

dr hab. med. Magdalena Jankowska, prof. GUMed

Gdańsk, 05.02.2026

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Tytuł rozprawy:

Zastosowanie modeli opartych o dane do rozwoju narzędzi pozwalających na lepsze przesiewowe wykrywanie i szacowanie ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych

Autor rozprawy:

mgr Urszula Białończyk-Cyba

Przedłożona mi do recenzji rozprawa doktorska powstała w Szkole Doktorskiej Technologii Informacyjnych i Biomedycznych Polskiej Akademii Nauk pod kierunkiem promotora Pana dr hab. Jana Poleszczuka, prof. IBIB oraz promotora pomocniczego Pana dr inż. Mauro Pietribiasi.

Rozprawa doktorska stanowi spójny tematycznie cykl publikacji oryginalnych o charakterze doświadczalnym, których Pani mgr Urszula Białończyk jest pierwszą autorką. Wszystkie trzy prace zostały opublikowane w renomowanych, recenzowanych czasopismach naukowych, o łącznym współczynniku wpływu IF 15,70 oraz punktacji MNiSW N=380, co wskazuje, że jakość każdej z tych prac została już uprzednio wysoko oceniona przez recenzentów i redaktorów tych czasopism.

Publikacje wraz z aneksami zostały włączone do maszynopisu liczącego 112 stron. Praca została napisana w języku angielskim i zawiera wykaz stosowanych skrótów, dorobek publikacyjny, streszczenie w języku polskim i angielskim, część literaturową, cel pracy, szczegółowe omówienie założeń oraz wyników poszczególnych publikacji, dyskusję wraz z oceną perspektyw dalszych badań oraz wpływu uzyskanych wyników na rozwój dziedziny, a także piśmiennictwo obejmujące 145 pozycji.

Analiza załączonych w aneksie deklaracji współautorów nie pozostawia wątpliwości co do wiodącego wkładu Pani mgr Urszuli Białończyk-Cyby w koncepcję badań, ich realizację oraz opracowanie wyników.

Rozprawa ma charakter interdyscyplinarny, łącząc zagadnienia kliniczne z metodami uczenia maszynowego stosowanymi do analizy danych medycznych. W poniższej ocenie merytorycznej skoncentrowałam się na ocenie poprawności założeń klinicznych, adekwatności wykorzystanych danych oraz użyteczności uzyskanych wyników w praktyce medycznej, bez szczegółowej analizy technicznych aspektów wykorzystania algorytmów uczenia maszynowego.

We wstępie rozprawy Autorka dokonała analizy piśmiennictwa światowego, trafnie osadzając problem badawczy zwapnień wewnątrznaczyniowych oraz związanych z nimi powikłań w kontekście klinicznym przewlekłej choroby nerek (PChN). Opis zagadnienia jest zwięzły, rzeczowy i uporządkowany oraz świadczy o bardzo dobrym zrozumieniu PChN jako choroby ogólnoustrojowej. Autorka słusznie zauważa, że jednostka ta stanowi szczególny model badawczy, manifestujący się istotnie zwiększonym ryzykiem oraz przyspieszonym rozwojem powikłań sercowo-naczyniowych, a także nieproporcjonalnie wysoką śmiertelnością.

W dalszej części wstępu Pani mgr Urszula Białończyk-Cyba wskazuje na trudności w jednoznacznym definiowaniu zwapnień wewnątrznaczyniowych, co utrudnia porównywanie danych literaturowych oraz ma istotne znaczenie przy konstruowaniu modeli diagnostycznych i rokowniczych. Należy podkreślić, że pod wspólną nazwą zwapnień naczyniowych kryją się odmienne procesy patologiczne lokalizujące się w różnych obszarach ściany tętnicy: w błonie wewnętrznej (iVC, ang. intimal vascular calcification) oraz w błonie środkowej (mVC, ang. medial vascular calcification). Heterogeniczność ta komplikuje analizę epidemiologiczną. Wybór PChN jako modelu badawczego należy uznać za trafny, gdyż jednostka ta w sposób naturalny obejmuje współwystępowanie różnych form zwapnień naczyniowych, co częściowo redukuje opisane wcześniej trudności definicyjne i interpretacyjne.

Warte podkreślenia jest, że Pani mgr Urszula Białończyk-Cyba, nie będąc klinicystką, prezentuje głębokie rozumienie klinicznych i patofizjologicznych uwarunkowań badanego zagadnienia, co jest oparte na wyjątkowo starannym przygotowaniu teoretycznym oraz rzetelnej analizie piśmiennictwa. Konsekwencją tej analizy jest zidentyfikowanie przez Autorkę obszarów niejednoznacznych oraz nadal otwartych pytań badawczych, co stanowi właściwe uzasadnienie podjęcia własnych badań i sformułowania celu, którym było: „opracowanie metod badań przesiewowych w kierunku zwapnień w błonie środkowej i błonie wewnętrznej naczyń, które będą koszt-efektywne oraz możliwe do wdrożenia w praktyce klinicznej.”

Cel ten w pełni odpowiada tytułowi, ponieważ wielokrotnie udowodniono związek obecności zwapnień wewnątrznaczyniowych z nieproporcjonalnie wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej. Należy w tym miejscu nadmienić, że tematyka naukowa podjęta w pracy jest zadaniem niezwykle ambitnym. Diagnostyka zwapnień wewnątrznaczyniowych, pomimo ich krytycznego znaczenia epidemiologicznego stanowi szczególne wyzwanie, z uwagi na ubogość metod diagnostycznych i subiektywną interpretację ich wyników, niską specyficzność, niejednoznaczne kryteria rozpoznania i klasyfikacji, heterogeniczność fenotypową, długi czas obserwacji oraz współchorobowości zaburzające analizę danych. Trudności te znajdują odzwierciedlenie w braku wytycznych diagnostycznych oraz standardu leczenia tego powikłania.

Cel pracy został zrealizowany poprzez weryfikację trzech hipotez badawczych, z których każda wykorzystuje dotychczasową wiedzę i dostępne narzędzia w sposób dotąd nie prezentowany i nowatorski. Weryfikacja przedstawionych poniżej hipotez badawczych została przeprowadzona z

wykorzystaniem danych o charakterze retrospektywnym, pochodzących z populacji pacjentów z PChN w stadium G5, którzy zostali poddani zabiegowi transplantacji nerki. Badani wyrazili zgodę na jednoczasowe z zabiegiem transplantacji pobranie tętnicy nabrzusznej dolnej do badania histormorfometrycznego potwierdzającego lub wykluczającego zajęcie naczynia przez proces kalcyfikacji (zwapnienia). Procedury medyczne przeprowadzono w Szwecji, w Klinice Karolinska Instytutet w Sztokholmie oraz w Zakładzie Patologii w Geteborgu, z poszanowaniem zasad etycznych prowadzenia badań medycznych z udziałem ludzi (Deklaracja Helsińska).

Ten unikalny materiał kliniczny umożliwił Autorce zastosowanie metod uczenia maszynowego w różnych kontekstach praktycznych, ukierunkowanych na zwiększenie prawdopodobieństwa trafnej identyfikacji pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia mVC i iVC oraz na optymalizację diagnostyki tych powikłań.

Autorka sformułowała trzy hipotezy badawcze, których weryfikacja była przedmiotem trzech publikacji:

H1: „Włączenie oceny koszt-efektywności do procesu wyboru modeli uczenia maszynowego, szkolonych w celu wykrywania zwapnień błony środkowej naczyń krwionośnych u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, umożliwi bardziej precyzyjną identyfikację metod o największym potencjale klinicznym.”

Analiza efektywności kosztowej nie stanowiła dotychczas niezależnej zmiennej w proponowanych modelach uczenia maszynowego, co Autorka słusznie uznaje za istotne przeoczenie. Dotychczasowe metody diagnostyczne są albo trudno dostępne i kosztowne, albo niedostatecznie czułe, niespecyficzne i zawodne. Praktyka kliniczna, podobnie jak możliwości kontynuacji badań w tym obszarze, wymagają pogodzenia tych sprzeczności. Wcześniejszy brak takiego podejścia doprowadził do paradoksu: niedostatecznej liczby badań nad problemem, którego rozwiązanie może przynieść nieproporcjonalnie wysokie korzyści naukowe i społeczne.

W pierwszej z prac wchodzących w skład cyklu, Autorka przeprowadziła analizę danych 152 uczestników z PChN G5, wykorzystując w niej 60 zmiennych o charakterze danych demograficznych, parametrów klinicznych oraz wskaźników biochemicznych, które miały potencjalny lub udowodniony związek z występowaniem zwapnień wewnątrznaczyniowych. Zgodnie z postawioną hipotezą, modele zostały poszerzone o element analizy efektywności kosztowej, z wykorzystaniem wskaźnik ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio). Uzyskane wyniki wskazują, że modele oparte na ograniczonej liczbie parametrów (5 markerów) osiągały porównywalną skuteczność diagnostyczną jak modele wykorzystujące szerszy panel (21 markerów), przy istotnie korzystniejszym profilu kosztowym. Stanowi to jednoznaczny dowód na możliwość racjonalnej optymalizacji kosztów diagnostyki tej choroby bez pogorszenia jakości uzyskiwanych informacji klinicznych. Wyniki te potwierdzają pierwszą hipotezę badawczą Autorki oraz dowodzą wykonalności zaproponowanego rozwiązania, które należy uznać za twórcze i mogące stanowić punkt odniesienia dla przyszłych prac w tej dziedzinie.

H2: „Metoda oparta na analizie danych, która łączy tradycyjne czynniki ryzyka powstawania zwapnień naczyń z cechami częstotliwościowymi fali pulsu (PW-FDFs) uzyskanymi z nieinwazyjnych pomiarów tętna obwodowego, może być użyta do wykrywania zwapnień błony środkowej tętnic u pacjentów ze schyłkową chorobą nerek.”

W drugiej pracy Autorka kontynuuje podjętą tematykę wykorzystania modeli statystycznych w celu zwiększenia precyzji nieinwazyjnego wykrywania mVC. W badaniu koncentruje się na wykorzystaniu pomiarów prędkości fali tętna (PWV). Jest to powszechnie znane klinicznie narzędzie wykorzystywane w diagnostyce i ocenie ryzyka wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Istotną nowością w proponowanym podejściu jest przejście z analizy czasowej sygnału na analizę jego składowych częstotliwościowych (PE-FDFs). Do analizy ponownie włączono dane pacjentów z PChN z potwierdzoną (n=79) lub wykluczoną (n=18) obecnością zwapnień wewnątrz tętniczych. Badanie udowodniło, że uwzględnienie danych pochodzących z analizy PVW w modelu przewidującym wystąpienie powikłania, istotnie przewyższa modele oparte na analizie konwencjonalnych czynników ryzyka mVC obejmujących wiek, płeć, ciśnienie tętnicze, BMI, częstość akcji serca oraz cukrzycę jako współchorobowość. Wniosek, że PW-FDFs, będąca metodą nie wymagającą znacznych nakładów finansowych i nie wpływającą istotnie na dyskomfort pacjenta może zwiększyć trafność rozpoznania mVC, ponownie podkreśla praktyczny i aplikacyjny potencjał prowadzonych przez Autorkę badań.

H3: „Modele statystyczne oparte na cechach częstotliwościowych fali pulsu (PW-FDFs) mogą skutecznie identyfikować pacjentów ze schyłkową chorobą nerek, u których występuje podwyższony poziom zwapnienia tętnic wieńcowych”.

Hipoteza trzecia jest logicznym następstwem pozytywnej weryfikacji poprzednich hipotez, poprzez poszerzenie wykorzystania metody PW-FDs do oceny prawdopodobieństwa występowania iVC w tętnicach wieńcowych. W badaniach wykorzystano oznaczenie coronary artery calcium (CAC) score, który jest powszechnie uznanym klinicznie surogatem rozpoznania iVC w tętnicach wieńcowych i niezależnym czynnikiem ryzyka chorobowości i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ogólnej. Autorka opiera swoje badanie na koncepcji, że wykorzystana już we wcześniejszym badaniu metoda PW-FDFs może skutecznie identyfikować pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia podwyższonego CAC score. Choć próg ten ma charakter umowny, w praktyce klinicznej często przyjmuje się, że jest to wartość $CAC > 100$ AU i takie założenie przyjęła również Pani mgr Urszula Białończyk-Cyba. Przeprowadzone analizy wykazały, że zastosowana metoda jest wiarygodna w różnicowaniu pacjentów z podwyższonym wskaźnikiem CAC od osób z jego niższymi wartościami (≥ 100 vs < 100). Jej zdolność do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego okazała się porównywalna z oceną opartą bezpośrednio na CAC. Co istotne, czułość metody wzrastała wraz z wiekiem badanych, czyli była najwyższa w populacji obciążonej najwyższym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo, analogicznie do CAC, metoda ta umożliwi ocenę spektrum stopnia zaawansowania iVC. Warto dodać w tym miejscu kontekst kliniczny. Oznaczenie wskaźnika CAC jest możliwe przy wykorzystaniu tomografii komputerowej, która jest metodą kosztowną i wiąże się z ekspozycją pacjenta na promieniowanie jonizujące. Na tym tle zaproponowana metoda PW-FDFs wykazuje istotne przewagi, choć nie jest pozbawiona ograniczeń, takich jak zależność od operatora czy czasochłonność.

Wyniki omówionych prac zaprezentowane zostały w sposób przejrzysty i logiczny, stanowiły chronologicznym ciąg kolejnych etapów procesu badawczego, zostały opatrzone obszernym komentarzem i zinterpretowane w sposób krytyczny. Wynikające z poszczególnych publikacji wnioski bezpośrednio wynikają z przedstawionego w nich materiału dowodowego.

Podsumowując, stwierdzam, że cel pracy został zrealizowany, a otrzymane wyniki są istotne naukowo i klinicznie. Do najważniejszych osiągnięć omawianej rozprawy zaliczam:

- wybór trudnej i interesującej naukowo tematyki badawczej
- wybór unikalnego i doskonale wybranego modelu badanej patologii
- nowatorskie podejście do wykorzystania zebranych danych
- uzyskanie wyników wnoszących istotny wkład do aktualnej wiedzy w dziedzinie
- ukierunkowanie na wykorzystanie praktyczne uzyskanych wyników
- opracowanie koncepcji pozwalającej na kontynuację prowadzonych badań

Mam tylko jedną uwagę krytyczną:

Nie w pełni podzielam przedstawioną przez Autorkę tezę, że „wnioski wynikające z analiz mogą mieć bezpośrednie przełożenie na udoskonalenie badań przesiewowych w kierunku chorób sercowo naczyniowych w szerszej populacji” (Streszczenie, s. xi).

W mojej opinii wybór PChN, jako modelu prowadzonych badań jest ich znaczącą siłą, ale również ograniczeniem. Ograniczenie to dotyczy głównie pierwszego z przedstawionych badań. Wykorzystany panel parametrów biochemicznych, w tym kopeptyna, sklerostyna i inne biomarkery kostne, pomimo swojego uniwersalnego charakteru odznaczają się silnym związkiem z utratą filtracji kłębuszkowej w PChN i niemal na pewno nie będą tożsamo zachowywały się w modelach innych patologii o podwyższonym ryzyku zwapnień wewnątrznaczyniowych, np. w cukrzycy. Ponadto, analogiczna walidacja metody w patologii o odmiennej patogenezie nie będzie możliwa z wykorzystaniem badania histomorfometrycznego, będącego złotym standardem, gdyż napotka to znaczące trudności logistyczne. Trudno wskazać inną niż PChN populację pacjentów poddawanych elektywnemu zabiegowi chirurgicznemu na porównywalnym etapie choroby, w której zwapnienia wewnątrznaczyniowe występują z tak wysokim prawdopodobieństwem.

Dodatkowo, czuję się w obowiązku zwrócić uwagę na następujące drobne niedociągnięcia:

- W paragrafie 1.3.1 Treatment (Introduction, s. 6) pominięto dostępne dane (m.in. *Kidney Int Rep* (2024) 9, 3027–3034; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.07.033>) dotyczące związku między stosowaniem leków z grupy inhibitorów reduktazy HMG-CoA a progresją kalcyfikacji naczyń, co wobec niedoboru danych na temat profilaktyki i leczenia VC ma istotne znaczenie.
- Zgodnie z aktualnym konsensusem dotyczącym nazewnictwa w nefrologii, zaleca się unikanie określenia schyłkowa choroba nerek (ang. End-Stage Renal Disease), ze względu na jego stygmatyzujący i obciążający wydźwięk, który bywa negatywnie odbierany przez pacjentów. Równocześnie odchodzi się od nieuzasadnionego oraz potencjalnie mylącego stosowania dwóch

określeń odnoszących się do tego samego narządu („renal” i „kidney”), preferując spójne i zrozumiałe nazewnictwo oparte na terminie „kidney.

- Powszechnie przyjętym tłumaczeniem terminu *pulse wave velocity* na język polski jest określenie prędkość fali tętna; warto rozważyć stosowanie tej formy zamiast używanego w streszczeniu określenia „fala pulsu.”

- Niejasna jest dla mnie organizacja bibliografii, w której jako pierwsze wymienione jest imię, nie nazwisko pierwszego autora, co jest niezgodne z powszechnie stosowanymi zasadami zapisu bibliograficznego i utrudnia odbiór pracy.

Powyższe uwagi krytyczne nie umniejszają mojej zdecydowanie pozytywnej opinii o pracy.

Jednoznacznie stwierdzam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska spełnia wymagania określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2024, poz. 1571). W mojej ocenie jest to praca wybitna, o wyraźnie wielodyscyplinarnym charakterze, zrealizowana w ramach współpracy międzynarodowej i wielośrodkowej. Mgr Urszula Białończyk - Cyba podjęła temat klinicznie istotny, metodologicznie złożony oraz dotychczas niedostatecznie zbadany i zrobiła to w sposób nowatorski i twórczy. Uzyskane wyniki cechują się istotnym potencjałem aplikacyjnym oraz stanowią solidną podstawę do dalszego rozwoju omawianej dziedziny nauki.

Mając na uwadze przedstawione powyżej argumenty oraz fakt, że Autorka jest pierwszym autorem trzech publikacji stanowiących podstawę rozprawy, opublikowanych w czasopismach indeksowanych w bazie Journal Citation Reports (JCR), uznaję, że rozprawa spełnia kryteria wyróżnienia, o które niniejszym wnioskuje.