

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Диана Христова Йонова, д.м.,

Професор в Клиниката по Нефрология на УБ „Лозенец“, София

На дисертационния труд на доц. д-р Светла Василева Стайкова, д.м., за присъждане НОС „Доктор на медицинските науки“, област на висшето образование 7, здравеопазване и спорт, професионално направление 1.7, - медицина, научна специалност 03.01.15-нефрология, Медицински университет „П. Стоянов“, Варна, Катедра по Вътрешни болести.

Тема: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА МИНЕРАЛНИТЕ И КОСТНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА КОНСЕРВАТИВНО И ДИАЛИЗНО ЛЕЧЕНИЕ

1. Кратки биографични данни.

Доц. д-р Светла Василева Стайкова е родена на 21.07.1963г. Средното си образование завършва с отличие в г. Бургас, а висшето медицинско образование - през 1987г. в Медицински университет, Варна. Трудовата си дейност започва през 1987 като Завеждащ лекар – СЗС – с. Люляково, общ. Руен, обл. Бургас. От 1991г. до 1995г. д-р Стайкова е лекар в Хемодиализен център – Владиславово, Пета поликлиника, гр. Варна, и последователно – асистент, Старши и Главен асистент в Клиниката по нефрология и диализа, МБАЛ „Св.Марина“ ЕАД, Варна.

От 2015 година д-р Стайкова е избрана за Доцент към Клиника по диализа - УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, гр.Варна, а от 2018 година е Началник клиника по Диализа, УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, Варна.

В 1993 и 1995 г. д-р Светла Стайкова придобива специалности по Вътрешни болести и Нефрология, а през 2000 г защитава научна и образователна степен д.м. на тема " Някои фактори, повлияващи имунната система при болни с ХБН, ХД и бъбречна трансплантация."

Преподавателската дейност на доцент Стайкова включва 23 години преподаване и обучение на студенти – 3-ти и 5-ти курс

„Медицина“ - лекции и упражнения, по 250 учебни часа / годишно , участия в изпитни комисии за специализанти и студенти, както и Държавни изпитни комисии за специалност “Нефрология“ в МУ- Варна, участия в Научни журита за придобиване на академично звание в МУ- гр. София и МУ - гр. Варна. Има над 90 публикации в български и чужди научни списания. Ежегодно участва в научни конференции, конгреси у нас и в чужбина, регионални фирменни събития по разнообразни нефрологични теми и кръгли маси. Доц. Стайкова има издадени 2 монографии, съавтор е на монография „Съдова ехография“ и Учебник по Непрология – под редакцията на проф. Е. Паскалев. През 2017-2018г. участва в написване 2 ръководства за студенти – 5 –ти курс БЕО и АЕО и Ръководство по Непрология, под редакция на проф. Д. Ненов.

Доц. Светла Стайкова има участия в 5 международни проучвания - за рЕПО и фосфатни байндери. Нейните разностранни научни интереси са в областта на уроинфекциите; хроничните бъбречни заболявания; острите бъбречни увреждания; екстракорпорално лечение - перитонеална диализа – CAPD; хрониидиализа и хемодиализация; имунологични нарушения, вирусни и инфекциозни заболявания при болни с ХБЗ; съдов достъп при диализно болни; костни и минерални нарушения при ХБЗ.

Доц. Стайкова членува в следните медицински организации и дружества: БЛС; Българското Непрологично Дружество - член на управителният съвет на Българското Непрологично Дружество и на Фондация „Бъбрек“, Варна; Балканска асоциация по нефрология, трансплантация и изкуствени органи; Европейска Асоциация по Непрология, Диализа и Трансплантация; Американско дружество по нефрология; Международно дружество по нефрология.

Доц. д-р С. Стайкова владее основните компютърни умения, необходими за академична научна и преподавателска дейност, ползва свободно френски и руски език – писмено и говоримо.

2. Анализ на дисертационния труд.

Доц. Стайкова е представила добре оформен дисертационен труд според изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на МУ – Варна. Избраната тема е изключително актуална, много широко разработвана и обсъждана на най-престижни международни научни форуми и касае костните и минерални нарушения при ХБЗ - един от тежките, хронични, инвалидизиращи проблеми на ХБЗ, особено в напредналите им стадии. Понастоящем има значим напредък в изясняване механизмите на развитието на проблема и адекватното му лечение, но за съжаление все-още остават енигматични зони, изискващи още упорити, последователни и високо специфични научни и практически усилия за дефинитивното му решаване, което прави разработката на доц. Стайкова особено ценна.

Дисертационният труд съдържа 287 машинописни страници и е онагледен с 24 таблици и 80 фигури. Списъкът на цитираната литература включва 345 заглавия, от които 27 на кирилица и 318 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по вътрешни болести при Медицинския университет "Професор д-р Параскев Стоянов"- Варна съгласно чл. 26, ал. 3 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и чл. 44, ал. 2 от ПРАС на МУ-Варна и Решение на ФС по протокол № 1/ 31.05.2018 г. от Факултетния съвет на Факултета по медицина на МУ-Варна.

Литературният обзор е изложен на 77 страници и е свързан с прецизен анализ на посочените 345 източника, от които 27 на кирилица и 318 на латиница, най-голям брой сред тях – от последните 5 години. Обзорът завършва с обобщаващи изводи, които дават основание да се формулира целта на дисертацията, а именно - да се анализират най-новите съвременни диагностични, клинични и терапевтични аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при ХБЗ в хода на консервативното и ХД лечение.

Задачите, които си поставя доц. Стайкова са 8, те са ясно дефинирани и свързани с целта на проучването: Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на няколко модерни костни маркера (FGF-23, Klotho, костна алкална фосфатаза, вит. D, остеокалцин и паратироиден хормон) и някои минерали (калций и фосфор) за развитието на вторичен хиперпаратироидизъм и нарушения на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно

лечение; да се изследва диагностичната стойност на съвременните образни изследвания (ехография, сцинтиграфия и компютърна томография) на аденоматозните изменения на парашитовидните жлези при болните с хронични бъбречни заболявания и вторичен хиперпаратироидизъм на хемодиализно лечение; да се изследват нарушенията на оралното здраве при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение във връзка с нарушения КМН; Да се съпостави клиничната ефективност на някои медикаменти (Cinacalcet и Paricalcitol) при развитието на вторичния хиперпаратироидизъм и нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение; да се анализира динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания и да се проследи ефективността и безопасността им за преодоляване на хиперфосфатемията при хроничните бъбречни заболявания; да се апробира комбинираното лечение с вит. К2 при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение; да се изследва в динамика индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратироидизъм вследствие на хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение; да се разработи диагностично-терапевтичен алгоритъм за различните нарушения на костно-минералния метаболизъм при болните с хронични бъбречни заболявания на консервативно и хемодиализно лечение.

Обект на проучването са 338 болни - 167 мъже и 171 жени с ХБЗ – преддиализни и на ХД лечение от Клиниката по хемодиализа на УМБАЛ „Св. Марина“–Варна. Използвани са най-съвременни клинични, биохимични и образни методи за диагностика на КМН при ХБЗ, някои от които - за първи път у нас. Приложени са почти всички известни в световната клинична практика модерни и ефикасни медикаменти в терапевтичен план, с отчитане тяхното въздействие и взаимодействие. Направен е задълбочен статистически анализ, който определя достоверността и значимостта на получените резултати.

Въз основа на детайлно разработените глави на дисертацията и анализ на получените данни, доц. Светла Стайкова обобщава 12 извода. Най-

съществените от тях са, че: комплексното анализиране на динамичните промени в показателите на костния и минерален метаболизъм при болните с ХБЗ, настъпили в резултат на медикаментозното и хемодиализно лечение има много важна диагностично-прогностичната стойност; повишените серумни нива на FGF-23 на болните в ранния стадий на ХБЗ-КМН на хемодиализно лечение на фона на високите концентрации на паратиреоидния хормон представляват ценен прогностичен маркер за риска от сърдечно-съдови заболявания и смърт; повишените нива на остеокалцина и костната алкална фосфатаза при болните на хемодиализно лечение с висок паратиреоиден хормон свидетелстват за наличието на високообменна костна бъбречна болест и техните стойности уточняват стадия на заболяването и неговата прогноза; съвременните образни методи за динамична оценка на паратироидните жлези при вторичния хиперпаратирозидизъм (ехография, сцинтиграфия, компютърна томография и ЯМР) играят взаимно-допълваща се роля при болните с ХБЗ-КМН и трябва да се прилагат индивидуално, съобразно анатомичните, патофизиологични и биохимични констелации на всеки пациент; калцимитетиците потискат умерено до значимо синтеза и секрецията на паратиреоидния хормон преди и след хемодиализата и понижават серумните концентрации на калция и фосфора, което ги прави особено подходящи при пациенти с вторичен ХПТ и неовладяеми хиперкалцемиа и хиперфосфатемия; парикалцитолът променя по-съществено серумните концентрации на паратиреоидния хормон, като същевременно скъсява периодите на хиперкалцемиа, по сравнение с калцитриола при болните с терминално ХБЗ на хемодиализно лечение, поради неговата селективност на вит. „Д“-рецепторите в човешкото тяло; севеламер хидрохлорид (Renagel) е показан както за контролирането на хиперфосфатемията, така и за понижаването на серумните нива на FGF- 23 и риска от левокамерна хипертрофия при болните с ХБЗ-КМН, което е доказателство за ефект на медикамента, надхвърлящ простото свързване на фосфатите в ГИТ; витамин К2 пренасочва излишните количества на калция и фосфора към костните структури и по този начин предпазва сърдечно-съдовата система и меките тъкани на болните с КМН от патологични калцификати, а това е основание за обмисляне широкото му включване в терапевтичния комплекс както на КМН-ХБЗ, така и на патология, свързана с нарушения на КМН от всякакво друго естество; витамин К2 няма

неблагоприятни интерференции с повечето медикаменти, прилагани за профилактика и лечение на ХБЗ-КМН, което го прави универсално приложим при необходимост; патологичните орални изменения допълнително влошават наличната костно-минерална хомеостаза на болните с ХБЗ-КМН и трябва да се диагностицират и лекуват своевременно; модифицираният въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ е с достатъчна информативна стойност и трябва да намери приложение в българската нефрологична практика; разработеният диагностично-терапевтичен алгоритъм за ХБЗ-КМН е надеждна основа за комплексен и индивидуализиран подход при болните с ХБЗ на консервативно и ХД лечение.

Приносите на настоящия дисертационен труд са в следните научно-теоретични и практически насоки:

1. За първи път у нас е проведено комплексно интердисциплинарно проучване върху голям контингент от болни с хронични бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм. То обхваща пациенти с ХБЗ в преддиализни стадии и пациенти на ХДЛ, и обхватът му е разширен с диагностика на зъбния и орален статус на болните, което е иновативно и особено ценно за въвеждане по-пълното холистично лечение на този контингент в България.

2. За първи път в България са въведени с диагностично-прогностична цел анализиранияте в динамика най-съвременни костни биомаркери за хроничните бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм: FGF-23, Klotho, osteocalcin и костно-специфична алкална фосфатаза. Такъв набор от маркери на КМН при ХБЗ и комплексната им оценка все-още е голяма рядкост в проучванията в световен мащаб и прави разработката на доц. Светла Стайкова пионерска по своя мащаб, резултати и изводи.

3. За първи път у нас е проведено многоаспектно проучване на взаимоотношенията между аденоматозните изменения на парацитовидните жлези, доказани със съвременни образни методи и биохимични критерии, и костните промени - с най-модерни биомаркери, на фона на хроничните бъбречни заболявания. Това добавя детайлизиране на диагностиката и по-успешно и трайно лечение на пациентите с ХБЗ-КМН.

4. Установени са предимствата на съвременните лекарствени средства, приложени при болните на хемодиализно лечение в продължение на

тригодишен период за профилактика и лечение на вторичния хиперпаратироидизъм, хиперфосфатемията, хипо- и хипер-калциемията и остеопорозата, сравнена е тяхната ефективност, страничните им действия и взаимодействията между тях.

5. Установени са високата ефективност и сравнителна безопасност на севеламер хидрохлорид (Renagel) при контролирането на хиперфосфатемията на болните с хронични бъбречни заболявания и нарушен костно-минерален метаболизъм на хемодиализно лечение, както и твърде значимият му допълнителен ефект да понижава серумните нива на FGF- 23 и риска от левокамерна хипертрофия при болните с ХБЗ-КМН.

6. За първи път в България е проследен, регистриран и интерпретиран ефектът от въвеждането на вит. К2 в комплексната терапия на болните с ХБЗ и нарушен костно-минерален метаболизъм. Проследеният ефект на вит. К2, както и данните в световната литература, дават основание за обмисляне широкото му включване в терапевтичния комплекс както на ХБЗ-КМН, така и на патология, свързана с нарушения на КМН от всякакво друго естество; като допълнение - важното свойство на витамин К2 да няма неблагоприятни интерференции с повечето медикаменти, прилагани за профилактика и лечение на ХБЗ-КМН, го прави универсално приложим при необходимост.

7. Приложението на оригинална констелация от съвременни и рутинни диагностични и терапевтични методи позволява да се задълбочат познанията, свързани със съществени и интимни механизми на нарушения костно-минерален метаболизъм при хроничните бъбречни заболявания.

8. Разработен е оригинален алгоритъм за комплексно и индивидуализирано поведение при ранните и напреднали КМН при ХБЗ, което ще има значимо практическо приложение в клиничната практика.

9. Модифицираният въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот при ХБЗ-КМН има достатъчна информативна стойност и може да намери полезно приложение в българската нефрологична практика.

Представените към дисертационния труд публикации са 14, от които 10 – в български медицински списания и 4 – в международни, както и 1 участие в международен научен конгрес. Всички публикации и участия са в периода между 2012 – 2018 г.и само в 2 от тях доц. Стайкова не е първи автор.

Авторефератът е написан с ясен и точен стил, много добре онагледен и изцяло отразява същността на дисертационния труд.

Заклучение: В резултат на проведената от доцент д-р Светла Василева Стайкова научно-изследователска дейност, са получени ценни за теорията и практиката резултати. В процеса на изследователската дейност са използвани както рутинни, така и съвсем нови модерни методи на изследване и терапия, което осигурява прецизното изпълнение на поставените цели и задачи, проличава задълбочения анализ и интерпретация на получените резултати. С някои от въведените в България от доц. Стайкова съвременни диагностични и терапевтични средства срещу КМН при ХБЗ, тя отваря нов хоризонт за решаване проблемите на тази тежка патология, за която световната нефрологична и медицинска общност търси ефективна профилактика и дефинитивното лечение вече повече от едно столетие. С тази мащабна, полезна и навременна разработка на проблема с КМН при ХБЗ доц. Стайкова се явява достоен последовател на моя дългогодишен научен труд в същата област, което ме кара да изпитвам особено удовлетворение и радост да предам „щяфетата“ на един задълбочен, сериозен и последователен учен и да съм сигурна, че каузата има успешно продължение.

Единствената ми препоръка към дисертанта е да продължава със същото постоянство, ентузиазъм и творческо вдъхновение да работи в областта на КМН при ХБЗ, където със сигурност я очакват достатъчно неоткрити научни и практически предизвикателства.

Считам, че дисертационният труд на доцент д-р Светла Василева Стайкова напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за присъждане НОС „Доктор на медицинските науки“ и препоръчвам убедено на Членовете на Уважаемото жури да гласуват положително.

7.07.2018г., г. София

Проф. Д. Йонова, д.м.:

(външен рецензент)

