

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Димитричка Д. Близнакова, дм
 МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна
 Факултет „Дентална медицина”, Катедра „Клинични медицински науки”

Член на научно жури определено със Заповед на ректора на МУ - Варна Р
 109-88/23.02.2022 г. и Протокол от ФС 60/14.02.2022 г.

Относно: дисертационния труд на д-р Снежана Атанасова Атанасова „Оценка и динамично проследяване на хиперфосфатемията — предиктор за костно-минерални нарушения при диализни пациенти”

Д-р Снежана Атанасова Атанасова е родена на 25.01.1988 г. в гр. Варна. Завършва през 2007 г. III ПМГ „Акад. Методий Попов” — Варна. През 2013 г. завършва МУ - Варна.

Професионално развитие:

От 2015 до 2019 г. - лекар-специализат по нефрология в клиника по нефрология и диализа.
 От 01.01.2020 г. - лекар-нефролог в клиника по нефрология и диализа

Академично развитие:

От 2018 г. редовен асистент към МУ-Варна във II Катедра вътрешни болести, нефрология, диализа и токсикология. От 2019 г. редовен докторант към МУ-Варна.

Публикации свързани с дисертационни труд: 3 бр.

2017 г. съавтор на англоезично практическо ръководство по нефрология. Съавтор в Ръководство по нефрология и бъбречнозаместващо лечение — 2018 г.

Членува в професионални организации: 2

Владее: немски и английски език

Лични умения и компетенции: 2019 г. обучение курс — Терапия и практика за „Работа с хемодиализен апарат 4008S V4.5 ONLINE plus”

Представеният дисертационен труд съдържа 134 страници, онагледен с 45 таблици, 22 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 206 литературни източника, от които 8 на кирилица и 198 на латиница.

Хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) инвалидизира пациента с много усложнения, едни от които са костните и минерални нарушения, които са с нарастващо медико-социално значение в световен мащаб. Те са свързани с нарушение в калциево-фосфорната обмяна, паратхормона (PTH), вит. Д минерализацията обема, линейния растеж или костна здравина както и съдови или други меко-тъканни калцификати. Пациентите, които са с ХБЗ на хемодиализно лечение имат риск и от усложнения като анемия, електролитни нарушения (хиперкалиемия, хиперфосфатемия, вторичен хршерпаратиреоидизъм, бъбречна остео дистрофия). С прогресията на ХБЗ и загубата на

нефронна маса настъпва абсолютен калциприолов дефицит, фосфатна задръжка (хипокалциемия с хиперфосфатемия), която засилва продукцията на PTH и води до развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм с хиперплазия на паращитовидните жлези и нарушение в костния метаболизъм. Разработени са много класове лекарства, включително фосфат-свързващи вещества, аналози на вит. Д и калцимитетици за пряко или косвено влияние върху маркерите на ХБЗ.

Целта на настоящата дисертационна разработка е ясна и конкретна: анализ на диагностичните, клинични и диагностично аспекти на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при ХБЗ, в хода на консервативно и хемодиализно лечение.

Задачите са конкретно поставени:

- Изследвания на диагностична и прогностична стойност на калций, фосфор и PTH за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болни с ХБЗ в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.
- Проследяване на динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти — Севеламер Хидрохлорид и Калциев карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.
- Търсене на корелация между Етелкалцетид и маркери на костно-минерален метаболизъм при пациенти на хемодиализа и проследяване ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфтемията
- Да се сравнят стойностите на серумния склеротин при преддиализни пациенти и пациенти провеждащи хемодиализно лечение и да се направи оценка от ефекта от лечение с Етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумен склеротин при пациенти на хемодиализа.
- Анализ и сравняване на ефекта от конвекционалната хемодиализа и хемодиафилтрация върху хиперфосфатемия при пациенти на диализа
- Анализ на преживяемостта и качеството на живот при пациенти на хемодиализа по отношения на биохимичните маркери.

Материал и методи:

Проведено е комплексно диагностично проучване през периода 01.02.2019 и 31.01.2022 г., с разрешение на КЕНИ при МУ- Варна, с Протокол — Решение N: 110/11.01.2022 г. Включени са лица над 18 години, подписали Информирано съгласие, с доказано ХБЗ в преддиализен и диализен стадий.

Обект на изследването са общо 116 болни — 75 мъже и 41 жени с ХБЗ. Провеждащи диализно лечение са 86, а в преддиализен стадий — 30.

Методи:

- Клинични изследвания, подробна анамнеза и обективен физикален статус на пациентите в клиниката
- Антропометрични методи.
- Лабораторни изследвания: РТН, калций, фосфор, алкална фосфатаза, вит. Д, склеростин.
- Статистически методи: непараметричен тест на Колмогоров-Смирнов за проверка типа на честотното разпределение, параметрични и непараметрични методи, дисперсионен анализ, графичен анализ.

Статистическата обработка на получените данни е осъществена чрез BM SPSS v.25 и Jamovi v.2.1.1. като са използвани количествени и качествени променливи показатели и са представени в табличен и графичен вид.

Индивидуалното качество на живот на 86 болни на хемодиализа е изследвано със специализирания въпросник (36 въпроса) за качеството на живот при болните с бъбречни заболявания.

Резултати и обсъждане:

ХБЗ представлява световен здравен проблем, който засяга 5 до 10 % от населението на света, като по-голяма част от пациентите са изложени на риск от развитие на нарушение на костно-минералния метаболизъм. Клиничната презентация на тези нарушения е костна болка, разкъсване на мускулно сухожилие, приритус и висока честота на фрактури. Доказано е, че пациентите са предразположени към сърдечно-съдова калцификация с висока степен на заболяемост и смъртност. Пациентите, които страдат с краен стадий на ХБЗ са с намалена бъбречна функция, която променя метаболизма на калций, фосфора и вит. Д. Водещи са промените изразени с вторичен хиперпаратиреоидизъм, които могат да доведат до патологични увреждания на костната тъкан и съдовете и до костни фрактури и сърдечно-съдови събития. Високите нива на РТН, калция и фосфора са свързани с увеличение нивата на смъртност при пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм на хемодиализа. Основно преразглеждане на проблема за хиперфосфатемията, оценката и динамичното ѝ проследяване се фиксира на генетично ограничение на фосфора, използване на фосфат-понижаващи агенти и диализа за пациенти с ХБЗ пети стадий. Посочена е ролята на диетичния режим, диализата и лечение с медикаменти (фосфорсвързващи вещества, аналози на вит. Д и/или калцимитетици). Те са посочени като „3D” на корекцията на хиперфосфатемия, диета, диализа и лекарства. От изключително важно значение е познанието за фосфор-свързващите медикаменти, които се прилагат с хранене, за да се ограничи абсорбцията на фосфати от червата чрез формиране на неабсорбируем комплекс с фосфат. Триге основни класа медикаменти свързващи фосфора са на алуминиева основа: калцийбазирани фосфати и байндери на фосфати, които не са базирани на калций. Изборът между употребата на калций-свързващи или калций-несвързващи фосфати (Sevelamer) следва да се ръководи от серумните нива на калций и РТН. Установени са специфичност и динамични изменения в серумните концентрации на включените в оригинална констелация модерни и традиционни

показатели на костно-минералния метаболизъм при болни в напреднал стадий на ХБЗ. При съпоставяне на двете групи преддиализно и диализно болни по отношение на стойностите на калций, фосфор и РТН, групите на хемодиализа са с по-високи стойности на фосфор и РТН и по-ниски стойности на калций в сравнение с контролната група.

Етелкацетид се намесва пряко в патофизиологията на вторичния хиперпаратиреоидизъм, като повишава чувствителността на калций-чувствителния рецептор на парациотовидните жлези към извънклетъчния калций. Етелкацетид е калцимитетик за интравенозно приложение, като лекуваните пациенти могат да постигнат клиничнозначими и устойчиви понижения на РТН, калций и фосфор. Като се прилага интравенозно Етелкацетид допринася за по-добро придържане към лечението. Извършени са проучвания на Етелкацетид за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при възрастни пациенти с ХБЗ на хемодиализа.

През последните години се съобщават данни за повишени серумни нива на склеростин, които са тясно свързани с серумния фосфат и нивата на FGF-23 и лечението с вит. Д при пациенти провеждащи диализа с ниски серумни нива на РТН. Ролята на Склеростин при ХБЗ, костно-минерални нарушения е област на активни изследвания, все още с противоречиви резултати оценяващи асоциацията между Склеростин серумните нива съсъдова калцификация, сърдечно-съдова и друга причина за смъртност.

Причините за повишения сърдечно-съдов риск свързан с бъбречни заболявания са в три направления хиперфосфатемия, съдова калцификация и повишен фибробласт растежен фактор-23. Склеростинът се представя като нов биомаркер за костни и съдови заболявания. При пациенти с ХБЗ се съобщава за повисоки нива на склеростин, които намаляват по време на диализа.

През последните няколко десетилетия хемодиализата е основната бъбречна заместителна терапия при пациенти с терминално бъбречно заболяване. Хемодиализацията е диализна модалност с помощта на един вид „high flux” хемодиализен воден филтър комбиниран с голям брой плазмена технология за увеличаване на конвективния транспорт за отстраняване на уремични токсини. Онлайн хемодиализацията е нова хемодиализна техника съчетаваща конвекция и дифузия и даваща възможност за пречистване на големи молекули. Съвременните диализни апарати са оборудвани със специфични балансирани системи за управление на реинфузия на течности и на ултрафилтрация едновременно. Докторантката установява, че има подобрене на елиминирането на фосфат при пациенти на онлайн хемодиализация.

Изключително важно в дисертационния труд е използвания въпросник за изследвания и оценка на kidney Diseases Quality of Life-Short form-36 след модификация. Този инструмент има редица предимства: валидизиран на български език, с лесна интерпретация, възможност за изчисляване на два обобщени показателя за физическо и психическо здраве, сравняване на получените данни с други популации. Въпросникът има 8 скали, които оценяват различни аспекти на здравето: физическа активност, физическа издръжливост, емоционална стабилност, социална активност, психическо здраве, телесна болка, жизненост (енергия, умора), възприятие „върху общото здраве. Широкото използване на този въпросник е свързано не само с неговата универсална приложимост при различни заболявания, но и с общото схващане на отделни аспекти на здравето като цяло.

В заключение дисертационният труд разглежда един изключително важен и със социална значимост проблем: хиперфосфатемия предиктор за костно-мускулни нарушения при диализни пациенти. Абнормните стойности на калция и фосфора са чести и метаболитното-костно заболяване се развива често при пациенти с ХБЗ. Предотвратяването на хиперфосфатемията, поддържането на серумните калциеви концентрации регулират секрецията на PTH чрез използване на вит. Д аналози. Фосфат-съдържащи средства, които не съдържат калций и нови аналози на вит. Д и калцимитетици предлагат нови терапевтични алтернативи за управление на костно-минералните нарушения при ХБЗ. В интегрирания подход „3D” — диета диализа, лекарства се използват едновременно за управление не само на фосфор, но и на всички ключови лабораторни стойности (калций, фосфор, PTH). Етелкацетид е ново калцимитетично лекарство средство за интравенозно приложение, което показва добър контрол върху биохимичните показатели. Онлайн хемодиалтизацията е по-добрият избор при пациенти, при които трябва да увеличим заместителната терапия. Онлайн хемодиализата е безопасна и по-добре толерирана от конвекционалната хемодиализа.

Двата вида приноси с теоретичен характер и с практико приложен характер са изключително ценни за клиничната практика. Теоретично се обсъжда и интерпретира серумният биомаркер склеростин при пациенти с ХБЗ диализен и преддиализен стадий, който има диагностично и прогностично значение. Обсъдена е и високата ефективност на Sevelamer и Cinacalcet при контролиране на хиперкалциемията при болни с ХБЗ. Направена е оценка на приложението и предимствата на интравенозен Етелкацетид, както и неговия ефект върху нивата на серумен склеростин и PTH при пациенти на хемодиализа.

ХБЗ крие своите рискове за увреждане на редица органи и системи и води до тежки усложнения. Изключително важно е физическото и психическо здраве на тези пациенти. Дисертационният труд на д-р Снежана Атанасова Атанасова е принос за обгрижването, комфорта и начина на живот на тези пациенти. И може би се връщаме към една латинска фраза „Primum non nocere”, която ни напомня, че в нашето познание и нашата практика не трябва да вредим на пациента, а да му помагаме в неговото страдание той да се справи като съществуването му бъде в комфорт с душевната му мисъл.

Предлагам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност „Нефрология” на д-р Снежана Атанасова Атанасова.

15.03.2022 г.

Проф



Проф. д-р Д. Близнакова.