



**СТАНОВИЩЕ**

от

**Проф. Д-р Илина Димитрова Мичева, дм**

**Началник клиника по Клинична хематология,**

**УМБАЛ "Св. Марина" ЕАД, Варна,**

**Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести,**

**Медицински Университет-Варна**

**Външен член на Научно жури за присъждане на ОНС „Доктор“**

**Относно:** Проект на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "Доктор"

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

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

**Докторска програма:** „Хематология и преливане на кръв“ 03.01.39

**Автор:** Д-р Христина Антонова Иванова

**Форма на докторантурата:** редовна докторантура

**Катедра:** Първа катедра по вътрешни болести, секция клинична хематология

**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 по 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” на Д-р Христина Антонова Иванова е наличен на електронен и хартиен носител. Той е в съответствие с процедурата за придобиване на ОНС „Доктор” и Правилника на МУ-Пловдив за развитие на академичния състав и включва всички необходими документи по процедурата: дисертационен труд, автореферат, европейски формат на автобиография на докторанта, както и всички други изискуеми административни документи от различните етапи на обучението на докторанта, включително и необходимите такива за процедурно придвижване на защитата на дисертационния труд. Общо представените публикации са 3. Две от публикациите са в сп. „Хематология“, една в “ Folia Medica“, реферирани и индексирани в международната база данни „Scopus“. Представени са и 4 научни съобщения от участия в национални и международни научни форуми.

## **Представяне на докторанта**

Д-р Христина Антонова Иванова завършва медицина в МУ - Пловдив през 2012 г. Придобива специалност по клинична хематология през 2018г, а от 2017г. е асистент към секция „Хематология“ на Първа катедра по вътрешни болести на МУ - Пловдив. Участва с в редица конференции и обучителни курсове в областта на хематологията. Научните интереси на Д-р Иванова са в областта на хеморагичните диатези и тромбофилия. Част е от екипите на международни клинични проучвания. Владее английски и немски език. Има 10 години стаж в областта на клиничната хематология.

## **Актуалност на тематиката и познаване на проблема**

Дисертационният труд на докторанта е посветен на един съвременен, социално значим проблем, касаещ влиянието на ниските нива на FVIII върху костния метаболизъм при пациенти с Хемофилия А. Хемофилия А е рядко заболяване, но е най-тежкото вродено коагулационно нарушение. С напредъка в терапевтичното повлияване като въвеждането на пречистени и рекомбинантни фактори, както и факторни продукти с удължен полуживот и нефакторни препарати, качеството на живот и преживяемостта

на пациентите с хемофилия А се подобриха значително. Все повече се обръща внимание на съпътстващите заболявания и усложнения като ниската костна минерална плътност (КМП) и остеопорозата, които се превръщат в приоритетен проблем за пациентите с хемофилия А. Проучвания демонстрират, че 70% от пациентите имат значимо намалена КМП, което се свързва с повишен риск от фрактури вследствие на минимална травма. В литературата все още не е напълно изяснена патогенезата на състоянието. Освен познатите механизми, отговорни за загубата на костна маса при общата популация и предлаганите до момента допълнителни рискови фактори при пациентите с хемофилия А, интерес представляват данните за директен ефект на ниското ниво на FVIII върху костния метаболизъм чрез инхибиране на RANKL и свързания остеокластен отговор. В литературата до този момент липсват данни за честотата и характеристиката на понижената КМП при българските пациенти с тежка форма на хемофилия А както и данни за маркери на костния метаболизъм и тяхната роля в алгоритмите за профилактика, диагностика и лечение. Това дава основание за разработване на настоящия дисертационен труд.

### **Познаване на научния проблем**

Добре формулираната научна хипотеза показва, че авторът познава в дълбочина научния проблем и провежда анализ, чийто резултати биха довели до подобряване на лечението и проследяването на пациентите с тежка форма на Хемофилия А и повишаване на качеството им на живот.

### **Методика на изследването**

Методиката на проучването е правилно избрана. Дисертационният труд е осъществен като едноцентрично проспективно проучване. Проведено е в Първа Катедра по вътрешни болести, секция „Хематология“ към МУ-Пловдив и Клиника по клинична хематология УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив между 2019 и 2021г. Пациентите са подбрани чрез строги включващи и изключващи критерии, за елиминиране въздействието на известни рискови фактори за понижена КМП и са разделени в две подгрупи според възрастта:  $\leq 50$  г и  $>50$  г.

### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Представеният труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти на дисертация за получаване на научната степен “Доктор” по медицина. Дисертационният труд е написан на 119 стандартни страници и включва: съдържание (1 стр.), съкращения (1 стр.), литературен обзор (33 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (7 стр.),

резултати (31 стр.), обсъждане (19стр.), изводи (1 стр.), основни приноси на дисертационния труд (1 стр.), библиография (19 стр.). Библиографският списък съдържа общо 201 литературни източника, 10 от които на кирилица и 191 на латиница. Трудът е онагледен с 12 таблици и 22 фигури.

### **Литературен обзор**

Литературният обзор е изложен на 33 стандартни страници задълбочено и насочено по научния проблем. В отделни параграфи са разгледани биологията на костния метаболизъм, клетъчните елементи на костта и екстрацелуларния матрикс, костното образуване и костния кръговрат, регулацията на костния метаболизъм. Подробно са представени изследваните костни биомаркери - OPG, RANKL, остеокалцин, СТХ-1, както и нивата на Vit.D. Детайлно са разгледани познатите рискови фактори за общата популация и за пациентите с Хемофилия А и различните патогенетични механизми на дисрегулация на костен кръговрат, произтичащи от дефицита на FVIII. Разгледани са и съвременните възможности за лечение на коагулационния дефицит и остеопорозата.

### **Цел и задачи**

*Целта на проучването* е ясно и точно формулирана, а именно, да се проучи честотата на ниската 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 костното ремоделиране. Синхронно поставените 5 основни задачи са ясно формулирани и следват логически поставената цел.

### **Раздел „Материал и методи“**

Разделът „Материал и методи“ е представен на 9 стандартни страници. В изследването участват 28 мъже с тежка форма на Хемофилия А над 18 години и контролна група от 33 клинично здрави мъже, сходни по демографски и антропометрични данни с пациентите. Дефинирани са точно включващите и изключващите критерии.

Образните и клинично-лабораторните методи за изследване на КМП са подходящо подбрани в съответствие с препоръките за оценка и проследяване на остеопорозата. Осъществена е оценка на физическата активност с въпросник, физикален метод за клинична оценка на тежестта на хомофилната артропатия и е изчислен FRAX индекс за всички пациенти над 40 г. Нивата на маркерите за костен кръговрат са оценени с помощта на оригинални ELISA Kits Immunidagonstic за sRANKL, OPG, остеокалцин, СТХ-1 както и конкурентен хетерогенен имуноензимен принцип за определена нивата на

25(OH)D. Използваните статистически методи и софтуерен продукт с цел анализ на данните и нагледно представяне са подробно описани.

**Раздел „Резултати“** е представен на 32 стандартни страници. Резултатите от поставените пет задачи са анализирани, систематизирани, представени стегнато и последователно и онагледени с помощта на таблици, фигури, графики и бокс плотове. 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 CTX-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, пълна липса на физическа активност и по-често наличие на полиартикулно засягане и не се установява връзка с ИТМ и нивото на Vit D. В еднаква степен са засегнати и двете локализации, независимо от тежката степен на артропатия при повечето от пациентите. Степента на хемофилна артропатия и свързаните хроничен възпалителен отговор и загуба на ставна функция са рисков фактор 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 пациентите с ниска костна плътност с точност от 78.10%. Предложената хипотеза за извънхемостазната роля на коагулационния фактор в костния метаболизъм е подкрепена от резултатите за статистически значимо ниско ниво на RANKL и високо за OPG и osteocalcin след приложение на FVIII.

**Раздел „Обсъждане“** е изложен на 19 страници. Докторантът анализира и обсъжда получените собствени резултати в контекста на публикуваните до момента данни от научната литература като търси причини за наличните прилики и различия в получените резултати. Представеният алгоритъм за профилактика, диагностика и лечение и проследяване на ниска КМП, остеопения и остеопороза при пациентите с тежка Хемофилия А носи практически смисъл за подобряване на грижата за пациентите.

**Изводите** са 10 и логически следват целта и поставените задачи.

### **Книгопис**

Книгописът съдържа 201 литературни източника, от които 10 са от български автори. Анализираните научни публикации след 2015 г са 30%. Източниците са подбрани насочено, което показва умението на докторанта да селектира важна научна информация при висока изследователска информираност в избраната област.

### **Оценка на приносите на дисертационния труд**

Трудът завършва с представянето на приноси с научен и научно-приложен характер. Три от приносите са с оригинален характер и три с потвърдителен. Резултатите от изследването и предложените препоръки могат да послужат при изработване на алгоритъм за скрининг, профилактика, диагностика и лечение на ниска КМП, остеопения и остеопороза при българските пациенти с тежка форма на Хемофилия А .

**Лично участие на докторанта.** Докотрантът има лично участие във формулирането на научната идея, дизайна на проучването и анализа на получените резултати. Изводите и приносите са също самостоятелно изведени.

### **Публикации свързани с дисертационния труд**

Общо представените публикации са 3, в списания реферирани и индексирани в международната база данни „Scopus“. И в трите дисертантът е водещ автор. Две от публикациите са в сп. „Хематология“ и една е в списание “ Folia Medica“ . Представени са 4 научни съобщения от участия в национални и международни научни форуми, в които дисертантът е водещ автор.

### **Автореферат**

Авторефератът съдържа 46 страници, прави кратко обобщение на дисертационния труд. Резюмирани са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем. Фигурите и таблиците са подбрани с цел представяне на необходимите данни.

### **Заклучение**

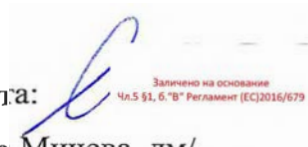
Дисертационният труд на д-р Христина Иванова отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ-Пловдив за присъждане на научна и образователна степен „ Доктор“. Темата на дисертационния труд е актуална, не разработвана в България. Дисертационният съдържа важни научни и научно-

приложни резултати, включително и такива които представят оригинален принос в науката.

Въз основа на актуалната тематика на дисертационния труд и научно-практическата стойност на представените резултати, убедено 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.

Дата: 12.02.2024

Изготвил рецензията:



Залчено на основание  
Чл.5 §1, 6.°В Регламент (ЕС)2016/679

/Проф. д-р. Илина Димитрова Мичева, дм/

