



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
Ръководител: проф. д-р Б. Богов, дм

1431 София, ул. "Св. Г. Софийски" 1, тел: 9230-227

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м.,
Ръководител на Катедра по вътрешни болести,
към Медицински факултет на Медицински университет - София

Определен за член на Научно жури със заповед № Р-109-105 на Ректора на МУ- Варна и утвърден с протокол № 61/ 01.03.2022 г на Факултетен съвет, за изготвяне на „Становище” върху дисертационния труд на **Д-р Диана Димчева Ненова**, на тема „ **Адекватност на диализното лечение и връзката с достигнато качество на живот и преживяемост при пациенти с хронично бъбречно заболяване V стадий**”, за присъждане на научна и образователна степен „**Доктор**”, по докторска програма „Нефрология”, в професионално направление 7.1. Медицина от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

I. Представяне на дисертанта.

Д-р Диана Димчева Ненова е родена на 11.01.1987г в гр. Бургас. Завършва средното си образование през 2006г. в СОУ „Св. Св. Кирил и Методий” гр. Карнобат. През 2012г. завършва магистърска степен „Медицина”, в Медицински университет " Проф. Д-р Параскев Стоянов" гр. Варна. През февруари 2013г започва работа като ординатор към Клиника по диализа на УМБАЛ „Св. Марина” ЕАД - гр. Варна, а в периода 2014г - 2018г е специализант по Нефрология към Клиниката. През 2017г д-р Ненова е избрана за хоноруван асистент по нефрология към МУ Варна, а от март 2018г е редовен асистент по Нефрология към Втора катедра по Вътрешни болести. През декември 2018г успешно придобива специалност по Нефрология.

Като редовен докторант от 01. 02. 2019 год., (Заповед No P-109-40), разработва дисертационен труд на тема: " **Адекватност на диализното лечение и връзката с достигнато качество на живот и преживяемост при пациенти с хронично бъбречно заболяване V стадий**", с научен ръководител доц. д-р Александър Стоянов, за придобиване на образователна степен „Доктор”.

Д-р Ненова има публикации в български издания и изнесени доклади и постери на български научни форуми. Член е на Българското нефрологично дружество и БЛС. Владее английски език, притежава добри комуникационни и презентационни умения, както и способност за ефективна работа в екип.

II. За дисертационния труд.

Представеният дисертационен труд е в обем 200 стандартни страници и е онагледен с 24 таблици, 43 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 379 литературни източника, от които 10 на кирилица и 369 на латиница. Включва увод – 2 стр., литературен обзор - 55 стр., с обща и специална част, цел и задачи на дисертационния труд – 1 стр., материал и методи на изследване – 10 стр., резултати – 53 стр., дискусия и обсъждане – 36 стр. Следват изводи и приноси – общо 2 стр. Авторефератът е построен според изискванията, като в него са представени всички резултати и изводи от проведените изследвания.

1. Актуалност на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи.

Темата на дисертационния труд " Адекватност на диализното лечение и връзката с достигнато качество на живот и преживяемост при пациенти с хронично бъбречно заболяване V стадий" е актуална и значима както в научен, така и в чисто практичен аспект. В световен мащаб разпространението на поддържащата хемодиализа продължава да расте, което най-вероятно е свързано с нарастващата заболяемост от захарен диабет и сърдечно-съдови заболявания. Въпреки отбелязания технологичен напредък, незадоволителните резултати в популацията пациенти на хемодиализа (ХД) показват, че подобрената грижа за пациента все още не е достатъчна за повишаване на преживяемостта. Продължава да е актуален въпросът за необходимостта от оптимизация на хемодиализните терапии, който е обект на изследване и дискусии от дълги години. Необходимо е адекватността на диализата да включва съвкупността от всички мерки, които имат за цел да увеличат преживяемостта на пациентите, да издигнат качеството на живота им, да подобрят сърдечно-съдовите резултати, както и други свързани с пациента ползи.

Литературният обзор по темата е представен на 55 страници, а библиографията съдържа 379 заглавия, от които 10 от български автори. От представената литературна справка, 39% от публикациите са след 2017 год., или за последните 5 години, което е показателно за актуалността на проблема. В уводната част на литературния обзор, д-р Ненова представя основните фактори, оказващи влияние върху диализната адекватност – кратност и продължителност на диализните процедури, кръвен дебит (респ. ефективно функциониращ съдов достъп), скорост на диализатния поток, пропускливост и площ на диализатора. За допълване на информацията относно изчисляване на диализната адекватност дисертанта представя и логаритмичните формули на Daugirdas – $spKt/V$ и техните модификации – eKt/V , $stdKt/V$, URR , които към момента остават златен стандарт за оценка на диализната доза. Застъпени са и в развитие въвеждането и на новите технологии имащи отношение към качествената диализа, като напр. въвеждането на high-flux мембраните, конвективни терапии, интензифицирани схеми на диализа с удължена продължителност и честота. В исторически аспект е представен уремичния синдром и уремичната токсичност имащи отношение към

появата и прогресията на ХБЗ, както и основните прояви при уремия и възможностите за отстраняването на вредните токсини. Д-р Ненова представя трите групи уремийни токсини според тяхното молекулно тегло, разтворимост, уремийна токсичност и въздействие върху различните органи и системи. Поотделно са представени като уремийни токсини представители на всяка от трите групи токсини – като причина, но и като последствие при ХБЗ стадии V: ниско-молекулни водно разтворими токсини, средно-молекулни, като урея, гванидини, пурины, фосфати и свързани с протеини уремични вещества. Поради малкото им молекулно тегло, по-малко от 500 Da, те са определени като „трудни за отстраняване“ чрез диализа уремийни токсини. Застъпена е и теорията за „средните молекули“, участието им по различен начин във възпалителния процес, ендотелната дисфункция и др. Маркерите за диализната адекватност и белтъчния прием при болните на ХД, както и основния транспортен механизъм на диализното отстраняване са важна част от литературния обзор, даващ ясна представа за целия процес на диализата като изкуствен бъбрек, зависимостта и от различно изчислените клирънси на урея, креатинин, вит. В12, различни коефициенти и мембранни повърхности. Различните математически формули и изчисления, както и различните коефициенти имат отношение към нормализиране на диализната доза спрямо телесната повърхност. Не на последно място в литературния обзор са представени и различни показатели, които дават възможност за оценка на хранителния статус и белтъчен прием при пациенти на ХД. Накрая в обзора са посочени няколко насоки, имащи отношение към диализния процес, както и нерешените проблеми и перспективи. И всичкото това, за определяне на минималния обем на адекватност и въвеждането му в практиката като критерий за оптимален клиничен резултат.

Поставената *цел е точна и ясна, а 9-те задачи за изпълнение* са ясно формулирани и конкретни за решаване на поставената цел. Въз основа на литературния обзор и голямата литературна справка по проблема, дисертанката си е поставила за цел да изследва ефекта на нестандартизираната диализна доза $spKt/V \geq 1.5$, получена чрез различни диализни техники – конвенционални и конвективни, върху клиничния резултат и да се оцени значението ѝ за постигнатата преживяемост и качество на живот при пациенти с ХБЗ-5D. Последната от 9-те задачи за изпълнение – изработване на алгоритъм за изследване и лечение с оглед увеличаване на преживяемостта и качеството на живот осмисля целия дисертационен труд.

Методологичната част е представена на 10 страници. Изследването включва ретроспективна част с преглед и оценка на медицинската документация за петгодишен период (2017г-2021г) на 100 пациенти с ХБЗ-5D, провеждащи хронично диализно лечение в Клиника по нефрология и диализа, към УМБАЛ „Света Марина“ гр.Варна. Проспективната част включва 50 пациенти с ХБЗ V ст., за оценка на постигнатото качество на живот. Сформираны са и 3 подгрупи за изследване влиянието на съдовия достъп в/у показателите за адекватност, за изследване на ефекта от приложените конвективни терапии в/у получената доза и за изследване на връзката м/у изчислените чрез УКМ показатели за адекватност чрез он лайн мониториране.

Приложените *методи на изследване* включват: документални, лабораторни, антропометрични, математически, социологически и статистически методи.

Статистическият анализ е изработен със софтуерни статистически пакети SPSS v. 20.0 EXEL for Windows, като са използвани различни видове анализи: Deskриптивен анализ, Параметрични методи за тестване на хипотези, Непараметрични методи за тестване на хипотези, Корелационен анализ, Регресионен анализ, Анализ на преживяемостта, Рос-анализ. Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α .

Резултатите от проведените проучвания са изложени на 53 стр., като всички резултати са представени чрез 24 таблици, 43 фигури и 1 приложение, което придава нагледност и по-добра възприемчивост на представените резултати.

Дискусията и обсъждането са представени на 36 страници, където д-р Ненова детайлно анализира получените резултати. От анализа на собствените данни и съпоставката с литературните става ясно, че получените резултати са оригинални и с практическа насоченост. Д-р Ненова показва, че ефектите на високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ върху обективните показатели за клиничен резултат и постигнато качество на живот са явни. Забележителен е ефектът по отношение на контрола на анемичния синдром. Постигането на чисто клиничната цел за покриване на определени стандарти не бива да е на всяка цена, за сметка на нарушена работоспособност и самочувствие на болния, а тъкмо напротив - терапията трябва да му осигурява необходимия комфорт. Дисертантката обсъжда и доказва, че получената по-висока диализна доза при пациентите с ефективно функционираща AVF корелира позитивно с постигнатото по-добро качество на живот и преживяемост, редуцира сигнификантно сърдечно-съдовия риск, подобрява анемичния синдром, хранителния и имунния статус на пациентите, във връзка с което намалява значимо честотата на годишните хоспитализации и леталитет. AVF на предимшищата превъзхожда останалите типове на постоянен съдов достъп - по функция, преживяемост и липса на усложнения и трябва да се обсъжда при всички пациенти, на които предстои хемодиализно лечение. Накрая в дискусията, д-р Ненова обсъжда, че ефектът от високата диализна доза е траен, но за постигането му е необходимо време, постоянство и прецизен контрол не само на показателите за адекватност, но и на всички съпътстващи усложнения на ХБЗ-5D. Този комплексен подход в терапевтичната стратегия би довел до подобрен клиничен резултат при намален финансов разход за общността и подобро качество на живот и прогноза за пациента. И не на последно място в обсъждането е застъпен въпроса за психоемоционалното състояние на пациентите. Според д-р Ненова основните моменти за подобряване психичното здраве на пациентите трябва да включват обучението им за комуникация с лекарите си при чувство на тревога или страх с оглед навременна и адекватна оценка на проблема и изготвяне на стратегия за неговото разрешаване. Друг успешен подход би бил организиране на групова терапия. Последната, не само би подобрила самочувствието на пациентите, но също, би им дала възможност да почувстват, че не са сами в борбата си със заболяването и бремето на диализното лечение. В този случай изключително важна е ролята, както на специалиста нефролог, така и на квалифицирани психолози, които е необходимо да осигурят комфорт на пациента, да го предразположат към „екипност“ и сътрудничество с цел преодоляване на проблема и недопускане на същия да се отрази, както върху ежедневието, така

и върху желанието за справяне с болестта. Накрая, д-р Ненова предлага оригинален диагностично-терапевтичен алгоритъм за диализно предписание с оглед подобрен клиничен резултат, преживяемост и качество на живот при пациентите с ХБЗ-5D.

Дисертационния труд има приноси както във фундаментален, така и в чисто практически аспект, като се дават полезни препоръки за ежедневната клинична работа.

Изводите които обобщава д-р Ненова са дванадесет, но по-съществените и важни от тях са, че трайният ефект от високата диализна доза $spKt/V \geq 1.5$ и влиянието ѝ върху клиничния резултат се проявява към третата година от интензифицирането на лечението; благоприятният ефект на високата диализна доза върху хранителния статус е безспорен при пациенти в млада и средна възраст; високодозовата диализна терапия $spKt/V \geq 1.5$ се асоциира с подобрена преживяемост, понижен риск от смърт HR 0.60; он лайн ХДФ се асоциира с по-добра преживяемост в сравнение с пациентите на ХД.

В дисертационния труд на д-р Ненова **приносите са** разделени на теоретични и научно-приложни. Важни теоретични приноси са, че за първи път у нас е изследван и оценен ефектът на конвективните терапии, които не се прилагат рутинно в клиничната практика върху постигнатата диализна доза, параметрите на хранителния статус и контрола на анемичния синдром, и че за първи път у нас е изследван конвективният обем като показател за дозиране на ОЛ-ХДФ и е установена праговата стойност за ефективност на терапията. Доказана е връзката на високообемната ОЛ-ХДФ с подобрената преживяемост и сигнификантно намаления риск от смърт спрямо конвенционалната ХД, като са оценени основните предиктори за смърт в двете групи. За първи път у нас е изследван йонният диализанс като метод за оценка на диализната доза.

С практико-приложен характер са приносите доказващи силната връзка на високодозовата ХД $spKt/V \geq 1.5$ и ОЛ-ХДФ с постигнатото качество на живот, високата сравнимост и ползата на йонния диализанс спрямо класическите показатели на УКМ, както и изработения оригинален алгоритъм за терапевтично поведение и избор на диализен режим при пациенти с ХБЗ-5D - основа за комплексен и индивидуализиран подход при пациентите за подобро качество на живот и преживяемост .

По темата на дисертацията д-р Ненова има 4 реални публикации, всичките в български списания. В 3 от публикациите д-р Ненова е първи автор.

В заключение мога да заявя, че представеният дисертационен труд напълно отговаря по качествени и количествени критерии на изискванията на ЗРАСРБ, и на приложения 3 и 4 на ПУРПНСЗАД на МУ-Варна за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”, по професионално направление 7.1. „Медицина” и научна специалност „Нефрология” и препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Диана Димчева Ненова научната и образователна степен „Доктор”.

ИЗГОТВИЛ:

14. 03. 2022 г.


/Проф. Б. Богов д.м./