

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.

Началник Клинична лаборатория, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр.Плевен,
Ръководител катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и
алергология“, МУ- Плевен,

Външен член на научно жури за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Клинична лаборатория“ на основание на заповед №Р-109-112 от 11.03.2022 на Ректора на Медицински университет Варна.

Тема: „Предиктивна роля на NGAL-неутрофилгелатиназа асоцииран липокалин като ранен маркер за бъбречно увреждане при пациенти със ЗД тип I и ЗД тип II“.

Автор: д-р Севим Ахмед Шефкет, Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ Варна, редовен докторант в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина,
Научен ръководител: доц. Д-р Яна Бочева, д.м.

Кратко представяне на кандидата:

Д-р Севим Шефкет завършва висшето си образование в Медицински университет Варна през 2010 год. Започва трудовия си стаж на лекар през 2010 година в ЦСМП Варна. До 2014 год. работи в МЦ „Юг“. От 2016 г. и досега работи последователно като лекар ординатор и лекар специалист в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“. От 2019 г. е назначена като асистент в катедра Клинична лаборатория на МУ „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна. и веднага е зачислена за редовен докторант по научната специалност „Клинична лаборатория“. Същата година д-р Шефкет успешно полага изпит и придобива специалност по клинична лаборатория. Член е на Българското дружество по клинична лаборатория.

Актуалност на темата на дисертационния труд:

През 2021 г International Diabetes Federation (IDF) отчита непрекъснато глобално увеличение на разпространението на захарния диабет (ЗД), потвърждавайки произтичащото от това значително глобално предизвикателство за здравето и благосъстоянието на индивидите, семействата и обществата. Данни на IDF за 2021 година сочат, че: приблизително 537 милиона възрастни (20-79 години) живеят с диабет; около 36% възрастни хора, живеещи с диабет, не са диагностицирани; повече от 1,2 милиона деца и юноши (0-19 години) живеят с диабет тип 1; диабетът е отговорен за 6,7 милиона смъртни случаи.

Ето защо превенцията на диабета и неговите усложнения е от съществено значение. Установено е, че честотата на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) сред пациентите със ЗД варира в различните страни от 20 до 40%.

Съотношението албумин към креатинин в урината и формулите за оценка на изчислената скорост на гломерулна филтрация са параметри, използвани в момента за оценка на наличието и прогресията на ДББ. Те обаче са неточни и са относително нечувствителни към малки промени в бъбречната функция.

Златният стандарт за диагностика на ДББ - бъбречната биопсия, е инвазивен и трудоемък метод. Стандартният неинвазивен диагностичен тест, който се използва в момента в клиничната практика за прогнозиране на началото за наблюдение на прогресията на диабетната нефропатия, е изследването за микроалбуминурия. Този тест обаче, има не малки ограничения при определянето прогресия на заболяването поради наблюдението, че някои пациенти със захарен диабет тип I се връщат към нормоалбуминурия без лечение. Също така, се предполага, че тубулоинтерстициалното увреждане може да предшества появата на гломерулопатия при диабетна нефропатия.

Ето защо е наложително да се търсят по-чувствителни и неинвазивни маркери в тази област, да се идентифицират и валидират нови биомаркери за ранна диагностика на бъбречно увреждане, които да помогнат за прогнозиране на нефропатия и проследяване на нейната прогресия.

Всичко това определя изключителната актуалност на проблема, разработен в дисертационния труд на д-р Севим Шефкет.

Структура и съдържание на дисертационния труд:

Дисертационният труд е представен на 150 страници с оптимално съотношение между отделните части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, дискусия, изводи и приноси. Съдържа 47 таблици и 36 фигури. В библиографията са включени 221 заглавия, от тях 10 на кирилица.

Литературният обзор е подробен и изчерпателен, структуриран добре и представен в обем от 40 страници. В логична последователност са представени съвременни научни данни относно: захарен диабет и деабетно бъбречно заболяване; структура, биологична роля, механизми на индукция и елиминация на NGAL (Неутрофил Гелатиназа Асоцииран Липокалин); на базата на 15 цитирани автора са представени съществуващи референтни граници, различаващи се в зависимост от използвания метод, платформа, подбор и разпределение на референтната група. Съществена част от обзора е насочена към съвременното разбиране за ролята на NGAL като ранен маркер за диагностициране на ДБЗ и като маркер за прогресия на заболяването. Литературният обзор завършва с кратък обобщен анализ, насочващ към формулиране на целта на научната разработка.

Целта на дисертационния труд е кратко и ясно определена – “Да определим диагностичната надеждност на NGAL като маркер за ДБЗ при пациенти със ЗД I и ЗД II“. Поставената цел представлява логично следствие от обсъжданите в литературния обзор проблеми и е постижима чрез отлично формулирани 7 задачи, свързани с аналитичната и диагностична надеждност и клиничната приложимост на маркера NGAL.

В раздела „**Материал и методи**“ с изключителна прецизност са представени данни отонсно: въвеждането и верифицирането на латекс усилен имунотурбидиметричен анализ на NGAL чрез използването на 7 критерия за аналитична надеждност; изграждането на референтни граници на NGAL в плазма и урина за българската популация, при което са включени 127 здрави доброволци с посочване на включващи и изключващи критерии; оценката на диагностичната надеждност на NGAL в плазма и урина и uNGAL/uCreatinine (UNC) като маркери за ДБЗ при пациенти със ЗД, при което са включени 167 пациенти със ЗД, от тях 92-ма възрастни пациенти със ЗД II и 75 деца със ЗД I.

В статистическата обработка на данните са използвани възможностите на статистическия пакет SPSS 27, като са приложени по целесъобразност 10 статистически метода.

Във връзка с комплексното решаване на поставената цел, докторантът представя **резултатите** от своята работа в 6 раздела, които може да бъдат обобщени така:

1. Верифициране на имунотурбидиметричен метод за определяне на NGAL: Използван е тест на фирма Bioporto, анализите са извършени на биохимичен анализатор ADVIA 1800. Оценени са невъзпроизводимост във време и в серия, недостоверност и неточност, пропорционална системна грешка чрез %recovery, изчислен е и % carryover. Резултатите показват много добри аналитични характеристики, отговарящи на националните и международни стандарти.
2. Изграждане на референтни граници на NGAL при възрастни и деца: Поради доказана липса на Гаусово разпределение и за трите показателя - pNGAL, uNGAL и UNC при възрастни, както и за uNGAL и UNC при деца, изведените референтни граници включват стойности между 2.5 и 97.5 перцентил, при 95% доверителен интервал.
3. Диагностична надеждност на NGAL. Включените лица със ЗД II са разпределени в подгрупи спрямо ACR, eGFR и наличието на ДБЗ. Съгласно насоките на KDIGO 2020 в дисертационния труд са възприети критерии за диагностициране на ДБЗ: ACR >3 g/mol и/или eGFR <60 mL/min/1.73m², спрямо които са формирани две групи: ЗД II без ДБЗ и ЗД II с ДБЗ. ROC анализът на данните демонстрира, че **pNGAL** при възрастни има добра диагностична ефективност в отдиференциране на пациенти със ЗД II с понижен eGFR от тези със запазен eGFR: AUC-ROC – 0.753. Същевременно pNGAL демонстрира лоша диагностична ефективност в разграничаване на пациентите със ЗД II с албинурия от тези с нормоалбинурия: AUC-ROC - 0.580. Авторът приема, че тъй като в естествения ход на бъбречното увреждане при ЗД II, повишението на ACR най-често е първият клиничен индикатор за наличие на ДБЗ, биомаркери, които корелират с албинурията, са подходящи за откриване на ДБЗ. Резултатите от дисертационния труд на д-р Шефкет

показват, че uNGAL и UNC имат необходимата диагностична надеждност в разграничаване на пациентите с ДБЗ сред лицата със ЗД II, като UNC показва по-добра диагностична ефективност от uNGAL.

При оценката на диагностичната надеждност и клиничната приложимост на pNGAL, uNGAL и UNC като маркери за прогресия на ДБЗ при пациенти със ЗД II, докторантът установява, че стойностите на и на трите показателя нарастват прогресивно със степента на бъбречното увреждане, но тази разлика достига сигнификантна значимост само при резултатите на uNGAL и UNC.

По отношение диагностичната надеждност и клиничната приложимост на pNGAL, uNGAL и UNC при пациенти със ЗД I, резултатите от ROC анализа демонстрират много добра диагностична ефективност на uNGAL и UNC в отдиференциране на пациенти със ЗД I с повишен ACR (A1 vs A2/A3) с AUC-ROC съответно: 0.836 и 0.873.

В резултат на извършените изследвания и анализи в дисертационния труд са направени **13 важни извода** с голяма практическа стойност. Част от тях са свързани с изградените референтни граници pNGAL в българска популация при възрастни лица, където се очертават възрастови различия, корелиращи с възрастовите промени в eGFR, както и статистически значими полови различия в стойностите на UNC. Полови различия съществуват и при пациентите със ЗД II без ДБЗ по отношение стойностите на UNC. Жените имат по-високи резултати за UNC, което е паралелно на по-ниските стойности на креатинин в урина.

Втора част от изводите се отнасят до пациентите със ЗД I и II, при които концентрацията на pNGAL корелира с понижението на eGFR, докато промените в стойностите на uNGAL и UNC - с повишението на ACR. От трите оценявани показателя – pNGAL, uNGAL и UNC, с най-висока прогностична стойност за диагноза: на ДБЗ са промените в стойностите на UNC.

На базата на изводите от дисертационния труд докторантът е формулирал **7 приноса с теоретичен и 7 приноса с практико-приложен характер**. Те са смислово и фактологично обусловани от получените резултати и техния анализ, потвърждавайки научната и практическа стойност на този труд.

Представеният **автореферат** е написан на 80 страници. Съдържа 36 фигури и 38 таблици, изготвен е съобразно общоприетите правила и отразява резултатите, представени в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд докторантът представя 2 публикации в научни списания: „Нефрология, диализа и трансплантация” и „Актуална нефрология”, публикувани 2021 година, и в двете публикации е първи автор. Посочени са и 2 участия в научни форуми.

Изпълнени са **минималните национални изисквания** за придобиване на ОНС „доктор”.

В заключение:

Убедено считам, че с този си труд, д-р Севим Шефкет доказва, че притежава необходимите качества за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Това ми дава основание да дам **ПОЛОЖИТЕЛНА РЕЦЕНЗИЯ** за дисертационния труд на тема: „Предиктивна роля на NGAL-неутрофилгелатиназа асоцииран липокалин като ранен маркер за бъбречно увреждане при пациенти със ЗД тип 1 и ЗД тип 2” за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научната специалност „Клинична лаборатория” на д-р Севим Шефкет.

18 април 2022 г.

Проф. д-р А. Русева:.....

