



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Uniwersytet Medyczny w Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNE	
wpl. dnia	07-09-2021
L. dz. RN-BM/	1488/2021

## Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. Anna Skornicz

### **Tytuł rozprawy: Korelacja czynności nerek z wybranymi parametrami morfologii i unaczynienia ocenianymi w badaniu TK jamy brzusznej**

Problem badawczy podjęty przez Doktorantkę w ogólnym ujęciu dotyczy analizy przydatności czynników, a w szczególności parametrów określanych na podstawie badania TK, jako biomarkerów zaburzeń czynności nerek.

W aspekcie naukowym podjętą problematykę badawczą oceniam jako oryginalną, a w niektórych elementach wręcz nowatorską.

Dodatkową, wszak wartą podkreślenia, zaletą pracy jest jej istotne odniesienie praktyczne, zważywszy na dane epidemiologiczne, wg których wskaźnik chorobowości dla przewlekłej choroby nerek (PChN) wynosi 9-15%, co stanowi przesłankę zaliczenia jej do chorób cywilizacyjnych.

We wstępie Doktorantka przedstawia informacje obejmujące podstawy anatomii nerki, dane epidemiologiczne, kryteria diagnostyczne, najczęstsze przyczyny i czynniki ryzyka przewlekłej choroby nerek (PChN). Kolejna część wstępu dotyczy metod oceny czynności nerek na podstawie parametrów biochemicznych. Następnie Doktorantka opisuje możliwości poszczególnych metod obrazowania w diagnostyce układu moczowego najwięcej uwagi poświęcając tomografii komputerowej (TK). Układ i treść wstępu uważam za adekwatne i wyczerpujące w odniesieniu do dalszych części rozprawy.

W kolejnej części rozprawy lista celów pracy poprzedzona jest ogólnymi stwierdzeniami podkreślającymi istotność PChN jako problemu zdrowotnego i

zwracającymi uwagę na kwestię wczesnej identyfikacji grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia PChN. Moim zdaniem brakuje w tym miejscu precyzyjnie sformułowanej hipotezy badawczej będącej bezpośrednim umotywowaniem zarówno dla podjęcia tematu jak i określenia poszczególnych celów. Powinna ona odnosić się do oceny przydatności parametrów określanych w badaniu TK jako biomarkerów czynności nerek.

Doktorantka określiła sześć celów pracy, z których dwa pierwsze sformułowane są zbyt ogólnie i nie znajdują odzwierciedlenia w przedstawionych wynikach. Dotyczy to stwierdzeń:

- ocena wybranych parametrów morfologicznych nerek oraz ich struktur naczyniowych w rutynowo wykonywanym badaniu TK jamy brzusznej bez dedykowanego oprogramowania oraz
- próba określenia ukrwienia nerki, czyli „pseudoperfuzji” na podstawie stworzonego na potrzeby badania wskaźnika wzmocnienia kory, w rutynowo wykonywanym badaniu TK jamy brzusznej bez dedykowanego oprogramowania.

Do badania zakwalifikowano 129 uczestników, co należy uznać za liczbę umiarkowaną, jednakowoż wystarczającą. Wymienione przez Doktorantkę kryteria włączenia i wyłączenia nie budzą moich zastrzeżeń. Jednak należałoby je uzupełnić o stosunkowo często występujące układowe choroby autoimmunologiczne zajmujące nerki, takie jak: toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjögrena, zespół antyfosfolipidowy i twardzinę układową.

Ponadto, w mojej opinii, wyłączeni powinni zostać pacjenci, u których w badaniu TK stwierdzono cechy zespołu dziadka do orzechów, co może mieć wpływ na parametry perfuzji nerek.

Dodatkowo kryterium wyłączenia powinna stanowić nieodpowiednia jakość techniczna badania TK uniemożliwiająca jego wiarygodną analizę.

Metody określania niektórych cech klinicznych grupy badanej, tj. zaburzeń gospodarki węglowodanowej, zaburzeń gospodarki lipidowej i nadciśnienia tętniczego na podstawie wywiadu oraz informacji z kart chorobowych jest w mojej opinii niewystarczająco precyzyjna i może skutkować pominięciem przypadków nierozpoznanej i nieleczonej w momencie badania TK cukrzycy, dyslipidemii czy nadciśnienia tętniczego a w konsekwencji niedoszacowaniem grup bez tych czynników a przeszacowaniem grup, u których te czynniki występują.

Zastrzeżenie budzi również kryterium przyjęte dla pacjentów palących papierosy, tzn. fakt palenia obecnie lub kiedykolwiek w przeszłości. Powszechnie uznanym wskaźnikiem wpływu palenia tytoniu jest liczba paczkołat.

Wymienione nieściśłości mogą mieć wpływ na uzyskane wyniki.

Określenie czynności nerek na podstawie szacunkowej filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate - eGFR) obliczonej wg równania CKD-EPI uważam za właściwe.

Generalnie, kryteria wyboru grupy badanej oraz zdefiniowanie klinicznych cech uczestników badania oceniam jako dostateczne.

Zastosowany protokół wykonania badania TK jamy brzusznej nie budzi moich zastrzeżeń.

W dalszej części opisu metodyki Doktorantka definiuje poszczególne parametry uzyskane na podstawie badania TK dzieląc je na morfologiczne oraz dotyczące unaczynienia nerki.

Wśród parametrów morfologicznych znalazły się: długość, grubość, szerokość i objętość nerek oraz grubość miąższu, kory i piramid nerkowych. Ponadto objętość nerek skorygowano o wartość BMI, otrzymując wskaźnik określany jako Renal Volume Index (RVI). Zastosowanie takiej metody wydaje się jednak dyskusyjne. Piśmiennictwo dostarcza licznych i silnych dowodów wskazujących, że wielkość narządów mięsaszowych, w tym nerek, jest wprost proporcjonalna do wzrostu a nie BMI. Dlatego bardziej właściwym wydaje się użycie do obliczenia RVI wzrostu zamiast BMI.

Kolejna uwaga dotyczy metody pomiaru grubości kory i miąższu nerki. W mojej opinii pomiary powinny być przeprowadzone nie tylko w środkowej części nerki, ale również w innych jej częściach, np. biegunie dolnym o górnym, a następnie uśrednione.

Niewątpliwym atutem pracy jest uwzględnienie w analizie parametrów dotyczących unaczynienia nerki.

Nowatorskim i ciekawym elementem jest użycie wskaźnika „pseudoperfuzji” nerki obliczanego przez odniesienie wzmocnienia pokontrastowego kory nerki do wzmocnienia pokontrastowego aorty. Wskaźnik ten, określany jako wskaźnik wzmocnienia kory nerki może potencjalnie stanowić surogat dla właściwej perfuzji narządowej. Jednak ilościowa ocena perfuzji wymaga wykonania celowanego badania obciążającego pacjenta dodatkową wysoką dawką promieniowania jonizującego z dodatkową podażą środka kontrastującego.

Szczególną uwagę należy zwrócić na analizę uwapnienia tętnic nerkowych poprzez zastosowanie wskaźnika RAC (ang. Renal Artery Calcium - RAC) jako implementacji powszechnie stosowanego w diagnostyce kardiologicznej wskaźnika CAC (ang. Coronary Artery Calcium - CAC) oraz opartej na nim skali Agatstona. Stanowi to niewątpliwie kolejny nowatorski element pracy.

Doktorantka precyzyjnie opisuje zastosowane metody i narzędzia badawcze, które są adekwatne do podjętych celów pracy. Moja ogólna ocena metodyki badania jest bardzo pozytywna.

Prezentując wyniki doktorantka dokonała analizy porównawczej eGFR i danych klinicznych w zależności od płci i wieku. Wykazała ona istotnie niższe wartości eGFR w przedziale wiekowym  $\geq 65$  lat w stosunku do pacjentów przed 65 rokiem życia. U pacjentów starszych stwierdzono jednocześnie istotnie częstsze występowanie zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej, jak i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Powyższe wyniki Doktorantka poddaje w dyskusji szerokiej analizie, w tym porównawczej z adekwatnie wybranym piśmiennictwem. Należy zgodzić się z wyrażoną konkluzją, iż malejący wraz z wiekiem eGFR nie musi być naturalną konsekwencją starzenia się organizmu lecz warunkuje go szereg innych czynników, jak wpływ częściej występujących w wieku starszym chorób współistniejących.

Analizując zmienne morfologiczne stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację eGFR z objętością i długością nerki.

Bardzo interesujące wyniki uzyskano w analizie parametrów dotyczących unaczynienia nerki.

Stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację eGFR ze wskaźnikiem wzmocnienia kory nerek świadczącą o wpływie perfuzji narządu na jego czynność.

Co ciekawe, obecność zwapnień w tętnicach nerkowych stwierdzono u 56% pacjentów pomimo wykluczenia z badania pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej o  $>50\%$  i występowaniem zwężeń o 30-50% jedynie u 6% badanych pacjentów. Wykazano istotną statystycznie ujemną korelację RAC z eGFR, wskaźnikiem wzmocnienia kory oraz objętością nerek. Na podkreślenie zasługuje interesująca koncepcja użycia skali Renal Artery Calcium score (RAC - score) odnoszącej się do stopnia uwapnienia tętnic nerkowych i wydzielającej 3 grupy pacjentów:

1. Z wynikiem RAC - score = 0 (grupa 1).
2. RAC - score powyżej 0 do 50 (grupa 2).

3. RAC - score powyżej 50 (grupa 3).

Stwierdzono istotne statystycznie różnice eGFR między grupami RAC - score 1 i 2 oraz między grupami RAC - score 1 i 3.

W analizie jedno- i wieloczynnikowej predyktorami obecności zwapnień w tętnicach nerkowych okazały się wiek, zaburzenia gospodarki węglowodanowej i lipidowej.

Przytoczone wyniki zostały przez Doktorantkę poddane szczegółowej analizie z odniesieniem do aktualnego piśmiennictwa. Wynika z niej, że obecność i nasilenie zwapnień w tętnicach nerkowych jest nie tylko odzwierciedleniem ogólnoustrojowego zaawansowania miażdżycy prowadzącej do zwężeń tętnic. RAC stanowi dodatkowo wskaźnik przebudowy całego łożyska tętniczego nerki prowadzącej m.in. do zmniejszenia elastyczności ściany naczyń i w konsekwencji zaburzeń hemodynamicznych na wszystkich poziomach układu tętniczego nerki, co ostatecznie skutkuje pogorszeniem czynności narządu.

Zestawienie uzyskanych wyników prowadzi do konkluzji, że czynność nerek determinują różnorodne czynniki, w tym wiek, współchorobowość, parametry morfologiczne i hemodynamiczne, a między nimi zachodzą złożone związki przyczynowo-skutkowe.

Wyniki pracy zostały przedstawione w sposób zrozumiały, kompletny, adekwatny do postawionych celów i zilustrowane licznymi rycinami i tabelami. Świadczy to o biegłości Doktorantki w wyborze i stosowaniu odpowiednio dobranych metod badawczych.

W obszernej dyskusji Doktorantka ustosunkowuje się do wszystkich uzyskanych wyników, dokonuje krytycznej analizy porównawczej z wcześniejszymi publikacjami i na tej podstawie formułuje trafną ich interpretację.

Doktorantka dokonała wnikliwej analizy piśmiennictwa uwzględniając najbardziej aktualne publikacje, w sumie 127 pozycji. Dobór literatury i sposób jej wykorzystania oceniam bardzo pozytywnie.

Przedstawione wnioski znajdują podstawę w uzyskanych wynikach, podsumowują je w pełnym zakresie i zostały sformułowane w sposób precyzyjny.

Poza wartością naukową, w tym miejscu należy podkreślić istotny praktyczny aspekt pracy. Jej wyniki uzasadniają celowość uwzględnienia w ocenie badania TK nie

tylko parametrów obecnie powszechnie stosowanych, ale i dotychczas rutynowo nie rozpatrywanych (jak wskaźnik wzmocnienia kory i RAC), a mających wpływ na czynność nerek wykazany w niniejszym badaniu. Co więcej, wyniki pracy mogą stanowić przyczynek do podjęcia dalszych badań ukierunkowanych na identyfikację biomarkerów TK zaburzeń czynności nerek na ich wczesnym, bezobjawowym lub skąpoobjawowym etapie. Umożliwiłoby to wdrożenie odpowiedniego postępowania nefroprotekcijnego mogącego opóźnić albo zatrzymać progresję zmian prowadzących do zaawansowanego stadium niewydolności nerek.

Układ pracy i struktura podziału treści w pełni odpowiadają wymogom rozprawy doktorskiej. Wartą podkreślenia mocną stroną pracy jest szerokie i umiejętne wykorzystanie 31 tabel i 29 rycin.

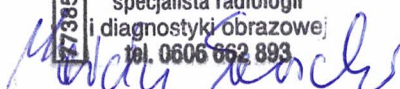
Praca nie budzi moich zastrzeżeń co do poprawności językowej, stylistycznej i interpunkcyjnej. Zawiera jedynie kilka mało istotnych błędów edytorskich:

- na stronie 27 w wierszu 6 zamiast „ml/min” powinno być ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;
- na stronie 31 w ostatnim wierszu zamiast „obwodzie” powinno być polu powierzchni;
- kilkakrotnie użyto sformułowania „poziom kreatyniny we krwi” zamiast stężenia kreatyniny w surowicy.

W mojej opinii rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.).

W związku z powyższym, do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu przedkładam wniosek o dopuszczenie lek. Anny Skornicz do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora.

Szczecin, 5 września 2021 r.

  
dr hab. n. med. Marcin Sawicki  
specjalista radiologii  
i diagnostyki obrazowej  
tel. 0606 662 893

dr hab. n. med. Marcin Sawicki  
Zakład Diagnostyki Obrazowej i Radiologii Interwencyjnej  
Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie