

## РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Валентина Христова Маджова, д.м.  
Ръководител на Катедрата по Обща медицина и клинична лаборатория,  
Медицински Университет – Варна

на дисертационния труд на **Д-р Лилия Иванова Стоянова**  
докторант на самостоятелна подготовка  
към Катедрата по Пропедевтика на Вътрешните болести  
на Медицински Университет – Варна

на тема: **“Анализ на уринни биомаркери за ранно бъбречно увреждане и тяхната предиктивна стойност при болни с таласемия майор”**

за присъждане на образователната и научна степен **„ДОКТОР”**  
в област на висше образование 7.0 Здравеопазване и спорт,  
професионално направление 7.1 Медицина  
по специалността **„Вътрешни болести“**

### 1. **Общо представяне на процедурата**

Съгласно Заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р-109-388/19.11.2019 г. и Протокол № 11 от 28.10.2019 г. от ФС като член на Научното жури съм определена да подготвя рецензия относно научния труд на д-р Лилия Стоянова в изпълнение на докторската програма по вътрешни болести.

Комплектът от материали на хартиен /електронен носител, който получих в срок напълно съответства на изискванията на Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ - Варна.

При подробното ми запознаване с тях не установих никакви нарушения на процедурата по присъждане на ОНС „Доктор“.

### 2. **Кратки биографични данни**

Д-р Лилия Иванова Стоянова е родена 1967 г. в град Варна. Дипломира се като магистър по медицина в МУ - Варна през 1992 година и започва лекарската си кариера като ординатор във Вътрешно отделение на Районна болница в град Каварна.

От 1995 до 2007 година работи в ЦСМП, от които 3 години в Добрич и 9 във Варна.

От 2007 година д-р Лилия Стоянова е в състава на Клиниката по Вътрешни болести към Катедрата по Пропедевтика на Вътрешните болести в УМБАЛ „Света Марина” Варна, като последователно е ординатор, административен отговорник и редовен асистент.

Д-р Лилия Стоянова има придобити 2 специалности: Вътрешни болести (1999) и Нефрология (2012). Д-р Лилия Стоянова е член на Българското дружество по нефрология.

### **3. Актуалност на темата и целесъобразност на целите и задачите**

Дисертацията на Д-р Лилия Стоянова е посветена на анализа на уринните биомаркери за ранно бъбречно увреждане и тяхната предиктивна стойност при болни с таласемия майор.

Темата на дисертационния труд е актуална, защото и днес в научната литература няма големи проучвания по този проблем, а за България има отделни съобщения по проблема уринни биомаркери при пациенти с вродени анемии.

Определяне на тези биомаркери е особено важно не само за диагностично уточняване, но и за по-ранно откриване на бъбречното увреждане при болни с таласемия майор още в амбулаторни условия и адекватното им насочване за проследяване към специалист-нефролог или болнично лечение.

### **4. Познаване на проблема**

Д-р Лилия Стоянова познава много добре материята, която разглежда в дисертационния си труд, защото тя не само работи с нефрологично болни, но и консултира пациенти с  $\beta$ -таласемия майор ( $\beta$ -ТМ) относно бъбречната им функция. В обзора тя обсъжда детайлно актуални въпроси на патогенезата на реналните увреждания, ролята на хиперфилтрацията, албуминурията, протеинурията, нарушенията в бъбречната хемодинамика при пациенти с  $\beta$ -ТМ.

Дисертантката посочва, че в чуждата научна литература има достатъчно данни за бъбречните увреждания на пациенти с таласемия майор, но в България до настоящия момент няма такова комплексно проучване върху бъбречната функция на пациентите с  $\beta$ -ТМ и установяване на прогностичната стойност на маркерите за ранно ренално увреждане при това заболяване.

### **5. Методика на проучването**

По-големият раздел от дисертацията е собственото проучване на Д-р Лилия Стоянова. То е проведено в следните структури на УМБАЛ „Света Марина“ и МУ - Варна:

- 1) Център за коагулопатии и редки анемии;
- 2) Клиника по клинична хематология;
- 3) Клиника по Вътрешни болести;
- 4) Клинична лаборатория и лаборатория по Клинична имунология;
- 5) Департамент по социална медицина и здравеопазване – МУ Варна

Уропротеинните маркери са апробирани при референтна група от 30 здрави - 13 деца /9 момичета и 4 момчета/ и 17 възрастни /12 жени и 5 мъже/, ср.възраст  $23.63 \pm 12.84$ г В проучването Д-р Лилия Стоянова използва редица лабораторни методи:

- 1) Изследване на хемоглобин и феритин преди кръвопреливане на пациенти с  $\beta$ -ТМ;
- 2) Изследване на бъбречната функция: серумен креатинин, урея, креатининов клирънс (по формулите на Schwartz за деца от 1 - 17 години и MDRD за възрастни);
- 3) Измерване на протеин, микроалбумин,  $\beta$ 2-микроглобулин, NGAL, NAG и отношението им към екскреционното креатининово ниво на пациенти и здрави контроли.

Събирането и обработката на пробите е извършено по дефинирани правила, отговарящи на европейските изисквания (European Guidelines-AG)

Д-р Лилия Стоянова анализира и резултатите от абдоминална ехография с използване на Пулсов Доплер и изследване на импедансните индекси /RI и PI/, която дава възможност да се открият промени в периферното съдово съпротивление при тези болни.

Получените данни са обработени статистически с различни описателни (дескриптивни) методи (алтернативен и вариационен анализ); методи за проверка на хипотези ( $t$ -тест на Student-Fisher и  $\chi^2$  на Pearson), корелационен анализ, "ROC" графичен анализ и сравнителен анализ с U критерия на Mann-Whitney.

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд на Д-р Лилия Стоянова е написан на 123 стандартни страници, онагледен е с 40 таблици и 33 фигури. Библиографската справка е представена от 145 литературни източника, от които 16 са на български език и 129 на латиница.

В литературния обзор Д-р Стоянова посочва, че в миналото бъбречните увреждания не са били водещо усложнение при пациенти с  $\beta$ -ТМ, поради по-малката им преживяемост вследствие на тежки сърдечни увреждания (кардиомиопатии, аритмии, сърдечна недостатъчност) и леталитет още в ранна детска възраст.

В последните години се наблюдава значително подобряване на грижите към пациентите с тази болест, удължаване продължителността на живота им, а с въвеждането на ефективни хелаторни медикаменти за редуциране на желязното натрупване в тъканите, зачестяват и бъбречните им увреждания.

Д-р Лилия Стоянова посочва някои от видовете бъбречни увреждания при болни с  $\beta$ -ТМ: гломерулна дисфункция с покачване на серумния креатинин, лекостепенна протеинурия и микроалбуминурия, а в други случаи има тубулна дисфункция с повишени

нива в урината на  $\beta 2$ -микроглобулин ( $\beta 2$ -МГ), неутрофилен гелатиназа-асоцииран липокалин (NGAL), N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидаза (NAG), протеин на Там Хорсфал (THP). Освен тях не са редки случаите на хиперкалциурия, хиперурикозурия, глюкозурия и хематурия, асоциирана с бъбречни конкременти.

Обзорната част на д-р Лилия Стоянова обхваща около 1/3 от дисертацията. От литературния обзор следва обобщение, което води логически до целта и задачите на цялото проучване.

Основната цел на дисертацията на Д-р Лилия Стоянова е точна и конкретна „да се направи анализ на новите уринни маркери за ранно бъбречно увреждане:  $\beta 2$ -микроглобулин, NGAL и NAG при болни с  $\beta$ -ТМ и да се потърси тяхната предиктивна стойност за настъпване и прогресия на хронично бъбречно заболяване“.

За изпълнението ѝ са поставени 8 основни задачи:

1. Охарактеризиране на бъбречната функция и протеинурия при пациенти с  $\beta$ -ТМ.
2. Сравняване на албуминурия и протеинурия при болни на лечение с Deferiprone /Ferriprox/, Deferasirox /Exjade/, Deferoxamine /Desferal/ или комбинация от тях.
3. Съпоставка на албумин/креатинин, протеин/креатинин,  $\beta 2$ -микроглобулин/креатинин, NGAL/креатинин, NAG/креатинин при пациенти с  $\beta$ -ТМ спрямо контроли.
4. Търсене на корелация между феритин, претрансфузионни нива на хемоглобин и нива на уринни маркери  $\beta 2$ -микроглобулин, NGAL и NAG при пациенти с  $\beta$ -ТМ.
5. Изследване на корелацията между уринните маркери  $\beta 2$ -микроглобулин, NGAL, NAG и протеинурия, албуминурия и eGFR при пациенти с  $\beta$ -ТМ.
6. Търсене на корелация между уринните маркери  $\beta 2$ -микроглобулин, NGAL, NAG и продължителността на хемотрансфузионното и хелатиращо лечение.
7. Оценка на бъбречната хемодинамика и предиктивна роля на импедансни Доплер индекси /RI и PI/ за настъпване интратенални хемодинамични нарушения при  $\beta$ -ТМ.
8. Анализ на предиктивната стойност на уринните маркери:  $\beta 2$ -микроглобулин, NGAL и NAG за настъпване на ранна бъбречна увреда при пациенти с  $\beta$ -ТМ.

От проучването си Д-р Лилия Стоянова е формулирал 6 извода, от които 3 са с оригинален и 3 с потвърдителен характер. Всички те отговарят на поставената цел и посочените задачи.

## **7. Приноси и значимост на дисертационния труд за науката и практиката**

Данните в проучването на Д-р Лилия Стоянова са важни както за нефрологичната, така и за хематологичната медицинска практика. Тя е посочила 3 приноса на дисертационния си труд, които могат да се обобщят по следния начин: за първи път у нас се извършва комплексно проучване на бъбречната функция при пациенти с  $\beta$ -ТМ:

- установяват се ранни тубулни нарушения;
- анализирана и проследена е чрез Доплер - ехография реналната им хемодинамика;
- изследвани са маркерите за периферно съдово съпротивление и ендотелна дисфункция (RI и PI) и е установена статистически значима разлика спрямо контролната група.

## **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Докторантката е приложила към документацията 3 публикации и 3 научни съобщения, свързани с дисертационния труд на български форуми. Приложеният списък изцяло отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

## **9. Лично участие на докторанта**

Проведеното дисертационно проучване, направените изводи и формулирани приноси са заслуга на Д-р Лилия Стоянова с подкрепата на нейния научен ръководител.

## **10. Автореферат**

Предоставеният ми екземпляр от автореферата е достатъчен като обем, съдържание и качество и отразява основните резултати от дисертационния труд. Той отговаря напълно на изискванията в Правилника на МУ - Варна.

## **11. Критични забележки и препоръки**

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване, изводи и приноси и предоставените ми материали за процедурата.

## **12. Лични впечатления**

Познавам Д-р Лилия Стоянова като внимателен и коректен лекар, както в работата си с пациенти, така и в отношенията си с колеги.

Предложените за оценка от Научното жури дисертационен труд и автореферат се отличават със задълбоченост при разглеждане на проблема за маркерите за ранно бъбречно увреждане на пациенти с  $\beta$ -ТМ, ясно поставена цел, добре формулирани задачи и логически правилни изводи от проучването.

## **Заклучение**

Оценявам дисертацията на Д-р Лилия Стоянова като много актуална и ценна за нефрологичната и хематологична практика у нас.

Дисертационният труд съдържа важни научни и приложни резултати и отговаря на всички на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна.

Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на изискванията на МУ – Варна.

Дисертацията показва задълбочените теоретични и практически знания и професионални умения на докторанта по научна специалност „вътрешни болести“ и демонстрира нейните качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко това ми дава право и основание да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват **положително** и да предложат на Ректора на МУ – Варна да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Лилия Стоянова по научната специалност „вътрешни болести“.

25.11.2019 г.  
гр. Варна

Рецензент: Проф. Д-р Валентина Маджова, д.м.  
Ръководител на Катедра ОМ и клинична лаборатория  
Медицински Университет – Варна