

РЕЦЕНЗИЯ

От: Доцент Д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, д.м.
Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“, КВБ, МФ, МУ-София

Специалност: Нефрология и Вътрешни болести

Относно: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на Д-р СТАНИСЛАВА ЛЮБОМИРОВА ИЛИЕВА, на тема: „РОЛЯ НА НЯКОИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА ДИАБЕТНАТА НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2“

Научен ръководители: Доц. Д-р Лъчезар Боянов Лозанов, д.м.

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Вътрешни болести

Рецензията е написана в съответствие със Заповед № 15-05-147 / 20.11.2024 г. на ИД на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД и Прокуриста на същата, както и на основание ЗРАСРБ и ППЗРАСБ и ПРАС на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Кратки биографични данни на дисертанта

Д-р Станислава Илиева е родена в гр. София, завършва средното си образование в 7-мо „Св. Седмочисленици“ с отличен успех, а през 1997 г. се дипломира в МФ на МУ-София, специалност Медицина. Има признати специалности по Вътрешни болести и по Нефрология и множество публикации в тези области, както на български, така и на английски език. Притежава професионална квалификация по конвенционална абдоминална ехография и биопсични методи в нефрологията. Повече от 25 г. работи в областта на вътрешните болести и нефрологията, последователно в Клиника по Нефрология към УМБАЛ „Ц. Йоанна ИСУЛ“ и в Нефрологично отделение към Клиника по Вътрешни болести, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда Болница“, ЕАД, София. Владее писмено и говоримо английски и руски език.

1. Тема на дисертационния труд: актуалност, значимост, целесъобразност и познаване на проблема

Темата на настоящия дисертационен труд, „РОЛЯ НА НЯКОИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕТО НА ДИАБЕТНАТА НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2“, е особено актуална, т.к. той изследва значението на генетичните фактори и някои патогенетични механизми в развитието на диабетната нефропатия – едно все по-често срещано усложнение на захарния диабет тип 2, превърнал се в една от „епидемиите на XXI век“. Д-р Илиева има сериозни и задълбочени проучвания в тази насока, които представляват значима предпоставка за разработването на настоящия дисертационен труд.

2. Методология на дисертационния труд

В разработването на настоящия дисертационен труд д-р Илиева използва съвременни и подходящи научно-изследователски и статистически подходи за събиране и обработка на данните, с висока достоверност на получените резултати.

3. Характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 103 стандартни печатни страници, онагледен с 15 фигури и 33 таблици. В библиографията са включени 148 литературни източника, вкл. на български език, по-голямата част от които са от последните 10 г.

Литературният обзор е написан на правилен и лесно четим литературен български език, с адекватна научна терминология без излишно използване на заемки и чуждици, и представя подробно и задълбочено съвременните познания за патогенезата на диабетната нефропатия и значението на различни, вкл. генетично детерминирани, фактори за развитието на патохистологичните промени, като са представени и по-новите възможности за индивидуализиран диагностично-терапевтичен подход.

Целта на настоящия дисертационен труд е формулирана точно и ясно: да се установи връзка между конкретни клинични и лабораторни биомаркери и изявата на диабетната нефропатия при пациенти със захарен диабет тип 2, с оглед установяване на предиктори за нейното развитие и оптимизиране на диагностиката на диабетните бъбречни увреждания.

За постигането на тази цел са формулирани шест ясни задачи:

1. Да се определи хистологичната диагноза след провеждане на пункционна бъбречна биопсия на пациенти с ХБЗ и ЗД тип 2 и да се направи анализ на честотата на хистологичните находки при наблюдаваните групи
2. Да се направи анализ на определени клинични и лабораторни показатели при биопсирани диабетници и получените резултати да се съпоставят с контролна група пациенти с хистологично доказани нефропатии, без ЗД
3. Да се определи евентуалната връзка между наличието на диабетна нефропатия и останалите микро- и макроангиопатични усложнения на ЗД
4. Да се установи наличието на връзка между определени биомаркери (клинични, лабораторни, генетични) при диабетниците с и без ДН, както и между всички диабетници и недиабетниците.
5. Да се установят конкретни предиктори на диабетните бъбречни усложнения при пациентите със ЗД тип 2
6. Да се предложат диагностичен подход и препоръки за клиничната практика в насока оптимизиране на диагностиката на диабетните бъбречни усложнения.

Материали и методи. Извършено е проучване, включващо 91 пациенти, хоспитализирани в Отделението по Нефрология, Клиника по Вътрешни болести на „АСК УМБАЛ – Токуда“ за периода м.01.2018 – м.02.2024г. Всички пациенти са с ХБЗ и хистологично доказани нефропатии. 55 от пациентите са със захарен диабет тип 2, установен преди или по време на диагностициране на бъбречното заболяване, а останалите 36, са без ЗД. Пациентите са на възраст между 22 и 76 години, като 55 (60.4%) от тях са мъже, а 36 (39.6%) - са жени.

При почти всички пациенти перкутанните пункционни бъбречни биопсии са осъществени в Отделението по Нефрология на „АСК УМБАЛ - Токуда“ в посочения по-горе период или преди това.

В проучването не са включени пациенти със ЗД тип 1, с кортикостероид-индуциран ЗД, както и такива, при които ЗД се изяснява след установяване на бъбречното заболяване.

Пациентите са разделени на 3 групи, в зависимост от наличието на ЗД и диабетна нефропатия:

- I група: Пациенти със ЗД тип 2 и хистологично доказана диабетна нефропатия
- II група: Пациенти със ЗД тип 2, при които в бъбречната хистология са налице други, недиабетни бъбречни увреждания
- III група (контролна): Пациенти с хистологично доказани нефропатии, без ЗД.

Индикациите за провеждане на пункционна бъбречна биопсия при всички пациентите са: наличие на повишена албуминурия или протеинурия, измерени в 24-часова диуреза и/или нарушена бъбречна функция.

При пациентите от трите групи са изследвани следните клинични и лабораторни параметри:

- Обща оценка на клиничния статус по органи и системи
- Наличие на артериална хипертония
- Наличие на усложнения на ЗД:
 - Диабетна ретинопатия
 - Диабетна полиневропатия
 - Диабетна макроангиопатия
 - Диабетна гангрена
- Наличие на избыток, установен чрез измерване на Body Mass Index (BMI)
- Лабораторни показатели на бъбречната функция:
 - Цистатин С
 - Серумен креатинин
 - Изчислена гломерулна филтрация (e-GFR)
- Лабораторни показатели на метаболитния контрол:
 - Гликиран хемоглобин
 - Липиден профил, включващ:
 - Липопротеини с ниска плътност (LDL)
 - Липопротеини с висока плътност (HDL)
 - Триглицериди
 - Пикочна киселина
- Екскреция на общ белтък и албумин в 24-часова диуреза
- Лабораторни маркери на възпаление и съдова увреда в кръвта:
 - С-реактивен протеин (CRP)
 - Интерлевкин 6 (IL-6)
 - D-dimer
 - Фибриноген
- Изследване на полиморфизма на метилентетрахидрофолат редуктазния ген (MTHFR) ген, в частност вариантите A1289C и C677T.
- Изследване на нивата на хомоцистеин и фолиева киселина в серума
- Изследване на показатели на тиреоидната функция:
 - Тиреостимулиращ хормон (TSH)

- Свободен тироксин (FT4)
- Микрозомални антитела (МАТ)
- Тиреоглобулинови антитела (ТАТ)

Така, с помощта на стандартни методи, при всички изследвани лица са оценени и наличието на обезитет и артериална хипертония, наличието на микро- и макроваскуларни усложнения на захарния диабет, проведени са стандартни кръвни и уринни клинично-лабораторни изследвания, вкл. някои по-нови маркери (напр., цистатин С), както и хистологична оценка на материал от пункционна бъбречна биопсия, във взимането на който дисертантката участва активно. Изследвани са стандартни показатели за метаболитен контрол и по-новите за клиничната практика показатели за съдова увреда и възпаление (CRP, IL6, d-dimer, коагулационни показатели, вкл. фибриноген); хомоцистеин и фолати в серума, наред с MTHFR полиморфизъм, както и тиреоидна функция и анти-тиреоидни антитела.

Статистическият анализ е проведен с помощта на стандартни и съвременни методи.

Резултати. Резултатите от проведените биопсични (пункционна бъбречна биопсия) изследвания сочат, че при пациентите с диабет тип 2 е възможно да се развият и други не-диабетни бъбречни увреждания, вкл. хипертензивна нефропатия и тубуло-интерстициални промени, и идиопатични гломерулонефрити. Освен това, при пациентите с диабетна нефропатия се отчита преобладаване при мъжкия пол и възрастта на пациентите в по-напреднала в сравнение с тази при не-диабетиците. При диабетите е налице и по-висока честота на артериалната хипертония, по-високи нива на индекса на телесна маса и честота на обезитета. При диабетите с доказана диабетна нефропатия е по-висока честотата на ретинопатията, но не и на останалите съдови усложнения.

Метаболитният контрол е по-лош при диабетци, вкл. по-ниски са нивата и на HDL.

При пациентите с диабетна нефропатия е налице по-висока микроалбуминурия и по-висока протеинурия, по-високи нива на инфламаторните и про-коагулационните маркери, тенденция към по-високи нива на хомоцистеина и съотв. по-ниски фолати. Тиреоидни антитела и дисфункция се доказват малко по-често при не-диабетиците, като при диабетите не се доказват клинично значими различия в честотата на аутоимунното тиреоидно заболяване спрямо не-диабетиците. Въпреки това, наличието на някакъв вид отклонение в тиреоидната функция или АТЗ е налице в 16% от диабетите без ДН, което провокира активно търсене на тиреоидни заболявания при всички диабетци.

Обсъждането представя по достъпен начин собствените разсъждения на дисертанта върху получените резултати и ги сравнява с данните от проведените до момента изследвания на други автори.

Изводите са общо 9 и отговарят на поставените цел и задачи.

Посочени са три препоръки за клиничната практика:

- Активно наблюдение за наличие на ХБЗ при пациенти със ЗД тип 2 и възраст над 60 години, с наличие на придружаваща диабетна ретинопатия, ниски нива на HDL в серума и повишени триглицериди.
- Трябва да се има предвид, че е налице е голяма вероятност за ХБЗ при пациенти със ЗД тип 2 и повишени нива на D-dimer, IL-6 и фибриноген в кръвта, при липса на възпалителна, съдово-обусловена причина или коагулационни нарушения.

- Провеждане на ПББ при всички диабетици с нарушена бъбречна функция и/или наличие на различна по степен протеинурия, тогава, когато липсват противопоказания.

Отделязани са общо 7 приноса – както тесретични, така и научно-практически, които напълно описват достойнствата на настоящия дисертационен труд.

Библиографията е представена от 148 източника, вкл. на български език.

4. Публикации и личен принос на дисертанта

Като свързани с настоящия дисертационен труд, Д-р Илиева представя необходимия брой публикации в научни списания и поне един доклад на международен научен форум, които отговарят на изискванията за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“.

5. Автореферат

Представеният Автореферат е структуриран правилно, в съответствие с изискванията, и ясно представя получените резултати и свързаните с тях фигури и таблици, и тяхното обсъждане.

Особено добро впечатление прави изказаната благодарност от д-р Илиева към нейни колеги, сътрудници и към нейното семейство.

Малкото на брой правописни грешки по никакъв начин не омаловажават достойнствата на дисертационния труд. Нямам никакви забележки по същество, във връзка с представения дисертационен труд и авторефератът към него.

В заключение, Д-р Илиева представя дисертационен труд за придобиване на научната и образователна степен „Доктор“ по актуална тема в областта на вътрешните болести. Дисертационният труд е написан на хубав литературен български език, структуриран е правилно, с добре подбрани методи, ясна цел и конкретни задачи и ясно онагледени резултати. Представеният дисертационен труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане, както и на Правилника на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

Въз основа на всичко описано дотук, гласувам убедено „ЗА“ присъждане на ОНС Доктор на д-р Илиева и си позволявам да препоръчам и на останалите рецензенти и на членовете на почитаемото научно жури да гласуват положително.

Ноември, 2024 г.
София

С уважение
Доц. д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, д.м.

