

Prof. dr hab. med. Krzysztof Klukowski
01-493 Warszawa, ul. Wrocławska 7a m.11

Warszawa, 05 stycznia 2024 r.

Recenzja

rozprawy doktorskiej mgr Moniki Chruściak pt. "Ocena sprawności funkcjonalnej stopy u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych metotreksatem i lekami II-go rzutu jak leki biologiczne lub celowane syntetyczne leki modyfikujące przebieg choroby, w porównaniu do grupy kontrolnej osób zdrowych".

W świetle danych literaturowych nie ma jednolitej metody uznawanej i akceptowanej przez różne ośrodki medyczne odnośnie oceny funkcji stopy reumatoidalnej. Różnorodność zmian patologicznych w przebiegu RZS oraz złożona funkcja stopy w trakcie lokomocji są podstawą szeregu badań klinicznych z zakresu reumatologii oraz rehabilitacji medycznej. Ich zadaniem jest zapobieganie deformacjom, zahamowanie tempa rozwoju RZS, stosowanie i modyfikowanie nowoczesnego leczenia farmakologicznego oraz wdrażanie skutecznej rehabilitacji. Mając na uwadze negatywne zmiany w przebiegu RZS i niekorzystny wpływ stopy reumatoidalnej na codzienne funkcjonowanie pacjentów, praca doktorska mgr Moniki Chruściak jest ważna nie tylko poznawczo ale również pod względem wdrożeń praktycznych. Promotorem rozprawy jest prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wisłowska, kierownik Kliniki i Polikliniki Reumatologii Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 152 strony wydruku komputerowego (w tym: streszczenia w j. polskim i w j. angielskim; spis tabel i rycin; wykaz skrótów oraz aneks). Praca zawiera 39 tabel, 10 rycin oraz 205 pozycji starannie dobranego i aktualnego piśmiennictwa. Tekst główny (bez streszczeń) został podzielony na siedem numerowanych rozdziałów, typowych dla prac promocyjnych.

W części wprowadzającej rozprawy (Wstęp; rozdz. nr 1) mgr Monika Chruściak w oparciu o bogatą literaturę przedmiotu badań, w sposób klarowny przedstawia w jedenastu zwięzłych podrozdziałach podjęte zagadnienia badawcze. Obejmują one: 1.1. Reumatoidalne zapalenie stawów; 1.2. Epidemiologia; 1.3. Etiopatogeneza; 1.4. Obraz kliniczny; 1.5. Kryteria klasyfikacyjne rozpoznania RZS; 1.6. Badania obrazowe; 1.7. Ocena aktywności choroby; 1.8. Stopa – anatomia stopy – wybrane zagadnienia; 1.9. Biomechanika i analiza chodu; 1.10. Stopa reumatoidalna – charakterystyka; 1.11. Kompleksowe leczenie stopy reumatoidalnej. Zdaniem recenzenta w podrozdziale 1.9. Biomechanika i analiza chodu - zabrakło informacji o teście chodu na 25 stóp (T2FW), który był zastosowany w rozprawie. Również Doktorantka nie

przedstawiła choćby skrótowo wybranych aspektów jakości życia chorych na RZS, które uwzględniała w badaniach własnych.

Mgr Monika Chruściak sformułowała poprawnie cel pracy, który dotyczył porównania sprawności funkcjonalnej stopy reumatoidalnej u chorych leczonych za pomocą metotreksatu i lekami II-go rzutu jak leki biologiczne (MTX+BIO) lub celowane leki syntetyczne modyfikujące przebieg choroby w porównaniu do osób zdrowych, stanowiących grupę kontrolną. Cel główny został rozwinięty o cztery cele szczegółowe, które stanowiły problemy badawcze, rozwiązywane w toku badań własnych. Mam następującą uwagę do pierwszego celu szczegółowego cyt. „1. Porównanie siły, wytrzymałości oraz sprawności funkcjonalnej u chorych po zastosowaniu metotreksatu i leków II-go rzutu tj. leków biologicznych, celowanych syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby oraz grupy kontrolnej”. Doktorantka nie uszczegółowiła tematu badań, że chodzi o pomiary siły mięśni poruszających stopę (zgięcie, wyprost, pronacja, supinacja). Przy czym nie określono rodzaju badań wytrzymałości (jakiej? lokalnych mięśni stopy? wytrzymałości ogólnej?) pacjentów i grupy kontrolnej, stąd można ją pominąć w celu szczegółowym pracy.

Materiał i metody. : Analiza obejmuje 50 chorych (39 kobiet i 11 mężczyzn) z RZS rozpoznanym na podstawie kryteriów klasyfikacyjnych (kryteria klasyfikacyjne ACR/EULAR 2010) przyjętych kolejno do Poradni Reumatologicznej CSK MSWiA w Warszawie w latach 2020-2021, u których wykluczono urazy i operacje stóp oraz cukrzycę. Wykonano badanie stóp, oznaczono BMI, zanalizowano dane jak morfologia, OB., CRP, kreatynina, eGFR, bilirubina, transaminazy, wykonano RTG stóp i oceniono okres choroby RZS wg Larsena-Dale'a oraz oceniono stopy w skali Manchester. Zbadano ruchomość stawów stóp, siłę mięśniową i dokonano szczegółowej analizy kwestionariuszy FAOS (Foot and Ankle Score – Polish version) i HAQ (Kwestionariusz Oceny Stanu Zdrowia – *Health Assessment Questionnaire*). Grupę kontrolną stanowiło 50 zdrowych ochotników bez dysfunkcji w obrębie stóp, podobnych do grupy badanych w zakresie wieku, płci i BMI. W metodyce badań nie podano jednak bardziej szczegółowych zasad doboru osób do grupy kontrolnej oraz zasad włączenia i wyłączenia z badań. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Etyki i Nadzoru nad Badaniami na Ludziach i Zwierzętach Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Warszawie w dniu 21.10.2020 (numer 169/2020). W analizie statystycznej wyników badań w zależności od rozkładu zmiennych ciągłych przeprowadzono weryfikację testem Shapiro-Wilka. Istotność różnic pomiędzy wartościami średnimi badano testem t-Studenta, a różnice pomiędzy rozkładami skośnymi porównywano testem Manna-Whitney'a. Współczynnikiem korelacji rang Spearmana estymowano współzależności pomiędzy zmiennymi ciągłymi. Zmienne jakościowe były raportowane jako

częstości absolutne i względne, a zgodność proporcji została zweryfikowana testem niezależności χ^2 z poprawką na ciągłość Yates'a lub dokładnym testem Fishera (zmienne binarne) lub testem Cochran-Mantel-Haenszela (zmienne nominalne i porządkowe). Zastosowano dwustronne testowanie. Wartość błędu I rodzaju $p < 0,005$ była określana jako istotna statystycznie. Wszystkie analizy były wykonane za pomocą pakietu statystycznego SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Zastosowane w pracy materiały i metody oraz statystyczna analiza wyników badań zostały opracowane i wykorzystane poprawnie, adekwatnie do założonego celu poznawczego pracy.

Wyniki badań przedstawiono w czytelny sposób w ośmiu podrozdziałach: 4.1. Częstość występowania deformacji stóp obserwowanych w grupie badanej oraz porównanie z grupą kontrolną bez deformacji; 4.2. Ocena stóp skalą Manchester; 4.3. Charakterystyka i okoliczności występowania bólu; 4.4. Pomiary zakresów ruchów w stawach stopy; 4.5. Ocena siły mięśniowej; 4.6. Ocena funkcji stóp na podstawie wykonanych testów; 4.7. Wpływ deformacji stóp na wyniki testów funkcjonalnych; 4.8. Ocena jakości życia. Doktorantka w sposób kompetentny interpretuje najważniejsze zmienne i z dużym znawstwem tematyki reumatoidalnego zapalenia stawów odnosi się do poszczególnych zagadnień badawczych. Odnośnie testu chodu na 25 stóp Doktorantka podaje (str.82) cyt. „Czas trwania testu chodu u prawie wszystkich pacjentów (48 osób, 96%) przekraczał dopuszczalną normę, a średni czas trwania był dwukrotnie większy od normy”. W pracy nie przedstawiono żadnych norm czasowych dla tego testu. W dostępnej literaturze podaje się trzy wartości czasowe: ≤ 6 s; $6 - 7,99$ s; ≥ 8 s.

W rozdziale „Dyskusja (Rozdz.5)”, w części wprowadzającej, mgr Monika Chruściak zwraca uwagę, że najczęstszą przyczyną niepełnosprawności u pacjentów z RZS jest stopa, a dysfunkcja w jej obrębie dotyczy około 90% badanych. Do najbardziej typowych zmian zlokalizowanymi w stawach stóp są paluch koślawy, paluch sztywny, palce młotkowate oraz nakładające się, a także płaskostopie. Doktorantka podkreśla, że cyt. „odpowiednie leczenie i kompleksowy program usprawniania pacjentów musi zostać wprowadzony w jak najszybciej możliwym czasie i modyfikowany w przypadkach zauważalnych nowych rzutów choroby”. Zwraca także uwagę, że objawem dominującym u pacjentów z zajęciem stóp w RZS jest ból, który towarzyszy im w codziennym funkcjonowaniu, a dla funkcji stopy znaczące jest zachowanie zarówno ruchomości jak i stabilności. Doktorantka słusznie zaznacza, że stopa reumatoidalna stanowi poważny problem pod względem zmniejszenia siły mięśniowej, postępujących deformacji, ograniczenia możliwości lokomocyjnych oraz trudności z zaakceptowaniem stanu zdrowia odnośnie zaistniałej sytuacji. Widoczne jest

to w aspekcie funkcjonalnym, jak i psychicznym pacjenta. Leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh) podawane pojedynczo lub w połączeniu z innymi lekami stanowią istotę leczenia pacjentów z RZS. Nowe strategie leczenia w postaci leków biologicznych rekomendują zastosowanie terapii wcześniej i intensywniej niż do tej pory. Zapobiega to uszkodzeniom stawowym i ograniczeniom funkcjonalnym. LMPCh stosowano u wszystkich badanych (100%). W przypadku badanej grupy trudności w chodzeniu i jednocześnie odczuwany ból występował często lub zawsze u 36 % chorych, zaś najczęściej towarzyszył im w trakcie wchodzenia lub schodzenia ze schodów (18%). Istotną składową oddziałującą na ocenę funkcji stóp jest wykonywanie podstawowych testów. W niniejszej pracy oceniano testy: stania na palcach, stania na piętach, przysiad i testu chodu (na dystansie – 25 stóp) liczonego w sekundach. W badaniach własnych wyszczególniono również rodzaj występujących deformacji stóp odnośnie wyniku testów funkcjonalnych, odnosząc je do danych literaturowych. Omówiono dokładnie ocenę postępów choroby za pomocą kwestionariusza HAQ, określając związki pomiędzy niepełnosprawnością, a aktywnością choroby, w zależności od czasu jej trwania. Przy czym podkreśla, iż początkową determinantą niepełnosprawności w chorobie RZS jest aktywność procesu zapalnego. Doktorantka opisuje szczegółowo determinanty oceny jakości życia przedstawione w kwestionariuszu FAOS, słusznie cytując wyniki badań innych autorów, z których wynika, że na ocenę jakości życia u pacjentów z RZS istotny wpływ ma wsparcie ze strony rodziny i przyjaciół. Na niską ocenę jakości wpływ mają ograniczenia wynikające z ograniczenia podstawowych aktywności życiowych. Odnosiło się to do skłonności do stanów depresyjnych, podwyższenia napięcia emocjonalnego, bólów stawów oraz trudności z pochylaniem się i chodzeniem. Mgr M. Chruściak w sposób kompetentny i wysoce profesjonalny odnosi się do badań innych autorów, a cytowane dane literaturowe są aktualne i właściwie przytaczane.

Wnioski. Doktorantka sformułowała poprawnie cztery wnioski, które są próbą odpowiedzi na sformułowane wcześniej szczegółowe cele badawcze. Odnośnie wniosku pierwszego, wymaga on uściślenia. Nie podano bowiem, że chodzi o siłę mięśni poruszających stopę, a wytrzymałość nie była oceniana, stąd pierwszy wniosek winien być preredagowany.

Uwagi recenzenta:

- 1. WSTĘP – błędy literowe: str.24 i 27 „zespół Sjörgena” – poprawnie Sjögrena; str.48 „chód hiperatenciczny” – poprawnie hipersteniczny;
- 3. MATERIAŁ i METODY - str.65 – „wspinanie się po gwiazdach” ? – chodzi o jaki rodzaj wspinania?

- 4. WYNIKI – str.77 Tabela 22. Ocena siły mięśniowej mierzona na skali Lovett'a podczas wyprostu kończyn dolnych – chyba chodzi o wyprost stopy (zgięcie grzbietowe). W aneksie nr 8 (str.151) Zakresy ruchu stopy i siły mięśniowej – jest poprawna terminologia: wyprost (stopy); str.88 - 4.8.1 Ocena jakości życia określona wskaźnikiem HAQ. Cyt. „Oceny wydolności czynnościowej dokonano za pomocą kwestionariusza HAQ”. Jak należy rozumieć określenie wydolność czynnościowa? Według danych literaturowych kwestionariusz HAQ służy do oceny długofalowych skutków oddziaływania przewlekłej choroby na życie pacjenta. Zatem jego ocena wykracza poza samą wydolność czynnościową;
- 5. DYSKUSJA – str.107 cyt.” Prawidłową siłę mięśniową podczas wyprostu kończyn dolnych obserwowano u 54% i 50% badanych”. Poprawnie chodzi o wyprost stopy;
- 8. ANEKS – Aneks 2 – grupa badana – kwestionariusz osobowy: str.135 cyt.” Określ nasilenie bólu: • Ostry • Podostry • Przewlekły” - nie podano uwarunkowań czasowych dla tego rodzaju bólów; Aneks 3 – grupa kontrolna – kwestionariusz osobowy. Zdaniem recenzenta zabrakło pytania „Czy występują problemy w obrębie stóp i jakiego są rodzaju?” Uzasadniam to pytaniem wynikami badań przedstawionymi w tab.34 (str.90) i tab.35 (str.92) - „wyniki kwestionariusza FAOS oceniającego domenę bólu”. Pytania: Jak silny ból kostki odczuwany był w trakcie ostatniego tygodnia podczas następujących czynności? Od 1 do 9 osób z grupy kontrolnej zgłaszało dolegliwości typu: trudności w obracaniu się na stopie, obrzęk w kostce, kliknięcia, blokowanie kostki, sztywność.

Przedstawione uwagi mają charakter redakcyjny i uzupełniający i nie mają wpływu na pozytywną ocenę merytoryczną niniejszej rozprawy.

Mając na uwadze całość zaplanowanych i wykonanych badań przez mgr Monikę Chruściak oraz poprawną analizę i interpretację wyników badań, stwierdzam, że rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz. 1668)” na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

Uwzględniając powyższe dokonania Doktorantki i przedstawione opinie, stawiam wniosek do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie mgr Moniki Chruściak do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Warszawa, 05 stycznia 2024 r.

prof. dr hab. med. Krzysztof Klukowski