

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Димитричка Д. Близнакова, дм  
 МУ-Варна „Д-р Параскев Стоянов“  
 Факултет „Дентална медицина“, Катедра „Клинични медицински науки“  
 Член на научно жури определено със Заповед на Ректора на МУ-Варна  
 Р 109-580/17.12.2021 г. и Протокол от ФС № 56/07.12.2021 г.

Д-р Мирослава Станчева Бенкова Петрова е родена на 31.12.1985 г. Завършва математическа гимназия „Баба Тонка“ – гр. Русе през 2004 г. През 2010 г. завършва МУ-Варна.

### Професионално развитие:

- Придобива специалност по нефрология през 2016 г.

### Академично развитие:

- Избрана за асистент към УС по „Нефрология, диализа и токсикология“ през 2016 г.

**Публикации:** 3 броя

**Доклади:** 4 броя

**Членува в професионални организации:** БЛС, БДН

**Владее:** български език и английски език

Представеният дисертационен труд „Връзка между еритропоетиновата резистентност и вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на диализно лечение“ разглежда един от важните и актуални проблеми в областта на нефрологията и по-конкретно хроничното бъбречно заболяване и едно от неговите усложнения – анемия. ХБЗ се явява сериозен здравен проблем в световен мащаб.

Дисертационния труд съдържа 145 страници и е онагледен с 12 таблици, 59 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 390 литературни източника, от които 3 на кирилица и 387 на латиница.

Анемията е често усложнение на хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), която намалява качеството на живот и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и смъртност, особено при пациенти в терминален стадий на ХБЗ. Причините за реналната анемия могат да бъдат понижено производство на ендогенен еритропоетин, резистентност към еритропоетин, намален полуживот на червените кръвни клетки и фиброза на костния мозък. Вторичният хиперпаратиреоидизъм е по-малко известна, но значима причина за анемия при пациенти с ХБЗ. Паратиреоидният хормон се счита за уремичен токсин, който инхибира синтезата на ендогенния еритропоетин, съкращава преживяемостта на червените кръвни клетки и причинява миелофиброза. Еритропоетиновата резистентност е пряко свързана с честотата на коморбидност на диализните пациенти и е един от най-мощните предиктори на риска за кардио-васкуларни инциденти и смъртност.

Целта на дисертационната разработка е ясна, точна и анализира диагностичните, и терапевтичните аспекти на хроничния хиперпаратиреоидизъм при пациенти с ХБЗ и значението му за развитието на еритропоетиновата резистентност.

Задачите са правилно структурирани:

- Да се изследва зависимостта между вторичния хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност при болни с ХБЗ.
- Изследване на други фактори, които могат да бъдат отговорни за еритропоетиновата резистентност, като ниво на серумното желязо, фолиева киселина, вит. В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, както и адекватност и

продължителност на хемодиализното лечение при пациенти с ХБЗ.

- Корелация между някои маркери за минерално-костна обмяна и показатели обуславящи еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева киселина, вит. В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин и CRP).
- Да се съпоставят резултатите от лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм и анемичния синдром и нужните дози на медикаментите.
- Изследване в динамика на индивидуалното качество на живот на болните с вторичен хиперпаратиреоидизъм вследствие на ХБЗ.
- Разработване на алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ.

Хипотезата е добре премислена и отговаря на поставената цел и задачи.

### **Материали и методи**

Изследването обхваща 80 болни с ХБЗ разделени в две групи: предиализни пациенти с ХБЗ III и IV стадий (30) и на хемодиализно лечение (50) от Клиника по Нефрология и диализа към УМБАЛ „Света Марина“ гр. Варна, проследени клинично и изследвани по рутинни методи. Настоящото комплексно, диагностично и терапевтично проучване е проведено за период от 6 месеца (април-октомври 2021 г.), осъществено по проект финансиран от Фонд Наука към МУ-Варна.

### **Лабораторни методи:**

**Определяни са:** ПКК, интактен паратиреоиден хормон, интактен фибробластен растежен фактор, ниво на фолиева киселина, ниво на вит. В12, ниво на еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, серумно желязо, желязосвързващ капацитет, CRP, албумин, калций, фосфор, еритропоетинов резистивен индекс, urea reduction ratio.

**Статистически методи:** анализ и интерпретация на експерименталните данни с оглед разкриване същността на наблюдаваните явления. Използвани са:

- Дисперсионен анализ
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ
- Сравнителен анализ
- Анализ за оценка на риска
- Оценка на надеждност за използвания въпросник

### **Резултати и обсъждане:**

Получените резултати са представени изключително добре графично, което дава възможност да се направи обсъждане в детайли на причините, които довеждат до еритропоетиновата резистентност. Обсъждането е ясно, точно, конкретно и допринася за анализиране на проблема за анемията при ХБЗ, както и да се определи терапевтичното поведение.

Въз основа на получените резултати и направения анализ са оформени 6 извода:

- Установена е значима връзка между iPTH и ERI (еритропоетинов резистивен индекс) при пациенти в диализната група (по-скоро с негативен характер).
- ERI колерира с iFGF-23 и нивата на хемоглобина, като рискът от развитие на EPO е значително по-висок при пациентите в диализната група
- Маркерите за минерално-костна обмяна iPTH и iFGF-23 колерират негативно с ВМІ и положително с фолиевата киселина.

- Осъществява се и съществена разлика в лечебните режими при пациентите в предиализен и диализен стадий по отношение на хиперпаратиреоидизъм и анемийния синдром.
- Лечението с желязни препарати корелира силно с диализното лечение, като се установява и ясна зависимост между ERI и ECA (еритропоеза – стимулиращи агенти).
- Индивидуалното качество на живот корелира с продължителността на диализата, болката и усещането за спокойствие.

### **Приноси:**

#### *Приноси с теоретичен характер – 5:*

- Направен е подробен преглед на литературните данни относно еритропоетиновата резистентност и факторите, които я обуславят.
- Изследванията и са проследени неинвазивни биомаркери при пациенти в рисковите групи на ХБЗ (предиализен и диализен стадий). Те могат да бъдат въведени в клиничната практика за диагностика и проследяване на лечение.
- За първи път е проведено проучване в страната, което определя нивото на еритропоетинова резистентност, с директно изследване на титъра на антитела срещу еритропоетин, както и определяне зависимостта им с други биомаркери.
- Доказана е връзката между вторичния хиперпаратиреоидизъм и еритропоетиновата резистентност при пациенти с ХБЗ.
- Направена е оценка на индивидуалното качество на живот на пациенти с еритропоетинова резистентност и вторичен хиперпаратиреоидизъм.

#### *Приноси с приложен характер използвани в практиката – 3:*

- Изследвани са биохимични показатели, които не се използват рутинно в практиката: iFGF-23, ниво на фолиева киселина, ниво на еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин.
- Разработен и предложен алгоритъм за диагностика на еритропоетиновата резистентност при пациенти с ХБЗ.
- Оценена е адекватността на провежданата терапия по отношение на анемията, вторичния хиперпаратиреоидизъм и индивидуалното качество на живот сред пациентите в предиализен и диализен стадий на ХБЗ.

**Заклучение:** Дисертационния труд на д-р Мирослава Станчева Бенкова Петрова „Връзка между еритропоетиновата резистентност и вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на диализно лечение“ разглежда един от актуалните проблеми при пациенти с ХБЗ – анемия и еритропоетинова резистентност. Предвид на това, че анемията е едно от най-честото усложнение на ХБЗ, намалява качеството на живот и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания в групата на пациентите с ESRD. Еритропоетиновата резистентност е един от мощните предиктори за кардиоваскуларни инциденти и смъртност. Това налага чрез контрол на лабораторните показатели своевременно установяване на причините за развитието ѝ и своевременното ѝ лечение с една основна цел – потенциалните усложнения. Акцентирано е вниманието и на по-малко известна причина за анемия при пациентите с ХБЗ.

Дисертационния труд на д-р Мирослава Станчева Бенкова Петрова ни напомнят думите на Фулар: „Теорията е съкровище, ключът към което е добрата клинична практика“.

Когато се изработи ясна цел и определят задачите, реализацията на дисертационната тема отговаря на съвременните изисквания. Обхванат е един изключително труден и рисков контингент от

пациенти (предиализни и диализни). Основната цел е да се даде светлина на бъдещето на тези пациенти за подобряване качеството им на живот, което изисква прилагане на индивидуален подход на лечение, обезпеченост на хемодиализните центрове с високо квалифицирани медицински кадри, добра колаборация между пациенти и медицински персонал.

Предлагам на уважаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Нефрология“ на д-р Мирослава Станчева Бенкова Петрова.

30.12.2021 г.

.....  
Проф. д-р Д. Близнакова, дм