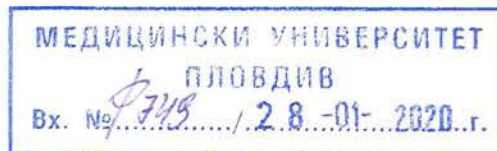


РЕЦЕНЗИЯ

от



Проф. д-р Искра Русева Христозова, дмн
КДКХО – УМБАЛ „ЦАРИЦА ЙОАННА-ИСУЛ“ ЕАД

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“
професионално направление „педиатрия“, шифър 03.01.50
докторска програма – редовна докторантура

Автор: д-р Неофит Юриев Спасов

Форма на докторантурата: редовна
Катедра: Педиатрия и медицинска генетика, МУ – Пловдив

Тема: Сравнителна оценка на хемофилни стави чрез ехография и магнитно-резонансна томография

Научен ръководител: Проф. д-р Мирослава Николова Бошева, дм,
Катедра по педиатрия и медицинска генетика

Съгласно Заповед №R-2756 от 02.12.2019 г. с Изх.№ R3211 от 03.12.2019 г. от Ректората на МУ-Пловдив съм утвърдена за външен член и официален рецензент на Научно жури в изпълнение на член 30. ал.3 от правилника за прилагане на ЗРАСРБ (ДВ, бр. 38/21.02.2010, изм. и доп. ДВ.бр. 101/28.12.2010) и във връзка с процедура за присъждане на Образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Неофит Юриев Спасов, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Педиатрия и медицинска генетика“, МФ, МУ-Пловдив, след предварително обсъждане от разширен катедрен съвет (пр. №3/29.05.2019 г.) и приемане от Факултетен съвет (пр. № 3/12.06.2019 г.) на МФ на разработения дисертационен труд на тема:
“Сравнителна оценка на хемофилни стави чрез ехография и магнитно-резонансна томография“ с научен ръководител: Проф. д-р Мирослава Николова Бошева, дм, по докторска програма „Педиатрия“ за провеждане на защитата.

Кандидатът е представил всички изисквани документи за защитата:

1. Автобиография (CV);
2. Диплома за завършено висше образование „Медицина“;
3. Дисертационен труд, Автореферат;
4. Справка за приносите на Дисертационния труд;
5. Ксерокопие на публикациите, свързани с дисертационния труд;
6. Сертификати.

Кратко представяне на докторанта: Д-р Неофит Юриев Спасов завършва медицина в МУ-Пловдив през 2014г. с отличен успех. През април 2015 г. започва специализация по „Педиатрия“ в Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Свети Георги“, като през месец декември 2019 г. успешно взема изпита си за Специалност „Детски болести“. През февруари 2016 г. спечелва конкурс за редовна докторантура на тема: **„Сравнителна оценка на хемофилни стави чрез ехография и магнитно-резонансна томография“** (Заповед Р-218/05.02.2016). За целите на докторантурата д-р Н. Спасов разработва вътреуниверситетски проект „Старт на докторски програми“ № 13/2017, който завършва успешно. Провежда I и II ниво – интерактивни курсове през ноември 2016г. - Пловдив и април 2017 г. – Соренто, Италия за провеждане на мускулно-скелетно ехографско изследване при пациенти с хемофилия по протокол HEAD-US. Участва в 1 до 3 научни форума на година.

1. Актуалност на тематиката: През последните десетилетия е постигнат значителен прогрес в грижите за пациенти с хемофилия чрез непрекъснато повишаване на приложението на фактор концентрати и нови възможности за субституиране. Независимо от ранното начало на първичната профилактика (още преди две годишна възраст), все още се наблюдават инвалидизация на ставите даже и след първата хемартроза. Ето защо това налага по-сензитивни, по-чести и по-бързо осъществими образни методи за по-навременна модификация на заместителното лечение, методи долавящи увредата на ставата още преди предклиничните прояви. Независимо, че магнитно-резонансната томография се счита за „златен стандарт“ за диагностиката и проследяването на хемофилната артропатия, тя има и неудобства в приложението ѝ (продължителност на скъпо изследване, необходимост от седация, трудности при позициониране на засегнатия крайник и др.). В сравнение с магнитно-резонансната томография, ставната ехография е бърз и евтин метод, даващ добра пространствена резолюция и динамична характеристика на образа, с възможности за заемане на удобна позиция на пациента по време

на изследването. Създаването на евтини портативни, лесни за употреба ехографи през последните години даде много добра възможност това образно изследване да се прилага по-широко при пациенти с хемофилия за ранното долавяне на предклиничното засягане на ставите. Все още липсва стандартизация на ставната ехография (публикувани са шест протокола за ставна ехографска оценка при хемофилии), както и зависимостта на метода от експертността на изследващия и това поражда необходимостта от допълнителни проучвания върху съпоставимостта на резултатите с други образни изследвания.

Дисертационният труд доказва сензитивността на ставната ехография, провеждана по стандартизиран протокол сравнена с магнитно-резонансната томография на стави, възприета като „златен стандарт“ за мониториране на активността и прогресията на хемофилната артропатия, и предлага включването ѝ в алгоритмите за оценка на ставен статус наред с хеморагичния фенотип на пациента и фармакокинетичната оценка с цел персонализиране на терапевтичния подход. Въпреки широкото въвеждане на профилактичното лечение при хемофилия инвалидизиращите последици на индуцираната от кръвта ставна увреда са все още най-сериозното усложнение на заболяването. Изполваните профилактични режими варират като единична доза и честота на приложение, както и в зависимост от икономическото състояние на държавата. Високата цена на профилактичното заместително лечение изисква обективна аргументация на предприеманите в него промени. Клиничният преглед и проследяването на хеморагичният фенотип се използват най-често в клиничната практика за адаптиране на терапията. Те обаче не са достатъчно информативни за възникването на ранни структурни ставни промени, често в резултат на клинично неизявени микрокръвоизливи. Ставната ехография притежава редица предимства пред магнитно-резонансната томография, но сравнителните проучвания на двата метода са недостатъчни и трудни за директно сравнение. Изброените факти обуславят актуалността и практическата значимост на разработения дисертационен труд към ранната диагностика на ставните поражения при пациенти с хемофилия, даващи възможност за адекватната адаптация на субституиращата терапия.

2. Познаване на проблема: Предложеният от д-р Спасов задълбочен литературен обзор върху 201 източника, обхващащ 33 страници предоставя съвременен патофизиологичен поглед върху хемофилната артропатия, наличните инструментариуми за нейната диагноза и проследяване, тяхната диагностична стойност и практическа приложимост. Подробно са описани съществуващите в публикуваните проучвания до момента противоречиви резултати, като в резултат на техния анализ д-р Спасов извежда целта и си поставя задачите на настоящото проучване.

3. Методика на изследването: Материалът е достатъчен по обем за извеждане на статистически значими изводи. Проучени са 95 хемофилни стави при деца над четири годишна възраст със средно тежка и тежка форма на хемофилия А и В, включително и пациенти с инхибиторна хемофилия А и В. Анализът е направен по обобщени клинично-демографски данни. Ясно са очертани включващите и изключващите критерии за подбор на изследваната група. Дизайнът на проучването е детайлно посочен и включва поетапни сравнителни анализи за извеждане на прогностични критерии за ранна изява на хемофилна артропатия. Проведени са корелации съответно на хеморагичния фенотип с физикалните промени; на хеморагичния фенотип и физикалните промени с резултатите от ставната ехография и на установените чрез ставна ехография отклонения с тези от магнитно-резонансната томография. Физикалното изследване и ставната ехография са проведени в един и същи ден и извън епизоди на остра хемартроза, а магнитно-резонансната ехография – в 3 последователни дни от момента на предходните 2 изследвания. Използвани са подходящи статистически методи (дискриптивен, корелационен, регресивен и графичен анализи).

4. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите: Дисертационният труд обхваща 118 страници, от които 33 – литературен обзор. Съдържа 33 фигури и 16 таблици, които са информативни и онагледяват статистически значимите резултати. Докторантът ясно формулира целта на изследването и се поставя пет задачи за изпълнението ѝ. Резултатите са представени логично върху 39 страници, като всяка глава е обсъдена с анализ на литературните данни.

5. Приноси: От представения дисертационен труд са изведени следните приноси с приложно-практически характер:

- Обособяват се рискови фактори за възникване на хемофилна артропатия – кумулативен брой хемартрози, възраст на пациента (над 10 години), поставяне на диагнозата над 1-годишна възраст и отклонения във физикалното ставно изследване, като се подчертава предилекционното засягане на глезенните стави от образните изследвания при пациенти на профилактичен режим.
- Установяват се зависимости между определени симптоми от физикалната оценка на ставата извън остра хемартроза със съответна структурна промяна от образните изследвания.

- За първи път в Р България на базата на това дисертационно проучване се доказва чрез сравнителни изследвания на ставна ехография с магнитно-резонансна томография отличната сензитивност на ставната ехография за глезенни стави, както и за наличието на хрущялна увреда, чрез сравняване на информативността на двата образни метода.
- На базата на доказателствата се предлага изключване на вътреставния излив и наличието на хемосидерин от редица протоколи за ехографска оценка на стави при пациенти с хемофилия.
- Извежда се необходимостта от скриниране на безсимптомни стави със ставна ехография за ранно откриване на структурни промени с цел промяна на профилактичния режим.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта: Докторантът представя изискуемите три публикации, като само една от тях е под печат. Една от публикациите е обзорна, а останалите две съобщават собствени резултати от отделни етапи на проведеното изследване. Д-р Спасов е първи автор на две от публикациите. Физикалният преглед и ставната ехография са провеждани лично от докторанта, който е провел необходимите обучения и е международно сертифициран за провеждане на мускулно-скелетно ехографско изследване при пациенти с хемофилия по протокол HEAD-US. Резултатите от настоящия дисертационен труд имат съществена практическа значимост и са въведени в клиничната оценка на ставния статус.

Авторефератът Включва 48 страници, в които са изведени най-важните резултати и приноси на дисертационния труд. Резултатите са онагледени с 8 таблици и 12 фигури. Авторефератът отговаря на изискванията за отпечатване и в него добре са формулирани приносите на докторанта.

7. Препоръки: Д-р Неофит Юриев Спасов се е съобразил с критичните бележки върху дисертационния му труд при вътрешна защита и е направил корекции. Като препоръка за бъдеща разработка е желателно да се изработят критерии за ставна ехография, като се направи контролна група ехографии на стави при здрави деца за сравнение.

8. Заключение: Предложеният дисертационен труд и Автореферат са лично дело на докторанта и обхваща достатъчен брой изследвания, с адекватно приложени статистически

методи и изведени изводи. Работата има практическо приложение за ранното откриване на ставните увреждания при пациенти с хемофилия, даващо възможност за своевременно лечение и профилактиране на инвалидизацията им. Получените резултати са прецизно документирани и точно интерпретирани. Представеният от д-р Неофит Спасов дисертационен труд, предвид актуалността на разглеждания проблем, клиничния материал, използван при разработката, приносите с практично-приложен характер има всички качества за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“. Това ми дава основание да предложа на почитаемите членове на Научното жури да гласуват с положителен вот за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на д-р Неофит Юриев Спасов.

20.01.2020

Изготвил рецензията:



Проф. д-р Искра Русева Христозова, дмн