Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głowniak
Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel/fax: 81 7244592

UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

RECENZJA

rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł

„Znaczenie wybranych nietradycyjnych oraz związanych z hemodializą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle hemodializowanych"

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Jaroszyński

Przewlekła choroba nerek, a zwłaszcza jej schyłkowe stadium wymagające leczenia nerkozastępczego, stanowi jeden z istotnych problemów współczesnej medycyny. Pomimo postępu w zakresie metod dializoterapii, chorzy przewlekle hemodializowani pozostają populacją obciążoną szczególnie wysokim ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych, w tym zaburzeń rytmu serca i nagłego zgonu sercowego. Co istotne, ryzyka tego nie można w pełni wyjaśnić obecnością tradycyjnych czynników, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy dyslipidemia. Coraz większą uwagę zwraca się zatem na znaczenie przewlekłego stanu zapalnego, stresu oksydacyjnego oraz zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych związanych bezpośrednio z zabiegiem hemodializy.

Z punktu widzenia kardiologa szczególnie interesujące pozostaje pytanie, w jakim stopniu wspomniane mechanizmy wpływają na właściwości elektrofizjologiczne mięśnia sercowego, a tym samym mogą uczestniczyć w powstawaniu groźnych arytmii. Identyfikacja nowych, łatwo dostępnych markerów tego ryzyka mogłaby mieć istotne znaczenie praktyczne, pozwalając na bardziej precyzyjną ocenę zagrożenia i indywidualizację postępowania u pacjentów dializowanych. W tym kontekście temat podjęty przez Doktorantkę uważam za ważny, aktualny i posiadający potencjalne znaczenie kliniczne.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska ma formę spójnego tematycznie cyklu trzech oryginalnych publikacji naukowych, opublikowanych w recenzowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym:

1. Bołtuć K. i wsp. „Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients", *Mediators of Inflammation*, 2020 (IF 4,711).
2. Bołtuć-Dziugieł K. i wsp. „Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor", *International Urology and Nephrology*, 2026, opublikowana online w 2025 roku (IF 1,9).
3. Bołtuć-Dziugieł K. i wsp. „Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality", *Polish Archives of Internal Medicine*, 2025 (IF 4,7).

Łączna wartość współczynnika oddziaływania Impact Factor publikacji tworzących rozprawę wynosi 11,311, a ich sumaryczna punktacja ministerialna 370 punktów. Doktorantka jest pierwszą autorką wszystkich trzech prac, co zasługuje na podkreślenie i wskazuje na jej istotny udział w realizacji przedstawionego projektu naukowego.

Rozprawa została uzupełniona obszernym wprowadzeniem teoretycznym, wykazem piśmiennictwa, komentarzem do cyklu publikacji, streszczeniami w języku polskim i angielskim, analizą bibliometryczną oraz oświadczeniami współautorów.

W części wstępnej Doktorantka w sposób wyczerpujący przedstawiła aktualną wiedzę dotyczącą przewlekłej choroby nerek, metod leczenia nerkozastępczego oraz czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w tej populacji. Na szczególne uznanie zasługuje logiczne uporządkowanie omawianych zagadnień, począwszy od tradycyjnych czynników ryzyka, poprzez przewlekły stan zapalny i stres oksydacyjny, aż do zaburzeń związanych bezpośrednio z procedurą hemodializy. Wprowadzenie stanowi dobre uzasadnienie podjętej tematyki badawczej i świadczy o szerokiej znajomości piśmiennictwa.

Jako główny cel rozprawy Doktorantka przyjęła ocenę znaczenia klinicznego wybranych nietradycyjnych oraz zależnych od hemodializy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Szczegółowe cele obejmowały ocenę związku wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego z niejednorodnością elektryczną mięśnia sercowego, analizę wpływu zmian osmolalności osocza na wybrane parametry elektrofizjologiczne i hemodynamiczne oraz ocenę zależności pomiędzy zaburzeniami osmolalności a markerami stresu oksydacyjnego.

Cele te zostały sformułowane jasno, a poszczególne publikacje stanowią logicznie powiązane etapy ich realizacji.

W pierwszej pracy Doktorantka wraz ze współautorami przeprowadziła retrospektywną analizę obejmującą 183 pacjentów przewlekle hemodializowanych oraz 38 osób z prawidłową funkcją nerek, stanowiących grupę kontrolną. Głównym przedmiotem badania była ocena zależności pomiędzy wskaźnikiem neutrofilowo-limfocytowym (NLR), będącym prostym markerem przewlekłego stanu zapalnego, a przestrzennym kątem QRS-T, odzwierciedlającym niejednorodność elektryczną mięśnia sercowego.

Wykazano, że zarówno NLR, jak i przestrzenny kąt QRS-T przyjmowały istotnie wyższe wartości u pacjentów hemodializowanych niż w grupie kontrolnej. Co szczególnie interesujące, w analizie wieloczynnikowej NLR, w przeciwieństwie do stężenia CRP, okazał się niezależnym predyktorem poszerzenia kąta QRS-T. W analizie ROC wyznaczono ponadto wartość odcięcia NLR wynoszącą 4,59, najlepiej identyfikującą pacjentów z poszerzonym kątem QRS-T.

W mojej ocenie jest to interesująca obserwacja, wskazująca na potencjalny związek przewlekłego stanu zapalnego z zaburzeniami elektrofizjologicznymi mięśnia sercowego u chorych hemodializowanych. Na uwagę zasługuje zwłaszcza wykorzystanie przestrzennego kąta QRS-T, parametru o udokumentowanym znaczeniu prognostycznym, który nie jest jednak rutynowo oceniany w codziennej praktyce klinicznej. Uzyskane wyniki sugerują możliwość wykorzystania

prostego i powszechnie dostępnego wskaźnika laboratoryjnego do identyfikacji chorych wymagających bardziej szczegółowej oceny kardiologicznej.

Druga publikacja dotyczyła wpływu zmian osmolalności osocza zachodzących podczas pojedynczej sesji hemodializy na wybrane parametry elektrofizjologiczne i hemodynamiczne. Badaniem objęto 46 pacjentów przewlekle hemodializowanych, u których przed zabiegiem i po jego zakończeniu oceniano między innymi osmolalność osocza, parametry elektrokardiograficzne oraz wskaźnik żywotności podwsierdziowej (SEVR).

Wykazano, że hemodializa powodowała istotne zmniejszenie osmolalności osocza, któremu towarzyszyły zmiany parametrów elektrofizjologicznych, w tym wydłużenie odstępu QTc, oraz wzrost wartości SEVR. Szczególnie istotne było stwierdzenie zależności pomiędzy zmianami osmolalności a zmianami odstępu QTc, przestrzennego kąta QRS-T oraz SEVR. W analizie wieloczynnikowej zmiany osmolalności stanowiły niezależny predyktor zmian QTc oraz jeden z niezależnych predyktorów zmian SEVR, podczas gdy zmiany stężenia mocznika nie wykazywały analogicznej wartości predykcyjnej.

Wyniki te uważam za interesujące, ponieważ wskazują, że znaczenie hemodializy dla układu sercowo-naczyniowego nie ogranicza się wyłącznie do zmian objętości krwi krążącej i stężeń elektrolitów. Zwrócenie uwagi na osmolalność jako parametr odzwierciedlający sumaryczny efekt zmian stężeń substancji osmotycznie czynnych stanowi wartościowy element pracy. Szczególnie istotna z punktu widzenia elektrofizjologii klinicznej jest obserwowana zależność pomiędzy zmianami osmolalności a wydłużeniem odstępu QTc, mogącym odzwierciedlać zwiększoną podatność mięśnia sercowego na zaburzenia repolaryzacji.

Trzecia publikacja stanowi rozwinięcie wcześniejszych obserwacji i koncentruje się na związku zmian osmolalności ze stresem oksydacyjnym indukowanym przez hemodializę. W badaniu obejmującym 44 pacjentów oceniano zmiany całkowitego statusu oksydacyjnego (TOS/TOC), całkowitego statusu antyoksydacyjnego (TAS/TAC) oraz stężenia oksydowanych lipoprotein LDL (oxLDL).

Wykazano, że pojedyncza sesja hemodializy wiązała się ze wzrostem markerów stresu oksydacyjnego oraz zmniejszeniem zdolności antyoksydacyjnej osocza. Ponadto zmiany osmolalności były niezależnymi predyktorami zmian analizowanych parametrów stresu oksydacyjnego, podczas gdy zmiany stężenia mocznika wykazywały znacznie słabsze zależności.

Publikacja ta stanowi logiczne uzupełnienie poprzedniej pracy, wskazując na możliwy udział zaburzeń osmotycznych w nasileniu stresu oksydacyjnego podczas hemodializy. Uzyskane wyniki pozwalają lepiej zrozumieć potencjalne mechanizmy uszkodzenia układu sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych i wskazują kierunek dalszych badań nad możliwością ograniczenia niekorzystnych następstw samej procedury hemodializy.

Oceniając całość przedstawionego cyklu, chciałbym podkreślić jego spójność tematyczną – prace układają się w logiczną sekwencję badawczą, obejmującą przewlekły stan zapalny, zaburzenia elektrofizjologiczne, zmiany osmolalności oraz stres oksydacyjny. Takie podejście świadczy o

umiejętności formułowania pytań naukowych i konsekwentnego poszukiwania odpowiedzi z wykorzystaniem różnych metod badawczych.

Na pozytywną ocenę zasługuje również sposób przedstawienia i interpretacji uzyskanych wyników. Doktorantka umiejętnie odnosi własne obserwacje do dostępnego piśmiennictwa, a wnioski formułuje w sposób zasadniczo odpowiadający uzyskanym rezultatom.

Przedstawiona do recenzji rozprawa, pomimo niewątpliwej wartości naukowej, posiada jednak pewne ograniczenia, które wymagają komentarza.

Pierwszym z nich jest obserwacyjny charakter przeprowadzonych badań. Wykazane zależności pomiędzy markerami stanu zapalnego, zmianami osmolalności, stresem oksydacyjnym i parametrami elektrofizjologicznymi nie pozwalają na jednoznaczne określenie związku przyczynowo-skutkowego. Dotyczy to zwłaszcza postulowanej roli zmian osmolalności w powstawaniu zaburzeń elektrofizjologicznych oraz nasileniu stresu oksydacyjnego. Nie można wykluczyć, że obserwowane zależności są częściowo wynikiem równoczesnego oddziaływania innych czynników związanych z hemodializą.

Drugim ograniczeniem jest stosunkowo niewielka liczebność grup badanych w drugiej i trzeciej publikacji, obejmujących odpowiednio 46 i 44 pacjentów. Chociaż liczebności te pozwoliły na wykazanie istotnych statystycznie zależności, ograniczają możliwość przeprowadzania bardziej rozbudowanych analiz wieloczynnikowych oraz uogólniania uzyskanych wyników na całą populację pacjentów hemodializowanych.

Kolejna uwaga dotyczy wykorzystanych punktów końcowych. Oceniane parametry, takie jak przestrzenny kąt QRS-T, odstęp QTc czy SEVR, są uznanymi lub potencjalnie użytecznymi markerami ryzyka sercowo-naczyniowego, nie stanowią jednak bezpośredniego dowodu zwiększonej częstości klinicznie istotnych arytmii lub incydentów sercowo-naczyniowych. W szczególności wykazanie zależności pomiędzy NLR a przestrzennym kątem QRS-T nie oznacza jeszcze potwierdzenia wartości NLR w przewidywaniu nagłego zgonu sercowego. Podobnie obserwowane podczas hemodializy zmiany QTc nie pozwalają na jednoznaczne określenie rzeczywistego ryzyka arytmii komorowych.

W mojej ocenie wartościowym rozwinięciem przedstawionych badań byłaby prospektywna obserwacja pacjentów z uwzględnieniem klinicznych punktów końcowych, takich jak występowanie arytmii komorowych, hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych czy śmiertelność całkowita i sercowo-naczyniowa. Interesujące byłoby również określenie, czy uwzględnienie NLR oraz zmian osmolalności poprawia wartość prognostyczną dotychczas stosowanych modeli oceny ryzyka w tej populacji.

Z punktu widzenia elektrofizjologa interesującym zagadnieniem pozostaje ponadto dynamika zmian repolaryzacji w trakcie samej sesji hemodializy, a nie wyłącznie przed jej rozpoczęciem i po zakończeniu. Rozszerzenie badań o ciągłe monitorowanie elektrokardiograficzne mogłoby pozwolić na ustalenie, czy okresy największych zmian osmolalności odpowiadają zwiększonej częstości zaburzeń rytmu serca.

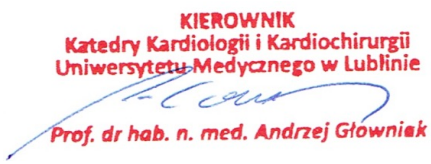
Powyższe uwagi mają przede wszystkim charakter dyskusyjny i wskazują możliwe kierunki kontynuacji badań. Nie podważają w żaden sposób one wartości naukowej przedstawionego cyklu publikacji.

Na podkreślenie zasługuje także pozostały dorobek naukowy lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł, obejmujący publikacje dotyczące między innymi wpływu hemodializy na układ sercowo-naczyniowy, parametrów elektrofizjologicznych oraz innych zagadnień z zakresu medycyny klinicznej. Zgodnie z przedstawioną dokumentacją całkowity dorobek naukowy Doktorantki osiąga sumaryczny Impact Factor 34,711 oraz 1605 punktów ministerialnych. Jest to wartościowy dorobek, wskazujący na systematyczną aktywność naukową i umiejętność współpracy w zespołach badawczych.

Podsumowując, przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł pt. „Znaczenie wybranych nietradycyjnych oraz związanych z hemodializą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle hemodializowanych" stanowi oryginalne opracowanie istotnego problemu naukowego o potencjalnym znaczeniu klinicznym. Doktorantka wykazała się odpowiednią wiedzą teoretyczną, znajomością współczesnego piśmiennictwa, umiejętnością planowania i prowadzenia badań naukowych oraz właściwej interpretacji ich wyników.

W mojej ocenie rozprawa **spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim, określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce**, stanowiąc oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz potwierdzając ogólną wiedzę teoretyczną Doktorantki w dyscyplinie nauki medyczne i umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach wniosek o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł i dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne



Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głowniak

Lublin, 08 października 2026r.