

СТАНОВИЩЕ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На д-р Петър Пламенов Петров, на тема: „Проследяване и оценка на хранителния статус и маркерите за възпалителния процес при пациенти с хронично бъбречно заболяване“ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“ по научна специалност 01.03.14. „Нефрология“.

Научен ръководител: Проф. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.н.

ИЗГОТВИЛ

Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.

Интернист и гастроентеролог към Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св.Марина“

Ръководител на Втора Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

С решение на председателя на Научното жури (протокол N1 от 13.01.22) и съгласно заповед Р-109-596/31.12.21 на Ректора на МУ-Варна съм определена да представя настоящото становище.

1. Кратки биографични и професионални данни на докторанта:

Д-р Петър Петров е възпитаник на Гимназия „Христо Ботев“, гр. Попово. Обучението си по Медицина завършва в Медицински Университет, гр. Варна през 2015 година. Има придобита специалност „Нефрология“ през 2020 година. От 2015 година работи като лекар-ординатор в Клиника по Нефрология на УМБАЛ „Св.Марина“, а от 2017 година е лекар-асистент към Катедра по Вътрешни болести към МУ-гр. Варна. От 2018 година е редовен докторант към Втора Катедра по Вътрешни болести към МУ-гр. Варна.

2. Актуалност на темата на дисертацията

Хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) са значим здравен проблем, предвид високата заболяемост и възможността за прогресия до краен стадий с необходимост от бъбречно заместително лечение и бъбречна трансплантация. Много проучвания предполагат, че хроничното възпаление при пациенти с напреднало ХБЗ предизвиква катаболно състояние на повишено белтъчно разграждане и намален белтъчен синтез. Малнутрицията предразполага към усложнения на ХБЗ, включително инфекции. Така, хроничното възпаление и хранителния дисбаланс са важни придружаващи състояния на ХБЗ, които трябва открити рано и по възможност профилаксирани.

Висфатин (visceral fat derived adipokine, visfatin, наименован от Fukuhara и колектив през 2005 год.) има множество функции. Продуцира се от висцералната мастна тъкан, но и от други клетки в отговор на възпалителни стимули. Висфатин играе роля в неспецифичния имунен отговор, като лиганд за TLR-4 рецептора. Приема се ролята му като цитокин, поради способността да стимулира В-клетъчната диференциация и да

потиска апоптозата на полиморфонуклеарните клетки. Висфатин има и ензимна активност, тъй като се описва като идентичен с извънклетъчната никотинамид-фосфорибозилтрансфераза. Този адипокин генерира реактивни кислородни радикали, чрез активация на NADPH оксидазата. Проучвания доказват, че висфатин може директно да индуцира съдово възпаление и ендотелна дисфункция. При обезитас и свързаните с него заболявания се описва повишено равнище на висфатин. Също така, висфатин нараства пропорционално на задръжката на азотни продукти, предвид нарушеният му клирънс с урината. Повишеното равнище на висфатин корелира с високи стойности на С-реактивния протеин и интерлевкин-6. От друга страна има клинични данни за протективен ефект на висфатин при диабетна нефропатия, както и инсулино-миметичен ефект, понижавайки кръвната захар и подобрявайки инсулиновата резистентност. На този етап, научни аргументи поддържат отворена дискусиата за патофизиологичните ефекти на висфатин. Така, идеята на дисертационния труд предизвиква интерес и е обоснована с актуалност.

3. Характеристика, обем, структура и оценка на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Петър Петров се състои от 149 страници и следва традиционната структура: въвеждащи думи - 1 страница; литературен обзор – 41 страници; цел и задачи – 1 страница; методи на изследването – 6 страници; резултати – 35 страници; обсъждане – 12 страници; изводи – 1 страница; заключение и приноси – по 1 страница и литературна справка от 183 източника. Дисертацията е с балансирано съдържание, а стилът на д-р Петров е ясен и добър.

В литературния обзор стегнато и разбираемо са изложени както основните, така и най-съвременните публикации, в съображение с темата. Изложението започва с определенията за бъбречно увреждане и стадирането на ХБЗ, продължава с рисковите и патогенетични фактори за ХБЗ, следва описание на клиничните прояви на ХБЗ и отново дискусиа на съвременните епидемиологични данни за нарастваща заболеваемост от ХБЗ, което дефинира нуждата от информативни биомаркери за мониториране на естествения ход на ХБЗ, респективно ранно диагностициране и оценка на риска от прогресия до краен стадий на ХБЗ. Силна част на обзора е анализът на актуалните неинвазивни маркери за оценка, стадиране и прогноза на пациентите с ХБЗ. За добре подредените литературни данни допълнително би помогнало илюстриране на материала с графика на многоликите ефекти на висфатин и табличен анализ на публикациите, свързани с темата.

Целта на дисертационния труд е амбициозна и клинично ориентирана: да потърси връзка между равнището на висфатин и показатели за възпаление и хранителен статус при пациенти с ХБЗ. Задачите следват възможните хипотези за асоциираност между неинвазивния маркер висфатин и описаните състояния. Трябва да се отбележи неясната формулировка на задачи 1, 2 и 4, което допуска и припокриване на резултатите по всяка една от тях.

Предложеното проучване е проспективен не-интервенционален протокол, проведен в реферативен център за диагностика, проследяване и с възможности да

осигури в пълен обем всички съвременни методи за лечение на пациенти с ХБЗ. Клиниката по Нефрология и диализа към УМБАЛ "Света Марина" е с дълготрайни традиции и постижения в клиничната и научна работа. На един етап, без проследяване са обхванати 80 болни с ХБЗ, разделени според типа на терапевтичната интервенция като преддиализни и диализни пациенти. Към изключващи критерии дисертантът не отчита съществуването на актуална инфекция, сепсис и състояния, свързани с активация на неспецифичния имунен отговор. Недостатък е липсата на контролна група здрави хора. Посочените методи на изследване са: лабораторни; анкетен подход с въпросник за качество на живот при болни с бъбречни заболявания с 36 въпроса и статистически. В дисертационния труд не открих резултати от мултифакторен регресионен анализ и анализ на оценка на риска, регистрирани в глава „методи“.

Собствените резултати са добре илюстрирани с 6 таблици и 42 фигури. Така, приемайки физиологично ниво на висфатин от 10-15 ng/ml при здрави хора (по литературни данни), то може да се приеме, че при анализиранияте пациенти с ХБЗ д-р Петров установява повишение на серумния висфатин. Но, проучването не открива асоциираност между висфатин и равнището на урея и креатинин. В преддиализен стадий пациентите имат по-високо равнище на висфатин (средно 26 ng/ml), в сравнение с пациентите, провеждащи хемодиализа (средно 21 ng/ml), но разликата не е статистически значима. В преддиализния стадий д-р Петров открива важна умерена право пропорционална зависимост между степента на гломерулна филтрация (GFR) и равнището на висфатин. Установява се най-високо ниво на висфатин при хипертензивна нефропатия (средна стойност 31 ng/ml) и съответно по-ниско при хроничен гломерулонефрит (22 ng/ml) и при диабетна нефропатия (16 ng/ml). Ключов момент в проучването е съпоставянето на нивата на висфатин и С-реактивния протеин (CRP). В настоящия анализ при 9 пациента CRP е в нормални стойности и при тях нивото на висфатин е ниско, т.е. под прага от 15 ng/ml. От друга страна в диализната група, която се характеризира със значимо по-високи стойности на CRP, висфатин над 15 ng/ml не съответства на статистическо различие в CRP. Хранителният статус на пациентите с ХБЗ се оценява с индекс на телесна маса (BMI) и равнище на фолиевата киселина и витамин В12. Очаквано, пациентите на хемодиализа са със значимо по-ниска BMI, но висфатин нивото не се различава при наднормено тегло/затлъстяване, спрямо това при случаите с нормален и нисък BMI. Ниските нива на висфатин се свързват с по-голяма, над 5 години продължителност на хемодиализното лечение. Пациентите с ниски нива на висфатин имат понижена оценка за здравословното си състояние и качество на живот.

В главата „Обсъждане“ д-р Петров компетентно анализира публикуваните данни от изследвания на висфатин при пациенти с ХБЗ и коректно ги сравнява със собствените резултати. Логично следствие на посочените резултати и дискусия са 5 извода и 5 обобщени приноса. Литературната справка от 183 източника отговаря на изискванията за пълнота и актуалност.

Във връзка с дисертационния труд д-р Петър Петров предлага 3 пълно текстови публикации, на 2 от тях е водещ автор.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приемам посочените заключения и приноси на дисертационния труд. Така, това изследване на реферативен за нашата страна център за пациенти с хронични бъбречни заболявания и с отличен изходен регистър има значение с потвърдителния и с оригинален характер на заключенията.

4. Критични бележки

Липсват основания за съществени критични бележки.

5. Заключение

Прегледът на дисертационния труд и предложените публикации, както и личните ми впечатления от клиничната работа на д-р Петър Петров обосновават моето положително становище. Бих искала да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Петър Пламенов Петров образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Нефрология“.

Дата: 4 февруари 2022 година

Варна

X

Irina Ivanova
MD, PhD

/Доц.Д-р Ирина Иванова, дм/