



WARSAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY  
MEDICAL UNIVERSITY OF WARSAW

Katedra i Zakład Fizjologii Doświadczalnej i Klinicznej

## RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Łukasza Sokołowskiego

**„Analiza wybranych parametrów biochemicznych i czynnościowych w ocenie skuteczności terapii stopniowanym wysiłkiem fizycznym u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia”**

Podstawę formalną wykonania recenzji stanowi uchwała Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 19.05.2021 r. oraz pismo Przewodniczącej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne z dnia 01.06.2021 r.

Przedmiot pracy doktorskiej lek. Łukasza Sokołowskiego stanowi terapia nefarmakologiczna w zespole przewlekłego zmęczenia. Autor wybrał jednostkę chorobową, która w praktyce klinicznej często jest niedoceniana i uważana za tzw. „chorobę czynnościową”, o czym sam Doktorant wspominał we wstępie. Dobór niestandardowego, ale ważnego problemu medycznego jest niewątpliwie atutem przedłożonej mi do oceny monografii.

Praca doktorska ma typowy dla monografii układ, tzn. zawiera wstęp, cele pracy, materiał i metody, wyniki, dyskusję, wnioski, podsumowanie i ograniczenia pracy, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwo, spis tabel i rycin, wykaz skrótów oraz zgodę Komisji Bioetycznej. Dodatkowo na końcu opracowania znajduje się Aneks zawierający Skalę Zmęczenia Chalder, (CFQ), która posłużyła Autorowi do stworzenia jednego z punktów końcowych niniejszej pracy.

We „Wstępie” pracy Doktorant definiuje jednostkę chorobową nazwaną „zespołem przewlekłego zmęczenia” (wprowadzony został akronim ME/CSF), następnie prezentuje kryteria diagnostyczne, za pomocą których poprzez szczegółowy opis epidemiologii i etiologii podkreślić wagę tej jednostki chorobowej. W opisie etiologii Doktorant w sposób

wyczerpujący przedstawił różne koncepcje dotyczące przyczyn powstania choroby, w tym rolę układu immunologicznego, ośrodkowego układu nerwowego, układu mięśniowego (zaburzenia pracy mitochondriów, rola mitofuzyn w tym procesie) oraz samych receptorów  $\beta_2$  adrenergicznych. Następnie w sposób szczegółowy opisał schemat diagnostyczny ME/CSF oraz badania dodatkowe, zastosowane w diagnostyce takie jak próba ergospirometryczna czy ocena czynności autonomicznej (HRV, BPV, LF/HF w HUT). Na zakończenie „Wstępu” Doktorant zaprezentował metody leczenia ME/CSF – zarówno farmakologicznego, jak i nefarmakologicznego, podkreślając potencjalną pozytywną rolę terapii GET (stopniowanym wysiłkiem fizycznym).

W kolejnej części Doktorant przedstawił cele pracy - analizę wpływu terapii GET na objawy nasilenia zmęczenia (skala CFQ i FIS) u pacjentów z ME/CFS oraz na wybrane parametry oddechowo-kръżeniowe, czynności układu autonomicznego oraz aktywność mitochondriów (stężenia mitofuzyny-1 oraz mitofuzyny-2 w osoczu).

W rozdziale „Materiał i Metody” Autor w sposób szczegółowy i wyczerpujący zaprezentował metodykę zastosowaną w pracy doktorskiej – schemat badania (na Rycinie 6 – liczba pacjentów włączonych do badania i wyłączonych z badania), kryteria włączenia i wyłączenia, charakterystykę interwencji terapeutycznej oraz zastosowane metody oceny punktów końcowych (ocena zmęczenia według skali CFQ i FIS, podstawowe parametry oddechowo-kръżeniowe, czynności układu autonomicznego oraz aktywności mitochondriów).

Doktorant zaprezentował wyniki analiz (w rozdziale „Wyniki”), rozpoczynając od charakterystyki pacjentów po analizy różnic dla poszczególnych punktów końcowych, porównując wartości przed rozpoczęciem terapii oraz po jej zakończeniu (w formie tabelarycznej oraz na wykresach). W zaprezentowanych analizach uwagę zwraca wyższe BMI mężczyzn w porównaniu do kobiet, co może mieć wpływ na otrzymane parametry hemodynamiczne.

U pacjentów poddanych terapii GET stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów zmęczenia (CFQ, FIS), któremu towarzyszyła redukcja spoczynkowego ciśnienia tętniczego. Rozumiem, że nie był to pomiar dobowy? Terapia GET nie wpłynęła istotnie na parametry spiroergometryczne, jak i aktywność układu autonomicznego. Zaobserwowano natomiast wzrost stężenia mitofuzyny 1 i 2 w osoczu, co może świadczyć o wzroście aktywności mitochondriów pod wpływem stopniowanego wysiłku fizycznego.



W rozdziale „Dyskusja” Autor w sposób krytyczny odniósł się do prac naukowych podejmujących analogiczny temat, porównując te wyniki z własnymi oraz wyciągając wnioski ogólne. Właściwą część monografii wieńczy podsumowanie oraz krótki fragment dotyczący ograniczeń pracy.

Mocnymi stronami przygotowanej przez Doktoranta monografii są: rozbudowany Wstęp w sposób wszechstronny prezentujący problematykę zespołu przewlekłego zmęczenia, szczegółowy opis metodologiczny, zastosowanie wartościowych poznawczo metod analizy autonomicznego układu nerwowego (widma częstotliwościowe określające aktywność układu współczulnego lub przywspółczulnego oraz odpowiednie współczynniki porównujące stosunek aktywności obu składowych AUN) oraz bogata bibliografia (z uwagi na specyfikę tematyki pracy fakt, iż część cytowanych prac pochodzi z lat 90. i dwutysięcznych nie jest tu mankamentem). Wartościowym pomysłem było również oznaczenie stężeń mitofuzyn (na str. 109 Autor zaznacza, że badanie stanowi pierwszą tego typu analizę biochemiczną). Należy również podkreślić, że Doktorant w sposób prawidłowy dobrał testy do analizy biostatystycznej.

Przedstawiona mi do recenzji praca ma kilka istotnych mankamentów.. Po pierwsze brak grupy kontrolnej – przeanalizowano tylko pacjentów z rozpoznaniem ME/CFS przed rozpoczęciem terapii i po jej zakończeniu, bez odniesienia do otrzymanych parametrów zdrowych osób lub pacjentów, których nie poddawano terapii czy poddawano terapii w innej formie (np. leczeniu adaptacyjnym lub poznawczo-behawioralnym, opisanych we Wstępie pracy doktorskiej). W związku z powyższym niemożliwa jest odpowiedź na pytanie czy zaobserwowane zmiany nie wynikają z wpływu samego wysiłku fizycznego na organizm, niezależnie od obecności zespołu przewlekłego zmęczenia. Autor co prawda wspomina o powyższym problemie w rozdziale „Podsumowanie i ograniczenia”, nie nadaje jednak tej kwestii odpowiedniej rangi. Prosiłabym o odniesienie się do tej kwestii w trakcie obrony.

Kolejnym zastrzeżeniem jest relatywnie niewielka populacja analizowanych pacjentów oraz duża ich różnorodność, co sprawia, że trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski. Niemniej należy podkreślić, że z uwagi na specyfikę badania klinicznego przeprowadzonego przez Doktoranta mogły wystąpić trudności w doborze jednorodnej grupy pacjentów.

W sposób niejasny została objaśniona rola receptorów  $\beta_2$ . Z opisu nie wynika, iż objawy zmęczenia mięśni szkieletowych wynikają z nadmiaru lokalnych autakoidów tkankowych o funkcji m.in. wazodylatacyjnej, które nie zostały usunięte z krwiobiegu wskutek zbyt

małego przepływu (konsekwencja zmniejszonej aktywacji receptorów  $\beta_2$ ). Doprecyzowania wymagają dane zawarte w Tabeli 6. Podając czynniki etiologiczne należy używać ogólnie przyjętej terminologii i unikać wyrażen „gorączka Denga” czy „mononukleozę zakaźną”. Zgodnie z obowiązującą nomenklaturą mówimy o wirusie Denga czy wirusie EBV. Na stronie 29 pojawia się zdanie, że mitochondria występują we wszystkich komórkach ciała za wyjątkiem komórek krwi – należy doprecyzować w tym miejscu, że chodzi o erytrocyty. Na poziomie tekstowym Autor powinien unikać kalek językowych np. „układ żołądkowo-jelitowy” to w języku polskim „układ pokarmowy”.

Jako recenzent chciałabym jednak mocno podkreślić, że przedstawione przeze mnie uwagi do pracy nie umniejszają jej walorów merytorycznych – praca jest ciekawa, prezentuje ważny (choć niedoceniany) problem kliniczny oraz wykorzystuje nowatorską metodologię z perspektywą na przyszłość. Szczególnie interesujące wydaje się pogłębienie tematyki dotyczącej roli mitofuzyn w diagnostyce zaburzeń mięśni szkieletowych.

Stwierdzam, że przedstawiona rozprawa doktorska pod tytułem „*Analiza wybranych parametrów biochemicznych i czynnościowych w ocenie skuteczności terapii stopniowanym wysiłkiem fizycznym u chorych z zespołem przewlekłego zmęczenia*” w pełni odpowiada warunkom określonym w ustawie z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych (...) (Dz. U. 2003 nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami) i rozporządzeniu Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 26 września 2016 r. w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzania czynności w przewodzie doktorskim (...) (Dz. U. 2016 poz. 1586).

Wobec powyższego składam do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie lek. Łukasza Sokołowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 9 września 2021 r.

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska

  
Katedra i Zakład Genetyki i Osnowy Biologii i Klinicznej  
Laboratorium Centrum Badań Przeklinicznych Genetyki

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Cudnoch-Jędrzejewska