Р Е Ц Е Н З И Я

от **доц. Атанас Кундурджиев, дм**
член на Катедра по вътрешни болести към МУ София

Със заповед №68/28.02.2020 г. на изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ“ ЕАД съм определен за член в състава на научното жури за провеждане на процедура по защита на дисертационния труд на **д-р Илияна Христова Петрова – Стоянова** по научна специалност „кардиология“ (протокол на Научния съвет на НКБ №11 от 22.02.2020 г.).

Тема на дисертационния труд: Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер – НеутрофилГелатиназа Асоциран Липокалин (НГАЛ)

Научни ръководители: проф. д-р Нина Гочева, дм
проф. д-р Борис Богов, дм

Рецензията е изготвена в съответствие на Закона за развитие на академичния състав на Република България и Правилника за неговото приложение в МУ-София.

Биографични данни:

Д-р Петрова е завършила медицина през 2005 г.с отличен успех. От 2006 г. е асистент в клиника по кардиология на НКБ. През 2013 г. придобива специалност кардиология и правоспособност по инвазивна кардиология. От 2016 г. е докторант на самостоятелна подготовка. Има над 40 публикации в национални и международни печатни издания и 6 глави в монографични сборници. Лектор е била в множество национални и международни печатни издания. Член е на Българското кардиологично дружество и Дружеството по Интервенционална Кардиология.

Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична защита на заседание на Първичното научно звено. Представеният дисертационен труд е в обем 282 стандартни страници и е структуриран по класическия начин. В него са включени 95 фигури и 82 таблици, като в приложения са включени допълнително 28 таблици и 13 фигури. Фигурите и таблиците са илюстрирани много добре графично и това прави труда изключително добре онагледен. Дисертацията е написана на литературен български език. Литературния обзор обхваща 82 страници, съдържа 12 глави и завършва с анализ от – 3 стр. ; Цел и задачи – 2 страници; Материал и методи – 15 страници; Резултати, анализ на резултатите и дискусия – 126 страници; Обобщение и изводи – 12 страници; Приноси – 2 страници; Приложение –17 стр. и Библиография – 18 стр. Цитирани са 407 литературни източника, от които 4 на кирилица и 403 на латиница.

Оценка на актуалността на темата:

С все по-широкото навлизане в практическата медицина на инвазивни високотехнологични диагностични и терапевтични процедури, използващи контрастни вещества, наред с подобряване на клиничните резултати и качеството на живот нараства и възможността за засягане на бъбреците и това налага повишено внимание и предварителна оценка на риска от усложнения. Сложните патофизиологични механизми, по които настъпва контраст-индуцираната нефропатия я правят трудна за предвиждане и все още не са разработени сигурни способи за нейното предотвратяване. Наред с търсенето на нови терапевтични стратегии и превантивни мерки се въвеждат и нови бъбречни биомаркери с цел ранна диагноза. Серумният креатинин е широко проучван биомаркер, но е неподходящ за ранна диагноза, поради късното му позитивиране при бъбречна увреда. Въвеждането на нови структурни биомаркери може да подобри съществено диагностичния процес и да разграничи някои състояния като „субклинично ОБУ“ и „хемодинамично ОБУ“, както и да се разграничат отделните фази на острото бъбречно увреждане. Тези аспекти на проблема са все още недостатъчно разработени и това прави темата изключително актуална.

Оценка на литературния обзор:

Литературният обзор е по-обширен от необходимото и има доста подробности, които би могло да се спестят. В него обстойно се определя дефиницията на основните понятия по темата и се подчертава, че термините „постконтрастно остро бъбречно увреждане“ и „контраст-индуцирана нефропатия“ не са взаимнозаменяеми, тъй като последната представлява подгрупа на новото по-общо състояние. Коментира се вида и начина на приложение на контрастната материя, както и особеностите на стандартните маркери за оценка на бъбречната функция при КИН. Логично се цитират доказателствата за рисковите фактори и скалите за оценка на риска от КИН. Особено внимание се обръща на скалите на Мехран и на Браун. Проследяват се дебатите относно факторите и механизмите за възникване и развитие на бъбречното увреждане и причинно-следствената връзка между тях. Внимание се обръща и на методите за превенция, като подробно се описват механизмите на действие, събраните доказателства и се прави критичен анализ на всеки един от тях. Специално внимание се обръща на съвременните иновативни подходи в инвазивната кардиология и особено на използването на IVUS изображенията с цел намаляване количеството на контрастното вещество. В обзора се посочват аргументирано недостатъците на креатинин-базираната дефиниция на ОБУ и логично се разглеждат силните и слабите страни на новите биомаркери. В отделна глава се обръща специално внимание на Неутрофил Гелатиназа Асоциран Липокалин (НГАЛ) като нов биомаркер на бъбречна увреда, който е и в основата на дисертационния труд. Дългият литературен обор завършва с анализ върху три страници с много полезни обобщения и логично преминаване към целта и задачите на дисертационния труд, чрез маркиране на все още нерешените и дискутабилни проблеми. Считам, че литературния обзор дава много богата информация за всеки, който се интересува от темата.

Оценка на целта, задачите и методологията:

Целта е правилно формулирана: Да се изследва бъбречната функция при група от пациенти, които са подложени на планово инвазивно ангиографско изследване чрез приложението на нов биомаркер – Неутрофил Гелатиназа Асоциран Липокалин (НГАЛ) и неговото съпоставяне спрямо серумния креатинин и ГФ.

За постигането на тази цел са поставени 8 задачи: Освен проследяване на бъбречната функция чрез посочените биомаркери, определянето на самостоятелните им диагностични способности, ролята им за определяне на клиничния профил на пациента, чувствителността и специфичността, внимание заслужава последната задача, а именно разработване на собствена рискова скала. Това е изключително амбициозна задача и нейното правилно решаване прави дисертационния труд особено ценен.

Обект на научното изследване: Научното изследване е проведено сред пациенти с известна или суспектна коронарна болест на сърцето и планирани за инвазивно ангиографско изследване и/или перкутанна коронарна интервенция (ПКИ). Сравняват се възможностите на новия структурен биомаркер НГАЛ да улавя настъпването на остро бъбречно увреждане спрямо диагностичните способности на функционалния биомаркер серумен креатинин, при кохорта от пациенти с различно изходно ниво на бъбречна функция. Проучването е проспективно и с подходящ дизайн с оглед постигането на целта. Включени са 135 пациенти и внимателно са селектирани по подходящ начин в зависимост от изходната бъбречна функция, на пациенти със запазена бъбречна функция (ГФ ≥ 60 ml/min/1,73 m2) (n=87) – Група А и пациенти с умерено увредена бъбречна функция (умерена форма на ХБЗ) (ГФ 30-59 ml/min/1,73 m2) (n=48) – Група Б. Въз основа на регистрираната динамика на биомаркерите, пациентите от двете основни групи се разделят на следните групи: 1. Група „Контроли пациенти; 2. Група „КИН без ХБЗ”; 3. Група „НГАЛ+”; 4. Група „изходно нормален НГАЛ и малки вариации на биомаркерите”; 5. Група „КИН с ХБЗ”; и 6. Група „ХБЗ без КИН”. Прилагането на общоприетата класификация и критериите на KDIGO за определяне степента на хронично бъбречно заболяване позволява вторично разпределение на основната група „ХБЗ без КИН“ както следва: 1. Група „ХБЗ 3а стадий” и Група „ХБЗ 3б стадий. Детайлното разглеждане на цялата група „ХБЗ без КИН“ спрямо регистрираните изменение само на плазмения НГАЛ позволява да се сформират допълнително две подгрупи: 1. Група „ХБЗ със субклинично ОБУ и 2. Група „ХБЗ без субклинично ОБУ. Въз основа на изходните нива на плазмения НГАЛ класификацията се допълва със следните групи: 1. Обща група от „изходно нормален НГАЛ” (изх нНГАЛ) при запазена бъбречна функция и 2. Обща група от „изходно висок НГАЛ” (изх ↑НГАЛ) при запазена бъбречна. Те пък включват съответно 1. Група с „изх ↑НГАЛ с малка вариация на БМ” 2. Група с „изх ↑НГАЛ с динамика на БМ”. Отделно се разглеждат и 1. Група „ХБЗ с изходно нормален НГАЛ” (ХБЗ с изхнНГАЛ) и Група „ХБЗ с изходно висок НГАЛ” (ХБЗ с изх ↑НГАЛ).

Това на пръв поглед сложно разпределение на групите и подгрупите е всъщност много оригинален и иновативен подход, чрез който се преодоляват някои от слабостите на други проучвания, а именно да боравят с нехомогенни групи и трудно да класифицират някои междинни случаи.

Клиничните и статистическите методи на изследване са изчерпателно описани.

Оценка на резултатите и изводите:

В подходящо оформени графики и фигури са дадени основните характеристики на групите и вътрегруповото разпределение спрямо изходното ниво на креатинина, НГАЛ и динамиката в НГАЛ. Възрастово-половото разпределение също е представено детайлно. По признака пол няма сигнификантна разлика между групите, но по признака възраст най-голяма е възрастта при групата „ХБЗ 3а стадий". По отношение на рисковите фактори – артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и индекс на телесна маса няма сигнификантна разлика между групите. По отношение на ИБС няма сигнификантна разлика между групите, но при анамнеза за аорто-коронарен байпас операция има. Подобна сигнификантна разлика има и по отношение на сърдечната недостатъчност. Не се установява сигнификантна разлика във фракцията на изтласкване от ЕхоКГ. Изследван е и приема на основни класове медикаменти и не се установява сигнификантна разлика. Направен е анализ на особеностите на инвазивното изследване – вид и степен на съдовите промени, количество контрастно вещество и връзката на количеството с гломерулната филтрация. По подходящ начин са представени и динамичните промени в серумния креатинин, гломерулната филтрация и плазмения НГАЛ, както във всяка група поотделно, така и между групите. Направен е и ROC анализ на диагностичните способности на плазмения НГАЛ при всички пациенти с КИН. Всички изследвани показатели във всички часови интервали на всички групи са представени спрямо контролната. Потърсена е и корелация между изследваните показатели при всички групи. Резултатите на групите „изх нНГАЛ с малки вариации на БМ" и „изх ↑НГАЛ с малки вариации на БМ" от всички пациенти, които не развиват КИН хвърлят светлина върху своеобразната „сива зона". По подобен начин са разглеждани и групите при пациенти с ХБЗ. Това позволява да се отделят групите „ХБЗ без субклинично ОБУ" и „ХБЗ със субклинично ОБУ".

По отношение на връзката на нивото на НГАЛ с коронарната артериална болест и сърдечната недостатъчност се доказва, че то няма връзка с коронарната болест, но има връзка със сърдечната недостатъчност. На всички групи е определен риска от сериозна бъбречна дисфункция (СБД) спрямо метода на Браун и риска от КИН по скалата на Мехран. По този начин ясно се вижда, че използването на НГАЛ за рискова оценка води до изчисляването на по-висок риск като цяло и до детайлно отграничаване на повече групи пациенти. Това показва, че тестваната хипотеза да се внедри плазмения НГАЛ като част от рисков калкулатор е изключително иновативна. В литературата липсва подобно описание и затова заслужава своето внимание. Особен интерес заслужава и обособяването на групата на „изх ↑НГАЛ и динамика на БМ", където установената лабораторна находка се различава коренно от всички описани. Съществен принос в обогатяването на познанието има и сформираната група „НГАЛ+", която се разглежда наравно с групата КИН. Тази група показва, че тези пациенти имат структурни промени без да имат функционални. Приложен този подход и при групата с ХБЗ показва, че и при нея може да се открият пациенти със субклинично ОБУ. Отчитането на пациентите с такава лабораторна констелация спрямо общата извадка дава ясен пример за размера на лицата, които биха били изпуснати при прилагане на класическия подход за диагностициране на ОБУ. Изобщо в литературата са малко пручванията в тази област, изследваща пациенти с ХБЗ и при тях не се описва състоянието на субклинично ОБУ. Това проучване

поставя началото на важен проблем, който ще се нуждае от допълнителни изследвания.

По отношение на резултатите може да се каже, че богатия материал е обработен по възможно най-добрия начин и целенасочено са търсени и установявани зависимости, даващи възможност за достигане на поставената цел.

Важен извод е, че едновременното съпоставяне между тези два подхода – статични стойности изходно и динамични промени впоследствие, води до създаването на редица възможни комбинации между двата биомаркера, които съответно отразяват и различни клинични състояния. Детайлният анализ, който се прави на тези състояния е много иновативен и внася яснота в една все още слабо проучвана област.

Можем да кажем, че при пациентите без КИН, използвайки НГАЛ се идентифицират още 7 групи пациенти. При една част се наблюдава субклинично ОБУ, при други преходно преренално увреждане или пък подмолно протичащ процес на бъбречно засягане. Идентифицирането на тези групи пациенти, които се подлагат на интервенционални процедури има съществен принос за ежедневната клинична практика.

Обобщено и оригинално е представена ролята на плазмения НГАЛ при пациенти подложени на контрастно изследване а именно:

1. НГАЛ очертава „сива зона” на подмолно структурнно увреждане и вероятно повишен риск;
2. Улавя субклинично ОБУ и хемодинамично ОБУ;
3. Допълва диагностиката на функционалните нарушения с ранно улавяне на структурни такива.

Приноси: Приемам напълно посочените приноси, а именно:

Теоретично-методологични приноси:

1. Представя се детайлизиран подход, спрямо който оценката на бъбречната функция при пациентите, подложени на контрастно ангиографско изследване се осъществява едновременно въз основа на регистрираните изходни нива и отчетените динамични промени в два вида биомаркери.
2. За първи път инкорпорирането на данните от функционален и структурен биомаркер към новата концептуална рамка за остро бъбречно увреждане предложена от Работната група по Качествена инициатива при остра диализа (ADQI) се описва в сферата на инвазивната кардиология.
3. Определя се научната релевантност при класифицирането на стандартна извадка спрямо новия биомаркер НГАЛ и се предлага собствена скала за оценка на степента на бъбречно увреждане.
4. Демонстрират се възможностите на нов подход за интегриране на плазмения НГАЛ в рисковата стратификация на пациентите, чрез прилагането му в рискова скала за оценка на сериозната бъбречна дисфункция.
5. Представя се сравнителен модел върху самостоятелната роля на всеки един от двата вида биомаркери (функционален и структурен) при оценката на бъбречната функция и нивото на риска сред пациенти, подложени на контрастно ангиографско изследване.

Научно-приложни приноси:

1. За първи път в България се демонстрира употребата на НГАЛ при контрастни ангиографски изследвания.
2. Доказва се ролята на НГАЛ като ранен биомаркер за диагностициране на КИН, както при пациенти със запазена бъбречна функция, така и при условията на хронично бъбречно заболяване.
3. Демонстрира се наличието на групи със субклинично остро бъбречно увреждане, независимо от степента на изходна бъбречна функция при пациенти, подложени на контрастно ангиографско изследване.
4. Установяват се различни референтни граници на плазмен НГАЛ спрямо стадия хронично бъбречно заболяване.
5. Демонстрира се влиянието на придружаващите заболявания и рискови фактори върху отчетените нива на НГАЛ.
6. Допълва се класическата скала за оценка на риска от развитие на контраст-индуцирана нефропатия, чрез съпоставянето й със структурния биомаркер.

Автореферат

Представеният автореферат е с обем 87 стр. и отразява съдържанието на дисертацията.

Публикации: По темата д-р Петрова има 8 публикации в наши чужди списания, 2 глави от книги и 7 участия в български и международни форуми.

Заключение: В дисертацията си д-р Петрова е проучила и обобщила богат клиничен материал в една междуклинична област, която е важна не само за кардиолози и нефролози, но и за всички специалисти, които разчитат на контрастни образни изследвания. Убеден съм, че дисертацията предоставя нови допълнителни възможности за по-прецизно селектиране на пациентите подложени на контрастни изследвания с цел предотвратяване на възможни усложнения.

Това ми дава основание убедено да гласувам с **„да"** за присъждане на научната и образователна степен **„доктор" на д-р Илияна Христова Петрова – Стоянова.**

16.06.2020 г. **доц. Атанас Кундурджиев ……..**