

## **РЕЦЕНЗИЯ**

От Доцент Д-р Валентин Любомиров Мушеков, д.м. нефролог  
при УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ – г. София

### **ОТНОСНО ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

на Д-р Стоянка Танчева Илиева  
Асистент в катедра Обща медицина и клинична лаборатория  
на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна.

на тема:

**“Патофизиологични аспекти  
на активния тубуло-интерстициален бактериален нефрит  
по клинично-лабораторни данни”**

за присъждане на образователната и научна степен  
**“Доктор “**

Научен ръководител : Доц. Д-р Радко Радев, д.м.  
Научен консултант: Проф Д-р.Ганка Бекярова, д.м.н.

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ - Варна.

Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна No P 109-635/13.11.2018.

Представеният ми комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедура за придобиване на ОНС „ДОКТОР“ и правилника на МУ – Варна.

### **Биографични данни и професионално развитие на докторанта:**

Д-р Стоянка Танчева Илиева е родена на 15.02.1962 г. През 1986 г. завършва медицина във ВМИ Варна и веднага започва своята професионална кариера като лекар. С годините д-р Танчева придобива **3 медицински специалности**. През 1993 г. взима специалност по **клинична лаборатория** във ВМИ – София. През 1999 става специалност по **вътрешни болести**, а през 2002 г. придобива специалност по **обща медицина**. От 2018 г. притежава и диплома за четвърта **специалност по психотерапия**.

Д-р Танчева има **3 магистратури**. Тя е магистър по медицина (1986 г.), по здравен мениджмънт (2007 г.) и по психология (2017 г.).

В периода 1987-1990, след спечелен конкурс, д-р Танчева работи като асистент в Катедрата по Патофизиология на ВМИ-Варна. От 1991 до днес, отново след спечелен конкурс, тя е асистент в Катедрата по вътрешни болести, впоследствие -Катедра по Обща медицина и Клинична лаборатория на МУ-Варна.

Д-р Танчева е член на Bulgarian Society of Clinical Laboratory; Balkan Federation of Clinical Laboratory; Bulgarian Association of Nephrology и БЛС.

Д-р Танчева е зачислена на самостоятелна подготовка по докторска програма „Патофизиология” към Медицински Университет Варна.

Изпълнила е в срок всички задачи и дейности, заложили в индивидуалния учебен план.

Отлично е положила изпит за докторантски минимум по специалността „Патофизиология на животните и човека“.

### **Научна активност:**

Д-р Танчева има публикации, обхващащи почти целия материал на докторантския си труд. Към момента представя три от тях. Една от публикациите: „A model of experimental acute hematogenous pyelonephritis in the rat. *Folia medica*, 2011, 53 (2): 63-68.” има 6 цитирания. Цитирана е ежегодно през 2013, 2014, 2015, 2016 г. и два пъти през 2017 г. Две от цитиранията са в списания с Impact Factor.

Във всичките си публикации д-р Танчева е първи автор. Това ми дава основание да приема, че разработения дисертационен труд е нейна лична заслуга.

Д-р Танчева участва активно по програма на МОН „Студентски практики“ като ментор и академичен наставник на студенти, провеждащи практически стажове по клинична лаборатория и здравен мениджмънт.

Въз основа на тези факти, научната ѝ активност в периода на изготвяне

на труда, оценявам като много добра.

### **Структура на дисертационния труд:**

Дисертацията на Д-р Стоянка Танчева е написана на 144 стандартни страници, от които: 1. Заглавна страница – 1; 2. Съдържание – 2; 3. Акроними – 1; 4. Въведение – 3; 5. Литературен обзор – 48; Цел, задачи, методология – 9; Собствени резултати и обсъждане - 51; Изводи – 2; Приноси – 3; Литература – 22; Списък на публикациите и научните участия, имащи отношение към дисертацията – 2. Съотношението обзорна: методична: резултатно - разборна част е оптимално, съответно 30/30/40%. Дисертацията съдържа общо 21 фигури, 35 таблици и има 2 приложения. В книгопис са включени 487 източника, от които 28 на кирилица и 459 на латиница. Цитираните заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

### **Актуалност на разработваната тема:**

Дисертационният труд на Д-р Танчева е посветен на активния пиелонефрит (активен бактериален тубуло-интерстициален нефрит - аБТИН). При пиелонефрита има риск от неточна диагноза. Срещат се случаи на хипердиагностика, най-често при наличие на инфекции на долните пикочни пътища. Възможно е и забавяне на диагнозата, което води до зъдълбочаване на възпалителния процес и инвалидизиране на болния.

Темата е удачно подбрана по отношение на значимостта на проблема и проекцията му в бъдеще.

Д-р Танчева проучва и доказва диагностичната ефективност на някои лабораторни биомаркери. Силна страна на докторанта е използвания мултидисциплинарен подход за наблюдението и проследяването на аБТИН. При изпълнение на задачите в дисертацията, тя умело проследява взаимовръзката между резултатите от клиничната лаборатория, хистоморфологичната находка и патогенезата на болестния процес.

**Литературният обзор** показва компетентността на автора в областта на патофизиологията при аБТИН. Обхванати са етиология и патогенеза на пиелонефрита. Посочени са нови насоки на европейските изисквания за изследване на уринен материал. Направена е задълбочена интерпретация на нови биомаркери, които се появяват в практиката. Под формата на заключение са изведени предпоставките за извършване на проучването.

**Целта** на дисертационния труд е ясна и точна. Тя е да се определи диагностичната надеждност на актуални клинично-лабораторни параметри, като се съпостави с патофизиологичните механизми и се проследи активността на ТИБН.

За изпълнението на поставената цел са обособени **задачи**, които са

изпълнени последователно и точно. Задачите включват:

1. Изработване на експериментален модел на остър хематогенен ТИБН с изследване при него на:

а) промяната в броя и морфологията на *WBC* в кръв на контролните и опитни животни.

б) определяне промяна на нивото на *CRP* в кръв на контролните и опитни животни.

в) определяне ниво на бета-2 микроглобулин ( $\beta$ -2 М) в урината при контролната и опитната група в различни етапи от експеримента.

г) изследване на седимента на урината на контролните и опитни животни за наличие на морфологични форми на активни левкоцити чрез авторски цитохимичен метод за визуализирането им.

д) хистоморфологична находка на аТИБН при опитните животни.

2. Прецизиране на алгоритъм за клинично - лабораторни изследвания при активен пиелонефрит.

а) Д-р Танчева извършва проверка и оценява значението на някои уропротеинни маркери. Прилага Европейските насоки за уринен анализ при референтна група здрави лица. Тя изследва уропротеини: общ белтък (представен в различни мерни единици: U protein g/L; U protein g/mol Cr; U protein g/g Cr; U protein g/mosm); албумин (представен в дименсии - U albumin mg/L; U albumin mg/mol Cr; U albumin mg/g Cr; U albumin mg/mosm) и beta 2 M (представен в дименсии: U  $\beta$ -2 M mg/L; U  $\beta$ -2 M mg/mol Cr; U  $\beta$ -2 M mg/g Cr; U  $\beta$ -2 M mg/mosm).

б) изследване на диагностичната ефективност на уропротеинни маркери: албумин в урина и  $\beta$ -2 M в урина при активен ТИБН с помощта на ROC анализ на SPSS - статистическа интерпретация.

в) изработване на бърз и надежден метод за откриване на активни левкоцити (*glitter cells*) в уринен седимент при експерименталния модел и при пациенти с активен ТИБН.

Добро впечатление прави дизайна на проучването, което включва експериментален модел на остър ТИБН, изследване на уропротеинни маркери при референтна група здрави лица, подобрени според изискванията на IFSS и изследването на групата пациенти, подобрени по клинични критерии за диагноза активен пиелонефрит (активен ТИБН) според Infectious Diseases Society of America / European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ( IDSA / ESCMID) guidelines-2003-2014 /от отделенията по нефрология, пропедевтика на вътрешни болести и урология на УМБАЛ "Св. Марина" - Варна за периода 2001 - 2011 год., както и в МБАЛ „Св.Анна“ 2011-2017 год.

изследвани в условията на болнично лечение за ниво на:

\*в кръв- *WBC, CRP*;

\*в урина- *общ белтък, албумин, креатинин,  $\beta$ -2 M, седимент на урина*.  
Използвани са и експресни уринни тестове.

**Получените резултати** са убедителни. Представени са ясно, точно - общо за изследвания контингент, както и по подгрупи. Има възможност за проследяване и сравнение на данните. Използвани са съвременни валидирани методи, както и подходящи статистически анализи.

Всяка глава завършва с обобщение на получените данни като докторантът прави успешен опит за тяхното интегриране в насока изграждане на работещ подход.

**Обсъждането** е представено ясно и достъпно, съобразно получените резултати и е съпоставено с данни от чуждата литература.

**Изводите и заключението** съответстват на получените резултати.

**Приносите**, които аз напълно подкрепям, са добре формулирани и са с подчертан научно-приложен характер.

**Авторефератът** е оформен стилово, добре онагледен и отразява същността на дисертационния труд. Дава възможност за бърза и точна информация за целта, задачите, резултатите, изводите от тях и приносите на дисертационния труд.

**Оценявам високо разработката на д-р Танчева в няколко направления:**

- ✓ Представен е експериментален модел на активен апостематозен ТИБН, реализиран чрез комбинация от нефротропни патогенни бактерии.
- ✓ Ползвани са протеинни маркери: U protein; U albumin; U  $\beta$ -2 M, представени според Европейските изисквания при референтна група здрави лица при наши локални условия. Намерени са гранични стойности на U albumin mg/g Cr и U  $\beta$ -2 M mg/L при активен ТИБН, като е определена диагностичната им ефективност.
- ✓ Представен е оригинален метод за откриване и доказване на активни левкоцити (glitter cells) в уринен седимент при активен ТИБН. Наличието на glitter cells показва възпалителния характер на процеса и може да бъде ползван също за определяне виталността на клетки.
- ✓ Доказана е ползата и надеждността от изследване на уропротеини, като маркери за локализация на процеса при инфекции на бъбреците и пикочните пътища. Определянето на U  $\beta$ -2 M потвърждава патогенезата на аТИБН.
- ✓ Разработена е методика, допълваща алгоритъма за поведение при диагностика и терапевтичен мониторинг на пациенти с активен ТИБН.

- ✓ Чест прави на докторанта, че се занимава детайлно с изследването на урина и уринен седимент. При добри познания, резултатите спомагат за поставяне на точна диагноза, предсказват рисковете от усложнения и проследяват ефекта от лечението.
- ✓ Д-р Танчева, чрез многото си презентации пред академичната общност от различни медицински специалисти, утвърждава интегративния подход при диагностиката и терапевтичния мониторинг на разработвания от нея проблем.

### **Заклучение:**

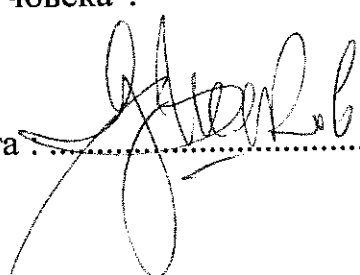
Дисертационният труд показва, че д-р Танчева има задълбочени теоретични знания и професионални умения. Тя притежава качества за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

Представеният труд съдържа оригинални приноси с приложен характер, които са лично дело на автора.

Дисертацията представлява актуален научен труд с важно практическо значение и отговаря за изискванията за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор”**.

Въз основа на направеното изложение, предлагам убедено на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор”** на **Стоянка Танчева Илиева** по научната специалност **“Патофизиология на животните и човека”**.

Изготвил Рецензията : .....



Доц. Д-р. Валентин Мушеков, дм,  
Началник Отделение по диализно лечение

Специалности: нефрология, вътрешни болести, спешна медицина

Адрес за контакти: София 1606

Пощенски адрес : бул. “Тотлебен” № 21, УМБАЛСМ “Н.И. Пирогов”

Електронен адрес: mushekov@gmail.com

Телефони: служебен 02 9154/453,405, 491