



Centralny Szpital
Kliniczny MSWiA
w Warszawie

**KLINIKA CHOROÓB WEWNĘTRZNYCH, NEFROLOGII
I TRANSPLANTOLOGII**

Sekretariat Kliniki tel: +48 (47) 722-12-00, email: nefrologia@cskmswia.gov.pl

Warszawa, dnia 21.08.2022 r.

**Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w
dyscyplinie nauki medyczne**

lek. med. Inga Chomicka

**„Ryzyko występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów w różnych stadiach
przewlekłej choroby nerek poddawanych tomografii komputerowej”**

Uważa się, że nefropatia pokontrastowa (*contrast-induced nephropathy* - CIN) jest trzecią pod względem częstości przyczyną szpitalnego ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury* – AKI). Pomimo licznych badań, rzeczywista częstość występowania nefropatii wywołanej środkami cieniującymi nie jest znana. W literaturze podawane są znacznie różniące się wartości wynoszące od 0,6% do 12% w populacji ogólnej i do około 40% w grupach ryzyka. Częstość występowania zależna jest między innymi od: definicji stosowanej dla rozpoznania CIN, zmiennych związanych ze środkiem cieniującym (jak rodzaj, ilość, czas i droga podania), współistniejących wcześniej czynników ryzyka i czasu oraz schematu obserwacji parametrów czynności nerek. Ustalenie danych epidemiologicznych dotyczących nefropatii pokontrastowej ma istotne znaczenie kliniczne, gdyż wpływa na decyzję o wykonaniu badania z zastosowaniem środka cieniującego i ewentualnym postępowaniu profilaktycznym. Opublikowane dotychczas badania wykonane zostały w większości na bardzo heterogennych grupach i nie dały jednoznacznych konkluzji.

W związku z powyższym, w celu określenia ryzyka występowania AKI po środkach kontrastowych a także innych danych epidemiologicznych, doktorantka przeanalizowała

retrospektywnie grupę chorych u których wykonywano tomografię komputerową (TK). W ten sposób zmniejszono heterogenność badanej grupy (związaną z towarzyszącymi zabiegami w trakcie, których podawano kontrast i drogą jego podania). Oczywiście nie wykluczyło to wpływu innych czynników ryzyka na występowanie AKI, takich jak tryb wykonania badania, wiek czy też choroby towarzyszące, ale były one korygowane metodami statystycznymi. Szczególną uwagę zwrócono na określeniu ryzyka CIN w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek, ponieważ według najnowszych doniesień tylko ta jednostka chorobowa może być rozpatrywana jako izolowany czynnik ryzyka.

Zagadnienie podjęte przez doktorantkę jest jak najbardziej interesujące i ma duże znaczenie dla codziennej praktyki klinicznej.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie zbioru 3 artykułów w czasopiśmie i 1 rozdziału w monografii o łącznym IF - 7,823 i punktacji MNiSW – 260. Składają się na nią następujące prace:

1. Chomicka I, Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J. Management in acute kidney injury in critically ill patients – guidelines and reality. *Przegląd Lekarski* 2019; 76(8):436-439
2. Chomicka I, Małyszko J: Środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym - czy rzeczywiście szkodzą? *Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym* T. 18. Kraków: Medycyna Praktyczna. 2019: str. 65-68. ISBN: 978-83-7430-638-6.
3. Chomicka I, Kwiatkowska M, Małyszko J. Post-contrast acute kidney injury following computed tomography: a real or overestimated threat? *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:704-707. doi: 10.20452/pamw.15409
4. Chomicka I, Kwiatkowska M, Lesniak A, Małyszko J: Post-Contrast Acute Kidney Injury in Patients with Various Stages of Chronic Kidney Disease - Is Fear Justified? *Toxins (Basel)* 2021;13:395.

We wstępie rozprawy omówione zostały kolejno podstawowe pojęcia odnoszące się do ostrego uszkodzenia nerek a następnie epidemiologia, patofizjologia, czynniki ryzyka, profilaktyka i markery AKI nefropatii kontrastowej. Wstęp jest napisany klarownym językiem z pewną dozą zacięcia literackiego. Być może miało to wpływ na pewną liczbę drobnych błędów. Wymieniam je poniżej:

- Str. 13. jest "Wśród wyróżnia się" powinno być "Wśród nich wyróżnia się".

- Str. 14 Brakuje tytułu tabeli 2.
- W tabeli 2 w nerkowych przyczynach AKI dodałbym pozycje "śródmiażdżowe" i "zapalenie naczyń"
- Str. 14 jest "Pierwsze doniesienia o nefrotoksycznym działaniu jodowych środków kontrastowych pojawiły się w 1945 roku" powinno być "w 1954 roku".
- Str. 14 Brakuje tytułu tabeli 3.
- Str. 14 W tabeli 3 w kolumnie zatytułowanej „Badanie” znajdują się tylko nazwisko pierwszego autora i rok publikacji, a brakuje numeru pozycji bibliografii.
- Str. 16 Brakuje numerów pozycji bibliografii cytowanych jako Budano i wsp. i Jabara i wsp.
- Str. 16 jest "Zjawiska zachodzące w organizmie na pod wpływem jodowych środków kontrastowych" powinno być ""Zjawiska zachodzące w organizmie pod wpływem jodowych środków kontrastowych".
- Str. 17 jest "jest 5-8 razy więcej w stosunku do osocza" powinno być "jest to 5-8 razy więcej w stosunku do osocza".
- Str. 18 – jest obecny tekst "przedstawione w tabeli poniżej" bez podania numeru tabeli, a w rzeczywistości zamiast tabeli znajdujemy rycinę, również bez numeracji. Na rycinie lub w jej legendzie dobrze byłoby dodać wyjaśnienie czym różnią się środki niejonowe od jonowych (skoro są już ujęte) mimo, że te ostatnie nie są stosowane, a z punktu widzenia chemicznego wyjaśnienie jest proste.

Poniżej przedstawiam ocenę poszczególnych publikacji składających się na rozprawę:

Ad 1- Jest to praca poglądowa w języku angielskim licząca 4 strony i 16 pozycji piśmiennictwa. W pracy tej, na podstawie przeglądu najnowszej literatury, omówiono zagadnienie współczesnego leczenia ostrego uszkodzenia nerek (AKI) u krytycznie chorych. Leczenie może być prowadzone zarówno w oddziałach nefrologicznych jak i oddziałach intensywnej terapii. Postępowanie w AKI zależy od jego typu (przednerkowe, nerkowe lub pozanerkowe) i powinno obejmować takie elementy leczenia wspomagającego jak: optymalizacja stanu hemodynamicznego i nawodnienia, korekcja zaburzeń elektrolitowych i gospodarki kwasowo-zasadowej oraz unikanie działań, które mogą uszkadzać nerki. Dodatkowo w części przypadków konieczne jest rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego. Rolą wyspecjalizowanego zespołu jest dobór optymalnej terapii nerkozastępczej biorąc pod uwagę stabilność hemodynamiczną, możliwość leczenia przeciwwkrzepliwego

oraz dostępność do wyspecjalizowanego personelu i sprzętu. Praca ta ma punktację MNiSW w wysokości 20 pkt. i dostarcza informacji mających znaczenie dla praktykującego nefrologa i intensywyisty.

Ad - 2 Jest to rozdział, w monografii który liczy 4 strony i 27 pozycji piśmiennictwa, napisany w języku polskim. Omawia aktualny stan wiedzy w zakresie potencjalnych powikłań związanych ze stosowaniem środków kontrastujących, stosowanych przy wykonywaniu tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego i ich znaczenie kliniczne. Autorzy podali czynniki ryzyka związane z wystąpieniem nefropatii kontrastowej, które są związane głównie z czynnością nerek, drogą podania środka kontrastującego i niektórymi chorobami współistniejącymi. Następnie opisali sposób profilaktyki tego powikłania, którym jak do tej pory są tylko odpowiednie nawodnienie pacjenta przed badaniem i unikanie stosowania leków potencjalnie nefrotoksycznych. Dodatkowo zalecane jest używanie jak najmniejszej dawki środka kontrastującego i unikanie jego powtórnego podawania kontrastu w krótkim okresie czasu (<48 h). Preferowanymi środkami cieniującymi są jodiksanol lub niejonowe środki niskoosmolalne.

Następnie w drugiej części pracy opisano nerkopochodne zwłóknienie układowe, które jest rzadkim powikłaniem związanym z ekspozycją na środki zawierające gadolin, które są stosowane w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Powikłanie to jest niestety stosunkowo mało znane wśród klinicystów. Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia nerkopochodnego zwłóknienia układowego jest stopień zaawansowania PChN. Jak do tej pory większość przypadków opisano w stadium G5 PChN. Chorzy w zaawansowanych stadiach PChN po ekspozycji na gadolin powinni być obserwowani w kierunku wczesnych objawów tej choroby. Ponieważ jak dotąd nie ma skutecznych metod terapeutycznych, najważniejsze jest zapobieganie poprzez unikanie ekspozycji na gadolin chorych ze znacznie upośledzoną czynnością nerek. Podobnie jak poprzednia, ta praca również dostarcza usystematyzowanych, aktualnych informacji mających znaczenie dla praktykującego internisty a szczególnie nefrologa.

Ad 3 i 4 - W pracach tych które liczą odpowiednio 4 i 15 stron oraz 12 i 38 pozycji bibliografii, retrospektywnie przeanalizowano wszystkie tomografie komputerowe wykonane w 2019 roku w Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych, Centralnego Szpitala Klinicznego, Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego,

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. W każdym przypadku rejestrowano parametry funkcji nerek (stężenie kreatyniny w surowicy i eGFR) w czterech przedziałach czasowych: przed badaniem, bezpośrednio po badaniu, 14-28 dni po badaniu i ponad 28 dni po badaniu. Kryterium wykluczenia był brak laboratoryjnych badań kontrolnych po TK. Z 706 badań do ostatecznej analizy włączono 284 przypadki TK z podaniem środka kontrastującego i 67 przypadków bez środka cieniującego. AKI występowało częściej w grupie, która nie otrzymała środka cieniującego (25,4% vs. 17,9%). Ten fakt, pozornie zaprzeczający powszechnie uznanym informacjom doktorantka tłumaczy zjawiskiem wstępnej selekcji (*selection bias*). Otóż badanie w trybie pilnym, bez podania kontrastu zwykle wykonywane jest u chorych w gorszym stanie klinicznym. W badanych grupach wskazania do wykonania TK były różne, podobnie jak wyjściowe eGRF, a w grupie bez kontrastu wykonano więcej pilnych skanów, przy czym 43% badanych miało sepsę, co samo w sobie może odpowiadać za AKI. Jednak nie można tego traktować jako wady badania, gdyż wykonanie prospektywnego, kontrolowanego badania, w którym nie brano by pod uwagę osądu lekarza prowadzącego i podejmowanie decyzji dotyczących strategii obrazowania byłoby bardzo trudne. Z drugiej strony, dane doktorantki odzwierciedlają sytuację „realnego życia” i codzienną praktykę kliniczną ze znacznym udziałem komponentu niepewności i możliwymi czynnikami konfundującymi (*confounding factors*), co można potraktować jako zaletę pracy. Doktorantka wysnuła wniosek, że nie ma dużego ryzyka wystąpienia AKI po stosowaniu środków kontrastujących u chorych poddawanych TK, nawet w przypadku upośledzonej czynności nerek. W związku z tym obawa przed stosowaniem środków kontrastowych nie jest uzasadniona. Jest to bardzo ważne przesłanie tej rozprawy doktorskiej, gdyż obecna praktyka „radiologiczna” bardzo utrudnia lub nawet uniemożliwia wykonanie badania TK znacznej liczbie chorych ze wskazaniami do badania, co należy traktować jako „błąd w sztuce”.

Zastosowana w części eksperymentalnej rozprawy metodologia badania retrospektywnego jest poprawna, a do jej opisu nie mam żadnych zastrzeżeń. Metody statystyczne są właściwie dobrane i typowe dla tego rodzaju badań epidemiologicznych.

Doktorantka opisała swoje wyniki w sposób rzetelny i odpowiednio krytycznie, a następnie poprawnie oceniła i porównała z wynikami i danymi literaturowymi. Szczególnie chciałbym podkreślić wzorcowy wręcz przykład omówienia „ograniczeń badania” w pracy

„Post-Contrast Acute Kidney Injury in Patients with Various Stages of Chronic Kidney Disease - Is Fear Justified?”. Świadczy to o dużej wiedzy i umiejętności krytycznego myślenia dr Chomickiej jak również o zdolności interpretacji uzyskanych wyników.

Na podstawie uzyskanych wyników lek. med. Inga Chomicka wysunęła 4 wnioski wynikające z uzyskanych wyników. Wnioski te są podane w bardzo rozbudowanej formie opisowej i lepiej byłoby podać je w formie bardziej „skondensowanej”.

Piśmiennictwo liczy 79 pozycji, które przedstawiają aktualne poglądy i wyniki badań dotyczących tematyki rozprawy. Dla rozprawy doktorskiej w formie „tradycyjnej” zapewne byłaby to mała ilość, ale należy do niej doliczyć dodatkowo publikacje cytowane w pracach składających się na rozprawę. Zastosowano styl cytowania Vancouver, ale doktorantka w części cytowań podaje identyfikator cyfrowy DOI podczas gdy w innych nie. Podobnie w pojedynczych pozycjach bibliografii wymieniane są nazwiska tylko części autorów, podczas gdy w znakomitej większości wszystkich. W tym pierwszym przypadku (tzn. nazwiska pierwszych autorów) proponowałbym „et al.” zastąpić przez „i wsp.”.

Podsumowując pomimo drobnych uwag krytycznych (głównie edytorskich), które nie umniejszają wartości naukowej przedstawionej mi do oceny rozprawy, pracę lek. med. Ingi Chomickiej oceniam bardzo wysoko. Chcę podkreślić duży materiał kliniczny na którym jest ona oparta, rzetelność jej wykonania, poprawną analizę statystyczną i umiejętność skonfrontowania własnych wyników z danymi literaturowymi. Świadczy to o dobrym opanowaniu warsztatu naukowego przez doktorantkę.

Rozprawa doktorska lek. med. Ingi Chomickiej spełnia wszystkie ustawowe wymagania stawiane przed tego typu opracowaniami i w związku z tym przedkładam Radzie Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie lek. med. Ingi Chomickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. Andrzej Rydzewski