

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Боряна Делийска, д.м.н

На дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор”

на д-р Лилия Иванова Стоянова

**Тема „АНАЛИЗ НА УРИННИ МАРКЕРИ ЗА РАННА БЪБРЕЧНА УВРЕДА
И ТЯХНАТА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ ПРИ БОЛНИ С ТАЛАСЕМИЯ
МАЙОР”**

**в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, 7.1. Медицина,
научна специалност „Вътрешни болести”**

при Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна,

Факултет по медицина, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести

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

Кратки биографични данни

Д-р Лилия Иванова Стоянова е родена в гр. Варна. Завършва медицина през 1992г. Има 2 специалности -вътрешни болести от 1999г. и нефрология от 2012г. Последователно работи като лекар ординатор в Районна болница гр. Каварна, лекар в ЦСМП-Добрич; лекар в ЦСМП Варна, а от 2007 г. до момента - лекар в МБАЛ „Св. Марина ” Варна, Клиника по Вътрешни болести. От 2016г.до момента - редовен асистент към Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести - МУ Варна. Има както лечебна, така и научна и преподавателска дейност. Владее руски и английски език.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от разширен Катедрен съвет към Катедра по „Пропедевтика на вътрешните болести”, МУ- Варна.

Анализ на дисертационния труд

Бъбречното увреждане е относително рядко усложнение при пациенти с бета таласемия майор. Предоставеният ми за рецензия дисертационен труд съдържа 123 стандартни страници и е добре онагледен с 33 фигури и 40 таблици.

В литературния обзор подробно се обсъжда обмяната на желязо, основни характеристики на таласемия майор, анализ на бъбречните увреждания, вкл. и реналната хемодинамика при това заболяване, значението на различните видове биомаркери за установяване на остро бъбречно увреждане. Обзорът е 35 страници. Анализът на литературните данни е основан на 145 литературни източника, от които 16 на кирилица и 129 на латиница. Основната част от цитираните публикации са от последните 5 години. Въз основа на обзора дисертантката определя и целта на дисертационен труд, която е да се направи анализ на новите уринни маркери за

ранно бъбречно увреждане каквито са β 2-микроглобулин, NGAL и NAG при болни с таласемия майор / β -ТМ/ и да се потърси тяхната предиктивна стойност за настъпване и прогресия на бъбречното заболяване.

Въз основа на така поставената цел д-р Лилия Стоянова определя и разработва 8 задачи, а именно определяне на бъбречна функция и протеинурия при болните с β -ТМ, сравняване на белтъчната загуба според провежданото лечение съпоставяне нивата на албумин/креатинин, протеин/креатинин, β 2-микроглобулин/креатинин, NGAL/креатинин, NAG/креатинин при пациентите с β -ТМ спрямо тези на контролната група, отчитане на връзка между феритина, претрансфузионните нива на хемоглобина и нивата на β 2-микроглобулин, NGAL и NAG, зависимост на уринните β 2-микроглобулин, NGAL, NAG с протеинурията, албуминурията и ГФ, както и с продължителността на хемотрансфузионното и хелатиращо лечение. Към задачите е заложено и оценка на бъбречната хемодинамика и значението на импедансните Доплер индекси за определяне на интратенални хемодинамични нарушения при болните с β -ТМ, както и анализ на уринните β 2 микроглобулин, NGAL и NAG за отчитане на ранна бъбречна увреда при β -ТМ.

В проучването са включени 44 болни, като от тях 18 деца с доказана β -ТМ. Ясно и точно са определени включващите и изключващи критерии за подбор на пациентите. Данните са съпоставени с тези на контролна група от 13 здрави деца и 17 възрастни.

Подробно са описани използваните клинични, лабораторни и образни методи, както и статистическите анализи.

Уместно би било вместо в раздела 4.3.Характеристика на бъбречната функция и протеинурията при пациентите с β -Таласемия майор, формулите на Schwartz и MDRD за ГФ, както и степените на ХБЗ да бъдат изложени в главата за материал и методи. Не е много ясно анализирано защо болните с β -ТМ. са с хиперфилтрация. В част от цитираните от дисертантката проучвания, изследваните кохорти са от деца и с възрастта тегло им нараства. Тъй като в групата изследвани болни от д-р Стоянова също има деца, това би могло да се интерпретира като възможно обяснение, както и да се търсят други причини като поява на диабет, повишаване на тегло и др, които да се свържат с хиперфилтрацията.

От практическо значение е установената връзка на протеинурията с различните видове хелираща терапия и препоръката за използване на Ferriprox/Desferal като по-щадящо бъбрека лечение. Интерес предизвикват данните, че с намаляване на претрансфузионните нива на хемоглобина нарастват стойностите на NAG. Доплеровото изследване на бъбречната хемодинамика представя интересни данни, свързани с предиктивната им стойност за ОБУ. Използването на стойностите на биомаркерите за ОБУ към креатинина, анализирани в дисертационния труд, е относително ново в нефрологичната литература и се разработва за първи път в страната. Все още в чуждата литература няма единно мнение за значението и точната информация от използването на много от биомаркерите за ОБУ. Дори има автори, които предлагат панели с анализ на няколко маркера за по-точното определяне на ранното настъпване на бъбречната увреда. Въз основа на литературните данни, д-р Стоянова е подбрала да анализира уропротеините и $\beta 2$ – МГ, NGAL, NAG за да докаже значението им при много ранно установяване на бъбречните увреждания още преди появата на албуминурията. Въпреки, че резултатите от разликата NGAL/креатинин при β -ТМ е с потвърдителен характер по отношение на чуждата литература, д-р Стоянова за пръв път го прилага в страната.. По отношение на уринния $\beta 2$ -МГ, въпреки видимите различия в двете групи липсва статистически достоверна разлика. Самата дисертантка отчита, че β -ТМ е по-рядко заболяване и вероятно относително по-малкият брой болни, включени в разработката е причина за този резултат. Не приемам за уместно твърдението, че характеристика на бъбречната функция включва и изследване на урея, тъй като тя е показател, който се влияе и от извънбъбречни фактори. Би следвало дисертанката да се придържа към международно приетите класификации за изследване на бъбречна функция.

Разработените задачи и получените резултати завършват с обсъждане и съпоставянето на данните с такива от литературните източници. Това дава основание на д-р Стоянова да формулира три извода с оригинален характер за страната които включват значимата разлика на NGAL при пациенти с β -ТМ спрямо контролната група, отчитане на реналната хемодинамика при β -ТМ и разликата при импедансните Доплер индекси, както и, че RI е с по-висока предиктивна значимост спрямо RI при пациентите с β -ТМ. Изводите с потвърдителен характер, но със значима практическа стойност са доказване на хиперфилтрацията при пациенти с това заболяване, както и, че с възрастта при тях

нараства протеинурията, Потвърждават се наблюденията, че пациентите, лекувани с препаратa Eхjade имат най-висока протеинурия, спрямо пациентите с друга хелаторна терапия.

Приноситe на дисертационният труд са свързани със съвременен интердисциплинарен анализ на бъбречните промени при едно сравнително рядко хематологично заболяване и предиктивната стойност на някои специфични показатели, охарактеризиращи евентуалните ранните бъбречни промени при β -ТМ, както и значението на доплер ехографията за установяване на промени в реналната хемодинамика при такива болни.

Д-р Стоянова има 4 публикации в българска периодика по темата на дисертацията, на които тя е водещ автор, както и 2 научни съобщения на прояви в страната.

Направените по-горе забележки не са от съществено значение и не намаляват качествата на дисертационния труд.

Въз основа на гореизложеното приемам, че дисертационният труд на Лилия Иванова Стоянова отговаря на изискванията за присъждане на ОНС „Доктор” по вътрешни болести и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително.

Проф. д-р Боряна Делийска, дмн.

