

РЕЦЕНЗИЯ

От Проф. д-р Емил Паскалев Димитров, д.м.н.
Медицински Университет – София
Ръководител на Клиничен център по нефрология
УМБАЛ „Александровска“, София

На дисертационен труд на Доц. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.
за присъждане на НОС „Доктор на медицинските науки“,
област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1 Медицина, научна специалност „Нефрология“,
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна
Факултет по медицина, Катедра по вътрешни болести, Учебен сектор по
нефрология, хемодиализа и токсикология

Тема на дисертационния труд: Диагностика и лечение на минералните и костни нарушения при болни с хронични бъбречни заболявания на консервативно и диализно лечение.

1. Биографични данни дисертанта.

Доц. д-р Светла Василева Стайкова, д.м. завършва висше медицинско образование през 1987г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. За периода 1987-1991г. е Завеждащ лекар на СЗС в с. Люляково, общ. Руен, обл. Бургас, а за периода 1991-1995г. е лекар в Хемодиализен център – Владиславово, Пета поликлиника в гр. Варна. От 08.10.1995г. е гл. асистент към Клиника по нефрология и диализа в УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. От 2015г. е Доцент към Клиника по диализа - УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - гр. Варна. От 2018г. е Началник клиника по диализа - УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД. Доц. Св. Стайкова има специалност по вътрешни болести от 1993г., а от 1995г. – специалност нефрология. Доц. Стайкова има защитен дисертационен труд на тема: „Някои фактори, повлияващи имунната система при болни с ХБН, ХД и бъбречна трансплантация.“ с който придобива научна и образователна степен „доктор по медицина“ през 2000г.

Професионалните интереси на доц. Стайкова са насочени в областта на уроинфекции, хронични бъбречни заболявания (ХБЗ), остри бъбречни увреждания, екстракорпорално лечение - перитонеална диализа, хемодиализа и хемодиалтизация, имунологични нарушения, вирусни и инфекциозни заболявания при болни с ХБЗ, съдов достъп при диализно болни, костно-минерални нарушения (КМН) при ХБЗ. Тя притежава значим опит в проучвания: участия в 5 проучвания за еритропоедини и фосфатсвързващи медикаменти.

2. Анализ на дисертационния труд.

Доц. Стайкова е представила завършен, правилно структуриран и добре оформен дисертационен труд според изискванията на ЗРАС в Република България, неговия Правилник за приложение и Правилника на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна. Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по вътрешни болести, Учебен сектор по нефрология, хемодиализа и токсикология при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна.

Дисертационният труд съдържа 287 стандартни машинописни страници и съдържа 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 Катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести при МУ - 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 № 6/20.04.2018 г. на Факултета по медицина.

Доц. Стайкова представя Автореферат на докторския труд в обем от 56 стр. и съдържание, отразяващо точно темата, материалът, методите и собствените проучвания, даващо пълна представа за резултатите от тях, изводите и приносите на докторския труд и публикациите, свързани с него. Авторефератът съдържа всички данни за висшето учебно заведение, на чиято база е осъществен докторския труд, датата, мястото и часът на провеждане на защитата, състава на научното жури и възможността за достъп до материалите по защитата.

Костните и минерални нарушения при ХБЗ представляват особено тежки системни усложнения с доминиращо медикосо-циално значение в световен мащаб. При тях се касае за системно нарушение на минералния и костен метаболизъм вкл. на калция, фосфора, паратиреоидния хормон, вит. D, на минерализацията, обема, линейния растеж и костната здравина, както и за поява на съ-

дови или други мекотъканни калцификати. Тези нарушения повишават сърдечно-съдовия риск и са свързвани с неблагоприятна прогноза. У нас има единични проучвания върху някои от тези аспекти на диагностиката и лечението на костните и минерални нарушения при болните с ХБЗ, провеждащи консервативно и хемодиализно лечение. Системният анализ на съвременната литература по тази интердисциплинарна проблематика откроява редица безспорни постижения в диагностиката и лечението, но и голям брой нерешени въпроси на метаболитни взаимодействия между отделните системи в организма. Това дава основание да бъде поставена и проучена темата на дисертационния труд, което я определя като актуална и научно значима.

Изхождайки от обобщението на литературните данни е формулирана логично и точно целта на разработката - да се анализират диагностични, клинични и терапевтични аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при ХБЗ в хода на консервативното и хемодиализното лечение.

Поставените 8 задачи са конкретни и ясни и логично водят до постигане на целта. За това допринася и използваната работна хипотеза, че разработената констелация от диагностични и терапевтични методи ще допринася за изясняване на етиопатогенетични механизми на вторичния хиперпаратироидизъм и на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при ХБЗ и за повишаване ефективността на индивидуализирания подход към тези болни.

Представеното в дисертационния труд диагностично-лечебно проучване е задълбочено, проведено за достатъчен период от време между 1.01.2015г. и 31.12.2017г. Изследвани са достатъчен брой болни - общо 338, от които 167 мъже и 171 жени с ХБЗ – преддиализни и на ХД лечение от Клиниката по хемодиализа на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Те са проследени клинично и изследвани по рутинните методи и правила за диагностика, лечение и наблюдение.

Използвани са съвременни статистически обработки на данните, което осигурява достоверност на получените резултати.

Анализът на получените резултати се основава на разграничаването по отношение болните на ХД – правилно разпределени в две равни групи - с нормални (150-300 pg/mL) и с повишени стойности на ПТХ и преддиализни с ХБЗ.

Значими резултати са представени при изследване на диагностичната и прогностична стойност на няколко модерни костни маркера (FGF-23, Klotho, костна алкална фосфатаза, вит. D, остеокалцин и паратиреоиден хормон) и някои

минерали (калций и фосфор) за развитието на вторичен хиперпаратироидизъм и нарушения на костно-минералния метаболизъм при болните с ХБЗ на консервативно и хемодиализно лечение. Резултатите доказват наличието на статистически достоверна разлика между стойностите на витамин D при мъжете и жените с повишен ПТХ ($p=0,002$). Налице е статистически достоверна разлика по отношение на серумните концентрации на остеокалцина между болните с нормален ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ ($p=0,000007$). Установена е статистически значима разлика между болните с нормален ПТХ на ХД и на тези преди диализа с ХБЗ по отношение на средната им възраст ($p=0,000001$). Доказани са статистически достоверни разлики по отношение на серумните концентрации на α -Klotho както между всички болни, така и поотделно между мъжете и между жените с повишена спрямо тези с нормална концентрация на ПТХ. Вижда се, че средните стойности на фибробластния растежен фактор-23 както при всички болни, така и при мъжете, се различават статистически значимо между нормалната и повишената концентрация на ПТХ. Установена е статистически значима разлика по отношение на средните серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза между болните с повишена и тези с нормална концентрация на ПТХ. Наблюдава се статистически достоверна разлика по отношение на средните серумни концентрации на костно-специфичната алкална фосфатаза между болните с повишена и тези с нормална концентрация на ПТХ- $p=0,011$. Между средните стойности на вит. D при болните с повишен ПТХ и тези преди диализа с ХБЗ се установява статистически значима разлика ($p=0,005$). Стойностите на серумния калций и тези на серумния фосфор не се различават статистически значимо между болните с нормален и с повишен ПТХ на ХД и тези преди диализа с ХБЗ ($p=0,09$ и $p=0,07$). Има статистически значимо по-висока средна стойност на секреторния имуноглобулин А при жените, отколкото при мъжете на ХД ($p=0,004$). Средните стойности на секреторния имуноглобулин А са статистически достоверно по-високи при болни с продължителност на ХД над пет години в сравнение с тези с по-кратка продължителност на заместителното лечение ($p<0,0001$), като между тях и продължителността на ХД се открива статистически значима положителна корелационна зависимост ($r_s=0,46$; $p<0,001$).

По втората задача са проведени изследвания с помощта на ехография, компютърна томография и гама-камерна скintiграфия при 28 болни с костно-минерални нарушения при ХБЗ с диагностицирана хиперплазия на паращито-

видните жлези преди и след медикаментозно лечение. Резултати убедително доказват необходимостта от своевременни образни изследвания при болните със съмнителни или вече диагностицирани КМН при ХБЗ. Изследванията на парашитовидните жлези с ехография, компютърна томография и гама-камерна сцинтиграфия идентифицират находки, характерни за хиперплазията на тези жлези, която се повлиява благоприятно от медикаментозното лечение.

Вторичният хиперпаратироидизъм при ХД предизвиква костни изменения, доказуеми посредством рентгенография, ЯМР/МРТ и компютърна томография. Налице са сериозни увреждания на костите на длани и пръсти, главата и шийката на бедрената кост, поясните прешлени и челюстите. Това дава възможност за ранното им диагностициране с цел по-ефективна терапия.

МКН изискват изследване на нарушенията на оралното здраве при болни с ХБЗ на консервативно и хемодиализно лечение. В рамките на дисертационните проучвания са проведени клинично-лабораторно и анкетно проучване на оралния статус при 70 болни с КМН при ХБЗ. Степента на апаратно изследваната халитоза (лош дъх в устата) е статистически значимо по-изразена при болните с продължителност на ХД над пет години ($3,68 \pm 1,04$), отколкото при тези с продължителност на ХД под пет години ($3,11 \pm 0,94$) ($t = -2,388$; $p = 0,020$).

Направена е съпоставка на клиничната ефективност на някои медикаменти (Cinacalcet и Paricalcitol) при развитието на вторичния хиперпаратироидизъм и КМН при ХБЗ на консервативно и на хемодиализно лечение. Терапевтичният ефект на комбинациите от севеламер хидрохлорид и парикалцитол, респ. от калцимитетик, севеламер хидрохлорид и парикалцитол в продължение на тригодишен период върху стойностите на ПТХ при болните на ХД е свързан със статистически достоверна разлика между двете схеми ($p = 0,000001$). Налице е статистически значима разлика между двете терапевтични схеми и по отношение на стойностите на фосфора при болните на ХД ($p = 0,012$). От друга страна не е установена статистически значима разлика между тези терапевтични схеми по отношение на стойностите на калция при болните на ХД ($p = 0,339$).

Несъмнен интерес представляват оценките на терапевтичната ефективност на тримесечното приложение на кинон върху стойностите на серумния фосфор при болните на ХД и тези преди диализа с ХБЗ. Касае се за статистически достоверна разлика между двете групи болни ($p = 0,000001$).

Интерес представлява изследването в динамика на индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратироидизъм вследствие на ХБЗ на консервативно и ХД лечение. Съпоставителният анализ на отговорите на болните на ХД и на тези с ХБЗ преди диализа убедително показва преобладаващата положителна оценка на всички болни на проявяваните спрямо тях грижи от медицинския персонал като цяло, така и на лекуващия екип и лекуващия лекар. Преобладават задоволителните оценки от страна на мъжете и жените на степента на влияние на ХБЗ и провежданото лечение върху личностното и емоционалното им състояние.

Представеният дисертационен труд логично оформя диагностично-терапевтичен алгоритъм при пациенти с ХБЗ. Диагностично-терапевтичният алгоритъм при КМН на болните с ХБЗ е реален практически подход при пациенти с цел ранна диагностика и лечение на усложненията на ХБЗ.

3. Основни изводи на дисертационния труд

1. Дисертационният труд демонстрира за първи път в България диагностично-прогностичната стойност на комплексното анализиране на динамичните промени в показателите на костния и минерален метаболизъм при болните с ХБЗ в хода на медикаментозното и хемодиализното лечение.

3. Повишените нива на остеокалцина и костната алкална фосфатаза при болните на хемодиализно лечение с висок паратиреоиден хормон са доказателство за наличието на високообменна костна бъбречна болест.

4. Образните методи за оценка на паратироидните жлези при вторичния хиперпаратироидизъм (ехография, сцинтиграфия, компютърна томография и ЯМР) са с допълваща значимост при диагностиката на болните с ХБЗ и КМН.

5. Калцимитетиците потискат умерено до значимо синтезата и секрецията на ПТХ преди и след хемодиализата и понижават серумните концентрации на калция и фосфора.

6. Парикалцитолът променя по-съществено серумните концентрации на ПТХ, скъсява периодите на хиперкалциемия в сравнение калцитриола при болните с ХБЗ на хемодиализно лечение.

7. Севеламер хидрохлорид е показан за контролирането на хиперфосфатемията, за понижаването на серумните нива на FGF-23 и риска за левокамерна хипертрофия при болните с ХБЗ и КМН.

8. Витамин K_2 пренасочва излишните количества на калция и фосфора към костните структури и по този начин предпазва сърдечно-съдовата система и меките тъкани на болните от патологични калцификати.

9. Витамин K_2 няма неблагоприятни интерференции с повечето медикаменти, прилагани за профилактика и лечение на ХБЗ с КМН.

9. Патологичните орални изменения допълнително влошават наличната костно-минерална хомеостаза на болните с ХБЗ и КМН поради което трябва да се диагностицират и лекуват своевременно.

10. Предложеният въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ е с достатъчна информативна стойност и може да намери приложение в нефрологична практика.

11. Разработеният диагностично-терапевтичен алгоритъм за ХБЗ и КМН е значим за комплексен и индивидуализиран подход при болните.

4. Основни приноси на дисертационния труд

Приносите на дисертационния труд имат научен и практически характер.

1. За първи път у нас е проведено комплексно интердисциплинарно проучване върху болни с ХБЗ и нарушен костно-минерален метаболизъм.

2. За първи път в България са въведени с диагностично-прогностична цел анализирани в динамика съвременни костни биомаркери за ХБЗ и нарушен костно-минерален метаболизъм: FGF-23, Klotho, osteocalcin и костно-специфична алкална фосфатаза.

3. За първи път у нас е проведено многоаспектно проучване на отношенията между аденоматозните изменения на паращитовидните жлези и костните промени при ХБЗ.

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 хипопаратироидизъм, хиперфосфатемията, хипокалциемията и остеопорозата.

5. Установени са високата ефективност и сравнителна безопасност на севеламер хидрохлорид при контролирането на хиперфосфатемията на болните с ХБЗ и нарушен костно-минерален метаболизъм на ХД лечение.

6. За първи път в България е проследен ефектът от въвеждането на вит. K^2 в комплексната терапия на болните с ХБЗ и минерално-костни нарушения.

7. Разработен е оригинален алгоритъм за комплексно поведение при ранните и напреднали нарушения на костно-минералния метаболизъм при ХБЗ.

8. Предложеният въпросник за субективна оценка на индивидуалното качество на живот на болните с ХБЗ има значима информативна стойност и приложение в нефрологична практика.

Формулираните приноси имат оригинален характер за страната и имат значимо теоретико-практическо значение.

5. Публикации по темата на дисертационния труд

Доц. Св. Стайкова има 14 (четиринадесет) статии в периодични списания. От общо 14 статии тя е първи автор в 12, а две статии са в чужди издания. Доц. Св. Стайкова има един доклад на международен научен форум по темата на дисертационния труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доц. Светла Стайкова е високо ерудиран и добре познат за нефрологичната общност в страната специалист-нефролог, ползващ се с уважението на своите колеги. Тя активно участва в нефрологични прояви от национален и международен характер и е активен член на Българско дружество по нефрология, както и на регионални и европейски нефрологични организации.

Въз основа на направения анализ считам, че дисертационният труд на Доц. Светла Василева Стайкова, д.м. представлява завършена научна разработка с високо практическо и научно значение. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна за придобиване на НОС „Доктор на медицинските науки“ по научната специалност „Нефрология“. Това ми дава основание да гласувам положително за дисертационния труд, както и убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да гласуват положително.

08.07.2018г.

София

/п/



Проф. д-р Емил Паскалев, дмн