

## СТАНОВИЩЕ

По процедура за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ по научна специалност „ вътрешни болести “ на д-р Лилия Иванова Стоянова

с дисертационен труд на тема: на “ АНАЛИЗ НА УРИННИ МАРКЕРИ ЗА РАННА БЪБРЕЧНА УВРЕДА И ТЯХНАТА ПРЕДИКТИВНА СТОЙНОСТ ПРИ БОЛНИ С ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР”

От доц. д-р Светла Василева Стайкова, д.м.н. - председател на научното жури, определено със заповед № Р-109-388.

Настоящото становище е изготвено съгласно Заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна, № Р-109-388 от 19.11.2019 г.,където съм избрана за председател на Научното жури и съгласно решение от неговото първо заседание да представя становище на научния труд на Д-р Лилия Иванова Стоянова

Представените материали по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за развитието на академичния състав на МУ- Варна за присъждане на научна степен „доктор“.

### Биографични данни и кариерно развитие:

Д-р Лилия Иванова Стоянова е родена в гр. Варна. Завършва медицина в МУ- Варна през 1992г. Има придобити 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 – гр. Варна, а от 2007 г. до момента - лекар в УМБАЛ „Св. Марина “- Варна, Клиника по Вътрешни болести. От 2016г. до момента е редовен асистент към Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести - МУ Варна. Д-р Стоянова осъществява активна лечебна, научна и преподавателска дейност, владее руски и английски език.

Актуалност на разработваната тема: Дисертационният труд на Д-р Лилия Иванова Стоянова е свързан с важен и актуален практически проблем в областта на вътрешните болести, като с помощта на съвременните неинвазивни уринни маркери за ранно бъбречно увреждане -  $\beta$ 2-микроглобулин, NGAL и NAG при пациентите с  $\beta$ -ТМ се откриват нарушения в тубулната функция при тези болни. Уринният NGAL е значим показател за тубулопатии не само при хемотрансфузионно - зависимите анемии, но и маркер за бъбречното ангажиране в хода на остри и хронично протичащи заболявания.



До настоящия момент не е провеждано друго обстойно проучване върху бъбречната функция на пациентите с  $\beta$ -ТМ в България. Съвременните въпроси като, патогенеза на реналните увреждания, ролята на хиперфилтрацията, албуминурията, протеинурията, нарушенията в бъбречната хемодинамиката при пациентите с  $\beta$ -ТМ са разгледани подробно в дисертационния труд.

Това е съвременен научен труд, защото ензимният уринен анализ все още не е достатъчно унифициран и стандартизиран. Той се влияе от много преданалитични и аналитични фактори, които засега ограничават клиничното му приложение. Стандартизирането на преданалитичния етап, използването на адекватни кинетични тестове за ензими в урината и натрупването на теоритичен и клиничен опит, ще разширят сферата на неговото използване в диагностиката и прогнозата при тези заболявания.

Интерес представлява значението на бъбречната Доплер-ехография в диагностиката на интратреналните хемодинамични нарушения при болните с  $\beta$ -ТМ, както и препоръките за рутинно използване на RI при проследяване на дифузните паренхимни процеси в бъбреците.

От особена важност и практическо значение е изследване албуминурията и протеинурията при болните на лечение с Ferriprox, Exjade, Desferal или комбинация от хелаторни медикаменти. Също така и сравняване на отношенията  $\beta$ 2-МГ/креатинин, NGAL/креатинин, NAG/креатинин с феритина и претрансфузионните нива на хемоглобина.

Д-р Лилия Иванова Стоянова разглежда характеристиката на бъбречната функция на пациентите с  $\beta$ -ТМ като изследва урея, серумен креатинин, eGFR по формулите Schwartz за деца и MDRD за възрастни, отношенията албумин/креатинин, протеин/креатинин в първа сутрешна урина.

Дисертационният труд е написан на 123 стандартни страници, онагледен с 33 фигури и 40 таблици. Литературният указател съдържа 145 литературни източника, от които 16 на кирилица и 129 на латиница.

**Литературна осведоменост:** Дисертантката е направила прецизен обзор, в който са представени основни литературни данни, отнасящи се до: проучване върху тубулната функция на пациентите с  $\beta$ -ТМ, извършване на Доплер-ехография за анализиране на реналната хемодинамика, проследяване маркерите за периферно съдово съпротивление и ендотелна дисфункция RI и PI при пациентите с  $\beta$ -ТМ.

Разглежда детайлно в обзора уропротеините и ензимите-  $\beta$ 2 – МГ, NGAL, NAG които се асоциират с тубулопатии. Известно е, че таласемиите са редки заболявания, като за нашата страна честотата на  $\beta$ -ТМ е 2,5-3,0 %. При анализ на



научната литература д-р Лилия Стоянова определя хиперфилтрацията при пациентите с хронична анемия , като мощен увреждащ фактор за клетката, респ. нефрона.

Литературният обзор завършва с изводи въз основа, на които ясно е формулирана целта на дисертационният труд : 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.

Дисертантката си поставя 8 основни задачи включващи : сравняване албуминурията и протеинурията при болните на лечение с Deferiprone/ Ferriprox/, Deferasirox/Exjade/, Deferoxamine/Desferal/ или комбинация от тези медикаменти; съпоставяне нивата на албумин/креатинин, протеин/креатинин,  $\beta$ 2-микроглобулин/креатинин, NGAL/креатинин, NAG/креатинин при пациентите с  $\beta$ -ТМ спрямо тези на контролната група; търсене на корелация между стойностите на феритина, претрансфузионните нива на хемоглобина и нивата на уринните маркери -  $\beta$ 2-микроглобулин, NGAL и NAG при пациентите с  $\beta$ -ТМ; изследване корелацията между нивата на уринните маркери  $\beta$ 2-микроглобулин, NGAL, NAG и протеинурията , албуминурията и eGFR; установяване корелация между нивата на уринните маркери  $\beta$ 2-микроглобулин, NGAL, NAG и продължителността на хемотрансфузионното и хелатиращо лечение; оценка на бъбречната хемодинамика и предиктивната роля на импедансните Доплер индекси/ RI и PI/ за настъпване на интратенални хемодинамични нарушения ; анализиране предиктивната стойност на уринните маркери  $\beta$ 2 микроглобулин, NGAL и NAG за настъпване на ранна бъбречна увреда при пациентите с  $\beta$ -ТМ.

**Оценка на резултатите:** Съществено място в работата на автора е отделено на подробното изследване доказателството, че пациентите , лекувани с препарата Exjade имат регистрирана най-висока протеинурия, спрямо пациентите на терапия с другите хелаторни средства.

Установява се предиктивност на  $\beta$ 2-МГ в урината , което е обещаващ, неинвазивен маркер за ренална дисфункция при пациентите с  $\beta$ -ТМ. Доказва се положителна корелационна връзка между  $\beta$ 2-МГ и NGAL. Тези два маркера свидетелстват за много ранни увреждания в проксималния тубул, докато NAG се явява малко по-късен показател в диагностиката на тубулопатиите. Резултатите потвърждават тези от световната научна литература , че eGFR положително корелира с възрастта на пациентите с  $\beta$ -ТМ, т.е. с продължителността на заболяването. Доказва се , положителна корелативна връзка между eGFR и стойностите на феритина , който корелира с нивото на свободното желязо в организма.



В раздел обсъждане нейните резултати показват, корелация между уропротеините -  $\beta$ 2-МГ, NGAL, NAG и албуминурията и протеинурията при изследваните пациенти. Резултати потвърждават данните в световната научна литература, че при  $\beta$ -Таласемия Майор, нефронът се уврежда на ниво гломерул и тубул. Сравнителният анализ между стойностите на  $\beta$ 2-МГ, NGAL, NAG, отнесени към креатинин в първа сутрешна урина и eGFR при пациентите с  $\beta$ -ТМ не установяват корелация между посочените уропротеини и степента на гломерулната филтрация.

Не се установява връзка между изследваните маркери в урината и нивата на феритина при болните. Корелацията между NAG и претрансфузионните нива на хемоглобина е силна и отрицателна, като стойностите на NAG нарастват с тежестта на анемията. Доказва се, статистически значима разлика при NGAL/креатинин, албумин/креатинин, протеин/креатинин, RI и PI, от където може да се обобщи, че тези параметри са обещаващи показатели за ренална дисфункция при пациентите с  $\beta$ -ТМ.

На базата на получените резултати са направени 6 основни извода, които са логично и правилно формулирани, следват данните от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи. Формулирани са 3 научни приноса с приложен характер, които аз напълно приемам и са лично дело на автора.

**Наукометрични критерии:** Дисертантката прилага списък с 4 публикации в български списания и 2 научни съобщения, свързани с дисертационния труд на български форум. Приложеният списък изцяло отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

Авторефератът е оформен стилово, добре онагледен и отразява същността на дисертационния труд.

В заключение, определям дисертацията на д-р Лилия Стоянова като актуален научен труд с голямо практическо значение. Познавайки патофизиологията на тубулните увреждания при пациентите с  $\beta$ -ТМ и тяхното доказване по неинвазивен път, ще се даде възможност на клиницистите да диагностицират и прогнозируют настъпването на ранна бъбречна увреда, да прилагат нови терапевтични схеми за повлияване на болестния процес.

Въз основа на направеното изложение предлагам убедено на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен „доктор“.

22.11.2019г

Доц. д – р Светла Стайкова, д.м.н.

