

РЕЦЕНЗИЯ

от **Проф. д-р Валентина Христова Маджова**, д.м.
Ръководител на Катедрата по Обща медицина,
Медицински Университет – Варна

на дисертационния труд на тема

**„ОЦЕНКА И ДИНАМИЧНО ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ХИПЕРФОСФАТЕМИЯТА –
ПРЕДИКТОР ЗА КОСТНО-МИНЕРАЛНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ДИАЛИЗНИ ПАЦИЕНТИ“**

на **Д-р Снежана Атанасова Атанасова**

редовен докторант към „Втора катедра по вътрешни
болести“ Медицински Факултет при Медицински
Университет – Варна и
асистент в Клиника по Нефрология на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД

за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“

1. Общо представяне на процедурата и докторантката

Съгласно Заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р-109-88/23.02.2022, Протокол от ФС № 60/14.02.2022 и Протокол № 1 от заседание на Научното жури съм избрана за негов Председател и рецензент на научния труд на Д-р Снежана Атанасова Атанасова.

Предоставеният ми комплект материали на хартиен /електронен носител напълно съответства на изискванията на Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ- Варна.

Не установих никакви нарушения на процедурата по присъждане на ОНС „Доктор“.

2. Кратки биографични данни за Докторантката

Д-р Снежана Атанасова Атанасова завършва III Природо-математическа гимназия в град Варна и след дипломирането си като магистър по медицина през 2013 г. в МУ - Варна, започва специализация в УМБАЛ „Света Марина“ - Клиника по Нефрология.

От 2018 г. е асистент в УНС по Нефрология, диализа и токсикология към МУ – Варна, една година по-късно придобива специалност по нефрология, а от 2020 година е назначена за ординатор в Клиниката по нефрология и диализа.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд на Д-р Снежана Атанасова третира актуален и важен практически проблем в нефрологията, свързан с изследване и динамично проследяване на хиперфосфатемията като предиктор за костно-минерални нарушения (КМН) при диализни пациенти. Това са тежки системни усложнения с нарастващо медико-социално значение в световен мащаб, свързани с риск от фрактури, сърдечно-съдови заболявания и смърт на болните.

Оценявам високо избраната тематика на дисертацията на д-р Снежана Атанасова като актуална и важна за клиничната нефрологична практика, поради все по-голямото разпространение на ХБЗ сред възрастното население у нас и неблагоприятният факт, че при 90% от болните се установява напреднало бъбречно увреждане, което изисква диализно лечение и справяне с последващите костно-минерални нарушения като усложнения на хиперфосфатемията при пациентите на хроничен диализ (ХД).

Важно обстоятелство, което насочва д-р Снежана Атанасова към разработване на дисертационния ѝ труд е факта, че към този момент в България няма сериозно проучване върху оценката и динамичното проследяване на хиперфосфатемията като предиктор за костно-минерални нарушения при диализни пациенти.

4. Познаване на проблема

Д-р Снежана Атанасова познава много добре материята, която разглежда в дисертационния си труд. Правилното лечение на хиперфосфатемията не само подобрява качеството на живот на диализни болните, но и намалява КМН, които са чести в групата на пациентите с терминален стадий на ХБЗ (ESRD).

Докторантката анализира пространно системните нарушения на минералния и костен метаболизъм, съпътстващи хроничните бъбречни заболявания: промяна в обмяната на Са, фосфор, паратиреоиден хормон (PTH) и вит. D; патологични изменения в костната структура, нарушения в минерализацията, обема, линейния растеж и костната здравина;

наличие на съдови и мекотъканни калцификати. Всички те водят до риск от фрактури, сърдечно-съдови заболявания и смърт, поради което се препоръчва редовното им мониториране при всички диализно болни.

Д-р Снежана Атанасова познава детайлно измененията в организма на пациентите с терминална бъбречна недостатъчност на ХД лечение и посочва редица други усложнения като анемия, електролитни нарушения (напр. хиперкалиемия, хиперфосфатемия), вторичен хиперпаратиреоидизъм, промени в активирането на витамин D и бъбречна остеодистрофия, които е необходимо също да се оценяват и динамично проследяват.

Тя третира важни аспекти от съвременните методи за мениджмънт на тези усложнения, а именно, че чрез контрол на повишените серумни нива на фосфор, калций, възстановяването на нивата на витамин D и потискане на производството на PTH е възможно намаляване на темпа на тези увреждания.

Д-р Снежана Атанасова проучва активно научната литература, в която се посочват множество класове лекарства, включително фосфатни свързващи вещества, аналози на витамин D и калцимитетици за пряко или косвено влияние върху маркерите на КМН при ХБЗ и по-специално класа калцимитетици – Cinacalcet (Sensipar, Amgen, Inc.) и етелкалцетид (Parsabiv, Amgen, Inc.), които са разрешени за употреба в ЕС.

5. Методика на изследването

По-големият раздел от дисертацията представлява проучване, в което д-р Снежана Атанасова активно участва като изследовател. Комплексното диагностично-терапевтично проучване е проведено през периода между 1.02.2019 г. и 31.01.2022 г., в което са изследвани общо 116 болни - 75 мъже (65 %) и 41 жени (35 %) с ХБЗ, пролежали в Клиниката по Нефрология и диализа на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна.

Възрастовото разпределение на пациентите е следното: 17 болни (15%) в млада възраст (18 – 44 г.), 51 болни (44%) в средна възраст (45 – 59 г.), 39 болни са възрастни (60 – 74 г.), а 9 болни (7%) са в старческа възраст (75 – 89 г.)

От тях 86 са на ХД, а 30 са в преддиализен стадий. Средната възраст е $63,55 \pm 9,69$ г., а според теста на Колмогоров - Смирнов няма статистически значима разлика между средната възраст при мъжете и тази при жените ($p = 0,228$).

В дисертационния си труд Д-р Снежана Атанасова използва следните методи:

1. Клинични изследвания: анамнеза и физикален статус
2. Антропометрични методи: артериално налягане при стандартни условия
3. Лабораторни изследвания: паратиреоиден хормон (PTH), Са, Р, алкална фосфатаза, витамин Д и склеростин.
4. Статистически методи:
 - 1) непараметрични: тест на Колмогоров-Смирнов; хи-квадрат тест (X^2); Fieldman test и Wilcoxon test
 - 2) параметрични методи – Independent t-test и Paired Samples t-test
 - 3) дисперсионен анализ - тест ANOVA
 - 4) графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

Статистическата обработка на получените данни е осъществена чрез програмните продукти: IBM SPSS v.25 и Jamovi v.2.1.1., като са използвани описателни показатели за количествени и качествени променливи и са представени в табличен и графичен вид. За статистически достоверни се приемат стойностите на конкретните величини при $p \leq 0,05$.

За оценка на индивидуалното качество на живот на 86 ХД болни е използван специализиран въпросник за качеството на живот при болни с бъбречни заболявания с 36 въпроса (Kidney Disease Quality of Life - Short Form-36, KDQOL-36) след модификация на С.Стайкова (2018) с цел адаптирането му към условията в нашата страна, който използва преки анкети.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 134 стандартни страници и е онагледен с 45 таблици, 29 фигури и 1 приложение. Литературната справка включва 206 литературни източника, от които 8 на кирилица и 198 на латиница.

В литературния обзор Д-р Снежана Атанасова разглежда проблема за ХБЗ, което нараства ежегодно с бързи темпове и е от основните социално значими здравословни проблеми, засягащи обществото, като особено важни за нефрологичната практика са усложненията му - анемия и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Тя прави важен анализ на научните данни за метаболитните промени, които настъпват при пациентите с ХБЗ и влиянието им върху минералния и костния метаболизъм при ХД пациенти.

Основната цел на дисертацията на д-р Снежана Атанасова е да се оценят диагностичните, клинични и терапевтични аспекти на КМН при хроничните бъбречни заболявания в хода на консервативно и хемодиализно лечение.

За изпълнение ѝ са определени 6 основни задачи:

1. Да се изследва диагностичната и прогностична стойност на Са, Р и РТН за развитието и нарушението на костно-минералния метаболизъм при болните с ХБЗ в преддиализен стадий и на хемодиализно лечение.

2. Да се проследи динамичното влияние на фосфор-свързващите медикаменти - севеламер хидрохлорид и Са карбонат върху маркерите на костно-минералния метаболизъм при диализни пациенти.

3. Да се потърси корелация между етелкалцетид и маркерите на костно-минералния метаболизъм при пациенти на ХД и да се проследи ефективността и безопасността му за преодоляване на хиперфосфатемията.

4. Да се сравнят стойностите на серумния склеростин при преддиализни пациенти и пациенти, провеждащи ХД лечение и да се направи оценка на ефекта от лечение с етелкалцетид (Parsabiv) върху нивата на серумния склеростин при пациентите на ХД.

5. Да се анализира и сравни ефектът на конвенционалната ХД и хемодиафилтрацията (ХДФ) върху хиперфосфатемията при пациенти на диализа.

6. Да се анализира преживяемостта и качеството на живот при пациенти на диализно лечение по отношение на биохимичните маркери на КМН и ХБЗ.

Д-р Снежана Атанасова определя следната хипотеза в своя дисертационен труд: „Разработената от нас констелация от диагностични и терапевтични методи допринася, както за изясняване на етиопатогенетични механизми на нарушенията на костно-минералния метаболизъм при болните с ХБЗ на консервативно и ХД лечение, така и за повишаване на ефективността на индивидуализирания подход към тези болни“.

Докторантката формулира 6 основни извода, които отговарят на поставената цел и посочените задачи. Те имат важно значение за нефрологичната практика.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Д-р Снежана Атанасова е посочила в дисертационния си труд 8 приноси, от които 5 са с теоретичен характер и 3 с практико-приложен, които аз напълно подкрепям.

От проучването си тя прави обобщението, че „лечението на КМН при болните на ХД е многостранен, интегративен подход, включващ контрол на хиперфосфатемията, серийни изследвания на Са, Р и РТН, анализ на взаимоотношенията между тези маркери, тяхното усвояване и освобождаване от червата и костите и колебания с прогресия на заболяването, изискващо адекватно лечение“, което е важно за нефрологичната практика.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Към документацията са приложени 3 публикации свързани с дисертационния труд, което напълно отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

9. Лично участие на докторантката

Проведеното изследване, формулираните приноси и получени резултати са заслуга на д-р Снежана Атанасова и са подкрепени от нейния научен ръководител Проф. Стайкова, дмн. **10. Автореферат**

Авторефератът е напълно достатъчен като съдържание и качество за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията. Той отговаря на изискванията на Правилника на МУ - Варна.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване и предоставените ми материали.

12. Лични впечатления

Познавам д-р Снежана Атанасова от работата ѝ като лекар в Клиниката по Нефрология и съм с много добри впечатления от нея като сериозен и отговорен млад нефролог.

Предложените за оценка дисертационен труд и автореферат са направени прецизно и задълбочено и се отличават с добре формулирани изводи и приноси.

Заключение

Като цяло оценявам дисертацията на д-р Снежана Атанасова Атанасова като актуална и ценна за нефрологичната практика.

Дисертационният труд съдържа важни научни и приложни резултати и отговаря на всички на изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и този на МУ - Варна.

Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на Правилника на МУ – Варна.

Дисертационният труд показва задълбочени теоретични знания и професионални умения на докторантката по научната специалност „нефрология“ и демонстрира нейните качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Като рецензент убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Д-р Снежана Атанасова Атанасова по научната специалност „нефрология“.

11.03.2022 г.
гр. Варна

Рецензент: Проф. Д-р Валентина Маджова, д.м.
Нефролог, Ръководител на Катедрата по ОМ
Медицински Университет – Варна

