



УНИВЕРСИТЕТСКА БОЛНИЦА
МБАЛ "СВЕТИ ИВАН РИЛСКИ" ЕАД - СОФИЯ

1431, София, бул. "Акад. Иван Гешов" 15, тел. 02 851 08 14 факс 02 851 93 09

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Атанас Иванов Кундурджиев, дм Началник на Клиника по нефрология към УМБАЛ „Св. Иван Рилски“

избран за член на научно жури със заповед № 15-05-169/11.08.2025 на Изпълнителния директор и Прокуриса на УМБАЛ „Аджибадем Ситиклиник Болница Токуда“ по процедура за публична защита на дисертационния труд на д-р Диляна Михайлова Николова

за присъждане на научна и образователна степен "Доктор" на тема:

**РОЛЯТА НА ФИБРОБЛАСТНИЯ РАСТЕЖЕН ФАКТОР 23 ЗА РАЗВИТИЕ НА
РЕНАЛНА КОСТНА БОЛЕСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

УМБАЛ „Аджибадем Ситиклиник Болница Токуда“

Научен ръководител: доц. Александър Осиченко, дм

Биографични данни:

Д-р Диляна Николова е завършила медицина през 1996 г. с много добър успех и започва работа в 5-та Градска болница в Клиника по Вътрешни болести. От 2005 до 2012г. е асистент в Клиника по нефрология и трансплантация на УМБАЛ Александровска, а от 2012 г. работи като нефролог в Отделение по нефрология към Клиника по Вътрешни болести на АСК УМБАЛ Токуда досега. От декември 2022 г. заема длъжността началник отделението по нефрология. Специалност по вътрешни болести защитава през 2005 г. , а нефрология през 2012 г. Диплома за Магистър по Обществено здраве и здравен мениджмънт Медициниски Университет София получава през

2024 г. Д-р Николова владее всички основни методи на диагностика и лечение в нефрологията.

Оценка на актуалността на темата, структурата и резултатите:

Хроничните бъбречни заболявания са широко разпространени и често протичат безсимптомно. Скрининга, ранната диагноза и определянето на прогнозата са ключови за успешното лечение.

През 2006г KDIGO въвежда термина Костно-минерални нарушения СКД-MBD. Това е нова концепция за ролята на калциево-фосфорната обмяна освен за повишения фрактурен риск, така и за съдовите увреждания, левокамерната хипертрофия и други нарушения, като невродегенеративни заболявания, когнитивни нарушения, супресия на хемопоезата. В центъра на тази концепция са хиперфосфатемията и свързаното с това повишение на Фибробластен растежен фактор 23.

В настоящия труд д-р Николова си поставя за цел да изследва ролята на лабораторния маркер FGF-23 в диагностиката и лечението на реналната костна болест и сърдечносъдовите усложнения при пациентите с ХБЗ. Утвърждаването на един биомаркер в клиничната практика е дълъг и сложен процес. Трябва да се докаже, че той е прецизен, лесно възпроизводим, не дублира друг вид информация, приемлив за пациента, лесен за интерпретация, с висока чувствителност и специфичност и не на последно място достъпен.

Представеният дисертационен труд е в обем 106 стандартни страници и е структуриран по класическия начин. В него са включени 36 фигури и 9 таблици. Фигурите и таблиците са илюстрирани много добре графично и това прави труда добре онагледен. Дисертацията е написана на литературен български език. Литературния обзор обхваща 27 страници, съдържа 16 глави и завършва с изводи, което директно насочва към целта и задачите. Те са правилно формулирани, а именно да се определи мястото и ролята на изследването на FGF-23 в диагностично-лечебния процес при пациентите с ХБЗ. В раздела „Материал и методи“ подробно са разписани валидираните и стандартизирани методи на използваните лабораторни и клинични изследвания. Изследвани са 103-ма пациенти – 58 мъже и 45 жени. Броят на пациентите е достатъчен за изпълнение на задачите.

Получените резултати са представени нагледно на 23 страници. Добро впечатление прави статистическата обработка на материала и изведените

закономерности. За оценка на ефекта на eGFR, фосфора и ПТХ върху нивата на FGF-23 е проведена логистична регресия. Доказва се, че увеличение от една единица в eGFR води до намаляване на шансовете за ПТХ да бъде над нормата с 5,1%, като са проследени промените на стойностите на ПТХ при различните степени на ХБЗ. По подобен начин са проследени и промените в стойностите на FGF-23. Изследвана е и връзката между повишението на FGF-23 и стойностите на фосфора. Интерес представлява и изследването на вариациите в стойностите на ПТХ и FGF 23 при пациенти с идентична eGFR, приемащи Калцитриол и такива които не приемат Калцитиол, защото те имат отношение към определянето на терапевтичното поведение при тези пациенти.

Търсенето на зависимости между големите сърдечносъдови инциденти и стойностите на ПТХ и FGF23 определено представляват интерес. При логистичната регресия не се установява статистически значим ефект на FGF-23 за наличието на сърдечносъдови инциденти (инфаркт или инсулт), но се установява статистически значимо влияние на ПТХ, макар и с много нисък коефициент.

Тези данни определят FGF-23, като важен лабораторен маркер в ранните фази при диагностициране на заболяването с оглед скрининг на пациенти с риск от бърза прогресия на ХБЗ, както и такива с риск от тежко протичащи усложнения, от което следва че терапията трябва да започне още в ранните стадии. Д-р Николова акцентира върху ранното започване на нискофосфатната диета, което би намалило значително риска от развитие на тежки костни промени, свързани с вторичния хиперпаратиреоидизъм, както и с лявокамерна хипертрофия и сърдечна недостатъчност – усложнения предизвикани от ефектите на FGF-23 върху миокарда. Според нея изследването само на ПТХ не е достатъчно за да добием представа за характера и степента на костно-минералните нарушения при пациентите с ХБЗ. Особено в ранните стадии промените в ПТХ са по-слабо изразени от тези на FGF-23. Изводът е, че FGF-23 е „липсващото парче от пъзела“ в патогенезата на Костно-менералните нарушения и повишеният сърдечносъдов риск при пациентите с ХБЗ.

В направено проучване не се доказва статистически значима връзка между нивата на калция с ниво на значимост $p=0,171$ за FGF-23 и $p=0,053$ за ПТХ. Тези данни установени и от други автори категорично показват несъстоятелността на провежданата в миналото калцийзаместителна терапия при пациентите с ХБЗ, защото в дългосрочен план това лечение води до

отлагане на калций по съдовете и клапите на сърцето и не носи ползи по отношение на фрактурния риск.

Дискусията е задълбочена и разположена на 18 страници. В нея се обръща внимание на получените резултати, взаимовръзките между стойностите на изследваните показатели, изградените хипотези и доказателства и наличните данни в литературата.

Библиографията съдържа 129 литературни източника, от които 8 са на български автори. 25 от цитираните източници са публикации от последните 5г.

Изводите с приложен характер са следните:

1. Д-р Николова изпълнява поставената цел с набирането на голям доказателствен материал и анализирането му да помогне за намирането на мястото на биомаркера FGF-23 в рутинната клинична работа. В дисертационният труд се доказва и потвърждава, че изследването нивата на FGF-23 при диагностицирането на ХБЗ е важно и може да открие пациентите, които са застрашени в следващите две години да развият тежък хиперпаратиреоидизъм и тежки костно-минерални нарушения.
2. Може да се определят пациентите, които са рискови за по-бърза прогресия на ХБЗ.
3. Чрез използването на FGF-23 може да се менажира по-добре диетичния режим на пациентите.
4. При пациентите на диализно лечение FGF-23 може да отразява ефективността на диализните процедури по отношение на очистването на фосфатите.
5. Тъй като ХБЗ акцелерира всички сърдечно-съдови рискови фактори и самото то представлява силен и независим рисков фактор определянето на пациентите изложени на висок риск е важно за клиничната практика. Риска тези пациенти да направят фатален сърдечно-съдов инцидент е по-голям от риска да достигнат до диализа и трансплантация. Търсенето на предиктори за такъв риск и даване на насоки за терапевтично поведение е непрекъснат процес. В настоящия труд се изследва и този проблем и се правят важни изводи в тази насока. Използването на FGF-23, заедно с други предиктори може да допринесе за по-цялостното определяне на този риск.

6. Този маркер може да се използва за предсказване на продължителна хипофосфатемия и мускулна слабост при пациентите след бъбречна трансплантация.

Приноси с научнотеоретичен и потвърдителен характер

1. За първи път в България е проведено изследване на FGF-23 сред пациенти с ХБЗ в преддиализен и диализен стадий.
2. Представени са данни за промените в нивата на FGF-23 и ПТХ в стадий 3-5 на ХБЗ.
3. Пациентите са разгледани в контекста на новата концепция за Костно-минерални нарушения при ХБЗ и връзката им със сърдечносъдовите заболявания
4. Потвърдена е връзката на FGF-23 с нивата на фосфор и ПТХ, както и с eGFR
5. Потвърдена е връзката на лечението с Калцитриол спрямо нивата на ПТХ и липсата на такава с нивата на FGF-23
6. Анализа на резултатите дава нови насоки в диагностиката и терапията на пациентите с ХБЗ
7. Дисертационния труд логично води до съответните изводи

Д-р Николова има достатъчно публикации свързани с темата, като една от тях е в списание с импакт фактор.

В заключение считам, че дисертационният труд на тема "Ролята на фибробластния растежен фактор 23 за развитие на ренална костна болест и сърдечно-съдови усложнения при пациенти с хронични бъбречни заболявания", разработен от д-р Диляна Николова под научното ръководство на доц. Александър Осиченко отговаря на всички изисквания за присъждане на ОНС "доктор". Поради това изразявам положително становище и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват „за“.

София
11.09.2025 г.

С уважение:.....
проф. Кундурджиев, дм