

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за придобиване на научната и  
образователна степен “доктор” на тема:

### **“ ХОМОЦИСТЕИН И ДРУГИ БИОМАРКЕРИ СВЪРЗАНИ С РАЗВИТИЕТО НА СЪДОВ ИНЦИДЕНТ ПРИ ПАЦИЕНТИ НА ХРОНИОДИАЛИЗА”**

Автор: д-р Ирена Иванова Генчева – Ангелова

РЕЦЕНЗЕНТ: доц. д-р Лиляна Генова Ламбрева, дм

#### *Актуалност на дисертационния труд*

Хроничното бъбречно увреждане е изключително сериозно състояние с тежки медицински, социални и икономически последствия. Поради тези причини в литературата се разработват разширени изследователски програми за ранна диагноза и лечение както на началните форми, така и на оценка и проследяване на съдовия риск при тези заболявания. В нашата страна изследването на хомоцистеин при ХБЗ не е изследвано и в тази връзка темата на докторската работа е актуална.

Обработени са 187 литературни източници, 148 от тях (79%) са публикувани след 2006 г., а 114 (61%) през последните 5 години, което свидетелствува за актуалността на научната информация, която е ползвала авторката.

#### *Обща характеристика*

Дисертационният труд е написан на 170 страници, разпределени както следва: научен обзор - 33; цел и задачи -2,



материал и методи - 16; резултати – 45, обсъждане и изводи - 22; книгопис - 12; в приложения са представени като доказателствен материал формуляри, статистически таблици, таблици с групови резултати по показатели на изследваните пациенти, таблици с резултати от динамичното проследяване на пациентите. Работата е онагледена е с 22 таблици и 23 фигури.

В *литературния обзор* докторантката показва задълбочено познаване на съвременната литература за патобиохимията, патогенезата и лабораторната оценка на риска от сърдечносъдова увреда при ХБЗ. В критична светлина са представени и обобщени натрупаните литературни данни през последните години за избраните маркери за ХБЗ. Отделно внимание е отделено на аналитичните качества на съществуващите понастоящем количествени лабораторни методи за определяне хомоцистеин.

*Целта и задачите* на дисертационния труд са изведени логично въз основа на представените в научния обзор проблеми – да се въведе и верифицира високоспецифичен имунологичен метод за определяне на серумен хомоцистеин и да се оцени прогностичната му стойност като независим рисков фактор самостоятелно и/ или в комбинация с други лабораторни биомаркери по отношение на развитие на съдов инцидент при пациенти с хронично бъбречно заболяване, стадий V, на хемодиализа.

*Задачите* са формулирани точно и са достатъчни за изпълнението на поставената цел.

*Материал и методи* - изследваният брой пациенти – общо 121 в V стадий на ХБН от които 2 обособени групи – с диабет и



артериална хипертония, е достатъчен за осъществяване на целите и задачите на дисертационния труд

Съобразени са и всички съвременни изисквания за стандартизиране на процедурите по начина на вземане, обработване и съхранение на биологичните материали за нуждите на проучването.

*Аналитични методи.* Използваните аналитични методи са описани съгласно изискванията на *Медицинския стандарт по клинична лаборатория* и на *Международния стандарт за качество и компетентност на медицинските лаборатории ISO 15189/2007*.

За определяне на хомоцистеин е използван съвременен ензимноимунологичен тест, на който са верифицирани изискваните аналитични характеристики – аналитичен обхват, определяне на долна и горна граници на количествено определяне; поотделно са определени компонентите на неопределеност - невъзпроизводимост и недостоверност в непрекъснатата серия, невъзпроизводимост и недостоверност във време в ниска и висока концентрационна област. Доказаната стабилност на аналитичната вариация на прилаганите методи е важно условие за правилната клинична интерпретация на получените резултати. Достоверността на метода е оценена и като аналитична откриваемост (recovery) и удовлетворява международните изисквания. Проследимостта на калибрацията за хомоцистеин е до висок метрологичен клас стандартизиран референтен материал на CLSI (САЩ). Референтите граници за хомоцистеин са верифицирани съгласно препоръките на CLSI – EP, като въз основа и на богатата литературна справка е избран адекватен за изследваната популация cut Off.



Необходимо е да подчертая, че рутинният кинетичен метод за креатинин е верифициран чрез сравнително изследване на серумни проби на пациенти с четиристъпален ензимен метод креатинина - до първичен референтен метод-ID/MS.

Силен раздел от дисертационния труд е клиничното валидиране на избраните биомаркери при пациенти. Данните са обработени с богат арсенал от съвременни статистически методи, като резултатите са представени като диагностична чувствителност и специфичност и много добре онагледени графично с ROC-криви, хистограми, таблици и диаграми.

Избраните от авторката *статистически* методи за обработка на резултатите от проучването отговарят на съвременните изисквания за валидиране/верифициране на клинично-лабораторни методи и обработка на научна информация: , вариационен, корелационен и множествен регресионен анализ, логистична регресия, динамичен статистически анализ, chi-square test , ROC криви и AUC и др.

Направените 9 изводи съответстват на получените резултати, формулирани са точно и изчерпателно.

Като *оригинални научно-приложни приноси* , получени за първи път в нашата страна приемам :

- извършеното въвеждане и аналитично верифициране съгласно международните изисквания на ензимоимунологичен метод за определяне на хомоцистеин.
- определянето на диагностичната и прогностична стойност на 11 клинично-химични показатели при определяне на риска от развитие на съдови инциденти при пациенти на хемодиализа с



помощта на система от статистически методи за комплексен анализ и моделиране на връзки

- определянето на прогностичната роля на тоталния хомоцистеин по отношение риска от развитие на съдов инцидент.
- определянето на критични стойности на хомоцистеин и албумин над които вероятността един пациент да претърпи съдов инцидент е 60 %.
- класирането на проучваните клинично-химични маркери по отношение на риска от съдов инцидент при пациенти на хемодиализа според тежестта на ефектите

Считам, че получените резултати в дисертационния труд могат да се използват за оптимизиране управлението на диагностичния процес при пациенти на хемодиализа, с оглед превенция на риска от съдови заболявания (инфаркт или инсулт) и преждевременна смъртност.

#### *Препоръки и критични бележки*

Направените от нас препоръки и критични бележки на вътрешната защита са съобразени от докторантката и са отразени в докторската работа.

Във връзка с дисертационния труд са представени 4 научни статии, 2 от които публикувани в български издания и 2 в чуждестранни. Д-р Генчева има и едно съобщение на български научен форум. Във всички публикации тя е първи автор.

Авторефератът е подготвен грижливо и съдържа в достатъчен обем информацията в отделните раздели на докторската работа, онагледена с таблици и фигури.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на изтъкнатите достойнства на представеният за рецензиране дисертационен труд **“ Хомоцистеин и други биомаркери, свързани с развитието на съдов инцидент при пациенти на хронична диализа”** считаме, че той отговаря напълно на всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение. Препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди научната и образователна степен “доктор” на д-р Ирена Иванова Генчева- Ангелова.

РЕЦЕНЗЕНТ:



доц. д-р Лиляна Ламбрева, дм

20.07.2016

София