

СТАНОВИЩЕ

на дисертационен труд и автореферат на тема
„Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер – неутрофилен гелатиназа асоцииран липокалин (НГАЛ)“

представен от НС на МБАЛ „НКБ“ ЕАД за публична защита пред научно жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по докторска програма – „Кардиология“, професионално направление – „Медицина“, област на висшето образование – „Здравеопазване и спорт“.

Автор: Д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова, асистент в МБАЛ „НКБ“ ЕАД, докторант на самостоятелна подготовка

Научни ръководители: Проф. д-р Н. Гочева, дм, МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София
 Проф. д-р Борис Богов, дм, УМБАЛ „Александровска“, София

Изготвил становището: Проф. д-р Елина Трендафилова, дм, МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София
 Избрана за член на научното жури със заповед № 68/28.02.2020 и за изготвяне на становище на представения дисертационен труд на 05.03.2020 г. от членовете на Научно жури, пред което ще бъде проведена публичната защита.

Служебен адрес: проф. д-р Елина Трендафилова, дм,
 МБАЛ „НКБ“ ЕАД

Не съм открила пропуски в приложената от д-р Илияна Петрова документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилник за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ-НКБ ЕАД. Нямам конфликт на интереси, който да е предизвикан от участието ми в настоящото научно жури. Имам общи научни трудове с докторанта сред представените към дисертацията такива.

Данни от професионалната биография:

Д-р Петрова завършва медицина през 2005 г. от 2006 г. и по настоящем работи като асистент в Национална кардиологична болница - София, има над 12 години стаж като лекар и притежава специалности по кардиология и инвазивна кардиология. От 2016 г. е докторант на самостоятелна подготовка по специалност „Кардиология“. Д-р Петрова е уважаван и ерудиран кардиолог, с многострани интереси и богат клиничен, организационен и преподавателски опит.

Преценка на представения дисертационен труд:

Представеният за проучване от докторанта проблем е изключително актуален за съвременната теория и практика в кардиологията и нефрологията в контекста на непрекъснато увеличаващите се контрастните изследвания в съвременната медицина, на все по-ясната взаимовръзка сърце – бъбрец, особено на прогностичната й стойност по отношение заболеваемост и смъртност в краткосрочен и дългосрочен аспект. Ранната диагностика на контрастираната нефропатия и възможностите за предсказването ѝ са от съществено значение в кардиологията.

Дисертационния труд е представен на 282 стандартни страници, включва 82 таблици и 95 фигури, а в приложението са включени допълнително 28 таблици и 13 фигури. Библиографията е напълно съвременна и съдържа 407 литературни източника, от които 4 на кирилица и 403 на латиница. Авторефератът е представен на 87 страници и покрива изискванията на научната организация към МБАЛ „НКБ“ ЕАД. Дисертационният труд е обсъден и одобрен за публична защита на заседание на Първичното научно звено към Клиника по кардиология на 10.02.2020 г.

Обзорът е съвременен, построен логично и твърде подробен, представен на 89 страници, в него се описват основните проблеми при ранната диагноза на бъбречното увреждане и в частност на КИН, като ясно са дефинирани въпросите, които чакат своя отговор.

Целта на дисертацията е дефинирана като изследване на бъбречната функция при група от пациенти, подложени на планово инвазивно ангиографско изследване чрез плазмените стойности на НГАЛ и съпоставянето им със serumния креатинин и ГФ. Осемте основни задачи са добре формулирани и отговарят на поставената цел. Статистическите методи са съвременни и правилно използвани, анализирани са голям брой параметри, което позволява да се направят ясни и конкретни изводи.

Материалът и методите съответстват на поставените цели и задачи и са коректно подбрани. Анализирани са проспективно данните на 135 пациенти с известна или съспектна коронарна болест, подложени на планово контрастно ангиографско изследване с ясно подбрани включващи и изключващи критерии. Пациентите са разделени на множество подгрупи съобразно изходните стойности на НГАЛ, креатинин, наличие на ХБЗ и динамиката на биомаркера, креатинин и ГФ. Материалът е добре подреден и онагледен.

Резултатите са представени на 72 страници и са разделени в 6 раздела. Дефинирана е честотата на КИН съгласно съвременните международни дефиниции в изследваната популация – 13,3%, като тя не се различава в двете основни групи с изходно нормална бъбречна функция и с предшестващо ХБЗ. Два пъти по-често се среща субклиничната форма на ОБУ – 26%, установена с изследване на плазмените стойности на НГАЛ в общата кохортата пациенти, като при болните с изходно ХБЗ тя е 42% срещу 17% при пациентите с изходно нормална бъбречна функция при сходен рисков профил, ангиографски данни, абсолютно количество използвана контрастна материя и съпътстваща коморбидност, с изключение на по-честата сърдечна недостатъчност в групите с КИН и субклинично бъбречно увреждане. Пациентите с КИН и субклинична бъбречна увреда са изследвани с по-голямо количество контраст като релативна стойност

спрямо ГФ. Оценено е времето до сигнificantно повишаване на НГАЛ и/или креатинин след контрастното изследване в различните групи, което има важно значение при съставянето на практически протоколи за ранна диагноза на постконтрастната бъбречнаувреда. Повишаването на НГАЛ на 4-ти и 24 час има статистически значима прогностична стойност за ранна диагноза с AUC съответно 0,889 и 0,870. Намерено е прогностично значение на изходно повишения НГАЛ.

Допълнителен анализ показва по-често повишени стойности на плазмен НГАЛ при пациентите със съпътстваща сърдечна недостатъчност, която не е дефинирана като остра или хронична, водещо нискодебитна или водещо застойна, поради което повишаването на НГАЛ в условия на контрастно изследване при СН не може да определи причинно-следствена връзка, не е отчетена и асоциацията с приложението на диуретици и катехоламиини в периода около ангиографията.

Предсказващата стойност на НГАЛ за развитие на постконтрастна бъбречнаувреда – КИН или субклинична такава, е анализирана спрямо две скали за оценка на риска от КИН. Повишените стойности на НГАЛ на 4-ти и 24-ти час имат ясна предсказваща стойност за развитие на сериозна бъбречна дисфункция.

Изводите са 11 на брой, логично и правилно формулирани, следват данните от резултатите и статистическия анализ.

Приноси на дисертацията:

Проведеното проспективно проучване ясно позиционира НГАЛ като допълнителен и ранен маркер за бъбречнаувреда след планово контрастно изследване при пациенти с известна или съспектна коронарна болест независимо от изходната бъбречна функция.

Авторът разделя приносите в две групи: теоретично-методологични и научно-приложни. Съгласна съм както с разделянето им, така и със съдържанието им. За първи път в България се демонстрира диагностичната и прогностична стойност на НГАЛ при контрастни ангиографски изследвания. Демонстрира се наличието на групи със субклинично остро бъбречноувреждане, независимо от степента на изходна бъбречна функция при пациенти, подложени на контрастно ангиографско изследване. Установяват се различни референтни граници на плазмен НГАЛ спрямо стадия хронично бъбречно заболяване. Демонстрира се влиянието на придружаващите заболявания и рискови фактори върху отчетените нива на НГАЛ.

Критични бележки:

Считам, че обемът на дисертацията надхвърля допустимия, като в обзора са разгледани въпроси като лечение и превенция на КИН, които нямат общо с анализираната тема. Детайлното разделяне на множество групи според изходните стойности на НГАЛ, креатинин и тяхната динамика следва аналитичната логика, но намалява статистическата достоверност на резултатите. Не е анализирана терапията на пациентите, която хемодинамични ефекти и следователно отношение към стойностите на НГАЛ. Тези критични бележки не омаловажават достойнствата на дисертационния труд на д-р Петрова и неговата голяма практическа значимост.

Публикации по темата на дисертацията:

Д-р Петрова представя 8 публикации в пълен текст в рецензиирани списания, от които 2 на английски език, две глави от издадени книги и 7 абстракти от участия в наши и международни конгреси.

В заключение:

Представеният дисертационен труд на д-р Илияна Петрова „Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер – неутрофилен гелатиназа асоцииран липокалин (НГАЛ)“ е актуален и научно подкрепен анализ върху възможностите на допълнителен биомаркер НГАЛ за ранна диагноза на КИН и субклинично бъбречно увреждане както при пациенти с изходно ХБЗ, така и при пациенти с изходно запазена ГФ. Авторът навлиза в детайлите на динамиката на този биомаркер и установява, че изходно повишенните стойности също имат прогностична стойност, което поставя въпроса за включването му в рутинната стратификация на риска от КИН, както и за дефинирането на различни референтни стойности на НГАЛ в отделните стадии на ХБЗ. Загатната е асоциацията на съпътстващата сърдечна недостатъчност с повишаването на НГАЛ, което е поле на следващи проучвания.

С пълна убеденост препоръчам на членовете на Научното жури да оценят положително дисертационния труд „Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер – неутрофилен гелатиназа асоцииран липокалин (НГАЛ)“ и удостоят д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова с научната и образователна степен „Доктор“ по докторска програма – „Кардиология“, професионално направление – „Медицина“, област на висшето образование – „Здравеопазване и спорт“.

05. 06. 2020

София

Изготвил становището:

/проф. д-р Елина Трендафилова, дм/

