

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

„Връзка между еритропоетиновата резистентност и вторичния хиперпаратиреоидизъм при пациенти на диализно лечение“

на д-р Мирослава Станчева Бенкова – Петрова

за присъждане на научна и образователна степен “Доктор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Светла Василева Стайкова, дм, дмн

Рецензент: Проф. д-р Емил Паскалев, дм, дмн

УМБАЛ „Александровска“, София

Дисертационният труд съдържа 145 стандартни 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, напълно достатъчни за обобщаване на темата до настоящия момент.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести при Медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна...

Д-р Мирослава Станчева Бенкова - Петрова завършва средно образование през 2004г. в Математическа гимназия „Баба Тонка“ гр. Русе, а през 2010г. е Магистър по Медицина завършвайки МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна. През 2016г. придобива специалност „Нефрология“, а от 2016г. е избрана за асистент към УС по „Нефрология, диализа и токсикология“. Владее английски език, използва свободно компютърни програми в професионалната и научната си дейност, притежава добри комуникационни умения, способност за работа в екип, високо ниво на интелигентност в медицината и др. сфери, близки до професионалната. Професионалното и развитие е оптимално.

Честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) нараства с бързи темпове в световен мащаб през последните години, дължащо се повече на недиагностицирани пациенти отколкото на новопоявили се, а това представлява сериозен здравен проблем в световен мащаб. Анемията при ХБЗ се появява задължително в хода на прогресията му като намалява качеството на живот и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания и смъртност при тези пациенти. Прилаганото лечение с еритропоетини е свързано при част от пациентите с еритропоетинова резистентност. Тя е мощен предиктор за кардиооваскуларни инциденти и смъртност. Честият контрол на лабораторните показатели, ранното установяване на причините за еритропоетинова резистентност и нейното лечение имат значение за предотвратяване на усложнения.

Дисертационният труд е правилно структуриран и в оптимален обем. Целта е ясно определена - да се анализират диагностичните и терапевтични аспекти на вторичния ХПТ при пациенти с ХБЗ и значението им за развитие на еритропоетинова резистентност. За нейното постигане са посочени шест задачи, правилно и последователно отговарящи на целта: 1. Изследване на зависимостта между вторичния ХПТ и еритропоетиновата резистентност при болни с ХБЗ; 2. Изследване на други фактори, отговорни за развитието на еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева к-на, витамин В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, адекватност и продължителност на ХД лечение) при пациенти с ХБЗ; 3. Корелация между някои маркери за минерално-костната обмяна (в това число iPTH, iFGF-23) и показатели, обуславящи еритропоетинова резистентност (ниво на серумно желязо, фолиева к-на, витамин В12, разтворим еритропоетинов рецептор, антитела срещу еритропоетин, CRP) при пациенти с ХБЗ; 4. Съпоставка на резултатите от лечението на вторичния ХПТ и анемичния синдром и нужните дози на медикаментите; 5. Изследване в динамика на индивидуалното качество на живот на болните с вторичен ХПТ и анемия в следствие на ХБЗ; 6. Разработване на алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ. Правилно е определена работна хипотеза – приета е констелация от диагностични и терапевтични методи, които допринасят за изясняване на причините за еритропоетинова резистентност и връзката им с вторичния ХПТ при пациенти с ХБЗ като за оптимални резултати и подобряване на качеството на живот е необходимо прилагане на индивидуален подход.

Изследвани са 80 болни с ХБЗ, достатъчни за решаване на поставените задачи, разделени в две групи – преддиализни (30 пациенти) и на хемодиализно лечение (50 пациенти) от Клиника по Нефрология и диализа на УМБАЛ “Света Марина” гр. Варна, проследени клинично и изследвани по възприетите методи. Правилно са определени включващите и изключващите критерии за пациентите. Определеният период на обследване и приетата методика на проучването са оптимални и подробно описани.

Някои от резултатите от проучванията имат висока значимост.

Установена е обратнопропорционална зависимост между iPTH и възрастта на пациентите ($r=-0.217$; $p=0.05$), като с увеличаването на възрастта намаляват нивата на iPTH. Тези резултати стават още по-отчетливи на фона на диализното лечение.

При провеждане на сравнителен анализ на стойностите на ERI (еритропоетинов резистивен индекс) спрямо тези на iPTH при пациентите в преддиализния и диализен стадий се установи наличие на съществена разлика ($p=0.003$).

Достоверна значимост на резултатите е установена по отношение на сравняването нивата на iPTH и фосфор в двете изследвани групи ($p=0.002$).

Друга съществена разлика е намерена при сравняването на нивата на iPTH и iFGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23) в двете изследвани групи ($p<0.001$).

Открива се достоверна разлика в нивата на албумина според iPTH между двете групи ($p=0.003$), като в преддиализната се наблюдава повишаване на нивата на албумина с увеличаване нивата на iPTH, а в диализната група се установява обратна връзка.

Установена е значима разлика в стойностите на ERI според изследваната група ($p=0.003$), като при пациентите в диализен стадий се наблюдава по-голям риск от развитие на еритропоетинова резистентност. Не се установява съществена разлика в средните стойности на ERI според диагнозата на пациентите.

Сравнителен анализ между нивата на iFGF-23 и нивата на ERI установява значително по-високи стойности при пациентите в диализен стадий ($p<0.001$) с изключение на най-високите нива на ERI >22.29 където и в двете групи нивата на iFGF-23 са високи.

ERI корелира силно негативно с нивата на хемоглобина ($r=-0.588$; $p<0.001$). Не се установява съществена разлика между нивата на хемоглобина според стойностите на ERI в двете изследвани групи.

ERI корелира умерено обратнопропорционално с URR ($r=-0.305$; $p=0.031$), което означава, че неадекватното диализно лечение се асоциира с повишен риск от развитие на еритропоетинова резистентност.

Железният дефицит също се свързва с повишен индекс на еритропоетинова резистентност ($r=-0.398$; $p=0.004$), като нивата на серумното желязо са сигнификантно пониски при $ERI > 15.0$ ($p<0.05$).

Продължителността на хемодиализното лечение има умерена правопрпорционална зависимост с ERI ($r=0.373$; $p=0.008$).

Не се установява зависимост или съществена разлика в нивата на фолиевата киселина и ERI, като при пациентите от диализната група се наблюдават по-високи нива на фолиевата киселина, което се дължи на пероралната субституция.

Подобни резултати се установяват и по отношение на концентрациите на витамин В12 и нивата на ERI в двете изследвани групи, където при пациентите в диализната група се наблюдава компенсаторното въздействие на лечението с Витамин В12.

При анализа на CRP не се установи зависимост с нивата на iPTH.

При изследване на връзката между стойностите на ERI и дозата на ECA се установява наличие на правопрпорционална силна зависимост ($r=0.551$; $p<0.001$), която показва, че с увеличаване дозата на ECA се повишават и стойностите на ERI.

В изследванията не се установява зависимост между продължителността на лечението и antiEPOab, както и по отношение на дозите на ECA.

Особено голяма значимост на дисертационния труд има разработването на алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при болни с ХБЗ.

Направените изводи логично отговарят на поставените задачи респ. на целта на дисертационния труд, а именно:

1. Установена е значима връзка между iPTH и ERI при пациентите в диализната група, която има повече негативен характер.
2. ERI корелира с iFGF-23 и нивата на хемоглобина като рискът от развитие на EPO резистентност е значително по-висок при пациентите в диализната група.
3. Маркерите за минерално-костна обмяна (iPTH и iFGF-23) корелират негативно с BMI, но положително с фолиевата киселина.
4. Установена е съществена разлика в лечебните режими при пациентите в преддиализния и диализен стадий по отношение на вторичен ХПТ и анемичния синдром.
5. Лечението с железни препарати корелира значимо с диализното лечение, значима зависимост се установява и между ERI и дозата на ECA.

6. Индивидуалното качество на живот корелира негативно с продължителността на диализата, болката и усещането за спокойствие.

С решаването на задачите напълно е постигната целта на дисертационния труд.

Разработената констелация от диагностични методи допринася за изясняване на причините за еритропоетинова резистентност и връзката им с вторичния ХПТ при пациенти с ХБЗ. За оптимални резултати и подобряване качеството на живот при тази група болни е необходимо прилагането на индивидуализиран подход на лечение, обезпеченост на диализните структури с висококвалифицирани медицински кадри, добра колаборация между пациенти и медицински персонал, правилна грижа за съдовия достъп.

Дисертационният труд има значими приноси. Те са с теоретичен характер:

- 1) Изследвани и проследени са неинвазивни биомаркери при пациенти в рисковите групи на ХБЗ – преддиализен и диализен стадий, които могат да бъдат внедрени в практиката при диагностичния и лечебен процес.
- 2) Направен е подробен преглед на литературните данни за същността на еритропоетиновата резистентност и на факторите, които я обуславят.
- 3) За първи път е проведено проследяване в страната за определяне нивото на еритропоетиновата резистентност с директно изследване титъра на антитела срещу еритропоетин и определяне на зависимостта им с други биомаркери.
- 4) Установена е връзката между вторичния ХПТ и еритропоетиновата резистентност при пациенти с ХБЗ.
- 5) Направена е оценка на индивидуалното качество на живот на пациентите с еритропоетинова резистентност и ХПТ.

Приноси с практико-приложен характер:

- 1) Изследвани са биохимични показатели, които не се анализират рутинно сред пациентите - iFGF-23, ниво на фолиева к-на и витамин В12 и неизследвани до този момент в страната (антитела с/у еритропоетин, разтворим еритропоетинов рецептор).
- 2) Разработен е алгоритъм за диагностика на еритропоетиновата резистентност при пациентите с ХБЗ.
- 3) Провежданата терапия е оценена по отношение адекватност на анемичния синдром, вторичния ХПТ и индивидуалното качество на живот на пациентите в преддиализен и диализен стадий на ХБЗ.

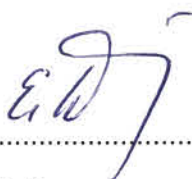
Представените публикации по темата на дисертационния труд са три на брой вкл. на чужд език с импакт фактор, досатъчни за според действащите изисквания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд е правилно структуриран с тема, която не е обследвана у нас. Целта и задачите са точно определени и решени със значими резултати. Оформени са приноси със значима практическа насоченост - алгоритъм за диагностика на еритропоетинова резистентност при пациентите с ХБЗ. Дисертантката има необходимите публикации във връзка с дисертационния труд. Това ми дава основание да оценя и да гласувам положително за дисертационния труд.

023.12.2021г.

София


/п/:

Проф. д-р Е. Паскалев, дм, дмн