

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм
Клинична лаборатория и имунология, Национална многопрофилна транспортна
болница

на
дисертационния труд за придобиване образователно-научна степен „Доктор”
на

Д-р Ирена Иванова Генчева – Ангелова
**ХОМОЦИСТЕИН И ДРУГИ БИОМАРКЕРИ, СВЪРЗАНИ С РАЗВИТИЕТО НА
СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ ПРИ ПАЦИЕНТИ
НА ХРОНИОДИАЛИЗА**

Научен ръководител:
Доц. д-р Аделаида Русева, дм.

Научна специалност – 03.01.12. Клинична лаборатория

В България честотата на хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) е двойно по-висока в сравнение с развитите европейски държави и достига 26% от цялата популация. Две трети от причините за ХБЗ се дължат на захарен диабет и хипертоничната болест. Поради подобрената им диагностика и лечение преживяемостта на тези пациенти се увеличава, а диабетната нефропатия и хипертонична нефроангиосклероза са основните фактори водещи до терминална бъбречна недостатъчност и хронична диализа. В България с хемодиализа се лекуват 2500 пациента, като преживяемостта на болните е 55% в рамките на 10 години.

При пациенти на хемодиализа смъртността от остри сърдечни и мозъчни съдови инциденти нараства многократно в сравнение със смъртността сред здравите индивиди. Освен общоизвестните рискови фактори (пол, възраст, тютюнопушене, високо кръвно налягане, стрес, повишени серумни нива на холестерол, триглицериди) за развитието на съдово заболяване при пациентите на хемодиализа като независим рисков фактор се сочи повишеното ниво на аминокиселината хомоцистеин. Използването на хомоцистеина самостоятелно, като независим рисков фактор или в комбинация с други лабораторни биомаркери, все още не е добре проучено. Данните в повечето случаи са непълни, а в отделни случаи и противоречиви. У нас изследването на хомоцистеин при пациенти с хронична бъбречна увреда и ролята му за диагностиката на риска от съдов инцидент не е разработена обстойно. Необходимо условие за това е използването на надеждни методи, които да са бързи и достъпни за широката практика.

В тази връзка настоящият дисертационен труд представя нов подход за лабораторно определяне на риска, диагнозата и прогнозата на болните с диализа. Това определя темата на предложението за рецензия труд като актуална, съвременна и значима.

Дисертационният труд е написан на 170 стандартни машинописни страници. Структуриран е по следния начин: Заглавна страница, Списък на използваните съкращения и Съдържателен текст на дисертацията, групиран в глави: Увод – 2 стр., Литературен обзор – 32 стр., Цел и задачи – 2 стр., Материал и метод – 17 стр., Резултати – 46 стр., Обсъждане – 20 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 2 стр., Приложения – 26 стр. Дисертационният труд е онагледен с 22 таблици и 23 фигури. Цитирани са 187 литературни източници, от които 7 в български и 180 в

международни научни списания. Болшинството от статиите са публикувани през последните десет години.

Литературният обзор включва 6 раздела. Разгледани са общите характеристики на биомаркерите. Те са класифицирани като маркери, определящи риска, маркери за диагноза на заболяването и прогностични маркери. Заключено е, че поради сложността на протичащите патофизиологични процеси, информацията е много по-надеждна при използване на панел от различни биомаркери, характеризиращи определено заболяване.

Направен е преглед на хода и прогресията на хроничните бъбречни заболявания. При напреднала бъбречна недостатъчност хемодиализата е най-често използваният метод за лечение. Кръвта на пациентите се пречиства от азотсъдържащи вещества, соли и вода, при което се регулира кръвното налягане и балансът на електролити. Смъртността при пациентите на хемодиализа е 10 до 30 пъти по-висока в сравнение с общата популация. Най-честата причина за смърт при тези болни са съдовите заболявания – миокарден инфаркт и мозъчен инсулт – 55% от случаите.

В обзора са разгледани лабораторните маркери на ХБЗ. Подробно е характеризирана обмяната на хомоцистеина и факторите, водещи до неговото покачване. Обърнато е внимание на креатинина, като основен маркер, характеризиращ хода на бъбречната недостатъчност. Разгледана е ролята на липидните показатели (холестерол, триглицериди, HDL и LDL холестерол), CRP, албумин и електролити (калций, фосфор, калий, натрий) в протичането на терминалната бъбречна недостатъчност. Подчертана е ролята им като рискови фактори за съдови инциденти.

Като цяло литературният преглед показва добра информираност, критичен анализ и логично обединяване на научните факти. Изводите са логични и правят плавен преход към следващата глава на дисертационния труд.

Целта на дисертационния труд е да се въведе и верифицира високоспецифичен, имунологичен метод за определяне на серумен хомоцистеин, да се оцени прогностичната му стойност като независим рисков фактор самостоятелно и/или в комбинация с други лабораторни биомаркери по отношение на развитие на съдов инцидент и смърт при пациенти с хронично бъбречно заболяване, стадий V, на хемодиализа. Логично са изведени и 6 конкретни задачи.

Материал и методи. Проучването включва 120 пациенти на хемодиализа в V стадий на хронична бъбречна недостатъчност. Проследявани са за период от 1 година, (общо 6 визити). От тях 29 пациента са със диабет, а 33 са с артериална хипертония. За периода на проучването са починали 16 пациента: 11 от инфаркт на миокарда и 5 от мозъчно-съдова болест.

Изследването на тотален хомоцистеин е основано на напълно автоматизиран ензимен имуноанализ. Оценена е диагностичната специфичност и чувствителност на тоталния хомоцистеин и неговата положителна и отрицателна предсказваща стойност като независим рисков фактор за възникване на съдов инцидент при пациенти на хемодиализа. Определена е прогностичната стойност на тоталния хомоцистеин в комбинация с други лабораторни биомаркери - показатели на липидната обмяна, hsCRP, креатинин, албумин.

Сравнени са два метода за определяне на креатинин - ензимен и кинетичен метод на Яфе. Определяни са урея, пикочна киселина, албумин, желязо и електролити (натрий, калий, калций и фосфор) като маркери за напреднала бъбречна недостатъчност. При провеждане на всички лабораторни изследвания са спазени изискванията на Медицинския стандарт по Клинична лаборатория и Международния стандарт за качество и компетентност на медицинските лаборатории ISO15189.

Статистическите изследвания са извършени с адекватни методи, съобразени с характера на разглежданите явления и естеството на данните за тях.

Резултати. Верифициран е аналитичен метод за хомоцистеин, при което са потвърдени аналитичните характеристики - аналитичен обхват (линейност), възпроизводимост, достоверност, референтни интервали - с реактиви, калибратори и контроли за апарат Roche – Cobas Integra 400. На същия апарат са сравнени два метода за определяне на креатинин - ензимен и кинетичен на Яфе. Открита е висока корелация между двата метода. Установено е, че стойностите за креатинин, измерени с ензимния метод са по-ниски, в сравнение с резултатите, измерени с кинетичния метод на Яфе.

Всички пациенти на диализа, претърпели инфаркт или инсулт, още в началото на проучването са показали сигнификантно по-високи нива на хомоцистеин, в сравнение с останалите болни. Установено е, че потенциалния риск от съдов инцидент при пациентите с хомоцистеин в границите от 40 до 50 $\mu\text{mol/l}$ е 2 пъти по-висок от риска при пациентите с хомоцистеин < 40 $\mu\text{mol/L}$. При болни със стойности на хомоцистеина по-големи от 50 $\mu\text{mol/L}$ този риск е 11 пъти по-голям. Рискът от съдов инцидент се повишава, когато се наблюдава едновременно увеличение на хомоцистеин и hsCRP над 3mg/l. Пациентите с високи стойности на креатинин и с повишен серумен хомоцистеин са по-заstrашени от съдов инцидент. Установено е, че албуминът се явява фактор с протективен ефект – с увеличаване на стойностите му рискът от съдов инцидент намалява.

Получените резултати покриват поставените цел и задачи на труда и показват способността на дисертантката за изграждане на научна хипотеза и критичен анализ на получените данни.

Обсъждане. В обсъждането проличава умението на авторката обективно да сравнява и съпоставя своите данни със световните резултати. Изтъква се ролята на хомоцистеина като полезен и неинвазивен показател за оценка на риска от съдов инцидент при пациенти на хронична диализа. Успоредно с хомоцистеина трябва да се имат предвид и други важни лабораторни показатели – hsCRP, триглицериди, HDL и LDL холестерол, албумин. Изследването на хомоцистеин е препоръчително при високорискови групи – диабетици и хипертоници. Подчертава се икономическата ефективност и предимствата от скрининга за хиперхомоцистеинемия, пред последващите усложнения като инфаркт, инсулт и преждевременна смъртност.

Изводите на дисертационния труд са 9 на брой. Те са ясно и точно дефинирани. Произтичат от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи.

Изтъкнати са 9 приноса. За първи път в България е въведен и верифициран нов, специфичен имуноензимен метод за определяне на хомоцистеин в серум. За първи път в българска група пациенти на хемодиализа е документирана предиктивната и прогностична роля на тоталния хомоцистеин по отношение риска от развитие на съдов инцидент. Въз основа на изследването на 11 биохимични показателя е направена класификация на лабораторните биомаркери по отношение на риска от съдов инцидент при пациентите на диализно лечение. За първи път у нас е използвана система от статистически методи за комплексен анализ и моделиране на връзки на биохимични показатели с оглед на тяхната диагностична и прогностична стойност.

Споделям приносите на труда, които имат както научнотеоритичен, така и научноприложен характер. Те са с ценна научна и практическа стойност.

Публикациите във връзка с дисертационния труд са 4 – две в български и две в чуждестранни издания. Представен е един постер на национален научен форум.

Авторефератът отговаря на изискванията. Отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели.

В заключение, въз основа на представения ми материал, считам че дисертантката е изпълнила планираните задачи точно и систематично. Считам, че дисертационният труд по обем, съдържание и актуалност отговаря на изискванията на

Закона за развитие на академичния състав в република България и препоръчвам на уважаемото Научно жури да присъди на Д-р Ирена Иванова Генчева – Ангелова образователна и научна степен „Доктор” по професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност 03.01.12 „Клинична лаборатория”.

08.07.2016.

Гр. София



Проф. д-р Красимира Илиева Икономова, дм