



UCZELNIA MEDYCZNA
im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

REKTOR
prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Piotr Świtaj

Warszawa, 26 października 2025 r.

prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Piotr Świtaj

Uczelnia Medyczna im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (UM MSC)

Al. „Solidarności” 12, 03-411 Warszawa

Klinika Psychiatrii UM MSC, Mazowiecki Szpital Wojewódzki Drewnica Sp. z o.o.

Ul. Rychlińskiego 1, 05-091 Ząbki

piotr.switaj@uczelniamedyczna.com.pl

**Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Adama Gędką pt. „Markery zapalne w depresji –
związek z leczeniem i stanem klinicznym”**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Paweł Mierzejewski

Depresja to poważny problem kliniczny, ale również jedno z kluczowych wyzwań z perspektywy zdrowia publicznego, gdyż należy do najczęstszych przyczyn niepełnosprawności na świecie. Koszty indywidualne i społeczne depresji są więc ogromne. Mimo postępów w leczeniu tej heterogennej grupy zaburzeń, u znacznej części pacjentów wciąż nie udaje się uzyskać zadowalającej poprawy klinicznej, a wielu z nich ginie śmiercią samobójczą.

Opracowanie skutecznych metod interwencji wymaga dogłębnego poznania mechanizmów etiopatogenetycznych depresji i czynników modyfikujących jej przebieg. W ostatnich latach zebrano mocne dowody na udział procesów zapalnych w patogenezie zaburzeń depresyjnych. Chociaż jednak teoria zapalna depresji jest przedmiotem licznych badań i stale rosnącego zainteresowania naukowców, złożone zależności między stanem zapalnym a depresją wciąż nie są dobrze poznane, a ich implikacje terapeutyczne i wpływ na decyzje kliniczne pozostają ograniczone. Dlatego też podjęte w recenzowanej rozprawie doktorskiej zagadnienie związku wybranych markerów zapalnych w depresji ze stanem psychicznym i stosowanym leczeniem farmakologicznym, z uwzględnieniem zidentyfikowanych luk w literaturze przedmiotu, uważam za ważne poznawczo i istotne z praktycznego, klinicznego punktu widzenia.

Rozprawa wraz z załącznikami (zawierającymi zgodę komisji bioetycznej na przeprowadzenie badania, formularz świadomej zgody na udział w badaniu i formularz informacyjny dla osoby biorącej udział w badaniu) liczy 154 strony. Na początku pracy, po spisie treści, zamieszczone są wykazy używanych skrótów i tabel. W części teoretycznej dysertacji Doktorant omawia różne aspekty zaburzeń depresyjnych: epidemiologię, klasyfikację, ocenę kliniczną, metody leczenia oraz podstawowe koncepcje etiopatogenetyczne. Następnie przedstawia aktualny stan wiedzy na temat związku procesów zapalnych z depresją, przechodząc do opisu 11 uwzględnionych w badaniu markerów stanu zapalnego, takich jak: stosunek neutrofili do limfocytów (NLR), stosunek monocytów do limfocytów (MLR), stosunek płytek krwi do limfocytów (PLR), skorygowany stosunek neutrofili do limfocytów (dNLR), indeks uogólnionego zapalenia (SII), indeks uogólnionej odpowiedzi na zapalenie (SIRI), zagregowany indeks uogólnionego zapalenia (AISI), stosunek neutrofili do HDL (NHR), stosunek monocytów do HDL (MHR), stosunek płytek krwi do HDL (PHR) i stosunek limfocytów do HDL (LHR). Kolejne rozdziały zawierają opis założeń i celów pracy, metodologii badania i uzyskanych wyników, dyskusję wyników, wnioski oraz streszczenie w języku polskim i angielskim. W pracy zamieszczono 18 tabel. Cytowane piśmiennictwo składa się z 309 pozycji.

Struktura pracy jest typowa. Proporcje między poszczególnymi częściami rozprawy są prawidłowo wyważone. Całość napisana jest starannie, ładnym i precyzyjnym językiem.

Część teoretyczna

W części teoretycznej Doktorant w kompetentny sposób dokonał wyczerpującego przeglądu literatury, przekonująco uzasadnił znaczenie podjętej problematyki i wskazał luki w aktualnym stanie wiedzy na temat związku markerów zapalnych w depresji ze stanem klinicznym i leczeniem oraz ograniczenia metodologiczne dotychczas przeprowadzonych badań w tym obszarze. Zwraca uwagę dyscyplina, z jaką Doktorant analizuje literaturę przedmiotu. Ta część pracy pozbawiona jest zbędnych dygresji czy informacji niemających istotnego znaczenia dla celów badania, a wywód jest klarowny, uporządkowany i konsekwentny.

Odnosnie tej części rozprawy poczyniłbym tylko jedno zastrzeżenie. Mianowicie na str. 17 Doktorant przytacza wyniki badania European Health Interview Survey i stwierdza, że „w Polsce rozpowszechnienie depresji wyniosło 4,23%”. Następnie (str. 17-18) cytuje wyniki dużego polskiego badania epidemiologicznego EZOP II, które „wykazały, że epizod depresyjny ... występował u 3,85% badanych”. Odsetki te w obu badaniach wydają się więc zbliżone. Tym, co najwyraźniej umknęło uwadze Doktoranta jest fakt, że w pierwszym z wymienionych badań oceniano rozpowszechnienie punktowe (ang. point prevalence) depresji, a w drugim rozpowszechnienie depresji w okresie całego życia (ang. lifetime prevalence). Na marginesie, tak niski odsetek osób doświadczających depresji kiedykolwiek w życiu, wyraźnie odbiegający od innych krajów, stawia pod znakiem zapytania wiarygodność wyników badania EZOP II, tak chętnie cytowanego w różnych oficjalnych dokumentach odnoszących się do rozpowszechnienia zaburzeń psychicznych w Polsce.

Założenia i cele pracy

Głównym celem badania było porównanie wybranych markerów zapalnych w krwi obwodowej pomiędzy pacjentami z rozpoznaniem depresji i osobami zdrowymi. Cele dodatkowe obejmowały: 1) ocenę korelacji pomiędzy wybranymi markerami zapalnymi a stanem klinicznym w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia; 2) porównanie wartości wybranych markerów zapalnych w epizodzie depresyjnym oraz po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia; 3) ocenę korelacji pomiędzy zmianą wartości wybranych markerów zapalnych oraz zmianą stanu klinicznego w czasie 8 tygodni od włączenia/modyfikacji leczenia oraz 4) porównanie wybranych markerów zapalnych pomiędzy pacjentami stosującymi leki przeciwdepresyjne o różnym mechanizmie działania w epizodzie depresyjnym i powtórna ocenę po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia. Doktorant sformułował 5 pytań badawczych i 5 hipotez.

Cele badania, pytania badawcze i hipotezy są sformułowane jasno i poprawnie.

Opis metodologii badania i wyników

Badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne badanie obserwacyjne. Wzięło w nim udział 30 pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresyjnego oraz 30 osób zdrowych stanowiących grupę kontrolną, dobraną pod względem płci i wieku. Grupa badawcza była oceniana dwukrotnie (druga ocena po 8 tygodniach od włączenia/modyfikacji leczenia przeciwdepresyjnego), a osoby z grupy kontrolnej zgłaszały się tylko na jedną wizytę. Spośród 30 pacjentów z rozpoznaniem depresji 21 osób zgłosiło się na wizytę kontrolną po 8 tygodniach leczenia. W obu grupach oznaczano 11 wybranych markerów zapalnych (NLR, dNLR, MLR, PLR, SII, SIRI, AISI, NHR, MHR, PHR, LHR). Stan psychiczny pacjentów był oceniany za pomocą Skali Hamiltona (HAMD-17, Hamilton Depression Rating Scale), skal ogólnego wrażenia klinicznego CGI (CGI-S, Clinical Global Impression Scale – Severity oraz CGI-I, Clinical Global Impression Scale – Improvement), skali globalnej oceny funkcjonowania GAF (Global Assessment of Functioning) oraz Ateńskiej Skali Bezsenności (AIS, Athens Insomnia Scale).

W mojej ocenie metody zostały dobrane adekwatnie do celów badania i zasadniczo dobrze opisane. Za drobne uchybienie uważam niepodanie wskaźników spójności wewnętrznej dla Skali Hamiltona i Ateńskiej Skali Bezsenności (co powinno być jednak standardem). Trudno też zgodzić się ze stwierdzeniem, że Skala Hamiltona jest uważana za złoty standard w diagnostyce klinicznej depresji, gdyż narzędzie to służy przede wszystkim do oceny nasilenia objawów depresyjnych, a nie do diagnozowania depresji. Ponadto brakuje informacji, kim właściwie były osoby z grupy kontrolnej i jak były rekrutowane. Sądzę też, że wśród kryteriów wyłączenia z badania powinno być uwzględnione czynne uzależnienie od substancji psychoaktywnych.

Dobór testów statystycznych nie budzi zastrzeżeń. W pełni zgadzam się z Doktorantem, że istotną zaletą przeprowadzonych analiz statystycznych jest zastosowanie poprawki Bonferroniego na porównania wielokrotne, co minimalizuje ryzyko błędu I rodzaju (wyników fałszywie dodatnich) i zwiększa wiarygodność uzyskanych danych.

Wyniki

Otrzymane wyniki przedstawione są w sposób przejrzysty. Tabele są skonstruowane i opisane poprawnie, umożliwiając ich interpretację bez odwoływania się do tekstu. Sformułowane hipotezy badawcze w większości nie znalazły potwierdzenia empirycznego. Przyczynić się do tego mogła stosunkowo niewielka liczebność badanych grup oraz zastosowanie restrykcyjnego podejścia do analiz statystycznych z wykorzystaniem poprawki Bonferroniego. Badanie

dostarczyło jednak argumentów, że marker zapalny NHR może być prostym i użytecznym narzędziem wspomagającym ocenę stanu klinicznego pacjentów z depresją.

Dyskusja i wnioski

Doktorant prawidłowo omówił i poprawnie zinterpretował uzyskane wyniki w świetle danych z literatury, z którą najwyraźniej jest bardzo dobrze obeznany. Trafnie wskazał zarówno zalety, jak i ograniczenia przeprowadzonego badania. W zadowalający sposób przedstawił też implikacje praktyczne swoich wyników i zidentyfikował przyszłe cele badawcze. Główne wnioski z badania zostały precyzyjnie sformułowane i przejrzysto podsumowane w tabeli w kontekście postawionych hipotez.

Uwagi redakcyjne

Mimo że cała dysertacja jest generalnie bardzo starannie przygotowana, Doktorant nie uniknął drobnych potknięć językowych i uchybień formalnych, których przykłady z obowiązku recenzenckiego pozwalam sobie wymienić:

- literówki: w spisie treści (str. 7) i tytule podrozdziału 1.2.1 (str. 36) – „Rola osi podwzgórze-przysadka-nadnercza” w teorii zapalnej depresji”, „zarówna” (str. 37), „zaburzeniami derepsyjnymi” (str. 42), „wykazano, że u pacjentem z rakiem piersi” (str. 52), „przetawiał obowiązki pacjenta” (str. 65), „pacjentów Instytut” (str. 66), „ze tego powodu” (str. 76), „psychotrpowe” (str. 82), „pacjenci w epizodzie depresyjny” (str. 89), „zaobserwowano różnice zależną” (str. 110), „istotniej różnicy” (str. 111);
- niekonsekwentne używanie terminów „meta-analiza” i „metaanaliza” (np. str. 29);
- niekonsekwentne używanie terminów „kynurenina” (str. 36) i „kinurenina” (str. 37);
- niekonsekwentne używanie dwóch lub trzech znaków po przecinku przy podawaniu poziomu istotności statystycznej (np. Tabela II i Tabela VII) oraz przy podawaniu wartości współczynnika korelacji (np. str. 97 i str. 114);
- wartość p nie może być mniejsza od zera („p<0,000” w Tabeli XIII);
- separatorem dziesiętnym w języku polskim jest przecinek, a nie kropka (str. 110).

Ocena końcowa

W mojej ocenie rozprawa doktorska lek. Adama Gędką zatytułowana „Markery zapalne w depresji – związek z leczeniem i stanem klinicznym” spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tekst jednolity Dz.U. 2024 poz. 1571), tj. prezentuje ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta w dyscyplinie, stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz potwierdza samodzielne prowadzenie pracy naukowej. Wobec powyższego wnoszę o dopuszczenie lek. Adama Gędką do dalszych etapów

przewodu doktorskiego. Równocześnie, biorąc pod uwagę nowatorski charakter pracy oraz jej wysoką wartość poznawczą i praktyczną, wnioskuję o jej wyróżnienie.