

## СТАНОВИЩЕ

От: Доц. Д-р Иванка Ненова-Чилова, дм

**Относно:** процедура за придобиване на научна и образователна степен „доктор“

**Област на висшето образование:** 7. „Здравеопазване и спорт“

**Професионално направление:** 7.1. „Медицина“

**Докторска програма:** „Хематология и преливане на кръв“

**Автор:** Д-р Христина Антонова Иванова, лекар в УМБАЛ „Св.Георги“ ЕАД, МУ-Пловдив

**Форма на докторантурата:** Самостоятелна подготовка

**Тема:** ИЗСЛЕДВАНЕ ВЛИЯНИЕТО НА НИСКОТО НИВО НА FVIII ВЪРХУ КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С ТЕЖКА ФОРМА НА ХЕМОФИЛИЯ А В СЪПОСТАВКА С МАРКЕРИ НА КОСТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ  
**Научен ръководител:** Проф. Д-р Жанет Грудева-Попова, дм

**Общо представяне на процедурата.** Представеният комплект материали е в съответствие с изискванията на МУ-Пловдив за придобиване на образователна и научна степен „доктор“, а именно заповедите за зачисляване и отчисляване на докторанта, протоколите от разширени катедрени съвети, които отразяват всички етапи от развитието на докторанта, дисертация и автореферат. Към комплекта материали са приложени списък и копия на публикациите, свързани с дисертационния труд. Общо представените публикации са 3, в които дисертантът е водещ автор. Две от публикациите са в сп. „Хематология“ - официалното списание на БМСХ, една е в сп. „Folia Medica“ - издание на МУ-Пловдив. И двете списания са реферирани и индексирани в международната база данни „Скопус“. Представени са 4 научни съобщения от участия в национални и международни научни форуми. *Процедурата по докторантурата е спазена.*

**1. Представяне на докторанта.** Д-р Христина Антонова Иванова завършва медицина в МУ - Пловдив през 2012 г. Придобива специалност по клинична хематология през 2018 г. От 2017 г. е асистент към секция „Хематология“ на Първа катедра по вътрешни болести. Научните интереси на Д-р Хр. Иванова са в областта на бенигнените хематологични заболявания - хеморагични диатези и тромбофилия. Част е от екипите на международни клинични проучвания. Владее английски и немски език. *Докторантът притежава теоритични познания, практически опит, допълнителни квалификации и насочени научно-практически интереси в областта на докторантурата, както и доказани високи морално-етични качества.*

**2. Актуалност на тематиката и познаване на проблема.** В своята дисертация д-р Христина Иванова разработва актуален и социално значим проблем на съвременната клинична хематология. Хемофилия А (ХА) е най-тежкото вродено коагулационно нарушение. С удължаване на продължителността на живот на пациентите и въвеждане на профилактичните заместителни режими все повече се обръща внимание на съпътстващи заболявания като ниската костна минерална плътност и остеопорозата. Патогенезата на състоянието не е ясна, а до момента няма проучвания за КМП при български пациенти с тежка форма на Хемофилия А. Освен познатите механизми за

загубата на костна маса при общата популация и допълнителните рискови фактори при пациентите с хемофилия А, остеопорозата може да е и последицие на дефицитът на FVIII, който има и инвѝхемостазни функции и е регулатор на костния кръговрат. Разбирането на ролята на фактор VIII в намалената КМП при хемофилия А е важно при избор на терапия вкл. нефакторни заместващи терапии и последиците върху здравето на костите. Това дава основание на дисертанта за разработване на настоящия дисертационен труд. *Темата на дисертационния труд е актуална, с голямо социално и клинично значение.*

**3. Познаване на научния проблем.** Представената научна хипотеза предполага, че освен познатите механизми, отговорни за загубата на костна маса при общата популация и съществуващите допълнителни рискови фактори при пациентите с хемофилия А (тежест на хемофилната артропатия, липса на физическа активност, ниско телесно тегло, ИТМ и дефицит на Vit.D), значение има и ниска костна минерална плътност, директен резултат на дефицита на FVIII върху костния метаболизъм (намаленото генериране на тромбин и нарушена пролиферация на притежаващите тромбинови рецептори остеобласти, както и дезинхибиране на RANKL - индуцираната остеокластогенеза). *Авторът познава научния проблема в дълбочина, може да формулира научна хипотеза и да проведе анализ, резултатите от който биха довели до подобряване на лечението и проследяването на пациентите с тежка форма на Хемофилия А и повишаване на качеството им на живот.*

**4.Методика на изследването.** Дисертационният труд е осъществен като едноцентрово проспективно проучване, в Първа Катедра по вътрешни болести, секция „Хематология“ към МУ-Пловдив и Клиника по клинична хематология УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив в рамките на двугодишен период (2019-2021г). Пациентите са подбрани чрез строги включващи и изключващи критерии, за елиминиране въздействието на известните рискови фактори за понижена КМП и са разделени в две подгрупи според възрастта:  $\leq 50$ г и  $>50$  г. *Методиката е правилно избрана, дизайнът включва измерване на костната плътност и проследяване влиянието на профилактично приложен FVIII продукт върху нивата на изследваните костни биомаркери при пациентите с тежка форма на Хемофилия А както и сравнение със здрави контроли.*

**5.Характеристика и оценка на дисертационния труд.** Дисертационният труд е разработен на 119 страници. Съдържа 12 таблици и 22 фигури. Цитирани са 201 литературни източника. Задължителните раздели на научния труд са професионално разработени, като е спазено приемливо съотношение между тях. Използван е ясен и точен, граматически верен български език.

**6.1 Литературен обзор.** Литературният обзор е изложен на 33 стандартни страници. Описана е биологията на костния метаболизъм и регулацията чрез хормони и сигнални пътища. Обосновано са представени изследваните костни биомаркери - OPG, RANKL, остеокалцин, СТХ-I, както и нивата на Vit.D. Дефинирани са ниска костна плътност, остеопения и остеопороза, както и методите за диагностика. Разгледани са познатите рискови фактори за общата популация и за пациентите с Хемофилия А и патогенетичните механизми на дерегулация на костния кръговрат, произтичащи от дефицита на FVIII, (проучвани до сега предимно в експериментални модели с животни и клетъчни култури).

*Литературният обзор завършва с мотивирано основание за изследване на костната плътност при пациенти с дефицит на FVIII и позволява формулиране на цел и научна хипотеза.*

**6.2 Цел и задачи.** Целта на дисертацията е да проучи честотата на ниска КМП и влиянието на ниското ниво на FVIII при възрастни пациенти с тежка форма на хемофилия А и да се потърси зависимост с някои от биохимичните маркери на костно ремоделиране. *Тя е точно формулирана и с логично поставени 6 основни задачи.*

**6.3 Раздел „Материал и методи“.** Представен е на 9 стандартни страници. В изследването участват 28 мъже с тежка форма на Хемофилия А, подбрани според точни включващи и изключващи критерии. Контролната група се състои от 33 здрави мъже. Образните и клинично-лабораторни методи за изследване на КМП са детайлно описани и са подходящо подбрани в съответствие с препоръките за диагностициране и проследяване на остеопорозата. Използван е документален метод, оценка на физическата активност с въпросник, физикален метод за клинична оценка на тежестта на хемофилната артропатия и е изчислен FRAX индекс за всички пациенти над 40 г. Клинично-лабораторните методи включват измерване на костни биомаркери с ELISA Kits Immunidagonstic Използван е „златен стандарт“ за оценка на костната плътност-DXA. Статистическата обработка на получените резултати е направена с правилно подбрани анализи и данните са нагледно представени. *Приемам напълно и без забележки раздел „Материал и методи“.*

**6.4. Раздел „Резултати“** е представен на 32 стандартни страници. Изложението на раздела е стегнато и е представено нагледно чрез таблици, фигури, графики и диаграми. Мъжете с хемофилия А са със статистически значими по-ниски стойности на КМП г/см<sup>2</sup> и Z/T-score и по-високи нива на Osteocalcin и OPG и по-ниски на RANKL и RANKL/OPG и не се различават по нивата на маркера на костна резорбция СТХ-I и средното ниво на Vit.D. Общо при 60.71% от пациентите се установи ниска КМП на спинално ниво, проксимален фемур и/или бедрена шийка. Независимо от възрастовата група, при пациентите се наблюдава значимо по-висок относителен дял на случаи с ниска КМП в сравнение със здравите контроли (12.12%). От пациентите ≤50 години, 43.75% са с ниска КМП (<-2) чрез Z-score. От пациентите >50 години, 83.33% са с ниска КМП чрез T-score. Случаите на остеопения и остеопороза са равномерно разпределени по 41.67%. Намерена е значима асоциация между ниска костна плътност и следните фактори: по-ниско тегло, липса на физическа активност и наличие на полиартикулно засягане. Не се установява връзка с ИТМ и нивото на Vit D. Тежестта на хемофилна артропатия и свързаните хроничен възпалителен отговор и загуба на ставна функция са рискови фактори за ниска КМП на ниво бедрена шийка (FN) По-високи нива на osteocalcin и по-ниски на sRANKL се наблюдават при пациенти с по-ниска КМП измерена в г/см<sup>2</sup> и Z/T-score на спинално ниво (LS). Osteocalcinът е определен като биомаркер със значима диагностична и прогностична функция при критерийна стойност > 0.86 ng/ml за идентифициране на пациенти с ниска костна плътност с точност от 78.10% . В подкрепа на поставените цел и задачи са резултатите за статистически значимо ниско ниво на RANKL и високо за OPG и osteocalcin след приложение на FVIII, които подкрепят хипотезата за извънхемостазната роля на коагулационния фактор в костния метаболизъм. *Приемам без забележки получените резултати.*

**6.5 Раздел „Обсъждане“.** В 19 стандартни страници докторантът анализира получените собствени резултати, обсъжда тяхното значение и ги сравнява с тези на други авторски

колективи. Установените различия с данните от други научни разработки, авторът обяснява аргументирано. Представеният алгоритъм за профилактика, диагностика, лечение и проследяване на ниска КМП, остеопения и остеопороза при пациентите с тежка Хемофилия А има практическо значение. *Приемам раздел „Обсъждане“*

**6.6 Изводите са 10 на брой** логично формулирани според получените резултати. Най-важен от клиничен аспект е изводът, че ниската КМП при пациентите с тежка форма на Хемофилия А е усложнение още от млада възраст. Познаването на проблема и въвеждане на скрининг и профилактика би имало принос за пациентите. *Съгласна съм с така формулираните изводи.*

**6.7 Книгопис.** Библиографията обхваща 201 литературни източника, от които 10 са от български автори. Анализиранияте научни публикации след 2015 г са 30% от общия брой. *Нямам забележки.*

**7. Оценка на приносите на дисертационния труд.** Трудът завършва с представянето на приноси които имат научен и научно-приложен характер. Три от приносите са с оригинален характер и три с потвърдителен. *Приемам изложените приноси.*

**8. Лично участие на докторанта.** Докотрантът има лично участие във формулирането на научната идея, събирането на материала и дизайна на проучването. Лично е участието му в статистическата обработка на данните и анализа на резултатите. Изводите и приносите са също самостоятелно изведени. *Докторантът има основно лично участие в разработването на дисертацията.*

**9. Автореферат.** Авторефератът съдържа 46 страници, дава цялостна представа за дисертационния труд. Фигурите и таблиците са подбрани подходящо за представяне на данните.

**10. Заключение.** Дисертационният труд на Д-р Христина Иванова отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Пловдив за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“. Темата на дисертационния труд е оригинална за българската медицинска наука. Разработването ѝ е прецизно. Приносите на дисертацията имат научен и научно-приложен характер. Създават добра основа за оптимално проследяване, ранно откриване на усложненията и правилен избор на терапия за пациентите с тежка форма на Хемофилия А. В дисертационния труд на Д-р Христина Иванова проличават задълбочени научни познания и умения за анализ и синтез на научна информация, способност за изграждане на научни хипотези и извличане на обосновани научни изводи.

Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема „Изследване влиянието на ниското ниво на FVIII върху костната минерална плътност при възрастни пациенти с тежка форма на Хемофилия А в съпоставка с маркери на костния метаболизъм“ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научна и образователна степен „доктор“ на Д-р Христина Антонова Иванова.

20.02.2024 г