

Prof. dr hab. n.med. Hanna Bachórzewska-Gajewska
Klinika Kardiologii Inwazyjnej z OIOK
i Pracownią Hemodynamiczną
Uniwersytecki Szpital Kliniczny

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. Ingi Chomickiej

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

Przedstawiona do recenzji rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne przygotowana przez lek. Ingę Chomicką jest zbiorem czterech publikacji; dwóch prac poglądowych opublikowanych w 2019 roku oraz dwóch prac oryginalnych opublikowanych w latach 2021-2022 w recenzowanych czasopismach naukowych. Prace oryginalne opublikowano w czasopismach posiadających współczynnik IF, jego łączna wartość wynosi 7.823, zaś liczba punktów MNSW to 260. We wszystkich publikacjach składających się na cykl będący podstawą rozprawy Doktorantka jest pierwszym autorem.

Na całość rozprawy składa się obszerny wstęp (liczący 13 stron maszynopisu), wyczerpujące streszczenie w języku polskim i angielskim, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, wnioski i bibliografia oraz opinia Komisji Bioetycznej i oświadczenia współautorów o udziale w przygotowaniu prac wchodzących w skład pracy doktorskiej.

Ocena układu rozprawy doktorskiej i formalnej strony

We wstępie Doktorantka omawia dane z piśmiennictwa dotyczące problemu uszkodzenia pokontrastowego nerek. Wyczerpująco omawia patofizjologię ostrego uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu. Skupia się też na ryzyku wystąpienia nefropatii

pokontrastowej w zależności od rodzaju zastosowanego kontrastu oraz wykonywanej procedury i czynników ryzyka zależnych od pacjenta. Z punktu widzenia klinicysty i pacjenta ważna jest możliwość prewencji ostrego uszkodzenia nerek u osób wymagających badań diagnostycznych czy też leczenia z użyciem kontrastu. Ten temat jest również szeroko omówiony na podstawie dostępnego piśmiennictwa. W dalszym etapie Doktorantka przeprowadza czytelnika przez kolejne czasowe etapy rozpoznawania PC-AKI (post-contrast acute kidney injury). Kończy podaniem najnowszych definicji oraz obowiązującymi obecnie kryteriami wg KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes).

Kolejny podrozdział dotyczy diagnostyki AKI, w tym wczesnej (biomarkery) i ich użyteczności w predykcji rozwoju nefropatii kontrastowej. Doktorantka zwraca uwagę, że dużo badań z tego tematu dotyczy procedur kardiologicznych. Natomiast jest niewiele prac dotyczących AKI u osób poddawanych tomografii komputerowej z kontrastem. I znowu przemawia dusza klinicysty i stawia pytanie: czy takie dodatkowe badania są potrzebne w przypadku CT z kontrastem, gdzie PC-AKI jest zjawiskiem rzadkim, najprawdopodobniej jeszcze przeszacowanym i zwykle przebiegającym łagodnie? W ocenie recenzenta, większym problemem są zabiegi kardiologiczne, gdzie częściej pacjenci wymagają dłuższej ekspozycji na środki kontrastowe, podawane dotętniczo, szczególnie przy procedurach leczniczych u coraz starszych pacjentów z niewydolnością serca i upośledzoną funkcją nerek. Podsumowując, ta część pracy jest bardzo dobrze opracowana. Przekazane tak dogłębnie problemy, nie wszystkie do końca rozwiązane, uzasadniają podjęcie przez Doktorantkę tematu związanego z poszukiwaniem odpowiedzi na nurtujące klinicystów pytania.

W następstwie tego, celem przeprowadzonych badań było określenie ryzyka wstąpienia ostrego uszkodzenia nerek po środkach kontrastowych podawanych w czasie tomografii komputerowej na podstawie retrospektywnej analizy pacjentów leczonych w Katedrze i Klinice Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych WUM, którym wykonywano tomografię komputerową z użyciem i bez użycia środków kontrastowych. Oceniono też wpływ poszczególnych czynników ryzyka na występowanie AKI, ze szczególnym uwzględnieniem przewlekłej choroby nerek.

Ocena publikacji wchodzących w skład rozprawy doktorskiej:

W związku z przytoczonymi problemami, opracowano i opublikowano artykuły pogładowe dotyczące ostrego uszkodzenia nerek i wpływu środków kontrastowych na funkcję nerek.

1. Chomiczka 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, MZiSW 20

2. Chomicka I, Małyszko J. Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym T. 18. Kraków:Medycyna Praktyczna, 2019.ISBN: 978-83-7430-638-6.str.65-68. Środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym -czy rzeczywiście szkodzą?

Prace te opublikowane w 2019 roku są przeglądem piśmiennictwa pokazującym aktualny stan wiedzy dotyczący zagadnień nad którymi pracowała Doktorantka. W opinii recenzenta jest to bardzo zasadne, bowiem stanowi dobre przygotowanie badacza przy opracowywaniu własnych wyników.

Kolejne dwie opublikowane prace, są pracami oryginalnymi.

W celu określenia ryzyka występowania ostrego uszkodzenia nerek po środkach kontrastowych podawanych podczas tomografii komputerowej dokonano retrospektywnej analizy, która stanowiła podstawę cyklu publikacji. Przeanalizowano również czynność nerek w grupie pacjentów, którzy mieli wykonana tomografię komputerową, ale bez podania kontrastu. Dodatkowo rozpatrzono wpływ poszczególnych czynników ryzyka na występowanie AKI wśród badanej grupy pacjentów. W przeprowadzonej analizie szczególną uwagę skupiono na określeniu ryzyka nefropatii kontrastowej w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek.

Pierwsza z nich:

1. Chomicka I, Kwiatkowska M, Małyszko J. Post-contrast acute kidney injury following computed tomography: a real or overestimated threat? Pol Arch Intern Med.2020 Aug 27;130(7-8):704-707. doi:10.20452/pamw.15409 IF3,277, MZiSW 140 - jest badaniem pilotażowym, obejmuje okres 3 miesięcy, podczas których chorym hospitalizowanym w Klinice wykonywane były badania tomografii komputerowej. Z uzyskanych danych wynikało, że AKI (wg KIDGO) obserwowano zarówno u pacjentów, którym badania wykonywano z użyciem kontrastu, jak również u tych , którym wykonano tomografię bez kontrastu. Zmotywowało to Autorów do dalszych badań na większej grupie chorych. Uzyskane w tej pracy wyniki ze względu na zbyt małą i niejednorodną grupę badanych nie pozwoliły na wyciągnięcie wiążących wniosków.

Druga praca z tego zakresu jest kontynuacją rozpoczętych badań.

2. 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 Jun 1;13(6):395. IF 4,546 , MZiSW 100.

W badaniu tym przeanalizowano wszystkich pacjentów, którym wykonano tomografię komputerową w 2019 roku. A ponieważ było to badanie retrospektywne, do analizy wybrano pacjentów, którzy mieli w określonych przedziałach czasowych ocenioną funkcję nerek. Wykluczono też pacjentów dializowanych.

Przeanalizowano szereg parametrów mogących mieć wpływ na funkcję nerek, takich jak: dane demograficzne, choroby współistniejące, tryb wykonania CT (pilna, planowa), ilość obszarów badanych. Analizowano też rodzaj użytego środka kontrastowego.

Z przeprowadzonych badań wynika, że AKI występowało częściej u pacjentów, którym nie podawano kontrastu w czasie badania CT (15.5% vs 23.9%). Autorzy sugerują, że PC-AKI nie stanowi dużego ryzyka, nawet u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, a obawa przed użyciem środków kontrastowych wydaje się być zbyt duża, co często ma wpływ na opóźnienie wykonania badań. Niemniej jednak, nie jest to znikomy odsetek zarówno w literaturze, jak i w badaniach Doktorantki. Szczególnie dotyczy to grupy pacjentów ze znacznie upośledzoną funkcją nerek (G3b, G4 i G5), w tej grupie rozwinęło AKI po TK z kontrastem aż 58,3% badanych i co bardziej zwraca uwagę to wysoki odsetek AKI (47.1%) u pacjentów, którym nie podano kontrastu. Interesujące wyniki uzyskała Doktoranta przy analizie trybu badania: pilna tomografia –częstość AKI w obu grupach podobna (27% i 27.9%), planowa –częstość AKI w grupie bez kontrastu 20.8%, z kontrastem 6.7%.

W związku z takimi wynikami, Autorzy sugerują potrzebę wykonania badania prospektywnego na dużej populacji, by właściwie ocenić wpływ środków kontrastowych na funkcję nerek oraz zgłębić przyczyny tak wysokiego upośledzenia funkcji nerek (definiowanej jako AKI) w grupie osób, którym nie podano kontrastu.

W ciekawej dyskusji Doktorantka wraz z współautorami odnosi się do wyników badań innych badaczy, jak też próbuje przybliżyć przyczynę tego nieoczekiwanego zjawiska, jakim jest większy odsetek pojawienia się ostrego uszkodzenia nerek w grupie chorych, którym badanie CT wykonano bez kontrastu, w porównaniu do badania TK z użyciem kontrastu.

Autorzy wielokrotnie starają się podkreślić, że przewlekła choroba nerek nie jest przeciwwskazaniem do podawania jodowych środków kontrastowych, przy zachowaniu odpowiednich środków bezpieczeństwa. Przekaz ten szczególnie dotyczy pacjentów z niewielkim upośledzeniem funkcji nerek, którym nie tyle odmawia się badań z użyciem kontrastu, co wydłuża się czas oczekiwania na badanie w warunkach ambulatoryjnych. O znajomości warsztatu i umiejętności interpretacji badań świadczy też dokładne i staranne przeanalizowanie ograniczeń badania.

Podsumowując, obie prace są bardzo ciekawe, a co najważniejsze pokazują nam, co jest ważne w postępowaniu przy wykonywaniu badań z użyciem kontrastu w codziennej praktyce lekarskiej. Nadal mamy wiele pytań, bez odpowiedzi, szczególnie przy badaniach przeprowadzanych poza szpitalem, przy których jest wymagane aktualne stężenie kreatyniny. I pojawia się problem, jeśli funkcja nerek jest upośledzona i to niekoniecznie w dużym stopniu.

Z racji pracy w Klinice Kardiologii Inwazyjnej i autorstwie wielu badań dotyczących nefropatii po podaniu kontrastu, uważam podobnie jak autorzy, że problem jest często wyolbrzymiony. Nawet przy podaniu dotętniczym, przy długich zabiegach, wymagających podania większych ilości kontrastu, czy pilnych zabiegach (zawał serca), nigdy nie zdyskwalifikowaliśmy pacjenta z powodu upośledzonej, nawet w znacznym stopniu, funkcji nerek. Nie należy jednak minimalizować problemu, bardzo przestrzegamy odpowiedniego nawodnienia, zwracamy uwagę na leki nefrotoksyczne, choroby współistniejące i stan pacjenta. Kontrolujemy parametry nerkowe zgodnie z kliniką i wytycznymi. Rzadko wymaga pacjent przedłużonego pobytu w klinice, a w ostatnich latach - jeszcze rzadziej dializy. Ważne jest też, że od wielu lat używane środki kontrastowe (nisko i izosmolalne), są obarczone mniejszym ryzykiem wystąpienia AKI, o czym wyczerpująco pisze Doktorantka w swojej pracy poglądowej (Środki kontrastowe stosowane w tomografii komputerowej i rezonansie magnetycznym -czy rzeczywiście szkodzą? Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym (2019).

Podsumowując, Doktorantka w swej dysertacji wykazała się umiejętnością prowadzenia pracy badawczej, analizy i interpretacji uzyskanych danych. Przedstawione wyniki w rozprawie doktorskiej mają duże znaczenie poznawcze, w szczególności prowadzą do istotnych implikacji klinicznych.

Wniosek końcowy:

Przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. Ingi Chomickiej, będąca cyklem 4 spójnych ze sobą tematycznie publikacji pt. „Ryzyko występowania ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek poddawanych tomografii komputerowej” spełnia kryteria określone w Ustawie z dnia 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. *Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U.z 2018r. poz.1669 z póź.zm)* stawiane kandydatom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne.

W związku z tym, zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Ingi Chomickiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

[Faint, illegible signature]