City 50 000 -100 000 habitants	9 (69.2)	4 (30.8)	9 (69.2)	4 (30.8)	7 (53.8)	6 (46.2)
City ≥100 000 habitants	17 (47.2)	19 (52.8)	18 (50.0)	18 (50.0)	17 (47.2)	19 (52.8)

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; AIS, Athens Insomnia Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; BMI (kg/m²), body mass index; *p <0.05.

68 patients (73.0%) with a mean value of 41.2 ± 53.1 minutes (range, 2–300 minutes) (Table 1). Almost half of the patients had an AIS total score ≥8 (n=41; 44.6%) and PSQI total score >5 (n=42; 45.7%). The mean AIS was 7.9 ± 5.2 (Table 2), and the mean PSQI was 6.4 ± 4.1.

Participants' mean age was comparable between those with and without insomnia (42.3 ± 14.6 and 41.6 ± 13.4, p=0.827, respectively). Patients with poor sleep quality were older (44.6 ± 14.8) than those with good sleep quality (39.7 ± 12.8); however, the difference was not statistically significant (p=0.089).

Women had poor sleep quality more frequently (n=28; 58.3%) than men did (n=14; 31.8%, p=0.013). Patients with poor sleep quality had a higher body mass index (BMI) than those with good sleep quality (25.4 ± 4.9 vs. 23.2 ± 4.6, p=0.026) (Table 3). Symptoms of insomnia and subjective sleep quality were not associated with demographic characteristics, such as

age, education, regular work status, or residential status (Table 4).

Patients who had poor sleep quality had a higher number of chronic diseases than those with good sleep quality (2.0 ± 2.9 vs. 1.0 ± 1.3, p<0.001). Likewise, patients with insomnia had more chronic diseases than those without symptoms of insomnia (2.0 ± 2.8 vs. 1.0 ± 1.9, p=0.046). The number of chronic diseases correlated with the AIS total score (r=0.48, p<0.001) and PSQI total score (r=0.45 p<0.001) (Table 5). Patients who experienced general pain almost every day for 3 months prior to the study had poor sleep quality (n=22, 75.9%; p<0.001) and symptoms of insomnia (n=20, 69.0%; p=0.006) (Table 3). Intensity of pain was correlated with PSQI total score (r=0.34, p<0.01) and AIS total score (r=0.36, p<0.01) (Table 5).

Patients with depression (p=0.044), autoimmune phenomena (p=0.012), cancer survivors (p=0.034), nicotine

TABLE 4 Comparison of patients with good or poor sleep quality (PSQI), absence or presence of insomnia symptoms, and absence or presence of fatigue symptoms according to clinical data.

	Sleep quality (PSQI)		Insomnia symptoms (AIS)		Fatigue (FSS)	
	good	poor	absence	presence	absence	presence
number (%)	50 (54.3%)	42 (45.7%)	51 (55.4%)	41 (44.6%)	44 (47.8%)	48 (52.2%)
Body Mass Index (BMI, kg/m²)						
(mean ± SD)	23.2 ± 4.6*	225.4 ± 4.9*	23.9 ± 4.7	24.7 ± 5.1	22.9 ± 4.9	25.4 ± 4.6*
Presence of chronic disease (other than PIDs) n(%)						
No	20 (66.7)	10 (33.3)	19 (63.3)	11 (36.7)	17 (56.7)	13 (43.3)
Yes	30 (48.4)	32 (51.6)	32 (51.6)	30 (48.4)	27 (43.5)	35 (56.5)
Number of chronic diseases						
(mean ± SD)	1.0 ± 1.3	2.0 ± 2.9***	1.0 ± 1.9	2.0 ± 2.8*	1.0 ± 2.0	2.0 ± 2.7*
Autoimmune phenomena n (%)						
No	41 (63.1)	24 (36.9)*	37 (56.9)	28 (43.1)	36 (55.4)	29 (44.6)*
Yes	9 (33.3)	18 (66.7)*	14 (51.9)	13 (48.1)	8 (29.6)	19 (70.4)*
Depression n (%)						
No	49 (57.6)	36 (42.4)*	48 (56.5)	37 (43.5)	43 (50.6)	42 (49.4)
Yes	1 (14.3)	6 (85.7)*	3 (42.9)	4 (57.1)	1 (14.3)	6 (85.7)
Neoplastic disease n (%)						
No	47 (58.8)	33 (41.2)*	47 (58.8)	33 (41.2)	42 (52.5)	38 (47.5)*
Yes	3 (25.0)	9 (75.0)*	4 (33.3)	8 (66.7)	2 (16.7)	10 (83.3)*
Addiction n (%)						
No	46 (59.0)	32 (41.0)*	46 (59.0)	32 (41.0)	38 (48.7)	40 (51.3)
Yes	4 (28.6)	10 (71.4)*	5 (35.7)	9 (64.3)	6 (42.9)	8 (57.1)
Active smoker n (%)						
No	47 (58.8)	33 (41.2)*	47 (58.8)	33 (41.2)	39 (48.8)	41 (51.2)
Yes	3 (25.0)	9 (75.0)*	4 (33.3)	8 (66.7)	5 (41.7)	7 (58.3)
Presence of pain in previous 3 months n (%)						
No	14 (82.4)	3 (17.6)*	13 (76.5)	4 (23.5)	12 (70.6)	5 (29.4)
Yes	36 (48.0)	39 (52.0)*	38 (50.7)	37 (49.3)	32 (42.7)	43 (57.3)
Frequency of general pain in previous 3 months n (%)						
Almost everyday	7 (24.1)	22 (75.9)***	9 (31.0)	20 (69.0)**	8 (27.6)	21 (72.4)**
For several days	27 (65.9)	14 (34.1)***	27 (65.9)	14 (34.1)**	24 (58.5)	17 (41.5)**
For more than 30 days	2 (40.0)	3 (60.0)***	2 (40.0)	3 (60.0)**	0 (0.0)	5 (100.0)**
Not at all	14 (82.4)	3 (17.6)***	13 (76.5)	4 (23.5)**	12 (70.6)	5 (29.4)**
The stressful event in the previous 3 months n (%)						
No	28 (66.7)	14 (33.3)*	28 (66.7)	14 (33.3)	23 (54.8)	19 (45.2)
Yes	22 (44.0)	28 (56.0)*	23 (46.0)	27 (54.0)	21 (42.0)	29 (58.0)

(Continued)

TABLE 4 Continued

	Sleep quality (PSQI)		Insomnia symptoms (AIS)		Fatigue (FSS)	
	good	poor	absence	presence	absence	presence
number (%)	50 (54.3%)	42 (45.7%)	51 (55.4%)	41 (44.6%)	44 (47.8%)	48 (52.2%)
The character of a stressful event n (%)						
Negative	15 (35.7)	27 (64.3)***	16 (38.1)	26 (61.9)**	18 (42.9)	24 (57.1)
Positive	8 (100.0)	0 (0.0)***	8 (100.0)	0 (0.0)**	4 (50.0)	4 (50.0)
Sleeping medications administration; n (%)						
No	47 (67.1)	23 (32.9)***	45 (64.3)	25 (35.7)**	37 (52.9)	33 (47.1)
Yes	3 (13.6)	19 (86.4)***	6 (27.3)	16 (72.7)**	7 (31.8)	15 (68.2)
PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; AIS, Athens Insomnia Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; *p < .05. **p < .01. ***p < .001.						

addicts ($p=0.034$), and those who experienced stressful events ($p=0.037$) had poorer sleep quality than their counterparts (Table 3), and the differences were statistically significant. However, these factors were not related to insomnia.

In the entire group, there was no association between the AIS total score or PSQI total score and the particular PID ($p=0.177$), diagnostic delay ($p=0.846$), type of immunoglobulin replacement therapy ($p=0.079$), location of PID treatment ($p=0.229$), or hospitalization in the previous 3 months ($p=0.578$) (Tables 6, 7). Patients with poor sleep quality had statistically more infections 3 months before the study than those with good sleep quality (1.1 ± 1.4 vs. 0.5 ± 0.9 , $p=0.03$). The severity of infection did not affect sleep quality ($p=0.534$) or the symptoms of insomnia ($p=0.055$).

The regression model for AIS was statistically significant [$F(13,78) = 5.32$; $p < 0.001$], and the r-square value of 0.382 explained 38.2% of the variation. Significant predictors of AIS were the number of chronic diseases, anxiety disorders, and experiencing pain in the last 3 months (Table 8). If a patient declared more chronic diseases, the AIS score was higher ($\beta = 0.23$; $p = 0.050$). A higher AIS score was also obtained in patients with anxiety disorder ($\beta = 0.71$; $p = 0.014$) or borderline conditions ($\beta = 0.49$; $p = 0.039$) compared to those with no disorder. Patients who experienced pain for a few days in the past 3 months ($\beta = -0.89$; $p < 0.001$) or not at all ($\beta = -0.73$; $p = 0.014$) compared to those who experienced pain almost daily also had higher AIS values.

We also created multiple linear regression model for PSQI (Table 9). This model was a good fit to the data [$F(13,78) = 3.80$; $p < 0.001$] and explained a total of 28.6% of the PSQI variance (adj. $R^2 = 0.286$). Significant predictors of the PSQI score were the number of chronic diseases, anxiety disorders, and experiencing pain in the past 3 months. The PSQI total score was higher in patients with more chronic diseases ($\beta = 0.26$; $p = 0.041$). In addition, the PSQI total score was higher in patients with anxiety disorders than in those without anxiety disorders (β

$= 0.87$; $p = 0.005$). Patients who experienced pain almost daily compared to those who had pain for a few days over 3 months had a higher PSQI total score ($\beta = -0.51$; $p = 0.044$).

3.3 Fatigue

Fatigue was reported in 52.2% ($n=48$) of patients. Patients with fatigue had a higher BMI and more comorbidities than those without fatigue (2.0 ± 2.7 vs. 1.0 ± 2.0 ; $p=0.044$) (Table 4). The majority of patients with a diagnosis/history of neoplastic disease ($n=10$; 83.3%) experienced fatigue ($p=0.029$). Likewise, a large proportion of patients with autoimmune phenomena had fatigue ($n=19$, 70.4% vs. $n=8$, 29.6%; $p=0.038$). Moreover, fatigue was frequent in patients who experienced general pain almost every day for 3 months prior to the study ($n=21$, 72.4%; $p=0.002$). Fatigue was also associated with insomnia ($p=0.022$) and poor sleep quality ($p<0.001$).

A higher percentage of fatigue was reported in women ($n=30$, 62.5%; $p=0.06$) and in patients with a longer diagnostic delay of PID than their counterparts (4.9 ± 6.9 vs. 9.3 ± 13.1 years; $p=0.503$); however, the differences were not statistically significant (Tables 4, 6).

The regression model created for FSS was a good fit to the data [$F(13,78) = 4.14$; $p < 0.001$] and explained a total of 31% of the FSS variance (adj. $R^2 = 0.310$). Sex, anxiety and depressive disorders, and experiencing pain in the last 3 months were significant predictors in the model (Table 10). There were higher FSS scores in women ($\beta = -0.46$; $p = 0.021$), in those with borderline anxiety disorders compared to those without disorders ($\beta = 0.56$; $p = 0.027$), in those with depressive disorders compared to those without depressive disorders ($\beta = 0.85$; $p = 0.037$), and in those who had pain almost every day compared to those who had pain for a few days over a 3-month period ($\beta = -0.61$; $p = 0.015$).

TABLE 5 Comparison of patients with good or poor sleep quality (PSQI), absence or presence of insomnia symptoms, and absence or presence of fatigue symptoms according to primary immunodeficiencies (PIDs).

	Sleep quality (PSQI)		Insomnia symptoms (AIS)		Fatigue (FSS)	
	good	poor	absence	presence	absence	presence
number (%)	50 (54.3%)	42 (45.7%)	51 (55.4%)	41 (44.6%)	44 (47.8%)	48 (52.2%)
PIDs n (%)						
CVID	28 (59.6)	19 (40.4)	24 (51.1)	23 (48.9)	25 (53.2)	22 (46.8)
IgG subclasses deficiency	7 (41.2)	10 (58.8)	9 (52.9)	8 (47.1)	5 (29.4)	12 (70.6)
XLA	5 (55.6)	4 (44.4)	6 (66.7)	3 (33.3)	5 (55.6)	4 (44.4)
other immuno-deficiencies	4 (100.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (50.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
other humoral immuno-deficiencies	6 (40.0)	9 (60.0)	10 (66.7)	5 (33.3)	6 (40.0)	9 (60.0)
PIDs treatment n (%)						
without treatment	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
other than IG replacement therapy	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
IVIG	4 (30.8)	9 (69.2)	7 (53.8)	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (53.8)
SCIG	43 (58.1)	31 (41.9)	42 (56.8)	32 (43.2)	35 (47.3)	39 (52.7)
Age of first symptoms of PIDs (years)						
(mean ± SD)	21.3 ± 18.4	24.3 ± 18.7	22.4 ± 19.9	22.9 ± 16.9	20.9 ± 18.4	24.2 ± 18.7
Age of PIDs diagnosis (years)						
(mean ± SD)	27.3 ± 16.6	32.9 ± 16.7	29.6 ± 17.6	30.2 ± 15.9	25.8 ± 16.9	33.6 ± 15.9*
Diagnostic delay (years)						
(mean ± SD)	6 ± 8.8	8.6 ± 12.7	7.2 ± 10.3	7.2 ± 11.5	4.9 ± 6.9	9.3 ± 13.1
Immunoglobulin replacement therapy n (%)						
IVIg	4 (30.8)	9 (69.2)	7 (53.8)	6 (46.2)	6 (46.2)	7 (53.8)
SCIg	43 (58.1)	31 (41.9)	42 (56.8)	32 (43.2)	35 (47.3)	39 (52.7)
Place of immunoglobulin administration n (%)						
home	40 (57.1)	30 (42.9)	40 (57.1)	30 (42.9)	33 (47.1)	37 (52.9)
outpatient's clinic	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
hospital	7 (46.7)	8 (53.3)	8 (53.3)	7 (46.7)	7 (46.7)	8 (53.3)

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; AIS, Athens Insomnia Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; PIDs, primary immunodeficiencies; CVID, common variable immunodeficiency; XLA, X-linked agammaglobulinemia; Ig, immunoglobulin; IVIg, intravenous immunoglobulin; SCIG, subcutaneous immunoglobulin; *p < .05.

3.4 Anxiety and depression

Among our patients, anxiety was more frequent than depression. Thirteen patients (14.1%) had a score ≥ 11 , which indicates severe anxiety; 22 patients (23.9%) had ≥ 8 points, which indicates moderate anxiety; and 57 patients (62.0%) did not have anxiety. According to the HADS scale, 6 patients (6.5%) had severe depression with a score ≥ 11 ; these patients identified depression as a concomitant disease. Seventeen patients had moderate depression with a score ≥ 8 (18.5%), and 69 patients did not have depression (75%).

4 Discussion

To maintain good health, the recommended sleep duration is at least 7 hours per day (26). In our study approximately one-third of patients slept < 7 hours, with the mean sleep duration of 6.99 ± 1.5 hours, compared to 7.7 hours in the general Polish population (27). Sleep latency is the length of time needed to fall asleep, and it is assumed to last < 30 minutes (28). In our study, sleep latency was longer than half an hour in one-fourth of the patients ($n=25$; 27%).

TABLE 6 Comparison of patients with good or poor sleep quality (PSQI), absence or presence of insomnia symptoms, and absence or presence of fatigue symptoms according to exacerbation of PID.

	Sleep quality (PSQI)		Insomnia symptoms (AIS)		Fatigue (FSS)	
	good	poor	absence	presence	absence	presence
number (%)	50 (54.3%)	42 (45.7%)	51 (55.4%)	41 (44.6%)	44 (47.8%)	48 (52.2%)
Presence of infections in previous 3 months n (%)						
No	34 (63.0)	20 (37.0)	33 (61.1)	21 (38.9)	27 (50.0)	27 (50.0)
Yes	16 (42.1)	22 (57.9)	18 (47.4)	20 (52.6)	17 (44.7)	21 (55.3)
Number of infections in previous 3 months (mean \pm SD)						
	0.5 \pm 0.9	1.1 \pm 1.4**	0.6 \pm 0.9	1.1 \pm 1.4	0.7 \pm 1.0	0.9 \pm 1.3
The severity of infection in the previous 3 months n (%)						
severe	1 (25.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	4 (100.0)	0 (0.0)	4 (100.0)
moderate	11 (52.4)	10 (47.6)	13 (61.9)	8 (38.1)	12 (57.1)	9 (42.9)
benign	4 (30.8)	9 (69.2)	5 (38.5)	8 (61.5)	5 (38.5)	8 (61.5)
Administration of antibiotics in previous 3 months n (%)						
No	38 (56.7)	29 (43.3)	38 (56.7)	29 (43.3)	32 (47.8)	35 (52.2)
Yes	12 (48.0)	13 (52.0)	13 (52.0)	12 (48.0)	12 (48.0)	13 (52.0)
Number of antibiotics administrated in previous 3 months (mean \pm SD)						
	0.4 \pm 0.8	0.5 \pm 0.8	0.4 \pm 0.7	0.5 \pm 0.9	0.4 \pm 0.7	0.5 \pm 0.9
Hospitalization in previous 3 months (other reason than immunoglobulin administration) n (%)						
No	43 (55.8)	34 (44.2)	46 (59.7)	31 (40.3)	38 (49.4)	39 (50.6)
Yes	7 (46.7)	8 (53.3)	5 (33.3)	10 (66.7)	6 (40.0)	9 (60.0)

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; AIS, Athens Insomnia Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; PID, primary immunodeficiency; ** p < 0.01.

Insomnia has been a concern in various studies, and its prevalence varies depending on the study population. A study conducted on adult individuals in Poland (n=47,924) revealed insomnia in 28.1% of women and 18.1% of men (29). However, subjective sleep quality and prevalence of insomnia in patients with PIDs have not been reported. To our knowledge, this is the first study to assess subjective sleep quality and the prevalence of insomnia among patients with PIDs.

Among the patients in our study, neither a particular disease nor type of treatment was associated with insomnia symptoms or subjective sleep quality. However, there is no scale to assess the severity of PIDs, and physicians use the number and severity of infections to determine disease control and potential exacerbations. Herein, patients with poor sleep quality had more infections in the previous 3 months than those with good sleep quality. Nevertheless, sleep duration was not associated with the number of infections (p=0.110). We could not determine whether our patients were prone to infections due to poor sleep quality or if their sleep was altered by ongoing infection. Sleep impairment may be an important factor that increases susceptibility to infections in patients with PIDs who have a primarily impaired

immune system. Sanjay et al. (30) investigated the association between sleep duration and susceptibility to pneumonia in a prospective study. The researchers included 56,953 women without relevant comorbidities and a prior history of pneumonia and assessed sleep deprivation. They revealed that sleep durations ≤ 5 hour and ≥ 9 hours were associated with a higher risk of pneumonia compared with a sleep duration of 8 hours. In their experimental study, Cohen et al. (31) observed sleep efficiency and sleep duration in 153 healthy volunteers over 14 days. Subsequently, the researchers administered nasal drops with rhinovirus to the participants and observed them for 5 days following the development of a clinical cold. The authors proved that reduced sleep efficiency and shorter sleep duration prior to exposure to the virus were associated with lower resistance to respiratory illness.

More than half of patients (67.4%) in our study had chronic diseases other than PID. Almost half of them had lung disease, representing a frequent comorbidity of PID (32). Other frequent comorbidities were rheumatological, gastroenterological, and cardiovascular diseases, with each group comprising approximately one-fourth of patients. In our study, patients

TABLE 7 Correlation matrix (Pearson's r).

	age (years)	BMI (kg/m ²)	diagnostic delay (years)	infections in previous 3 months (n)	antibiotics administration in previous 3 months (n)	comorbidities (n)	pain intensity (NRS)	total sleep duration (h)	PSQI total score	AIS total score	FSS total score
age (years)	—										
BMI (kg/m ²)	0.36***	—									
diagnostic delay (years)	0.14	0.11	—								
infections in previous 3 months (n)	0.02	0.21	0.23	—							
antibiotics administration in previous 3 months (n)	0.01	0.08	-0.01	0.58***	—						
comorbidities (n)	0.47***	0.22	0.19	0.05	0.12	—					
pain intensity (NRS)	0.36***	0.28	0.02	-0.002	0.05	0.36***	—				
total sleep duration (h)	0.04	0.20	0.14	-0.17	0.07	0.36***	0.27	—			
PSQI total score	0.21	0.12	0.12	0.21	0.06	0.45***	0.34***	-0.68*	—		
AIS total score	0.16	0.12	0.18	0.26	0.07	0.48***	0.36***	-0.48***	0.83***	—	
FSS total score	0.11	0.19	0.26	0.131	0.08	0.19	0.26	0.09	0.19	0.24	—

BMI, body mass index; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; AIS, Athens Insomnia Scale; FSS, Fatigue Severity Scale ***p < .001.

with poor sleep quality had significantly more chronic diseases than those with good sleep quality, as reported previously (18). Moreover, a higher number of comorbidities in our patients was related to poorer sleep quality. Basent et al. (33) recruited 5,878 individuals to investigate the association of common chronic diseases with sleep disorders and sleep quality. They found a significantly increased odds of poor sleep quality in patients with cardiac insufficiency, gallstone degenerative joint disease, and depression. A cohort study on individuals with COPD revealed poor subjective sleep quality in this group; interestingly, higher PSQI scores were associated with increased risk of COPD exacerbations during the follow-up (17). Matsuda et al. (34) assessed sleep quality using the PSQI during hospitalization for a broad spectrum of cardiovascular diseases. Almost half of the participants reported poor sleep quality.

In the regression model, we revealed that a higher number of comorbidities was a predictive factor for insomnia. Abad et al. (35) summarized that insomnia and unrefreshing sleep are common complaints in patients with rheumatologic disorders, such as, rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), and Sjogren syndrome.

Momayyezi et al. (36) reported poor sleep quality in 69.3% of patients with cancer. In our study, 2 patients had ongoing cancer treatment, and both had poor sleep quality and insomnia. Among the cancer survivors, 7 (70.0%) had poor sleep quality, and 6 (60.0%) had insomnia. A study by Hammersen et al. (37) included 465 long-term lymphoma survivors in Germany and revealed poor sleep quality according to the PSQI in 224 (48.2%) patients. According to data obtained by Chen et al. (38), sleep quality measured by different methods, both subjective and objective, is affected in patients with cancers, particularly in those with lung, breast, gynecological, head, and neck cancers.

In our study, the incidence of autoimmune phenomena was 29.4% (n=27), which is comparable to that reported in other cohorts with PIDs (7). Patients with autoimmunity in our group had poorer sleep quality than those without autoimmune phenomena, and most of them had fatigue. Autoimmune diseases are also associated with sleep disorders (15). Many studies have investigated sleep quality in RA. They revealed that the vast majority of patients with RA have poor sleep quality, which may be associated with disease activity and ongoing inflammation (39). Likewise, patients with SLE report sleep disorders as frequent complaints with poorer sleep quality compared to the general population (40). Alterations in the immune system owing to sleep impairment may affect the course of autoimmune diseases. For instance, patients with Crohn's disease have an increased risk of disease flare subsequent to sleep disorders (41). Furthermore, many patients with autoimmune diseases experience chronic pain (42), neuropathic, somatic, or visceral, depending on the particular diseases, which is an independent factor that diminishes sleep quality.

We asked patients about stressful events 3 months before the study. Patients with poor sleep quality, insomnia symptoms, and

TABLE 8 Multiple linear regression model for AIS.

Predictor	B	SE	95% CI		t	p	β
			LL	UL			
Intercept	7.57	2.65	2.29	12.85	2.85	0.006	
Number of chronic diseases (n)	0.44	0.22	<-0.01	0.89	1.99	0.05	0.23
Diagnostic delay (years)	0	0.04	-0.09	0.09	-0.05	0.958	0
Infections in previous 3 months (n)	0.76	0.41	-0.04	1.57	1.89	0.063	0.18
Age (years)	0	0.04	-0.07	0.08	0.06	0.952	0.01
BMI (kg/m ²)	0	0.1	-0.2	0.2	-0.02	0.988	0
Sex							
man – woman	1.12	0.94	-0.75	2.98	1.19	0.238	0.22
HADS, anxiety							
severe anxiety – no anxiety	3.64	1.44	0.77	6.51	2.53	0.014*	0.71
moderate anxiety – no anxiety	2.54	1.21	0.14	4.94	2.1	0.039*	0.49
HADS, depression							
severe depression – no depression	-1.37	1.95	-5.26	2.52	-0.7	0.485	-0.27
moderate depression – no depression	-0.34	1.3	-2.92	2.25	-0.26	0.795	-0.07
Frequency of general pain in previous 3 months							
for several days – almost everyday	-4.57	1.19	-6.94	-2.2	-3.84	<.001***	-0.89
for more than 30 days – almost everyday	-1.61	2.23	-6.05	2.83	-0.72	0.473	-0.31
not at all – almost everyday	-3.75	1.5	-6.73	-0.77	-2.5	0.014*	-0.73

AIS, Athens Insomnia Scale; HADS, Hospital Anxiety and Insomnia Scale; BMI, body mass index; *p<.05 *** p<.001.

TABLE 9 Multiple linear regression model for PSQI.

Predictor	B	SE	95% CI		t	p	β
			LL	UL			
Intercept	4.6	2.24	0.13	9.06	2.05	0.044	
Number of chronic diseases (n)	0.39	0.19	0.02	0.77	2.08	0.041*	0.26
Diagnostic delay (years)	-0.02	0.04	-0.1	0.05	-0.54	0.589	-0.05
Infections in previous 3 months (n)	0.47	0.34	-0.22	1.15	1.36	0.177	0.14
Age (years)	0.03	0.03	-0.04	0.09	0.88	0.38	0.1
BMI (kg/m ²)	-0.02	0.08	-0.19	0.15	-0.21	0.833	-0.02
Sex							
man – woman	0.51	0.79	-1.07	2.09	0.65	0.52	0.13
HADS, anxiety							
severe anxiety – no anxiety	3.51	1.22	1.08	5.94	2.88	0.005**	0.87
moderate anxiety – no anxiety	1.57	1.02	-0.46	3.6	1.54	0.128	0.39

(Continued)

TABLE 9 Continued

Predictor	B	SE	95% CI		t	p	β
			LL	UL			
HADS, depression							
severe depression – no depression	-0.03	1.65	-3.32	3.26	-0.02	0.987	-0.01
moderate depression – no depression	0.47	1.1	-1.72	2.65	0.43	0.671	0.12
Frequency of general pain in previous 3 months							
for several days – almost everyday	-2.06	1.01	-4.06	-0.06	-2.05	0.044*	-0.51
for more than 30 days – almost everyday	-0.21	1.89	-3.97	3.54	-0.11	0.91	-0.05
not at all – almost everyday	-1.56	1.27	-4.08	0.96	-1.23	0.222	-0.39
PSQI, Pittsburgh Sleep Quality; HADS, Hospital Anxiety and Insomnia Scale; BMI, body mass index; * p <.05 **p <.01.							

fatigue experience stressful events more frequently than those without. However, the differences were statistically relevant only for the PSQI score. A study conducted by Otsuka et al. in a Japanese population revealed a significant positive association between sleep disorders and high levels of stress. Furthermore,

individuals with high stress are more prone to develop insomnia symptoms than those without (43).

Herein, our patients who experienced general pain almost every day for 3 months prior to the study had poor sleep quality, symptoms of insomnia, and fatigue more frequently than those

TABLE 10 Multiple linear regression model for FSS.

Predictor	B	SE	95% CI		t	p	β
			LL	UL			
Intercept	30.19	7.17	15.91	44.47	4.21	< .001	
Number of chronic diseases (n)	-0.69	0.61	-1.9	0.52	-1.14	0.258	-0.14
Diagnostic delay (years)	0.12	0.12	-0.13	0.36	0.96	0.342	0.09
Infections in previous 3 months (n)	-0.89	1.1	-3.07	1.3	-0.81	0.422	-0.08
Age (years)	0.04	0.1	-0.16	0.25	0.42	0.675	0.05
BMI (kg/m ²)	0.36	0.27	-0.18	0.9	1.34	0.186	0.13
Sex							
man – woman	-6	2.54	-11.05	-0.95	-2.37	0.021*	-0.46
HADS, anxiety							
severe anxiety – no anxiety	6.97	3.9	-0.8	14.73	1.79	0.078	0.53
moderate anxiety – no anxiety	7.34	3.26	0.85	13.83	2.25	0.027*	0.56
HADS, depression							
severe depression – no depression	11.23	5.29	0.71	21.75	2.12	0.037*	0.85
moderate depression – no depression	6.82	3.51	-0.17	13.8	1.94	0.056	0.52
Frequency of general pain in previous 3 months							
for several days – almost everyday	-7.99	3.22	-14.4	-1.59	-2.48	>0.015*	-0.61
for more than 30 days – almost everyday	-3.51	6.04	-15.52	8.51	-0.58	0.563	-0.27
not at all – almost everyday	-5.11	4.05	-13.17	2.95	-1.26	0.211	-0.39
FSS, Fatigue Severity Scale; HADS, Hospital Anxiety and Insomnia Scale; BMI, body mass index; *p <.05.							

without these disorders. The higher prevalence of pain was associated with poorer sleep quality and higher AIS total score (Tables 8, 9). The connection between pain, sleep quality, and fatigue has been reported in many chronic diseases, including rheumatic disorders (44). Studies on RA and fibromyalgia have revealed that pain increases sleep disturbances (35). Patients with chronic pain have diminished subjective sleep quality compared with those without pain (45). Other studies have indicated that sleep disorders may initiate pain (16). Disrupted sleep also increases sensitivity to pain (41). This relationship has been proven in many studies, but its direction remains unclear. Many authors have highlighted the bidirectional relationship between pain and sleep disturbances (46–48). In some comprehensive analyses, sleep disturbances were considered a stronger predictor of the incidence of pain than pain as an inductor of sleep disturbances (44, 49). Furthermore, sleep disorders can result in fatigue (48) and depression (47).

In our study, 40.2% of patients were overweight and obese. BMI was associated with subjective sleep quality and fatigue in our study. Patients with poor sleep quality and fatigue had a higher BMI than those with good sleep quality and no fatigue (Table 6). In a study conducted by Fatima et al. (50), a considerably higher percentage of overweight and obesity was reported in patients with poor sleep quality than in those without.

Fatigue is a nonspecific symptom characterized by tiredness or inability to function due to a lack of energy (51), which cannot be restored by resting (52). Although fatigue appears in healthy individuals, it is more frequent in patients with chronic diseases (14), including various rheumatological diseases (15), neurological disorders (53), COPD (54), and cancers (52). Recent studies have shown that fatigue is independent of disease severity and activity (14).

In our study, fatigue was reported in 52.2% of patients. Hajjar et al. reported that among 2,537 patients with PIDs, 25.9% had fatigue, with the highest prevalence among patients with COVID (55).

Our linear regression model revealed higher prevalence of fatigue in patients with borderline anxiety disorders compared to those without disorders, and in patients with depressive disorders compared to those without depressive disorders (Table 10). Likewise, Bansal et al. investigated the prevalence of fatigue in patients with primary antibody deficiencies (PAD) and revealed a high frequency of fatigue in patients with PAD, which was correlated with the presence of anxiety and depression (56). Among our patients, anxiety was a relevant predictor of insomnia and poor sleep quality. Individuals with an anxiety disorder or borderline condition had higher AIS scores compared to those with no such a disorder (Table 8) (57).

5 Conclusions

Sleep quality, fatigue, pain, and primary immune disorders may give an impression of distinct medical problems; however, they appear to be connected in complex relationships. Therefore, they must be considered in a holistic model. As aforementioned, many factors may affect sleep quality, resulting in complex consequences. Our study, which is the first to address this issue, provides insight into the prevalence of insomnia, fatigue, and subjective sleep quality assessment in patients with PIDs. The data demonstrated that decreased sleep quality, insomnia symptoms, and fatigue are common in this group. There is a need for further studies to explain the determinants of poor sleep quality in this specific group of patients.

6 Limitations

Although this study was carefully planned, it has some limitations. First, subjective sleep quality was measured, which may have been affected by some errors. Although an objective measurement of sleep quality provides undeniable data, its use in daily clinical practice is limited owing to its high cost and time requirement. Second, we did not investigate other sleep disorders, except for the symptoms of insomnia and sleep quality. Third, the sample size of this study was small. In the pilot study, we recruited 92 patients from 4 clinical centers. Fourth, data concerning general health and the administration of medication were provided by the patients, and they were not subject to verification. We could not provide ICD codes for chronic diseases. This observational nature of the study may have created bias. Another limitation is that the majority of our patients had primary antibody deficiencies (PAD). Patients with other PID were the minority ($n=4$, 4.35%), and we could not analyze those patients separately.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The Independent Bioethics Commission for Research of the Medical University of Gdańsk approved the study (number: 422/

2017). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

KG and MZ designed the study with the support of KNS. KG and MZ prepared the first draft of the manuscript. This text was produced with equal contributions from both authors. KG, MZ, EW-S, AM-B, KN-B, and DS collected the data and performed literature searches. MZ and KG performed the statistical analyses. EW-S, AM-B, KN-B, ZZ, AH, and KN-S critically revised the manuscript for intellectual content. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

References

- Shields AM, Patel SY. The primary immunodeficiency disorders. *Med (United Kingdom)* (2017) 45:597–604. doi: 10.1016/j.mpmed.2017.07.011
- Abolhassani H, Azizi G, Sharifi L, Yazdani R, Mohsenzadegan M, Delavari S, et al. Global systematic review of primary immunodeficiency registries. *Expert Rev Clin Immunol* (2020) 16:717–32. doi: 10.1080/1744666X.2020.1801422
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* (2010) 125:S182–94. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.053
- Heropolitańska-Pliszka E, Pietrucha B, Klaudel-Dreszler M, Wolska-Kuśnierz B, Matosek A, Bernatowska E. (2011) Wybrane zagadnienia z immunologii klinicznej – niedobory przeciwciał niedobory komórkowe (część I). *Pediatrics Polska*. 86 (5) doi: 10.1016/S0031-3939(11)70532-7
- Cinotto F, Scarpa R, Rattazzi M, Agostini C. The broad spectrum of lung diseases in primary antibody deficiencies. *Eur Respir Rev* (2018) 27:1–17. doi: 10.1183/16000617.0019-2018
- Ruffner MA, Sullivan KE, Henrickson SE. Recurrent and sustained viral infections in primary immunodeficiencies. *Front Immunol* (2017) 8:665. doi: 10.3389/fimmu.2017.00665
- Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, Adoue D, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* (2017) 140:1388–1393.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.978
- Raje N, Dinakar C. Overview of immunodeficiency Disorders, metabolic disorders, J genetics, molecular, Angeles, disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* (2015) 35:599–623. doi: 10.1038/nrg3575.Systems
- Assefa SZ, Diaz-Abad M, Wickwire EM, Scharf SM. The functions of sleep. *AIMS Neurosci* (2015) 2:155–71. doi: 10.3934/Neuroscience.2015.3.155
- Obal F, Krueger JM. *Front Biosci* (2003), 520–50. Department of Physiology, University of Szeged, A. Szent-Györgyi Medical Center, 6720 Szeged, Hungary, 2 Department of Veterinary and Comparative Anatomy, Pharmacology, and Physiology, Washington State University, Pullman, WA 99164-6520.
- Krueger JM, Obal F Jr. Sleep function. *Front Biosci* (2003) 8:d511–9. doi: 10.2741/1031
- Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* (2014) 146:1387–94. doi: 10.1378/chest.14-0970
- Sunwoo JS, Kim D, Chu MK, Yun CH, Yang KI. Fatigue is associated with depression independent of excessive daytime sleepiness in the general population. *Sleep Breath* (2022) 26:933–40. doi: 10.1007/s11325-021-02448-3
- Goërtz YMJ, Braamse AMJ, Spruit MA, Janssen DJA, Ebadi Z, Van Herck M, et al. Fatigue in patients with chronic disease: results from the population-based lifelines cohort study. *Sci Rep* (2021) 11:1–12. doi: 10.1038/s41598-021-00337-z
- Zielinski MR, Systrom DM, Rose NR. Fatigue, sleep, and autoimmune and related disorders. *Front Immunol* (2019) 10:1827. doi: 10.3389/fimmu.2019.01827
- Taylor-Gjevne R, Gjevne JA, Skomro R, Nair BV. Assessment of sleep health in patients with rheumatic disease. *Int J Clin Rheumatol* (2011) 6:207–18. doi: 10.2217/ijr.11.6
- Shorofsky M, Bourbeau J, Kimoff J, Jen R, Malhotra A, Ayas N, et al. Impaired sleep quality in COPD is associated with exacerbations: The CanCOLD cohort study. *Chest* (2019) 156:852–63. doi: 10.1016/j.chest.2019.04.132
- Hsu MF, Lee KY, Lin TC, Te LW, Ho SC. Subjective sleep quality and association with depression syndrome, chronic diseases and health-related physical fitness in the middle-aged and elderly. *BMC Public Health* (2021) 21:1–9. doi: 10.1186/s12889-021-10206-z
- ESID - European Society for Immunodeficiencies. Available at: <https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/Diagnosis-criteria>.
- Fabbri M, Beracci A, Martoni M, Meneo D, Tonetti L, Natale V. Measuring subjective sleep quality: A review. *Int J Environ Res Public Health* (2021) 18:1–57. doi: 10.3390/ijerph18031082
- Fornal-Pawłowska M, Wołyńczyk-Gmaj D, Szelenberger W. Validation of the Polish version of the Athens insomnia scale | walidacja ateńskiej skali bezsenności. *Psychiatr Pol* (2011) 45:211–22.
- Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. PSQI article.pdf. *Psychiatry Res* (1998) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* (1989) 46:1121–3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022
- Stern AF. The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med (Chic Ill)* (2014) 64:393–4. doi: 10.1093/occmed/kqu024
- Nowicka-Sauer K, Banaszkiwicz D, Staskiewicz I, Kopczynski P, Hajduk A, Czuszyńska Z, et al. Illness perception in Polish patients with chronic diseases: Psychometric properties of the brief illness perception questionnaire. *J Health Psychol* (2016) 21:1739–49. doi: 10.1177/1359105314565826
- Garbarino S, Lanteri P, Bragazzi NL, Magnavita N, Scoditti E. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol* (2021) 4. doi: 10.1038/s42003-021-02825-4
- Kiejna A, Rymaszewska J, Wojtyniak B, Stokwiszewski J. Characteristics of sleep disturbances in Poland - results of the national health interview survey. *Acta Neuropsychiatr* (2004) 16:124–9. doi: 10.1111/j.0924-2708.2004.00063.x
- Chung S, Youn S, Kim C. Are you asking what time did your patients go to bed?: getting the short sleep onset latency. *Sleep Med Res* (2018) 9:58–62. doi: 10.17241/smr.2018.00150
- Kiejna A, Wojtyniak B, Rymaszewska J, Stokwiszewski J. Prevalence of insomnia in Poland - results of the national health interview survey. *Acta Neuropsychiatr* (2003) 15:68–73. doi: 10.1034/j.1601-5215.2003.00011.x
- Patel SR, Malhotra A, Gao X, Hu FB, Neuman MI, Fawzi WW. A prospective study of sleep duration and pneumonia risk in women. *Sleep* (2012) 35:97–101. doi: 10.5665/sleep.1594

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

31. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* (2009) 169:62–7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.505
32. Maglione PJ. Chronic lung disease in primary antibody deficiency: Diagnosis and management. *Immunol Allergy Clin North Am* (2020) 40:437–59. doi: 10.1016/j.iaac.2020.03.003
33. Basnet S, Merikanto I, Lahti T, Männistö S, Laatikainen T, Vartiainen E, et al. Associations of common chronic non-communicable diseases and medical conditions with sleep-related problems in a population-based health examination study. *Sleep Sci* (2016) 9:249–54. doi: 10.1016/j.slsi.2016.11.003
34. Matsuda R, Kohno T, Kohsaka S, Fukuoka R, Maekawa Y, Sano M, et al. The prevalence of poor sleep quality and its association with depression and anxiety scores in patients admitted for cardiovascular disease: A cross-sectional designed study. *Int J Cardiol* (2017) 228:977–82. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.091
35. Abad VC, Sarinas PSA, Guillemainault C. Sleep and rheumatologic disorders. *Sleep Med Rev* (2008) 12:211–28. doi: 10.1016/j.smrv.2007.09.001
36. Momayyezi M, Fallahzadeh H, Farzaneh F, Momayyezi M. Sleep quality and cancer-related fatigue in patients with cancer. *J Caring Sci* (2021) 10:145–52. doi: 10.34172/jcs.2021.021
37. Hammersen F, Lewin P, Gebauer J, Kreitschmann-Andermahr I, Brabant G, Katalinic A, et al. Sleep quality and health-related quality of life among long-term survivors of (non-) Hodgkin lymphoma in Germany. *PLoS One* (2017) 12:1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0187673
38. Chen D, Yin Z, Fang B. Measurements and status of sleep quality in patients with cancers. *Support Care Cancer* (2018) 26:405–14. doi: 10.1007/s00520-017-3927-x
39. Coskun Benlidayi I. Sleep impairment: an obstacle to achieve optimal quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* (2018) 38:2183–92. doi: 10.1007/s00296-018-4155-5
40. Yin R, Li L, Xu L, Sui W, Niu M, Xu R, et al. Association between depression and sleep quality in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* (2022) 26:429–41. doi: 10.1007/s11325-021-02405-0
41. Haack M, Simpson N, Sethna N, Kaur S, Mullington J. Sleep deficiency and chronic pain: potential underlying mechanisms and clinical implications. *Neuropsychopharmacology* (2020) 45:205–16. doi: 10.1038/s41386-019-0439-z
42. Mifflin KA, Kerr BJ. Pain in autoimmune disorders. *J Neurosci Res* (2017) 95:1282–94. doi: 10.1002/jnr.23844
43. Otsuka Y, Kaneita Y, Itani O, Nakagome S, Jike M, Ohida T. Relationship between stress coping and sleep disorders among the general Japanese population: a nationwide representative survey. *Sleep Med* (2017) 37:38–45. doi: 10.1016/j.sleep.2017.06.007
44. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. *Curr Opin Rheumatol* (2010) 22:59–63. doi: 10.1097/BOR.0b013e328333b9cc
45. Karaman S, Karaman T, Dogru S, Onder Y, Cital R, Bulut YE, et al. Prevalence of sleep disturbance in chronic pain. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* (2014) 18:2475–81.
46. Lashley FR. A review of sleep in selected immune and autoimmune disorders. *Holist Nurs Pract*. (2003) 17(2):65–80. doi: 10.1097/00004650-200303000-00002
47. Boeselt T, Kocuzilla R, Nell C, Beutel B, Guenter K, Cassel W, et al. Sleep and rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* (2019) 33:101434. doi: 10.1016/j.berh.2019.101434
48. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, FitzGerald JD, Ranganath VK, et al. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep* (2012) 35:537–43. doi: 10.5665/sleep.1742
49. Finan PH, Goodin BR, Smith MT. The association of sleep and pain: An update and a path forward. *J Pain* (2013) 2013:1539–52. doi: 10.1016/j.jpain.2013.08.007
50. Fatima Y, Doi SAR, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev* (2016) 17:1154–66. doi: 10.1111/obr.12444
51. Adamowicz JL, Vélez-Bermúdez M, Thomas EBK. Fatigue severity and avoidance among individuals with chronic disease: A meta-analysis. *J Psychosom Res* (2022) 159. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.110951
52. Hinz A, Weis J, Brähler E, Härter M, Geue K, Ernst J. Fatigue in cancer patients: comparison with the general population and prognostic factors. *Support Care Cancer* (2020) 28:4517–26. doi: 10.1007/s00520-019-05260-8
53. Chaudhuri A, Behan PO. Fatigue in neurological disorders. *Lancet* (2004) 363:978–88. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15794-2
54. Ebadi Z, Goërtz YMJ, Van Herck M, Janssen DJA, Spruit MA, Burtin C, et al. The prevalence and related factors of fatigue in patients with COPD: A systematic review. *Eur Respir Rev* (2021) 30. doi: 10.1183/16000617.0298-2020
55. Hajjar J, Guffey D, Minard CG, Orange JS. Increased incidence of fatigue in patients with primary immunodeficiency disorders: Prevalence and associations within the US immunodeficiency network registry. *J Clin Immunol* (2017) 37:153–65. doi: 10.1007/s10875-016-0367-1
56. Bansal RA, Tadros S, Bansal AS. The presence of overlapping quality of life symptoms in primary antibody deficiency (PAD) and chronic fatigue syndrome (CFS). *Allergy Asthma Clin Immunol* (2020) 16:1–8. doi: 10.1186/s13223-020-0417-3
57. Yıldız E, Arslan Ş, Tuğan Yıldız B, Tuncel Berktaş D, Çölkesen F, Evcen R, et al. Poor sleep quality and associated factors in patients with common variable immunodeficiency. *J Turkish Sleep Med* (2022) 9:214–20. doi: 10.4274/jtsm.galenos.2022.53315

2. Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: A cross-sectional study.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Gaia Sampogna,
University of Campania "L. Vanvitelli", Italy

REVIEWED BY

Moussa Antoine Chalah,
GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences,
France
Anna Pituch-Noworolska,
University Children's Hospital in Krakow,
Poland

*CORRESPONDENCE

Kinga Grochowalska

✉ kinga.grochowalska90@gumed.edu.pl

[†]These authors have contributed equally to this work and share first authorship

RECEIVED 14 September 2023

ACCEPTED 16 February 2024

PUBLISHED 07 March 2024

CITATION

Grochowalska K, Ziętkiewicz M, Nowicka-Sauer K, Topolski M, Więsik-Szewczyk E, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K and Zdrojewski Z (2024) Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study. *Front. Psychiatry* 15:1293935. doi: 10.3389/fpsy.2024.1293935

COPYRIGHT

© 2024 Grochowalska, Ziętkiewicz, Nowicka-Sauer, Topolski, Więsik-Szewczyk, Matyja-Bednarczyk, Napiórkowska-Baran and Zdrojewski. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study

Kinga Grochowalska^{1*†}, Marcin Ziętkiewicz^{1†}, Katarzyna Nowicka-Sauer², Mariusz Topolski³, Ewa Więsik-Szewczyk⁴, Aleksandra Matyja-Bednarczyk⁵, Katarzyna Napiórkowska-Baran⁶ and Zbigniew Zdrojewski¹

¹Department of Rheumatology, Clinical Immunology, Geriatrics and Internal Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland, ²Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland, ³Department of Systems and Computer Networks, Faculty of Information and Communication Technology, Wrocław University of Science and Technology, Wrocław, Poland, ⁴Department of Internal Medicine, Pneumology, Allergology and Clinical Immunology, Central Clinical Hospital of the Ministry of National Defense, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland, ⁵Outpatient Clinic for the Immunological and Hypercoagulable Diseases, Medical University of Kraków, Kraków, Poland, ⁶Department of Allergology, Clinical Immunology and Internal Diseases, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University in Toruń, Bydgoszcz, Poland

Background: Patients with inborn errors of immunity (IEI) experience recurrent infections, autoimmunity, and malignancies. Owing to repeated medical procedures, the need for constant treatment and surveillance, and the unpredictable course of the disease, patients with IEI are prone to develop mental health disorders, including anxiety. In this study, we aimed to assess the prevalence and level of anxiety symptoms in adult Polish patients with IEI and explore the determinants of anxiety in this group of patients.

Methods: Data from 105 Polish patients with IEI were collected via the hospital anxiety and depression scale (HADS), brief illness perception questionnaire (B-IPQ), illness cognition questionnaire (ICQ), Pittsburgh sleep quality index (PSQI), and a questionnaire on general health and demographic data. For statistical analyses of data, the normality of distribution of quantitative data was assessed, and internal consistency of tests was investigated using Cronbach's alpha coefficient; moreover, we performed the analysis of correlations and between-group differences, and path analysis to explore causal relationships. Significance was considered at $p < 0.050$.

Results: Thirty-eight (36.2%) patients had anxiety symptoms (HADS-A ≥ 8); 14 (13.3%) patients had severe anxiety (score ≥ 11), and 24 (22.9%) had moderate anxiety (score of 8–10). Patients with poor sleep quality, higher pain frequency, younger age, and no fixed income had higher anxiety scores than others. Emotional and cognitive representations of illness were positively correlated with anxiety levels. Intense anxiety was related to more negative illness perception, higher helplessness, lower illness acceptance, and lower perceived benefits.

Discussion: Anxiety is common in patients with IEI. However, results indicate that it is not related to a more severe course of IEI or several comorbidities, whereas, pain frequency and poor sleep quality were identified to be important clinical factors for anxiety. Because anxiety was related to negative illness perception, psychological therapy may apply to this group of patients.

KEYWORDS

inborn errors of immunity, anxiety, illness perception, depression, sleep quality

1 Introduction

Inborn errors of immunity (IEI) comprise a heterogeneous group of inherited disorders affecting the immune system (1). Previously, IEI were known as primary immunodeficiency disorders. The clinical manifestations of IEI include increased susceptibility to infections, autoimmunity, autoinflammatory diseases, allergies, and malignancies (2). Patients with IEI experience a deterioration in their physical condition owing to chronic patterns and recurrent infections. Furthermore, owing to repeated medical procedures, the need for constant treatment and surveillance, the threat of malignancy, and the unpredictable course of the disease; patients are prone to developing mental health disorders, including anxiety and depression (3).

Patient-reported outcomes (PROs) are a type of outcomes that are used to assess the subjective health status from the patients' perspective without physicians' interpretation (4). PROs constitute an essential component of psychological mental health assessment because they capture a patient's subjective experience of the disease or intervention, which may not be reflected in clinical endpoints (5). The implementation of PROs is faced with many obstacles in daily clinical practice (6). Nevertheless, they should be integrated into the clinical routine.

Anxiety is a mental state characterized by excessive fear and concern about potential situations (7). It may be caused by external or internal factors (8). Although anxiety is common in chronic diseases (9), it is not routinely assessed and is rarely treated (10). Recent scientific reports have revealed an increased level of anxiety in patients with IEI (11). However, to the best of our knowledge, the determinants of anxiety have not yet been investigated.

Illness perception defines patients' beliefs about their disease. According to the Common Sense Model theory, each patient experiencing a disease creates his or her own representation of a condition (12). It comprises of cognitive and emotional representations (13). Cognitive representation comprises five dimensions: identity (patient's description of illness), consequences (how an illness impacts patient's life), cause (patient's beliefs regarding the cause of a disease), timeline (length of the disease in patient's belief), and cure or control (patient's belief about the effectiveness of treatment and

perceived control of the disease) (14). Emotional representation comprises concerns and negative emotions related to a disease. In addition, this model involves the patient's understanding of a disease (15).

Illness perception influences emotional reactions in patients and how they cope with daily situations (16). In recent years, interest in the assessment of illness perception has increased. As a potentially modifiable aspect of chronic diseases, illness perception may improve clinical outcomes, or vice versa, leading to even higher mortality (17, 18).

Patients with chronic diseases may experience a range of negative emotions, including anxiety, depression, irritation, and anger, which can interfere (19). In this study, we aimed to investigate these problems in our patients. Previously, patients with IEI were mainly assessed for the prevalence of depression. However, some studies revealed that anxiety is potentially more prevalent than depression among patients with IEI (20), and it is often overlooked in clinical practice. In our previous study (3), which included a part of the current study (n=92), anxiety symptoms were frequent. Therefore, we expanded our sample (n=105) and considered anxiety as a dependent variable to perform a more precise analysis of factors, including anxiety levels, the association of anxiety levels with sleeping disorders, and pain. Moreover, we have evaluated the frequency of pain to determine whether chronic pain is associated with increased anxiety levels.

Anxiety disorders and high levels of anxiety are related to sleeping problems, leading to altered sleep quality. Sleep disorders are common among patients with chronic medical conditions (21). Many longitudinal studies revealed bidirectional correlations between sleep quality and anxiety (22). Previously (3), using a multiple linear regression model, we identified anxiety symptoms as an important predictor of poor sleep quality. Therefore, we decided to further analyze the association between anxiety and sleep quality in the current manuscript.

In this study, we assessed the prevalence of anxiety symptoms and anxiety levels in adult Polish patients with IEI. We also explored the clinical, sociodemographic, and psychological determinants of anxiety in this patient group. To the best of our knowledge, this is the first study to assess illness perception in patients with IEI.

2 Materials and methods

2.1 Study design and sample

Adult patients (≥ 18 years) diagnosed with IEI according to the diagnostic criteria of the European Society for Immunodeficiencies (23) were recruited from four Polish clinical centers in Bydgoszcz, Gdańsk, Kraków, and Warszawa between February 2021 and December 2022. In total, 120 eligible individuals were selected for this study. Eight patients refused to participate in the study. Seven individuals were excluded because they did not complete the questionnaires. Finally, 105 participants, including 55 women (52.4%) and 50 men (47.6%) with a mean age of 42.16 ± 14.1 years were recruited in this study.

In this cross-sectional observational study, data were collected via the hospital anxiety and depression scale (HADS), brief-illness perception questionnaire (B-IPQ), illness cognition questionnaire (ICQ), and Pittsburgh sleep quality index (PSQI).

Additionally, the survey included demographic questions regarding age, sex, professional activity, and residential status, and clinical data, including comorbidities and type of treatment, with special emphasis on immunoglobulin replacement therapy.

To describe pain, we assessed its frequency with the following questions: How often did you experience pain during the last 3 months? Possible answers were: “not at all”, “for a few days”, “more than 30 days”, or “almost every day”.

To determine the disease activity, we evaluated the following variables: the number of infections in the last 3 months, antibiotic administration in the last 3 months, and hospitalizations (excluding those for immunoglobulin administration) in the last 3 months.

All patients provided written informed consent before the study. The study design was approved by the Independent Bioethics Commission for Research of the Medical University of Gdańsk (Number: 422/2017).

2.2 Hospital anxiety and depression scale

The HADS consists of 14 questions, including seven for the anxiety subscale (HADS-A), and seven for the depression subscale (HADS-D), which are rated on a 0–3 response Likert scale. The maximum score for each subscale is 21 points; scores < 8 indicate a normal result, whereas, 8–10 points indicate moderate anxiety or depressive symptoms, and ≥ 11 presents severe depressive or anxiety symptoms (24). In the present study, we used a modified version of HADS since we sought to assess a wider range of emotions and modified HADS allows to assess irritability. HADS-M contains the following items: (I) “It happened that during the last week, I exploded with anger”; (II) “It happened that I got upset internally”. Patients assess their irritability level using a Likert scale with scores ranging from 0 (“not at all”) to 6 points (“frequently”), where a higher score indicated a higher level of irritability. The modified HADS has satisfactory psychometric properties (19). In this study, Cronbach’s alpha coefficients for depression, anxiety, and irritability subscales of HADS were 0.86, 0.82, and 0.84, respectively.

2.3 Brief illness perception questionnaire

The B-IPQ is widely used to measure cognitive and emotional representations of illnesses in patients with various chronic diseases. It consists of eight items rated on a 0-to-10 response scale. Additionally, it includes an open-ended question regarding patient-perceived causes of the disease (13, 14). Each of the eight items refers to one of the following illness perception dimensions: consequences, timeline, personal control, treatment control, identity, coherence, concern, and emotional response. Moreover, emotional and cognitive representations scores can be calculated. A higher total B-IPQ score indicates a more negative illness perception (13, 14). A previous study, conducted among patients with chronic somatic diseases, validated the psychometric properties of the Polish version of the B-IPQ (13). In the present study, Cronbach’s alpha was 0.75.

2.4 Illness cognition questionnaire

The ICQ is an 18-item instrument that measures three dimensions of illness cognition: helplessness, acceptance, and perceived benefits (25, 26). Helplessness indicates the degree of powerlessness and hopelessness experienced by patients regarding their condition and its consequences in their lives. Acceptance refers to the degree of adaptation and integration of a condition into reality. Perceived benefits indicate the degree of positive outcomes or opportunities that patients perceive in their conditions. Each item is rated on a 4-point Likert scale ranging from 1 (not at all) to 4 (completely). The points for each subscale are added and range from 6 to 24 (25, 27). Higher subscale scores indicate higher, helplessness, acceptance, and perceived benefits. In the original study (25), Cronbach’s alpha ranged from 0.84 to 0.90. The current study involving patients with IEI exhibited satisfactory internal consistency of all three subscales (Cronbach’s alpha coefficients: 0.88 for helplessness, 0.87 for acceptance, and 0.83 for perceived benefits).

2.5 Pittsburgh sleep quality index

The PSQI is a self-rated questionnaire that measures sleep quality and disturbances over one month (28). It comprises 19 items grouped into seven domains: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleeping medication, and daytime dysfunction. Each domain is scored from 0 to 3, with higher scores indicating poorer sleep quality or more sleep-associated problems. The sum of the seven domain scores yields the global PSQI score, which ranges from 0 to 21. A global PSQI score ≥ 5 indicates poor sleep quality (29). The internal consistency of the PSQI assessed using Cronbach’s alpha coefficient was 0.83 (28). The Polish version of the scale was used in a study that involved Polish patients with systemic lupus erythematosus (SLE) (30). In the present study, Cronbach’s alpha was 0.82.

2.6 Statistical analysis

Descriptive statistics (mean, standard deviation, median, maximal, and minimal value for quantitative variables, and number and percentage for categorical variables) were analysed to summarize the study outcomes. The internal consistency of the scales was verified using the Cronbach's alpha coefficient. The normality of the distribution of the variables was verified using the Shapiro–Wilk test. Continuous variables were analyzed using Student's *t*-, Mann–Whitney *U*, and Kruskal–Wallis tests with *post-hoc* Dunn analysis, in case of multiple comparisons. Associations between anxiety and categorical variables were assessed via between-group comparisons. Categorical variables were analyzed using the chi-square or Fisher exact tests. The associations between anxiety level and quantitative independent variables were assessed using Spearman's rho correlation coefficient. Path analysis was used to examine both direct effects, which are the direct influences of one variable on another, and indirect effects, which result from the path between two variables through one or more other variables. In the diagram, the variables are represented as nodes and the directional relationships between them are represented with arrows. The path analysis was conducted using the AMOS package. Significance was considered at $p < 0.050$. Statistical analysis was performed using the STATISTICA software (version 13; TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA).

3 Results

In the statistical analysis, descriptive statistics were first calculated for categorical variables (Table 1) and quantitative variables (Table 2).

Anxiety symptoms (HADS-A ≥ 8) were detected in 38 (36.2%) patients; 14 (13.3%) patients reported a score ≥ 11 indicating severe anxiety symptoms, and 24 (22.9%) patients had moderate anxiety symptoms (Table 1).

PSQI-based analysis revealed that 57 patients (54.3%) had good sleep quality, whereas, 48 patients (45.7%) reported poor sleep quality (Table 1). The majority of patients ($n=86$, 81.9%) experienced general pain. Only 18.1% of patients ($n = 19$) did not report pain in the previous 3 months, whereas 30.5% of the patients ($n = 32$) reported pain almost every day (Table 1).

The mean age was 42.16 ± 14.1 years, the mean IEI duration was 11.78 ± 10.4 years; the mean number of chronic disease was recorded to be 2.13 ± 2.6 . (Table 2).

The correlation analysis was performed to explore the association between anxiety levels and quantitative variables (Table 3). Age and number of chronic diseases were not significantly correlated with anxiety levels (Table 3). Moreover, disease-related factors, such as IEI duration and the number of infections in the previous 3 months, were not correlated with anxiety levels (Table 3).

TABLE 1 Frequency and percentage statistics for categorical variables in the studied sample of patients with inborn errors of immunity ($n=105$).

Variable	<i>n</i> (%)
Sex	
Women	55 (52.4)
Men	50 (47.6)
Education	
Primary	7 (6.7)
Vocational	8 (7.6)
Higher	40 (38.1)
Secondary	50 (47.6)
Work status	
Active worker	59 (56.2)
Non-active worker	36 (34.3)
Student	10 (9.5)
Income	
No income	12 (11.4)
Fixed income	93 (88.6)
Residential status	
City $\geq 100\ 000$ inhabitants	44 (41.9)
City 50 000–100 000 inhabitants	15 (14.3)
City $\leq 50\ 000$ inhabitants	19 (18.1)
Village	27 (25.7)
Pain frequency in the previous 3 months	
Not at all	19 (18.1)
For few days	46 (43.8)
More than 30 days	8 (7.6)
Almost everyday	32 (30.5)
IEI treatment	
Without treatment	5 (4.8)
SCIg	82 (78.1)
IVIg	15 (14.3)
Other than Ig replacement therapy	3 (2.9)
Hospitalization in the previous 3 months (for reasons other than immunoglobulin administration)	
Yes	19 (18.1)
No	86 (81.9)
Administration of antibiotics in the previous 3 months	
Yes	72 (68.6)
No	33 (31.4)

(Continued)

TABLE 1 Continued

Variable	n (%)
Anxiety (HADS)	
No anxiety symptoms (< 8 points)	67 (63.8)
Moderate anxiety symptoms (8–10 points)	24 (22.9)
Severe anxiety symptoms (≥ 11 points)	14 (13.3)
Sleep quality (PSQI)	
Good (< 5 points)	57 (54.3)
Poor (≥ 5 points)	48 (45.7)

IEI, inborn errors of immunity; Ig, immunoglobulin; IVIg, intravenous immunoglobulin; SCIg, subcutaneous immunoglobulin; HADS, hospital anxiety and depression scale; PSQI, Pittsburgh sleep quality index; n, number.

TABLE 2 Descriptive statistics for quantitative variables in the studied sample of patients with inborn errors of immunity (n=105).

Variable	Mean (SD)	Median (min–max)
Age (years)	42.16 (14.1)	42.00 (18–76)
Duration of IEI (years)	11.78 (10.4)	9.00 (0–57)
Number of infections in the previous 3 months	1.31 (3.2)	0.00 (0–29)
Number of chronic diseases	2.13 (2.6)	1.00 (0–15)
HADS		
Anxiety	5.83 (4.3)	5.00 (0–16)
Depression	4.39 (4.0)	3.71 (0–14)
Irritability	2.96 (1.7)	3.00 (0–6)
B-IPQ		
Consequences	5.96 (2.7)	6.00 (0–10)
Timeline	9.26 (2.0)	10.00 (1–10)
Personal control	6.82 (2.4)	7.00 (0–10)
Treatment control	8.56 (1.9)	9.00 (2–10)
Identity	5.96 (2.8)	7.00 (0–10)
Concern	5.57 (2.9)	6.00 (0–10)
Understanding	7.95 (2.1)	8.00 (2–10)
Emotional response	4.92 (3.0)	5.00 (0–10)
Cognitive representation	27.85 (7.5)	28.00 (10–49)
Emotional representation	10.50 (5.4)	11.00 (0–20)
Illness perception – Total	38.34 (12.1)	39.00 (10–67)
ICQ		
Helplessness	11.97 (4.1)	12.00 (6–24)
Acceptance	17.67 (3.8)	18.00 (11–24)
Perceived benefits	16.12 (4.2)	16.00 (7–24)

IEI, inborn errors of immunity; HADS, hospital anxiety and depression scale; B-IPQ, the brief-illness perception questionnaire; ICQ, illness cognition questionnaire; SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum.

B-IPQ revealed that, among the illness perception dimensions, statistically significant positive correlations were detected between anxiety and consequences ($r = 0.273$; $p = 0.005$), identity ($r = 0.246$; $p = 0.011$), concern ($r = 0.389$; $p < 0.001$), and emotional response ($r = 0.405$; $p < 0.001$). Significant negative correlations were found between anxiety and personal control ($r = -0.387$; $p < 0.001$), as well as understanding ($r = -0.265$; $p < 0.001$); whereas emotional representation ($r = 0.425$; $p < 0.001$), cognitive representation ($r = 0.372$; $p < 0.001$), and total illness perception score ($r = 0.416$; $p < 0.001$) showed significant positive correlation with anxiety (Table 3).

In the ICQ results, we noted a positive correlation between anxiety and helplessness ($r = 0.208$; $p = 0.033$), and a negative correlation between anxiety and acceptance ($r = -0.379$; $p < 0.001$) and perceived benefits ($r = -0.284$; $p = 0.003$) (Table 3).

Significant positive correlations of anxiety with depression ($r = 0.721$; $p < 0.001$), irritability ($r = 0.497$; $p < 0.001$) were detected (Table 3).

The analysis of relationship between anxiety and categorical variables was performed using group comparisons (Table 4).

Among the sociodemographic factors, only income exhibited a correlation with anxiety; patients with no income had significantly higher anxiety levels compared to those with fixed incomes (scores of 8.92 ± 5.04 vs. 5.43 ± 4.08 ; $p = 0.025$). Sex, education, professional activity, and domicile were not associated with anxiety (Table 4).

Among clinical features, only pain frequency was related to anxiety levels. Patients with a higher pain frequency had a higher anxiety score ($p < 0.001$). Hospitalization in the previous 3 months, antibiotic administration, and IEI treatment were not related to anxiety (Table 4).

Patients with poor sleep quality had a higher score for anxiety than those with good sleep quality (8.10 ± 4.12 vs. 3.91 ± 3.51 ; $p < 0.001$) (Table 4). The majority of patients ($n = 41$, 82.0%) with good sleep quality did not experience anxiety.

To explore the causal relationship between studied variables, path analysis was performed. The obtained value of the root mean square error of approximation (RMSEA) parameter (0.038; $p < 0.050$), indicated a well-fitting model and was statistically significant. Higher scores for irritability (Beta = 0.615), depression (Beta = 0.598), and emotional representation (Beta = 0.446), as well as lower scores for personal control (Beta = -0.198), higher treatment control (Beta = 0.271), lower perceived benefits (Beta = -0.214), and lower timeline (Beta = -0.218), were associated with higher anxiety scores. This model explains 70.3% of the variance. These results were further reinforced by moderator A, which consists of the following relationships: higher likelihood of poor sleep quality ($p = 0.759$) and lower acceptance (Beta = -0.219), higher frequency of pain (“at least 1 month in previous 3 months” and “almost every day in previous 3 months”; $p = 0.638$), younger age (Beta = -0.218), and lower number of infections (Beta = -0.174). These relationships enhance the association between construct B and the dependent variable by approximately 14%. On the contrary, construct A alone explained 30.9% of the total variance in anxiety (Figure 1).

TABLE 3 Matrix of Spearman's rho correlation coefficients between the anxiety level (dependent variable) and independent variables in the studied sample of patients with inborn errors of immunity (n=105).

Variable	Anxiety levels	
	Spearman's rho	<i>p</i>
Age (years)	-0.060	0.542
Duration of IEI (years)	-0.143	0.146
Number of infections in the previous 3 months	0.026	0.796
Number of chronic diseases	0.153	0.119
HADS		
Depression	0.721*	< 0.001
Irritability	0.497*	< 0.001
B-IPQ		
Consequences	0.273*	0.005
Timeline	-0.036	0.713
Personal control	-0.387*	<0.001
Treatment control	-0.095	0.337
Identity	0.246*	0.011
Concern	0.389*	<0.001
Understanding	-0.265*	<0.001
Emotional response	0.405*	<0.001
Cognitive representation	0.372*	<0.001
Emotional representation	0.425*	<0.001
Illness perception - Total	0.416*	<0.001
ICQ		
Helplessness	0.208*	0.033
Acceptance	-0.379*	<0.001
Perceived benefits	-0.284*	0.003

IEI, inborn errors of immunity; HADS, hospital anxiety and depression scale; BIPQ, the brief-illness perception questionnaire; ICQ, illness cognition questionnaire; **p* < 0.050.

4 Discussion

4.1 Patients' emotional state

Patients with chronic diseases might be affected by psycho-emotional disorders. They may experience psychological distress, such as fear, anger, helplessness, powerlessness, and a range of negative affective states. In current attempts to provide the highest compliance, there has been a constant improvement in medical therapies and treatment protocols. Hence, assessing patient-related outcomes, including emotional state and illness perception could be indispensable.

TABLE 4 Differences in anxiety levels in relation to independent categorical variables in the studied sample of patients with inborn errors of immunity (n=105).

Variable	Anxiety levels		Test
	Mean (SD)	Median (min-max)	
Sex			
Women	6.15 (4.5)	6.00 (0-16)	Mann-Whitney U test
Men	5.48 (4.1)	5.00 (0-16)	
Education			
Primary	7.57 (6.4)	6.00 (1-16)	<i>H</i> = 0.943; <i>p</i> = 0.624 Kruskal-Wallis test, <i>post-hoc</i> Dunn
Vocational	4.75 (4.7)	4.00 (0-14)	
Higher	5.58 (4.3)	4.00 (0-16)	
Secondary	5.96 (4.0)	6.00 (0-16)	
Work status			
Active worker	5.49 (4.11)	5.5 (0-16)	<i>H</i> = 0.716; <i>p</i> = 0.699 Kruskal-Wallis test, <i>post-hoc</i> Dunn
Non-active worker	6.17 (4.45)	5.0 (0-15)	
Student	6.60 (5.30)	5.5 (0-16)	
Income			
No income	8.92 (5.04)	8.5 (1-16)	<i>Z</i> = -2.240; <i>p</i> = 0.025 Mann-Whitney U test
Fixed income	5.43 (4.08)	5.0 (0-16)	
Residential status			
City ≥ 100 000 inhabitants	6.18 (4.34)	6.50 (0-16)	<i>H</i> = 5.129; <i>p</i> = 0.163 Kruskal-Wallis test, <i>post-hoc</i> Dunn
City 50 000-100 000 inhabitants	5.40 (4.79)	4.00 (0-16)	
City ≤ 50 000 inhabitants	7.21 (4.59)	7.00 (0-16)	
Village	4.52 (3.62)	4.00 (0-15)	
Pain frequency in the previous 3 months			
Not at all (0)	2.89 (2.83)	2.00 (0-9)	<i>H</i> = 16.324; <i>p</i> < 0.001 Kruskal-Wallis test, <i>post-hoc</i> Dunn* [3] > [0]; [3] > [1]; [2] > [0]
For a few days (1)	5.57 (3.88)	5.00 (0-16)	
More than 30 days (2)	6.13 (5.52)	7.00 (0-15)	
Almost every day (3)	7.88 (4.43)	8.00 (0-16)	
IEI treatment			
Without treatment	5.60 (5.595)	4.00 (1-15)	<i>H</i> = 4.004; <i>p</i> = 0.261

(Continued)

TABLE 4 Continued

Variable	Anxiety levels		Test
	Mean (SD)	Median (min–max)	
IEI treatment			
SCIg	5.83 (4.48)	5.00 (0–16)	Kruskal–Wallis test, <i>post-hoc</i> Dunn
IVIg	6.67 (2.85)	8.00 (2–10)	
Other than Ig replacement therapy	2.00 (3.46)	0.00 (0–6)	
Hospitalization in the previous 3 months (for reasons other than immunoglobulin administration)			
Yes	6.05 (4.42)	6.00 (0–15)	Z = -0.314; <i>p</i> = 0.754 Mann–Whitney U test
No	5.78 (4.33)	5.00 (0–16)	
Administration of antibiotics in the previous 3 months			
Yes	5.89 (4.13)	5.00 (0–16)	Z = -0.468; <i>p</i> = 0.640 Mann–Whitney U test
No	5.70 (4.79)	5.00 (0–16)	
Sleep quality (PSQI)			
Good (< 5 points)	3.91 (3.51)	4.00 (0–16)	Z = -5.031; <i>p</i> < 0.001 Mann–Whitney U test
Poor (≥ 5 points)	8.10 (4.12)	8.50 (0–16)	

IEI, inborn errors of immunity; Ig, immunoglobulin; IVIg, intravenous immunoglobulin; SCIg, subcutaneous immunoglobulin; PSQI, Pittsburgh sleep quality index; SD, standard deviation; min, minimum; max, maximum.

* (3) > (0), patients, reporting pain experienced almost every day in the previous 3 months, had significantly higher levels of anxiety than patients declaring no pain; (3) > (1), patients declaring pain experienced almost every day in the previous 3 months had significantly higher level of anxiety than patients experiencing pain for a few days during the previous 3 months; (2) > (0), patients declaring pain occurring more than 30 days in the previous 3 months had significantly higher level of anxiety than patients declaring no pain.

The subjective image of a disease is reported to be more relevant to the patient than the measured disease severity (31). While exploring other factors related to the well-being of patients with IEI, we decided to evaluate the frequency and level of anxiety and the factors associated with enhanced levels of anxiety.

4.2 Anxiety

Among the patients included in this study, 36.2% had anxiety symptoms according to HADS, with 13.3% and 22.9% having severe and moderate levels of anxiety, respectively. A review of the literature reveals a strong association between anxiety and chronic diseases (32). However, anxiety is frequently overlooked and inadequately managed; therefore, appropriate diagnosis and

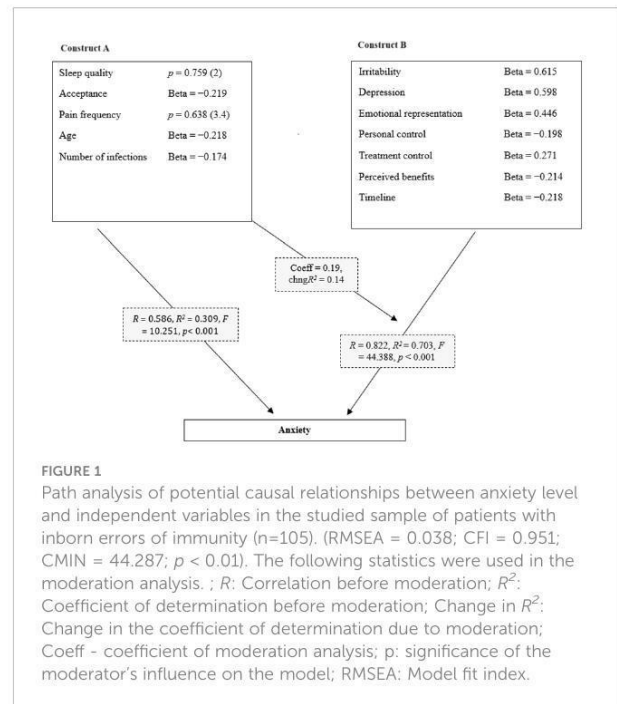


FIGURE 1

Path analysis of potential causal relationships between anxiety level and independent variables in the studied sample of patients with inborn errors of immunity ($n=105$). (RMSEA = 0.038; CFI = 0.951; CMIN = 44.287; $p < 0.01$). The following statistics were used in the moderation analysis: R : Correlation before moderation; R^2 : Coefficient of determination before moderation; ΔR^2 : Change in the coefficient of determination due to moderation; Coeff - coefficient of moderation analysis; p : significance of the moderator's influence on the model; RMSEA: Model fit index.

intervention are required. Owing to a lack of awareness and underestimation of the prevalence of anxiety, many patients do not receive proper treatment. Anyfanti et al. studied 514 patients with rheumatic disease and noted anxiety and depression in 30.8% and 21.8% of the patients, respectively. However, anti-anxiety medications were prescribed to only 12.1% of the patients with anxiety symptoms (10).

Improper treatment of anxiety and depressive symptoms may lead to the failure of somatic disease treatment. Matcham et al. conducted a longitudinal study to investigate the association between symptoms of anxiety and depression, and the response to prednisolone. Interestingly, patients with symptoms of anxiety or depression at the baseline also showed a 50% reduction in the effects of prednisolone treatment compared to patients with no symptoms of anxiety or depression at the baseline (33). Owing to the worsening mental health and diminishing treatment efforts, anxiety and depression are associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis (34), chronic obstructive pulmonary disease, and heart failure (35). Hence, studies exploring the determinants of negative emotionality, especially the modifiable ones, are crucial, since they allow for the implementation of targeted and effective interventions.

Only a few studies on anxiety in patients with IEI have been reported. In a pilot study, Heath et al. detected that anxiety was more frequent in patients with IEI ($n = 33$) than in the general population. Risk factors for significantly elevated anxiety include poor health and a lack of refreshing sleep (11).

Sower et al. identified significantly higher anxiety scores in 292 patients with IEI compared to the normative values. Besides enhanced anxiety and depression, patients with IEI exhibited a greater degree of perceived memory impairment or brain fog (36).

Previously, we revealed that 38% of patients with IEI had anxiety symptoms, which were more frequent than depression symptoms (3).

In this study, no correlations were detected between the activity of the disease and the anxiety levels. Pain was considered the only important clinical feature. Thus, clinical data alone are insufficient for determining the anxiety levels. Among sociodemographic variables, only age and income status were related to anxiety levels.

In our group, patients who had fewer infections and did not receive antibiotics in the previous 3 months, a sign of a more benign course of IEI, had higher levels of anxiety. Anxiety level was not related to disease duration, number of comorbidities, or number of hospitalizations. The only significant clinical variable was pain frequency. Patients with higher pain frequency had higher levels of anxiety. Smith et al. conducted an 11-week study to examine the influence of anxiety and depression on pain in women with arthritis. They revealed that both anxiety and depression predicted higher levels of pain in the same and the following weeks; however, the impact of anxiety was stronger than that of depression (37). Contrarily, Kosson et al. examined 1025 patients treated in pain clinics and revealed that the level of anxiety can be determined by pain intensity. A higher pain intensity was associated with higher anxiety levels (38). Although the causal relationship between pain and anxiety remains unclear, it appears to be bidirectional. Further longitudinal studies are required to determine the direction of this association. According to the findings described above, it is crucial to assess the anxiety status of patients experiencing pain.

Our study revealed that patients with poor sleep quality had higher anxiety scores than those with good sleep quality. Our results are consistent with those reported by Heath et al. who revealed that a lack of refreshing sleep was a risk factor for significantly elevated anxiety in patients with IEI (11).

4.3 Illness perception and anxiety

The current study revealed significant associations between anxiety and several psychological variables in both the correlation and path analyses. More intense anxiety was associated with higher levels of depression and irritability, indicating a more complex multidimensional picture of negative emotionality. Moreover, more negative emotional and cognitive representations of illness, including perceived severe consequences and symptoms, perceived personal uncontrollability of the disease and lower understanding as well as higher helplessness, lower acceptance of the disease and lower perceived benefits related to the disease, were significantly associated with heightened levels of anxiety. Despite the high perceived treatment effectiveness and low frequency of infections, patients had a very high average score (9.2) in the timeline dimension, with a median score of 10 points. These results indicate patients' awareness of the chronic course of their disease.

A perusal of the literature provides insights into the association between illness perception and anxiety in many chronic conditions (18). The results of the present study are comparable to previous

reports that revealed that a more negative perception of illness is associated with higher anxiety (39). Similarly, an association of helplessness with anxiety and depression was reported in patients with systemic lupus erythematosus (40). In a study conducted among patients with type 1 diabetes, those who perceived disease benefits had more positive illness perception and lower levels of depression, anxiety, and irritability (41).

Furthermore, the impact of illness perception on emotional states, including depression, anxiety, and mental well-being, was reported in patients with heart failure (42, 43), fibromyalgia (44), and unruptured intracranial aneurysm (45).

4.4 Therapies targeting illness perception and anxiety

The results of the present study indicate that targeted interventions focusing on maladaptive illness perception are potentially important. Cognitive behavioral therapy resulted in a more positive illness perception and less anxiety in patients with unruptured intracranial aneurysms (45). The strong association between the cognitive model of illness and its emotional dimensions observed in our study justifies the suggestion that psychological therapies should address both cognitive illness representation and regulation of emotions (43, 44). Hence, interventions focused on illness perception should be considered as a part of a holistic medical approach that leads to improved health outcomes (18, 36).

4.5 Limitations

Despite careful planning, this study had some limitations. Anxiety symptoms were assessed using the HADS and were not verified according to the DSM-5 classification. Psychiatric examination is the best method to evaluate mental disorders. However, conducting a psychiatric examination for every patient would be difficult. Therefore, primary screening with the usage of standardized questionnaires seems justified in search for patients at higher risk of a mental disorder.

Furthermore, the patients were asked to provide their chronic disease information; however, we did not investigate mental disorders other than those mentioned by the patients. Patients provided data concerning general health and medication administration, which were not further verified. Nearly one-third of the patients did not name the administered medicines; therefore, this variable was excluded from the analysis. Unlike a longitudinal study, this observational study did not support the observation of progression; however, the conducted path analysis led to preliminary conclusions about a causal relationship. Prospective, further interventional studies can shed more light on this topic.

4.6 Concluding remarks

Our study revealed that anxiety is common in patients with IEI. Anxiety was not related to a more severe course of IEI or the

number of comorbidities, whereas pain and poor sleep quality were important clinical factors associated with high anxiety levels. Therefore, proper assessment and subsequent treatment of pain and sleep disorders may be beneficial.

We cannot infer the level of anxiety based on clinical data, as subjective illness perception has proven to be the most crucial factor. Our study revealed that anxiety is related to negative illness perception and, therefore, psychological therapy can be beneficial to patients with IEI. Future studies with a larger group of patients could further reveal the relationship between negative emotionality, illness representation, and clinical features of immunodeficiencies.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Independent Bioethics Commission for Research of the Medical University of Gdańsk (Number: 422/2017). The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

KG: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Resources, Writing – original draft, Writing – review & editing. MZ: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation,

Methodology, Project administration, Resources, Writing – original draft, Writing – review & editing. KNS: Conceptualization, Supervision, Writing – original draft. MT: Methodology, Writing – review & editing. EWS: Data curation, Writing – review & editing. AM: Data curation, Writing – review & editing. KN-B: Data curation, Writing – review & editing. ZZ: Supervision, Writing – review & editing.

Funding

The author(s) declare that no financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article.

Acknowledgments

We thank the patients for their time and support during the study.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

- Pieniawska-Śmiech K, Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Jutel M. Diagnostic challenges in patients with inborn errors of immunity with different manifestations of immune dysregulation. *J Clin Med.* (2022) 11. doi: 10.3390/jcm11144220
- Zhang SY, Jouanguy E, Zhang Q, Abel L, Puel A, Casanova JL. Human inborn errors of immunity to infection affecting cells other than leukocytes: from the immune system to the whole organism. *Curr Opin Immunol.* (2019) 59:88–100. doi: 10.1016/j.coi.2019.03.008
- Grochowalska K, Ziętkiewicz M, Więsik-Szewczyk E, Matyja-Bednarczyk A, Napiórkowska-Baran K, Nowicka-Sauer K, et al. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study. *Front Immunol.* (2023) 13:1028890. doi: 10.3389/fimmu.2022.1028890
- Rivera SC, Kyte DG, Aiyegbusi OL, Slade AL, McMullan C, Calvert MJ. The impact of patient-reported outcome (PRO) data from clinical trials: A systematic review and critical analysis. *Health Qual Life Outcomes.* (2019) 17:1–19. doi: 10.1186/s12955-019-1220-z
- Cruz Rivera S, McMullan C, Jones L, Kyte D, Slade A, Calvert M. The impact of patient-reported outcome data from clinical trials: perspectives from international stakeholders. *J Patient-Rep Outcomes.* (2020) 4(1):51. doi: 10.1186/s41687-020-00219-4
- Nelson EC, Eftimovska E, Lind C, Hager A, Wasson JH, Lindblad S. Patient reported outcome measures in practice. *BMJ.* (2015) 350:1–3. doi: 10.1136/bmj.g7818
- Saviola F, Pappaianni E, Monti A, Grecucci A, Jovicich J, De Pisapia N. Trait and state anxiety are mapped differently in the human brain. *Sci Rep.* (2020) 10:1–11. doi: 10.1038/s41598-020-68008-z
- Steimer T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci.* (2002) 4:231–49. doi: 10.31887/DCNS.2002.4.3/tsteimer
- Clarke DM, Currie KC. Depression, anxiety and their relationship with chronic diseases: A review of the epidemiology, risk and treatment evidence. *Med J Aust.* (2009) 190:S54–S60. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02471.x
- Anyfantí P, Gavriilaki E, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Triantafyllou A, Chatzimichailidou S, et al. Depression, anxiety, and quality of life in a large cohort of patients with rheumatic diseases: common, yet undertreated. *Clin Rheumatol.* (2016) 35:733–9. doi: 10.1007/s10067-014-2677-0
- Heath J, Lehman E, Saunders EFH, Craig T. Anxiety and depression in adults with primary immunodeficiency: How much do these patients experience and how much do they attribute to their primary immunodeficiency? *Allergy Asthma Proc.* (2016) 37:409–15. doi: 10.2500/aap.2016.37.3977
- Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med.* (2016) 39:935–46. doi: 10.1007/s10865-016-9782-2
- Nowicka-Sauer K, Banaszkiwicz D, Staskiewicz I, Kopczynski P, Hajduk A, Czuszynska Z, et al. Illness perception in Polish patients with chronic diseases:

- Psychometric properties of the Brief Illness Perception Questionnaire. *J Health Psychol.* (2016) 21:1739–49. doi: 10.1177/1359105314565826
14. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The brief illness perception questionnaire. *J Psychosom Res.* (2006) 60:631–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2005.10.020
 15. Basu S, Poole J. The brief illness perception questionnaire. *Occup Med (Chic Ill).* (2016) 66:419–20. doi: 10.1093/occmed/kqv203
 16. Luca M, Eccles F, Perez Algorta G, Patti F. Illness perceptions and outcome in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord.* (2022) 67:104180. doi: 10.1016/j.msard.2022.104180
 17. Chilcot J. The importance of illness perception in end-stage renal disease: Associations with psychosocial and clinical outcomes. *Semin Dial.* (2012) 25:59–64. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00987.x
 18. Breland JY, Wong JJ, McAndrew LM. Are Common Sense Model constructs and self-efficacy simultaneously correlated with self-management behaviors and health outcomes: A systematic review. *Heal Psychol Open.* (2020) 7(1):1–13. doi: 10.1177/2055102919898846
 19. Majkovic M. Praktyczna ocena efektywności opieki paliatywnej – wybrane techniki badawcze. In: de Walden-Galuszko K, Majkovic M, editors. *Ocena jakości opieki paliatywnej w teorii i praktyce.* Medical University of Gdańsk, Gdańsk (2000). p. 21–42.
 20. Manusama OR, van Beveren NJM, van Hagen PM, Drexhage HA, Dalm VASH. Psychological symptoms in primary immunodeficiencies: a common comorbidity? *J Clin Immunol.* (2022) 42:695–8. doi: 10.1007/s10875-022-01207-7
 21. Leggett A, Assari S, Burgard S, Zivin K. The effect of sleep disturbance on the association between chronic medical conditions and depressive symptoms over time. *Longit Life Course Stud.* (2017) 8:138–51. doi: 10.14301/lcs.v8i2.433
 22. Alvaro PK, Roberts RM, Harris JK. A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety, and depression. *Sleep.* (2013) 36:1059–68. doi: 10.5665/sleep.2810
 23. Seidel MG, Kindel G, Gathmann B, Quinti I, Buckland M, van Montfrans J, et al. The European society for immunodeficiencies (ESID) registry working definitions for the clinical diagnosis of inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2019) 7:1763–70. doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.004
 24. Stern AF. The hospital anxiety and depression scale. *Occup Med.* (2014) 64:393–4. doi: 10.1093/occmed/kqu024
 25. Evers AW, Kraaimaat FW, van Lankveld W, Jongen PJ, Jacobs JW, Bijlsma JW. Beyond unfavorable thinking: the illness cognition questionnaire for chronic diseases. *J Consult Clin Psychol.* (2001) 69:1026–36. doi: 10.1037/0022-006X.69.6.1026
 26. Lauwerier E, Crombez G, Van Damme S, Goubert L, Vogelaers D, Evers AWM. The construct validity of the Illness Cognition Questionnaire: The robustness of the three-factor structure across patients with chronic pain and chronic fatigue. *Int J Behav Med.* (2010) 17:90–6. doi: 10.1007/s12529-009-9059-z
 27. Sint Nicolaas SM, Schepers SA, van den Bergh EMM, Evers AWM, Hoogerbrugge PM, Grootenhuis MA, et al. Illness cognitions and family adjustment: psychometric properties of the Illness Cognition Questionnaire for parents of a child with cancer. *Support Care Cancer.* (2016) 24:529–37. doi: 10.1007/s00520-015-2795-5
 28. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* (1989) 28:193–213. doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
 29. Manzar MD, BaHammam AS, Hameed UA, Spence DW, Pandi-Perumal SR, Moscovitch A, et al. Dimensionality of the Pittsburgh Sleep Quality Index: A systematic review. *Health Qual Life Outcomes.* (2018) 16:9–11. doi: 10.1186/s12955-018-0915-x
 30. Hajduk A. Subiektywna jakość snu u chorych na toczeń rumieniowaty układowy. In: *Praca doktorska.* Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk (2015).
 31. van Leeuwen NM, Boonstra M, Huizinga TWJ, Kaptein AA, de Vries-Bouwstra JK. Illness perceptions, risk perceptions and worries in patients with early systemic sclerosis: A focus group study. *Musculoskeletal Care.* (2020) 18:177–86. doi: 10.1002/msc.1453
 32. Gerontoukou E-I, Michaelidou S, Rekleiti M, Saridi M, Souliotis K. Investigation of anxiety and depression in patients with chronic diseases. *Heal Psychol Res.* (2015) 3. doi: 10.4081/hpr.2015.2123
 33. Matcham F, Norton S, Scott DL, Steer S, Hotopf M. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: Secondary analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatol (United Kingdom).* (2015) 55:268–78. doi: 10.1093/rheumatology/kev306
 34. Pedersen JK, Wang L, Risbo N, Pedersen AB, Andersen K, Ellingsen T. Mortality in patients with incident rheumatoid arthritis and depression: A Danish cohort study of 11,071 patients and 55,355 comparators. *Rheumatol (Oxford).* (2023) kead259. doi: 10.1093/rheumatology/kead259
 35. Yohannes AM, Willgoss TG, Baldwin RC, Connolly MJ. Depression and anxiety in chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, relevance, clinical implications and management principles. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2010) 25:1209–21. doi: 10.1002/gps.2463
 36. Sowers KL, Gayda-Chelder CA, Galantino ML. Self-reported cognitive impairment in individuals with Primary Immunodeficiency Disease. *Brain Behav Immun - Heal.* (2020) 9:100170. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100170
 37. Smith BW, Zautra AJ. The effects of anxiety and depression on weekly pain in women with arthritis. *Pain.* (2008) 138:354–61. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.008
 38. Kosson D, Malec-Milewska M, Gałązkowski R, Rzońca P. Analysis of anxiety, depression and aggression in patients attending pain clinics. *Int J Environ Res Public Health.* (2018) 15:1–10. doi: 10.3390/ijerph15122898
 39. Sawyer AT, Harris SL, Koenig HG. Illness perception and high readmission health outcomes. *Health Psychology Open.* (2019) 6(1):1–11. doi: 10.1177/2055102919844504
 40. Nowicka-Sauer K, Hajduk A, Kujawska-Danecka H, Banaszkiwicz D, Czuszyńska Z, Smoleńska Ż, et al. Learned helplessness and its associations with illness perception, depression and anxiety among patients with systemic lupus erythematosus. *Fam Med Prim Care Rev.* (2017) 19:243–6. doi: 10.5114/fmpcr.2017.69285
 41. Rymon Lipińska W, Nowicka-Sauer K. Illness perception and perceived benefits of illness among persons with type 1 diabetes. *Heal Psychol Rep.* (2023) 11(3):201–12. doi: 10.5114/hpr/153999
 42. Lerdal A, Hofoss D, Gay CL, Fagermoen MS. Perception of illness among patients with heart failure is related to their general health independently of their mood and functional capacity. *J Patient-Reported Outcomes.* (2019) 3:1–7. doi: 10.1186/s41687-019-0142-1
 43. Morgan K, Villiers-Tuthill A, Barker M, McGee H. The contribution of illness perception to psychological distress in heart failure patients. *BMC Psychol.* (2014) 2:1–9. doi: 10.1186/s40359-014-0050-3
 44. de Heer EW, Vriezেকolk JE, van der Feltz-Cornelis CM. Poor illness perceptions are a risk factor for depressive and anxious symptomatology in fibromyalgia syndrome: A longitudinal cohort study. *Front Psychiatry.* (2017) 8:217. doi: 10.3389/fpsy.2017.00217
 45. Lemos M, Román-Calderón JP, Restrepo J, Gómez-Hoyos JF, Jimenez CM. Cognitive behavioral therapy reduces illness perceptions and anxiety symptoms in patients with unruptured intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci.* (2020) 80:56–62. doi: 10.1016/j.jocn.2020.07.071

XI. OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW

1. Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study

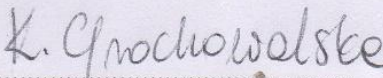
Gdańsk, dnia 15.03.2024

lek. Kinga Grochowalska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, przygotowanie metodologii, uzyskanie zgody komisji bioetycznej oraz zgód potrzebnych do przeprowadzenia badania, pozyskiwanie danych, analiza pozyskanych danych, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
|
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

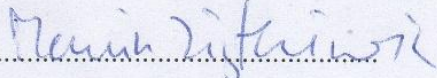
dr n. med. Marcin Ziętkiewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, analiza pozyskanych danych, nadzór merytoryczny, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Warszawa, dnia 15.03.2024

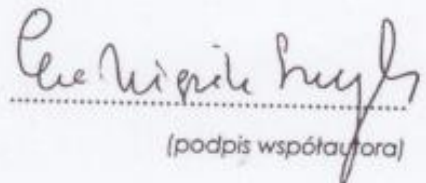
dr hab. n. med. Ewa Więsik-Szewczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Kingę Grochowalską jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Kingi Grochowalskiej przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Kraków, dnia 15.03.2024


dr n. med. Aleksandra Matyja-Bednarczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Bydgoszcz, dnia 15.03.2024

dr n. med. Katarzyna Napiórkowska-Baran

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

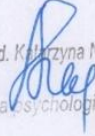
dr hab. n. med. Katarzyna Nowicka-Sauer
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, analiza pozyskanych danych, nadzór merytoryczny, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr hab. n. med. Katarzyna Nowicka-Sauer

specjalista psychologii klinicznej

.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

dr n. med. Adam Hajduk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór merytoryczny.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr n. med. Adam Hajduk
specjalista chorób wewnętrznych
geriatra
3567419

.....
(podpis współautora)

Warszawa, dnia 15.03.2024

dr n. med. Dariusz Słodacki
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

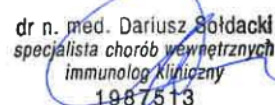
Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)



dr n. med. Dariusz Słodacki
specjalista chorób wewnętrznych
immunolog kliniczny
1987513

Gdańsk, dnia 15.03.2024


prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Subjective sleep quality and fatigue assessment in Polish adult patients with primary immunodeficiencies: A pilot study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór merytoryczny.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

2. Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: A cross-sectional study

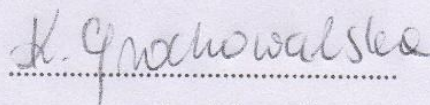
Gdańsk, dnia 15.03.2024

lek. Kinga Grochowalska
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, przygotowanie metodologii, uzyskanie zgody komisji bioetycznej oraz zgód potrzebnych do przeprowadzenia badania, pozyskiwanie danych, analiza pozyskanych danych, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje mój indywidualny wkład przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

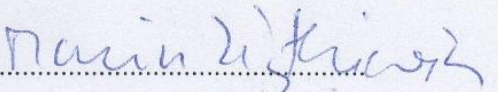
dr n. med. Marcin Ziętkiewicz
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, analiza pozyskanych danych, nadzór merytoryczny, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

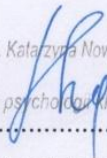
dr hab. n. med. Katarzyna Nowicka-Sauer
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: stworzenie i zaplanowanie projektu, analiza pozyskanych danych, nadzór merytoryczny, opracowanie ostatecznej wersji manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.

dr hab. n. med.  Katarzyna Nowicka-Sauer

specjalista psychologii klinicznej

.....
(podpis współautora)

Wrocław, dnia 15.03.2024

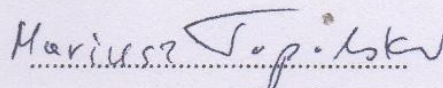
dr hab. inż. Mariusz Topolski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: analiza i opracowanie pozyskanych danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


(podpis współautora)

Warszawa, dnia 15.03.2024

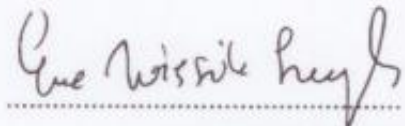
Dr hab. n. med. Ewa Węslk-Szewczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 15.03.2024

dr n. med. Aleksandra Matyja-Bednarczyk
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

dr n. med. Katarzyna Napiórkowska-Baran

(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: pozyskiwanie danych oraz nadzór merytoryczny przy opracowaniu manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



(podpis współautora)

Gdańsk, dnia 15.03.2024

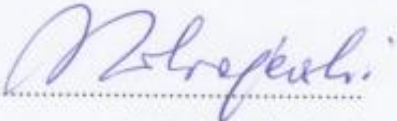
prof. dr hab. med. Zbigniew Zdrojewski
(tytuł zawodowy, imię i nazwisko)

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **Anxiety in Polish adult patients with inborn errors of immunity: a cross-sectional study** oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to: nadzór merytoryczny.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez **lek. Kingę Grochowalską** jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład **lek. Kingi Grochowalskiej** przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)