До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на
Изпълнителния директор на
НКБ № 68/28.2.20202 г.

СТАНОВИЩЕ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „НКБ"
Член на научното жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор",
определено със заповед на Изпълнителния директор на НКБ
№-68/28.2.20202

Относно: дисертационен труд на д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова, докторант на самостоятелна подготовка по Докторска програма „кардиология" на тема
„Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер - неутрофил гелатиназа асоциран липокалин (НГАЛ)"
Научни ръководители - проф. д-р Нина Гочева и проф. д-р Борис Богов

За конкурса д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова е представила всички необходими документи - дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи, съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилниците на МОН и на МБАЛ „НКБ" за неговото прилагане. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална. Днес контраст-индуцираная нефропатия (КИН) и новите биомаркери за бъбречна увреда при контрастни инвазивни процедури са обект на много проучвания и публикации. Предимствата и недостатъците на серумния креатинин като маркер за бъбречна функция са отдавна известни в литературата, и въпреки неговата масова употреба в клиничната практика, все повече се търсят начини за преодоляване на неговите слаби страни. Откриването, изучаването и натрупването на данни за нови биомаркери в последните години, доведе до промяна в концептуалната рамка за остро бъбречно увреждане. Приемането на КИН като форма на остро тубулно увреждане, насочи научните изследвания в последните години към доказване на приложението на новите структурни биомаркери. Обаче не всички от изучаваните в нефрологията биомаркери, доказват своята диагностична способност при КИН. Редица от тях не могат да отграничат настъпването на усложнението при лицата, подложени на контрастно изследване спрямо група *„без КИН"* или не демонстрират сериозни предимствата пред серумния креатинин. Неутрофил-гелатиназа асоциираният липокалин (НГАЛ) успява да преодолее посочените недостатъци с достатъчно натрупани доказателства, че молекулите му подлежат на бърза свръхрегулация след приложението на контрастно вещество и е възможно регистриране на повишени нива още в рамките на първите 4-6 часа. Приложимостта на НГАЛ като измерител на бъбречно състояние,

отразяващо взаимодействието между придружаващите заболявания и приложението на контрастно вещество е сфера на научното познание, която е слабо изследвана и поставя много въпроси. Съществуват обаче данни, че повишените нива на НГАЛ могат да корелират с неблагоприятна прогноза в бъдеще и повишена смъртност и/или заболеваемост, както и с ускорената прогресия към ХБЗ.

При стартирането на изследователската работа, темата бе почти непозната в световната научна общност.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Илияна Петрова е оформен на 282 стр. според изискванията и съдържа литературен обзор, цели, задачи, материали и методи, резултати и обсъждане (в един раздел), изводи, приноси, библиография. Преди библиографията д-р Илияна Петрова е приложила 16 стр. приложения. Дисертационният материал е онагледен с 82 таблици и 95 фигури, а в приложения са включени допълнително 28 таблици и 13 фигури.

Литературният обзор представен на 89 страници показва много добра осведоменост на автора по отношение на контраст-индуцираната нефропатия (КИН), контраст-индуцираното остро бъбречно увреждане и пост-контрастното остро бъбречно увреждане, маркерите за оценка на бъбречната функция при КИН, оценката на риска от КИН, патофизиологията, клиничния ход, методите на превенция и съвременните проблеми при диагностицирането на остро бъбречно увреждане и необходимост от нови биомаркери. Задълбочено е анализиран неутрофил-гелатиназа асоциирания липокалин (НГАЛ) като нов биомаркер на бъбречна увреда, роля на НГАЛ при контраст-индуцираната нефропатия и при сърдечно-съдови заболявания. Библиографията съдържа 407 цитирани заглавия, от които 4 на кирилица и останалите на латиница.

Д-р Илияна Петрова си поставя за **цел** на своята изследователска работа да изследва бъбречната функция при група от пациенти, които са подложени на планово инвазивно ангиографско изследване чрез приложението новия биомаркер НГАЛ и неговото съпоставяне спрямо серумния креатинин и ГФ.

За постигане на целта дисертантът си поставя следните **задачи:**

1. Да се проследи бъбречната функция при пациенти, подложени на планово инвазивно ангиографско изследване, чрез определяне нивата на серумен креатинин и плазмен НГАЛ
2. Да се изследва диагностичната способност на структурния биомаркер НГАЛ да идентифицира самостоятелни клинични състояния или да спомага за отграничаването на такива от обща група, дефинирана спрямо критериите на серумния креатинин
3. Да се установи ролята на НГАЛ при изследване влиянието и отражението на рисковите фактори, и/или клиничен профил на пациентите върху нивото на бъбречната функция
4. Да се изследват корелациите между стандартизирани скали за оценка на риска при пациенти, подложени на инвазивно ангиографско изследване и приложимостта на новия структурен биомаркер
5. Да се определи теоретичната обоснованост и клинична приложимост при класифициране на извадката спрямо нивата на новия биомаркер НГАЛ

6. Да се въведе комбиниран подход за анализиране на резултатите спрямо едновременното отчитане на изходни нива и регистрирани динамични промени в биомаркерите
7. Да се определи ролята на НГАЛ, неговата сензитивност и специфичност като ранен биомаркер за диагностициране на контраст-индуцирана нефропатия, както при пациенти със запазена бъбречна функция, така и в условия на изходно хронично бъбречно заболяване.
8. Да се разработи собствена рискова скала, която да инкорпорира в себе си данните от измерването на НГАЛ

Методичен подход: Анализирани са данните на 145 болни, от които в окончателният анализ са включени общо 135 пациента. Те са разделени според изходната бъбречна функция при хоспитализацията. Въз основа на динамика на биомаркерите, пациентите от двете основни групи се разделят допълнително на 6 групи, едната от които е контролна.
Освен контролната група, пациентите са разделени на такива с КИН без ХБЗ, „НГАЛ+“, „изходно нормален НГАЛ и малки вариации на биомаркерите“, КИН с ХБЗ, ХБЗ без КИН. Прилагането на общоприетата класификация и критериите на KDIGO за определяне степента на хронично бъбречно заболяване позволява вторично разпределение на основната група „ХБЗ без КИН“ както следва: ХБЗ ***3а*** стадий и ХБЗ ***3б*** стадий. Цялата група „ХБЗ без КИН“ спрямо регистрираните изменения само на плазмения НГАЛ позволява да се сформират допълнително две подгрупи: ХБЗ *със* субклинично ОБУ и ХБЗ *без* субклинично ОБУ. Въз основа на изходните нива на плазмения НГАЛ класификацията се допълва със следните групи: изходно нормален НГАЛ, изходно висок НГАЛ, ХБЗ с изходно нормален НГАЛ, ХБЗ с изходно висок НГАЛ.

Статистическият анализ включва различни анализи, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели.

Резултати: Получените резултати на д-р Илияна Петрова са изложени прилежно на 126 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени.

В отделни раздели са проследени основни характеристики на групите пациенти, общите динамични промени на серумния креатинин, ГФ и плазмения НГАЛ; промените в креатинина, ГФ и НГАЛ във всяка група по отделно и междугрупови сравнения; ROC анализ; относителни промени в серумния креатинин, ГФ и НГАЛ по групи, корелационен анализ, а в последния раздел е осъществено обсъждането на резултатите.

Изводи: Д-р Илияна Петрова предлага 11 извода. Те произлизат от проведеното изследване. В дисертационния труд изводите са представени на 12 стр. в различни направления според направленията на научното търсене. Те са представени кратко и ясно в автореферата.

Приноси: Приносите са 11, разделени в две групи - теоретично-методологични (5) и с научно-приложен характер (6).

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 8 пълнотекстови публикации (при 7 е първи автор), 2 глави от книги и 7 участията в научни форуми у нас и в чужбина (при 6 от тях е първи автор).

Авторефератът съдържа 87 страници и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Препоръки към докторанта:

- Да продължи научно-изследователската работа по тематиката и да публикува някои от резултати от проучването в чуждестранна научна периодика, по възможност с импакт фактор.

Според минималните изисквания на НАЦИД за присъждане на ОНС „Доктор“ д-р Илияна Петрова отговаря на изискванията както следва:

Област 7. Здравеопазване и спорт	
Професионално направление 7.1. Медицина ☒, 7.4. Обществено здраве ☐, 7.5. Здравни грижи ☐	
Име, презиме, фамилия:	Д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова
Кандидатства за: ОНС „Доктор“☒; НС „Доктор на науките“ ☐	
Заемана академична длъжност: асистент ☒; главен асистент ☐; не заема ☐	

Брой точки по показатели

Група от показатели	минимален брой точки	Показател	точки
А	50	1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор"	**50**
	„Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер – Неутрофил Гелатиназа Асоциран Липокалин (НГАЛ)“		
Г	100	5. Публикувана монография, която не е представена като основен хабилитационен труд	
	40	6. Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен "доктор" или за присъждане на научна степен "доктор на науките"	
	60/n или разпределени в съотношение на базата на протокол за приноса	7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	**67,5**
	1. **I.Petrova**. Early detection of Contrast-induced nephropathy with novel biomarker Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and renoprotective effects of different prophylaxis strategies. Bulgarian Medecine. Volume V, № 2, 2015: pages 4-16		**60**
	2. **Petrova I**, A. Alexandrov, H. Mateev, G. Vladimirov, A. Bankova, D. Vasilev, I.Paskaleva, N. Gotcheva. The role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) for early detection of acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. Comptes rendus de l’Acad´emie bulgare des Sciences. Tome 70, No 2, 2017, pp 295-308		**7,5**
	30/n или разпределени в съотношение на базата на протокол за приноса	8. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове	**18**
	1. **И. Петрова**, Н. Гочева. НГАЛ – нов биомаркер за диагностициране на Контраст-индуцирана нефропатия и други форми на остра бъбречна недостатъчност. Българска Кардиология, том XXIII, 2017, №2, стр. 5-13		**15**
	2. **И. Петрова,** Ал. Александров, Хр. Матеев, Г. Владимиров, Ал. Банкова, И. Богов, Д. Аврамов,		**3**

	Д. Василев, И. Паскалева, Н. Гочева. Изследване на остро бъбречно увреждане след коронарна ангиография с биомаркера неутрофил гелатиназа-асоциран липокалин. Българска кардиология, том. XXIV, 2018, № 3, стр. 46-55	
20/n	9. Публикувана глава от колективна монография	
Общ брой точки:		**135,5**

Заключение: Оценявам работата на д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова на тема "*Изследване на бъбречната функция при пациенти подложени на инвазивно ангиографско изследване с нов биомаркер - неутрофил гелатиназа асоциран липокалин (НГАЛ*)" като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор" залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на МБАЛ-НКБ.

Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Илияна Петрова препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Илияна Христова Петрова-Стоянова образователната и научна степен „Доктор" по научна специалност „Кардиология", професионално направление 7.1 Медицина, област на висшето образование 7 Здравеопазване и спорт.

08.06. 2020 г.

Изготвил:

(проф. Борислав Георгиев, дм)