



Bydgoszcz, 26.04.2024 r.

dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski, prof. UMK
Kierownik Katedry Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu,
Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy



RPW/3448/2024
Data: 2024-05-09
UMB

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarz Aleksandry Ewy Danieluk

pt.: „Miażdżycy naczyń kończyn dolnych i jej uwarunkowania w populacji dorosłych pacjentów lekarza rodzinnego”

Miażdżycy to przewlekła choroba zapalna tętnic, cechująca się tworzeniem charakterystycznych zmian w ich ścianie – blaszek miażdżycowych. Rozwijająca się podstępnie przez wiele lat, stanowi przyczynę chorób sercowo-naczyniowych, a te są główną przyczyną zgonów Polaków. Mimo, że w krajach wysokorozwiniętych liczba zgonów związanych z miażdżycą spada, w Polsce cały czas ponad 1/3 wszystkich zgonów ma związek z tą chorobą. Jest to efekt nasilenia czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z których większość ma związek ze stylem życia, a część posiada uwarunkowania genetyczne. Te najważniejsze podlegające modyfikacji czynniki to: podwyższony poziom cholesterolu LDL (ponad 60% dorosłej populacji), palenie tytoniu (ponad 8 mln Polaków), nadciśnienie tętnicze (ponad 1/3 dorosłej populacji), nadwaga i otyłość (prawie 60% dorosłej populacji). Tak więc rozpowszechnienie czynników rozwoju miażdżycy w Polsce jest duże.

W celu poprawy sytuacji bardzo ważna jest identyfikacja i redukcja nasilenia czynników ryzyka oraz szybka diagnostyka rozwiniętej już miażdżycy. Pierwsze zadanie lekarze rodzinni realizują zbierając wywiad, wykonując badania antropometryczne i analizując wyniki badań laboratoryjnych. Drugie, czyli rozpoznanie miażdżycy w warunkach podstawowej opieki zdrowotnej jest ograniczone ze względu na dostęp do badań obrazowych.



W zależności od lokalizacji stwierdzanych blaszek miażdżycowych wyróżnia się kilka rodzajów miażdżycy. Najczęściej spotykaną manifestacją miażdżycy obwodowej tętnic jest choroba tętnic kończyn dolnych (lower extremity artery disease, LEAD). To właśnie w diagnostyce miażdżycy w tej lokalizacji przydatne może być oznaczanie wskaźnika kostka ramię (Ankle-Brachial Index-ABI). Mimo, że wytyczne European Heart Association z 2021 roku (*2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (European Heart Journal; 2021 — doi: 10.1093/eurheartj/ehab484)*) nie zalecają rutynowego wykonywania pomiaru ABI w celu oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, to badania naukowe nad wykorzystaniem tego pomiaru szczególnie w przypadku pomiaru automatycznego do samej diagnostyki LEAD wydają się być bardzo interesujące.

Dlatego zarówno wybór tematu jak i podjęcie badań dotyczących miażdżycy naczyń kończyn dolnych i jej uwarunkowań w populacji dorosłych pacjentów lekarza rodzinnego przez lekarz Aleksandry Ewy Danieluk uważam za ważne i uzasadnione.

Przedstawiona mi do recenzji praca obejmuje 53 strony w tym dwie publikacje wchodzące w skład rozprawy. Piśmiennictwo to 38 pozycji literatury, oprócz tego każda z prac posiada odpowiednio: 64 i 26 pozycji piśmiennictwa. Piśmiennictwo jest aktualne i dobrane poprawnie. Do pracy dołączone są także streszczenia w języku polskim i angielskim oraz zgoda Komisji Bioetycznej.

Na rozprawę składają się następujące dwie publikacje:

1. Danieluk, A.; Chlabicz, S. Automated Measurements of Ankle-Brachial Index: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 5161, IF 4.964, 140 pkt MNiSW, Data publikacji: 3.11.2021
2. Assessing Automatic Plethysmographic Ankle-Brachial Index Devices in Peripheral Artery Disease Detection: A Comparative Study with Doppler Ankle-Brachial Index Measurements, *Medical Science Monitor*, IF 3.1, 140 pkt MNiSW, Data publikacji: 5.08.2023

Pierwsza praca stanowi obszerny przegląd piśmiennictwa, druga jest pracą oryginalną. Opublikowane zostały w 2021 i 2023 roku. Ich łączna wartość punktów MNiSW wynosi 280, a IF 8,064. Czasopisma, w których Doktorantka opublikowała swoje naukowe osiągnięcia należą do renomowanych periodyków o znaczącym zasięgu. W obu pracach Doktorantka jest



pierwszym autorem. Udział własny Doktorantki w przedstawionych pracach wynosi odpowiednio: 70% i 65%.

Warto podkreślić, że celem wspólnym prac był problem miażdżycy kończyn dolnych w praktyce lekarza rodzinnego. Wybrana przez Doktorantkę choroba stanowi istotny problem w leczeniu otwartym, a analiza tego zagadnienia z perspektywy podstawowej opieki zdrowotnej jest szczególnie wartościowa ze względu na ograniczoną ilość badań potwierdzających codzienne obserwacje lekarzy rodzinnych. Stąd uważam wybór tematu za bardzo trafny.

W pierwszej pracy opublikowanej w *Journal of Clinical Medicine* Doktorantka postawiła sobie za cel analizę dostępnych w literaturze danych na temat aparatów służących do automatycznych pomiarów ABI w porównaniu z tradycyjną metodą pomiaru wskaźnika ABI. W tym celu dokonała przeglądu literatury na podstawie wyszukiwania w bazie PubMed w grudniu 2020 r. Podczas wyszukiwania wykorzystwała hasła: „automatic ABI measurement”, „oscillometric ABI measurement”, „plethysmographic ABI measurement”, w połączeniu z hasłami dotyczącymi dokładności i wiarygodności, takimi jak „validity”, „accuracy”. Przeszukała także elementy bibliografii prac zidentyfikowanych podczas wstępnego wyszukiwania. Do przeglądu włączyła prace porównujące pomiary automatyczne, zarówno oscylometryczne, jak i pletyzmograficzne, z dowolnym aktualnie obowiązującym badaniem służącym do diagnostyki LEAD (pomiar wskaźnika ABI metodą wykorzystującą sondę doppler, USG doppler, tomografia komputerowa). Z analizy wyłączyła prace, w których nie opisano bezpośredniego porównania pomiaru automatycznego wskaźnika ABI z żadną aktualnie obowiązującą metodą diagnostyczną stosowaną w LEAD. Wyłączono również prace, w których pełny tekst publikacji był w języku innym, niż angielski.

W przebiegu przeglądu literatury wybrano 1361 pozycji. Do analizy pełnego tekstu publikacji włączono 85 prac, w tym 66 prac dotyczących automatycznych oscylometrycznych pomiarów ABI oraz 19 prac dotyczących automatycznych pletyzmograficznych pomiarów ABI. Po analizie, odrzucono 22 publikacje dotyczące pomiarów oscylometrycznych ABI oraz 5 prac dotyczących pomiarów pletyzmograficznych ABI jako niezgodne z opisanymi wyżej kryteriami włączenia prac. Ostatecznie do przeglądu literatury włączono 57 prac, w tym 43 dotyczące pomiarów oscylometrycznych oraz 14 dotyczących pomiarów pletyzmograficznych.



Ustalono, że większość publikacji porównujących automatyczne pomiary oscylometryczne z tradycyjnymi metodami diagnostycznymi określa je jako wystarczająco zgodne, aby uznać pomiary automatyczne za możliwe do wykorzystania w praktyce, szczególnie w warunkach poradni nie specjalizujących się w chorobach naczyń. Na temat pomiarów pletyzmograficznych zidentyfikowano znacznie mniej prac, oraz ich wyniki były mniej jednoznaczne. Prace analizujące pomiary fotopletyzmograficzne prezentowały często dobrą zgodność pomiarów ze standardami diagnostycznymi, ale w dużej części analizowały urządzenia, które nie działały w pełni automatycznie. Prace analizujące metody oparte na pletyzmografii pneumatycznej wykazały najmniej wiarygodne wyniki pomiarów w porównaniu z pozostałymi metodami wykorzystywanymi w aparatach do automatycznej oceny wskaźnika ABI. Wiele prac analizujących automatyczne pomiary ABI wskazywało na potencjalne ograniczenia pomiarów i możliwe fałszywe podwyższenie wyników z następującą gorszą wiarygodnością wśród pacjentów z cukrzycą, przewlekłą chorobą nerek i innymi jednostkami powodującymi zwiększoną sztywność naczyń krwionośnych.

Na podstawie przeprowadzonego przeglądu literatury Doktorantka wysunęła następujące wnioski:

- Aparaty oscylometryczne do pomiaru ABI wykazują wystarczająco wysoką zgodność z dostępnymi metodami diagnostycznymi LEAD, aby rozważyć ich wykorzystanie w klinice.
- Zgodność aparatów fotopletyzmograficznych jest obiecująca jako dalszy kierunek badań, ale na moment gdy był prowadzony przegląd piśmiennictwa nie było wystarczającej ilości danych szczególnie na temat w pełni automatycznych aparatów tego typu.
- Aparaty wykorzystujące pletyzmografię pneumatyczną wykazują najmniejszą zgodność z dostępnymi metodami diagnostycznymi LEAD w porównaniu z innymi automatycznymi urządzeniami do pomiaru wskaźnika ABI.

Druga praca opublikowana w *Medical Science Monitor* jest pracą oryginalną, a przesłanką do jej realizacji było kilka celów. Pierwszym była ocena rozpowszechnienia występowania choroby tętnic kończyn dolnych w lokalnej populacji lekarza rodzinnego z uwzględnieniem rozpowszechnienia czynników ryzyka miażdżycy i cech demograficznych. Kolejne dwa cele, w mojej ocenie najciekawsze, to ocena korelacji pomiędzy wynikiem ABI,



a występowaniem typowych objawów miażdżycy tętnic kończyn dolnych i stosowanym leczeniem oraz ocena wartości diagnostycznej aparatu do automatycznego pletyzmograficznego pomiaru wskaźnika ABI w odniesieniu do pomiaru ABI za pomocą sondy doppler.

Do badania włączono 290 osób. U wielu badanych stwierdzono czynniki ryzyka chorób sercowo naczyniowych: 71.7% stanowili palacze, a 73.7% stanowiły osoby z nieprawidłowym BMI. Wśród uczestników odnotowano 28 pacjentów z chorobą wieńcową, 185 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, 46 pacjentów z cukrzycą, 4 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i 28 pacjentów z migotaniem przedsionków. Sześcioro pacjentów poinformowało, że zdiagnozowano u nich wcześniej LEAD. W wywiadzie 13 pacjentów stwierdzono przebyty wcześniej ostry zespół wieńcowy, a 8 pacjentów przebyło wcześniej udar niedokrwienny mózgu lub epizod przemijającego ataku niedokrwiennego. Na podstawie wywiadu dotyczącego stosowanych regularnie leków ustalono, że najczęściej, 61.4% badanych, stosowało leki obniżające ciśnienie tętnicze krwi. 37.6% badanych zgłosiło, że stosuje regularnie statyny, 19.7% stosowało leki przeciwplatekcyjne, 17.2% leki do leczenia cukrzycy, a 6.2% antykoagulanty. Kwestionariusz Edynburski, który uznano w przebiegu badania za wskaźnik świadczący o obecności typowych objawów LEAD, był dodatni u 10.3% uczestników badania. Nieprawidłowy wskaźnik ABI w pomiarze metodą tradycyjną stwierdzono u 16.8% badanych, natomiast nieprawidłowy wskaźnik ABI w pomiarze automatycznym stwierdzono u 5.9% badanych. W badaniu stwierdzono korelację pomiędzy dodatnim wynikiem kwestionariusza Edynburskiego, a nieprawidłowym wskaźnikiem ABI w pomiarze automatycznym, ale nie stwierdzono korelacji pomiędzy dodatnim wynikiem kwestionariusza Edynburskiego, a nieprawidłowym ABI w pomiarze tradycyjnym. Ponadto, nie zaobserwowano korelacji pomiędzy stosowaniem leków zalecanych w LEAD (statyny, leki przeciwplatekcyjne) a poziomem wskaźnika ABI.

Kolejną część badania obejmowała porównanie pomiarów ABI tradycyjną metodą doppler i automatyczną metodą pletyzmograficzną.

Badanie to, z założenia obejmujące 580 kończyn dolnych u 290 badanych, udało się wykonać na 569 kończynach metodą doppler i tylko na 449 kończynach metodą automatyczną.



Średnia wartość wskaźnika ABI w pomiarze tradycyjnym wyniosła 1.05 ± 0.15 , a średnia wartość wskaźnika ABI w pomiarze automatycznym wyniosła 1.12 ± 0.13 , różnica wartości ABI w pomiarach tradycyjnych i automatycznych była istotna statystycznie. Czułość i swoistość pomiarów automatycznych ABI w porównaniu do pomiarów tradycyjnych wyniosła odpowiednio 22.2% oraz 96.8% przy wykorzystaniu standardowego poziomu odcięcia 0.9 dla diagnozy LEAD w pomiarze automatycznym. Przy dostosowaniu poziomu odcięcia dla diagnozy LEAD w pomiarze automatycznym do sugerowanego w poprzednich publikacjach 1.04, uzyskano czułość 54% oraz swoistość 78.9%, a na poziomie odcięcia 1.2 uzyskano czułość 91.9% oraz swoistość 18.5%. Po wykorzystaniu do diagnozy analizy fali tętna łącznie z oceną ABI, uzyskano czułość i swoistość na poziomie odpowiednio 67.6% i 51.5% dla poziomu odcięcia 0.9, 78.4% oraz 69.5% dla poziomu odcięcia 1.04, a także 97.3% oraz 10%, dla poziomu odcięcia 1.2. W badaniu zaobserwowano również poprawę wartości diagnostycznej pomiaru automatycznego po wykorzystaniu analizy fali tętna.

Wnioski jakie Doktorantka wyciągnęła z tej pracy były następujące:

- W populacji osób powyżej 50 roku życia znajduje się duża grupa osób niezdiagnozowanych wcześniej w kierunku LEAD, u których można wykryć obecność choroby za pomocą pomiaru wskaźnika ABI i wprowadzić interwencje obniżające ryzyko sercowo-naczyniowe.
- W populacji z nieprawidłowym ABI w pomiarze automatycznym częściej obserwowano typowe objawy LEAD (wyrażone przez dodatni wynik kwestionariusza Edynburskiego), ale w populacji z nieprawidłowym ABI w pomiarze tradycyjnym nie zaobserwowano tej zależności. Stosowanie leków typowo zalecanych w LEAD (statyny, leki przeciwplatekcyjne) nie miało wpływu na poziom ABI w pomiarach automatycznych i tradycyjnych.
- Wartość diagnostyczna ocenianego urządzenia automatycznego do pomiaru ABI działającego na podstawie pletyzmografii pneumatycznej nie jest wystarczająca, przy zastosowaniu standardowego punktu odcięcia wskaźnika ABI < 0.9
- Możliwe ustalenie odpowiedniego poziomu odcięcia dla diagnozy LEAD przy użyciu badanego aparatu, który wiązałby się z wystarczającą wiarygodnością i wartością diagnostyczną.



W mojej ocenie dwie publikacje zawarte w cyklu są wartościowe i spójne. Zarówno wartość poznawcza, jak i potencjalny wpływ tych publikacji na kierunki badań i codzienną praktykę lekarską wydają się być istotne. Końcowe wnioski, które Doktorantka prezentuje w podsumowaniu dysertacji są spójne z założeniami pracy i osiągniętymi wynikami.

Zdaję sobie sprawę, że prezentowane prace przeszły pozytywnie drogę recenzji w renomowanych periodykach, jednak jako recenzent rozprawy chciałbym zgłosić następujące uwagi.

Uwaga pierwsza dotyczy części badania porównującego dwie metody pomiaru ABI. Obie porównywane grupy posiadają istotnie różną liczebność. Badanie które z założenia miało objąć 580 kończyn dolnych u 290 badanych, udało się wykonać na 569 kończynach metodą doppler i tylko na 449 kończynach metodą automatyczną. Tutaj mam pytanie do Doktorantki z czego to wynikało i czy grupa, u której nie było możliwości wykonania badania automatycznego różniła się od grupy gdzie to badanie udało się wykonać? Nie znalazłem takich informacji w opublikowanych ograniczeniach badania. Ponadto warto się zastanowić czy tak duży odsetek kończyn na których nie udało się wykonać badania nie jest kolejną istotną barierą w upowszechnianiu tej metody badania ABI?

Uwaga druga dotyczy części poświęconej częstości występowania choroby tętnic kończyn dolnych w lokalnej populacji lekarza rodzinnego z uwzględnieniem rozpowszechnienia czynników ryzyka miażdżycy i cech demograficznych. Czy nie warto było tego badania przeprowadzić również wśród pacjentów innych praktyk, aby w ten sposób zebrać dane bardziej precyzyjne co do występowania LEAD i rozpowszechnienia czynników ryzyka? Z wielu innych badań wiemy, że na rozpowszechnienie czynników ryzyka mają wpływ takie zmienne opisujące populację jak jej wiek, wykształcenie, miejsce zamieszkania itd. W związku z tym wnioski wyciągane na podstawie badania populacji jednej praktyki mają ograniczoną wartość.

Uwagi te jednak nie wpływają na moją ocenę merytoryczną samych prac jak i dorobku naukowego.

Podsumowując, wysoko oceniam przygotowanie teoretyczne Doktorantki, umiejętność postawienia problemu badawczego i jego realizacji. Zaproponowany projekt badawczy jest interesujący, a artykuły składające się na pracę doktorską bardzo merytoryczne, wnoszące



UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU

Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Katedra Medycyny Rodzinnej

ul. Marii Curie – Skłodowskiej 9, 85-094 Bydgoszcz
e-mail: kizlekrodz@cm.umk.pl, tel. +48 52 585 36 60

istotne elementy poznawcze. Aktualność poruszanych problemów stanowi podstawę do kontynuowania dalszych badań w tym kierunku.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa lekarz Aleksandry Ewy Danieluk pt.: „Miażdżyca naczyń kończyn dolnych i jej uwarunkowania w populacji dorosłych pacjentów lekarza rodzinnego” w pełni spełnia wymogi określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2023 r. poz.742) przeto mam zaszczyt wnosić do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lekarz Aleksandry Ewy Danieluk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med. Krzysztof Buczkowski, prof. UMK