Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz Kamila Bołtuć-Dziugieł

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

U pacjentów przewlekle hemodializowanych tradycyjne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego są, przynajmniej częściowo, takie same jak dobrze już zdefiniowane w populacji ogólnej. Należą do nich: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, palenie tytoniu, zaburzenia lipidowe i podeszły wiek. Jednakże chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) znacznie częściej są obarczeni wymienionymi czynnikami niż populacja ogólna. Jest to spowodowane starzeniem się grupy chorych dializowanych oraz zmieniającym się spektrum chorób prowadzących do schyłkowej niewydolności nerek (szczególnie cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miażdżyca). U pacjentów z PChN istnieją dodatkowe, specyficzne dla tej choroby czynniki predysponujące do rozwoju powikłań sercowo–naczyniowych, głównie typowo występujące u tych osób zaburzenia hemodynamiczne i metaboliczne. Należą do nich: przewodnienie (szczególnie u chorych hemodializowanych), obecność przetok dializacyjnych prowadzące do krążenia hiperkinetycznego i przerostu lewej komory serca, niedokrwistość nerkopochodna, hipoalbuminemia, przewlekły stan zapalny, wtórna nadczynność przytarczyc i zaburzenia homeostazy wapniowo- fosforanowej, hiperhomocysteinemia, nasilony stres oksydacyjny, zaburzenia w układzie krzepnięcia oraz zbyt mała dawka dializy. Kluczową rolę odgrywają nietradycyjne oraz związane bezpośrednio z procedurą hemodializy czynniki ryzyka.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł w sposób bardzo ciekawy i kompleksowy stara się poszerzyć naszą wiedzę na temat wybranych nietradycyjnych oraz związanych z hemodializą czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów przewlekle hemodializowanych. Rozprawa ma typowy układ dla takich opracowań. Doktorantka w ciekawym, szczegółowym wstępie (15 stron), przedstawia wartościowe opracowanie na temat aktualnej wiedzy o czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowego w PChN. Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe u chorych leczonych hemodializami wynika z nakładania się tradycyjnych czynników ryzyka z czynnikami nietradycyjnymi, którym w

ostatnich latach poświęca się coraz większą uwagę. Osobną grupę stanowią nietradycyjne czynniki związane bezpośrednio z zabiegiem hemodializy. Podjęty przez Autorkę temat uważam za niezwykle aktualny i wartościowy o ogromnym znaczeniu klinicznym dla populacji pacjentów hemodializowanych. Wstęp wprowadza czytelnika w problematykę rozprawy i stanowi uzasadnienie dla celu pracy, w oparciu o właściwie dobrane i aktualne dane z piśmiennictwa.

Głównym celem pracy była ocena znaczenia klinicznego wybranych nietradycyjnych oraz zależnych od hemodializy czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek przewlekle leczonych hemodializą, a także próba identyfikacji czynników modyfikujących ich związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Do celów szczegółowych należały: ocena przewlekłego stanu zapalnego z wykorzystaniem wskaźnika neutrofilowo-limfocytowego, analiza zaburzeń osmolalności oraz stresu oksydacyjnego u pacjentów przewlekle hemodializowanych, a także określenie przydatności wybranych wskaźników zapalnych, osmotycznych i markerów stresu oksydacyjnego w identyfikacji chorych obciążonych zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską:

1. Bołtuć K, Bociek A, Dziugieł R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) Reflects Myocardial Inhomogeneities in Hemodialyzed Patients. Mediators of Inflammation 2020 Vol. 2020, Article ID 6027405, s. 1-6, doi: 10.1155/2020/6027405; IF: 4.711 | MNiSW: 100

Celem badania była ocena, czy proces zapalny może przyczyniać się do poszerzenia kąta QRS-T. Badanie retrospektywne przeprowadzono w grupie 183 pacjentów poddawanych hemodializie (HD). Grupę kontrolną stanowiło 38 pacjentów. U wszystkich badanych oceniono parametry demograficzne, biochemiczne, wektokardiograficzne oraz echokardiograficzne. Nasilenie procesu zapalnego wyrażono za pomocą wskaźnika neutrofilowo-limfocytarnego (NLR) oraz stężenia białka C-reaktywnego (CRP). Zarówno wartość wskaźnika NLR (3,40 vs 1,95; $p < 0,0001$), jak i przestrzenny kąt QRS-T (50,76 vs 93,56; $p < 0,001$) były wyższe w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Podobnie stężenie CRP było wyższe w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (odpowiednio 8,35 vs 4,06; $p < 0,001$). Kąt QRS-T istotnie korelował z wartościami NLR i CRP, wybranymi parametrami echokardiograficznymi, a także ze stężeniem parathormonu (PTH) i wapnia (Ca). Analiza wieloczynnikowej regresji wykazała,

że wskaźnik NLR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym kąta QRS-T (r = 0,498; p = 0,0027). Analiza krzywej ROC wskazała punkt odcięcia dla NLR na poziomie 4,59, przy którym czułość i swoistość w prognozowaniu niejednorodności mięśnia sercowego, wyrażonej poszerzonym kątem QRS-T, były najwyższe. Podstawowym wnioskiem było wykazanie, że wskaźnik NLR, jako marker stanu zapalnego, może wskazywać na obecność niejednorodności mięśnia sercowego u pacjentów hemodializowanych.

2. Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Roskal-Wałek J, Bociek A, Terpiłowska S, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Cardiovascular implications of osmotic changes during hemodialysis: a potential risk factor. International Urology and Nephrology 2026, Vol. 58, s. 1467-1474. Published online 2025. Doi: 10.1007/s11255-025-04817-3;IF: 1.9 | MNiSW: 70

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni HD są obarczeni znacznie wyższym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z populacją ogólną. Stres osmotyczny, definiowany jako obciążenie wywołane gwałtownymi zmianami stężenia substancji osmotycznie czynnych w osoczu, występuje podczas zabiegu HD i stanowi dodatkowe obciążenie dla układu sercowo-naczyniowego. Celem badania była ocena wpływu stresu osmotycznego indukowanego hemodializą na wybrane parametry sercowo-naczyniowe. Do badania włączono 46 pacjentów z ESRD poddawanych HD. U każdego chorego przed pojedynczą sesją HD oraz po jej zakończeniu dokonano pomiaru osmolalności osocza, ciśnienia tętniczego, zapisu cyfrowego elektrokardiogramu (EKG) oraz wskaźnika podwsierdziowej żywotności mięśnia sercowego (SEVR). Po pojedynczym zabiegu HD odnotowano spadek osmolalności osocza o 18,59 mOsm/kg (5,8%; $p < 0,0001$), co odzwierciedla stres osmotyczny związany z samą procedurą HD. Zaobserwowano również wydłużenie skorygowanego odstępu QT (QTc) o 8,0 ms (p = 0,0001) oraz poprawę wskaźnika SEVR o 14,5% (p = 0,0004). Zmiany osmolalności osocza korelowały m.in. ze zmianami czasu trwania odstępu QTc (r = 0,434; p = 0,005), stężenia mocznika (r = 0,461; p = 0,002) oraz wartości SEVR (r = -0,439; p = 0,004). Wieloczynnikowa analiza regresji wykazała, że zmiana osmolalności stanowi niezależny predyktor zmian wartości SEVR oraz odstępu QTc. Co istotne, zmiany stężenia mocznika nie osiągnęły istotności statystycznej, co może wynikać ze zjawiska odbicia mocznika (urea rebound) lub oddziaływania innych czynników osmotycznych. Przeprowadzone badanie wykazało, że zmiany osmolalności osocza są wiarygodnym czynnikiem predykcyjnym zmian odstępu QTc oraz wskaźnika SEVR. Zmiany osmotyczne zachodzące podczas hemodializy

wpływają na parametry układu krążenia, co może predysponować pacjentów do występowania incydentów sercowych.

3. Bołtuć-Dziugieł K, Dziugieł R, Terpiłowska S, Roskal-Wałek J, Dąbrowski W, Jaroszyński A. Oxidative stress in hemodialysis patients: shifting the focus from urea to osmolality. Polish Archives of Internal Medicine / Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2025 Vol. 135 no. 10, s. 1-4, 17069, doi: 10.20452/pamw.17069; IF: 4.7 | MNiSW: 200

Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzono w okresie od marca do maja 2022 roku. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Jana Kochanowskiego w Kielcach (nr 6/2022) i było prowadzone zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej. Kryteria wykluczenia obejmowały: czas trwania hemodializoterapii krótszy niż 3 miesiące, przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie, chorobę nowotworową oraz zaostrzenie dowolnej choroby przewlekłej w ciągu 1 miesiąca przed włączeniem do badania. W okresie badania wszyscy pacjenci (n = 44) odbywali 4-godzinne sesje HD 3 razy w tygodniu, z zachowaniem przepływu płynu dializacyjnego na poziomie co najmniej 500 ml/min oraz przepływu krwi wynoszącego minimum 300 ml/min. Zabiegi HD wykonywano z użyciem wysokoprzepływowych dializatorów z błoną polisulfonową (high-flux) o powierzchni od 1,4 do 2,2 m^2 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Niemcy). Stwierdzono wyraźny podializacyjny wzrost markerów stresu oksydacyjnego (oxLDL oraz TOS/TOC), któremu towarzyszyło obniżenie poziomu markerów antyoksydacyjnych (TAS/TAC). Zmiany osmolalności osocza korelowały istotnie ze zmianami stężenia oxLDL oraz wartości TAS/TAC. Co ciekawe, nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy zmianami stężenia mocznika a parametrami stresu oksydacyjnego. Zmiany osmolalności osocza stanowiły istotne predyktory zmian poziomów TAS/TAC, TOS/TOC oraz oxLDL. Podczas gdy zmiany stężenia mocznika wykazywały słabszy związek ze zmianami TAS/TAC, nie były one istotnymi czynnikami predykcyjnymi dla TOS/TOC ani oxLDL. Dodatkowo zmiany stężenia CRP okazały się predyktorami zmian zarówno TAS/TAC, jak i TOS/TOC. Autorzy podkreślili, że głównym ograniczeniem badania jest stosunkowo niewielka liczebność próby, choć była ona wystarczająca do przeprowadzenia analizy statystycznej. Po drugie, oceniano jedynie wybrane markery stresu oksydacyjnego. Po trzecie, w badaniu zabrakło obserwacji odległej (follow-up), co ogranicza możliwość oceny skutków długoterminowych. Zmiany osmolalności osocza – w przeciwieństwie do zmian stężenia mocznika – wydają się wiarygodnym wskaźnikiem stresu oksydacyjnego podczas sesji HD u

pacjentów z ESRD. Istotne nasilenie stresu oksydacyjnego oraz wyczerpanie rezerw antyoksydacyjnych po zabiegu HD podkreślają potrzebę opracowania strategii minimalizujących uszkodzenia oksydacyjne. Monitorowanie osmolalności może pełnić funkcję wczesnego sygnału ostrzegawczego wskazującego na nasilony stres oksydacyjny w tej populacji chorych. Konieczne są dalsze badania w celu walidacji tych obserwacji oraz zbadania potencjalnych interwencji terapeutycznych.

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej: łączny IF: 11.311 a punktacja MNiSW: 370, natomiast całkowity dorobek naukowy Autorki rozprawy doktorskiej to łączny IF: 34.711 i punktacja MNiSW: 1605. Cykl publikacji w rozprawie doktorskiej stanowi logiczny ciąg i odpowiada głównemu, jak i szczegółowym celom pracy.

Uwagi recenzenta

Oceniana praca nie budzi żadnych istotnych zastrzeżeń merytorycznych. Dotyczy aktualnej problematyki, a wykorzystane techniki badawcze są prawidłowo zastosowane i nowoczesne. Analiza wyników w poszczególnych opublikowanych pracach jest szczegółowa, a najważniejsze wyniki zostały omówione w dyskusji. Wnioski wynikają z przeprowadzonych analiz wyników badań i są przedstawione w odniesieniu do aktualnego stanu wiedzy. Jedyna uwaga co do materiału i metodyki badań może dotyczyć liczebności badanej grupy w publikacji nr 2 i 3. Zwiększenie liczby chorych w badaniu zapewne pomogłoby w interpretacji wyników badań oraz analizie statystycznej. Celowe wydaje się kontynuowanie badań i ocena zmian w dłuższej obserwacji.

Wymienione uwagi i propozycje absolutnie nie umniejszają bardzo wysokiej wartości samej rozprawy doktorskiej i wartości przeprowadzonych badań, które zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach. Zalety prac, zwłaszcza oryginalnych analiz podkreślono w recenzji. Zdecydowanie pozytywnie oceniam rozprawę doktorską lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł pod względem:

- prezentowanej ogólnej wiedzy teoretycznej,

- przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska wykazuje umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej Autorki,

- oryginalnych rozwiązań problemu naukowego przedstawionego w tytule i celach pracy, oraz oryginalność wyników badań własnych i przeprowadzonych analiz w dyscyplinie nauki

medyczny, zarówno pod względem naukowym jak i zastosowania praktycznego w codziennej praktyce lekarskiej.

W podsumowaniu stwierdzam, że rozprawa lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł spełnia wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych w dyscyplinie medycyna określane w: 1) ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.); 2) ustawie wprowadzającej - ustawa z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę - Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. poz. 1669 z późn. zm.); 3) ustawie o stopniach - ustawa z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz. 1789 z późn. zm.) w sprawie szczegółowego trybu i warunków przeprowadzenia czynności w przewodzie doktorskim, w postępowaniu habilitacyjnym oraz postępowaniu o nadanie tytułu profesora.

W oparciu o powyższą pozytywną ocenę przedstawiam wniosek Wysokiej Radzie Instytutu Nauk Medycznych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach o dopuszczenie lek. Kamili Bołtuć-Dziugieł do dalszych etapów przewodu doktorskiego oraz wnioskuję o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.

Prof. dr hab. med. Krzysztof Pawlaczyk