

РЕЦЕНЗИЯ

От

Доц. Д-р Боряна Емануилова Аврамова, дм,
от Катедра по педиатрия на МУ – София,

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление - 7.1. Медицина, докторска програма – „Педиатрия“
03.01.50

Автор: *Петя Петкова Маркова*

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Педиатрия „Проф. д-р Иван Андреев“, МФ, МУ-Пловдив

Тема: *Проследяване на бъбречната функция на деца, провеждащи химиотерапия*

Научен ръководител: *Проф. д-р Мария Спасова, дм от Катедра Педиатрия „Проф. д-р Иван Андреев“, МФ, МУ-Пловдив и проф. д-р Полина Митева-Шумналиева, дм, МУ - София*

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, за отчисляване с право на защита

- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантът е приложил 3 публикации в пълен текст, 3 съобщения на национални форуми, 1 на международен форум и 1 участие в проект.

Всички приложени документи са в съответствие с изискванията.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Петя Петкова Маркова е родена в Чирпан на 2.01.1981 г. Завършва медицина в МУ – Пловдив през 2006 г. Придобива специалност „Педиатрия“ през 2014 г. в МУ – Пловдив и детска нефрология и хемодиализа през 2016 г. в МУ София.

Последователно работи в ЦСМП Пловдив от 02.10.2006 г. до 29.05.2008 г., в Детски спешен кабинет в УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД Пловдив от 29.05.2008 г. до 01.08.2008 г., в Клиника по Педиатрия и Генетични Болести в УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД Пловдив от 01.08.2008 г. - в Отделение за интензивно лечение и реанимация до 2016 г. и в отделение по Гастроентерология и нефрология до момента.

Д-р Маркова е асистент към МУ –Пловдив, Катедра по Педиатрия от 2020 год.

Зачислена е като редовен докторант към Катедра по Педиатрия със заповед за зачисляване N P-2374/17.12.2021 г.

3. Актуалност на темата и целесъобразност на поставените цели и задачи

Избраната научна тема е посветена на бъбречната увреда при деца, които се лекуват с химиотерапия за онкологични заболявания. Поради значителния напредък през последните десетилетия в лечението на пациентите с онкологични заболявания и увеличаване на дълготрайната преживяемост на тези пациенти, особено в детска възраст, все по-голямо значение има качеството им на живот, което в много голяма степен се определя от предотвратяването на хроничните усложнения от терапията. Сред тях са и бъбречните усложнения, свързани с онкологичното заболяване или с лечението му.

Острото бъбречно увреждане (ОБУ) е едно от често срещаните усложнения по време на химиотерапия, което води до увеличаване на болничния престой, разходите за лечение, смъртността и до намаляване на функционалния капацитет на пациента. Възникването му по време на лечението може да стане и причина за промяна на терапевтичния план, замяна на един медикамент с друг, изключване на стратегически цитостатици от по-нататъшна терапия или промяна в сроковете на приложение на отделните терапевтични цикли.

Хронифицирането на бъбречните усложнения от химиотерапията в много голяма степен нарушават качеството на живот на преживелите онкологично заболяване в детска възраст пациенти и развитие на допълнителни усложнения и нови причини за заболяемост и смъртност от неонкологични причини.

Проучването на факторите, които влияят върху появата на остри и хронични бъбречни увреждания при онкологични педиатрични пациенти, във връзка с провежданата химиотерапия, въвеждането на нови и бързи диагностични тестове, както и редовното проследяване на засегнатите пациенти по съвременен алгоритъм, ще доведе до ранно диагностициране и предотвратяване на тежките усложнения при децата подложени на антираково лечение.

Представеният дисертационен труд е първи опит за такова проучване в България, с практическо значение и съществен принос към българската медицинска литература и практика.

При реализиране на това проучване дисертантът си поставя добре формулирани задачи, които отговарят на целта на дисертационния труд - анализ на честотата, характеристиката и типа на ОБУ при деца с онкологични заболявания от една клиника за период от 5 години; проследяване на динамиката на NGAL в урината като

ранен маркер за ОБУ при деца, провеждащи химиотерапия; проучване на ролята на класическите маркери за ОБУ- креатинин и GFR като маркери за ОБУ в детската онкология; установяване на значимостта на маркерите за проксимална тубулна увреда – фракционирана екскреция на фосфати и бъбречен праг за фосфати като ранни маркери за нефротоксичност; анализ на честотата на хроничните бъбречни заболявания (ХБЗ) при деца, провеждали преди повече от една година химиотерапия, както и ролята на NGAL като маркер за хронично бъбречно заболяване; създаване на алгоритъм за проследяване на бъбречната функция при деца, лекувани с нефротоксични медикаменти.

4. Познаване на проблема

Във всички раздели на дисертационния труд личат добро познаване на проблема, много задълбочени познания върху съвременните постижения при диагнозата и проследяването на онкологичните пациенти с бъбречна увреда, както и на методите за провеждане на такова проучване (събиране и статистическа обработка на материала, интерпретиране на резултати и формулиране на изводи).

Представеният литературен материал на повече от 50 страници с цитиране и творческо обсъждане на публикациите на над 210 български и чуждестранни автори показва много задълбочено изучаване на всички налични литературни данни и разработки по темата и критична оценка на всички резултати от провежданите до момента подобни проучвания.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследването позволява постигане на поставената цел и получаване на отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

Статистическите методи за обработка на данните са много прецизно подбрани.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Литературен обзор

Литературният обзор заедно с въведението е изложен върху 53 страници. Той е много подробен, оформен компетентно и базиран на цитирани 219 литературни из-

точници. От тях 5 са от български автори и 214 от чуждестранни. Използвана е достатъчно актуална литература - 130 от цитираните публикации са от последните десет години, което е повече от 50%. Техническото представяне е коригирано след забележката по време на вътрешната защита на дисертационния труд.

В обзора много подробно са представени съвременните концепции за остра и хронична бъбречна увреда общо и конкретно при пациенти, подложени на химиотерапия за онкологични заболявания - хематологични и солидни тумори, вкл. историческо развитие, етиология, клинични прояви, методи за диагноза, специфичен ефект на различни цитостатици и др.

Структурата на обзора корелира с поставените цел и задачи. Все още има стилистични и граматични грешки, но са значително по-рядко отколкото преди корекциите.

Целта е точно формулирана.

За осъществяването и са поставени 6 ясно формулирани **задачи**, като етапите в проучването следват тяхното изпълнение.

Дизайнът на проучването е подбран и съобразен с целите на разработката. Той включва ретроспективно проучване на хоспитализирани пациенти в Клиниката по Педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“ за периода 2016-2020 г. с анализ на медицинска документация в съответствие със стандартите и критериите за анонимност и етичност и на изискванията на болничното заведение по отношение на медицинската документация; срезово проучване, включващо 40 деца, провеждащи химиотерапия с нефротоксични медикаменти в отделението по детска онкохематология на Клиниката по Педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“; и проспективно проучване върху група от 28 деца, приключили своето лечение с нефротоксични медикаменти преди поне една година за анализ и оценка за настъпване на хронично бъбречно заболяване. И за трите групи пациенти са посочени включващи и изключващи критерии за подбора им.

Раздел „Материали и методи“

Материалът на проучването включва внушителен за единичен център брой пациенти, разделени на ретроспективно и проспективно оценени, съответно 213 и 68, което повишава значимостта на резултатите и дава възможност за прецизно провеждане на проучването.

Методите на проучването са добре подбрани и подробно описани – клинична оценка, стандартни лабораторни и образни изследвания, определяне нивата на NGAL в урина, функционални изследвания – скорост на гломерулната филтрация, определяне степен на остра бъбречна увреда, определяне на стадия на хронично бъбречно заболяване и маркери за проксимална тубулна увреда.

Добре са описани статистическите методи за анализ, използвани в проучването. Статистическата обработка на резултатите е извършена със статистически софтуер SPSS v.23.

Приложени са методи на дискриптивна статистика, като данните за качествени, неметрирани променливи са представени чрез абсолютни честоти и относителни дялове (брой, %). Количествените променливи са описани чрез основни параметри на централната тенденция (средна аритметична стойност Mean \pm стандартна грешка на средната аритметична - SEM), статистическо разсейване (стандартно отклонение - SD) и 95% доверителен интервал (95% CI).

Количествени показатели, които не следват нормалното разпределение, са описани чрез медиана и индеквартилен размах (Interquartile range - IQR). За оценка на нормалността на разпределение на анализиранияте променливи е използван тестът на Колмогоров-Смирнов. При проверка на хипотези за несъществено влияние на фактори е приложен χ^2 тест за многократни таблици и точният тест на Фишер за 2x2 таблици. При анализ на количествени показатели при независими групи, които не следват нормално разпределение, е приложен Mann-Whitney U тест. Сравнението на количествени данни между две зависими групи е извършено чрез Mann-Whitney U тест за зависими извадки при променливи, които не следват нормално разпределение. За сравнение на повече от две независими групи при променливи, които не следват нормалното разпределение е използван тест на Kruskal-Wallis. За ниво на значимост на нулевата хипотеза е прието $P < 0.05$.

Графичното представяне на резултатите е реализирано с Microsoft Excel 2016.

Проучването е одобрено от Етичната комисия към Медицински университет – Пловдив (Протокол №6/07.10.2021 г.)

Раздел „Резултати“

Получените след статистическия анализ на данните резултати са описани много подробно на 86 страници. Те са обособени в подраздели, които следват задачите

на дисертационния труд, като след всяка част е направено обобщение на получените резултати. Онагледени са с 27 таблици и 62 графики и фигури, което дава допълнителна яснота на описанието и потвърждава достоверността на материала.

След всяка група резултати (общо 6) следва **обобщение и дискусия**, които включват и аналитична оценка и съпоставяне с данните от литературата. Обобщенията са много подробни и дават ясна представа за задълбочеността на представеното проучване.

Изведени са 10 много точни **изводи**, брой, адекватен на общоприетите за такъв тип клинично проучване, които са в съответствие с получените резултати и отговарят на поставената цел и задачи. На базата на проведеното проучване е установено, че сред децата, лекувани за онкологични заболявания, честотата на Острата бъбречна увреда е доста висока – 44,1%, като водещи причини за това са индуцираните от химиотерапията медикаментозна нефротоксичност и тубулопатия. Класическите маркери за ОБУ (серумен креатинин и eGFR) са с ниска чувствителност в при децата с онкологични заболявания. При голям процент от децата се наблюдава хиперфилтрация свързана с хиперметаболитното състояние по време на химиотерапевтичен цикъл.

Много важен извод от проучването е, че NGAL не е показателен за диагностициране на ОБУ, в резултат от нефротоксични цитостатици.

Маркерите за тубулна увреда (FeФ % и Tmp/GFR) са с висока чувствителност за диагностициране на медикаментозна нефротоксичност от химиотерапевтици, като настъпилата тубулопатия е обратима в над 50% от случаите, но при около една трета от децата тя остава хронична. Необходимо е проследяване на пациентите за тубулопатия както по време на терапията, така и след приключването ѝ.

При оценка на бъбречната функция в детската онкология се препоръчва използване на формули за GFR, базирани на телесното тегло.

Изведен е и много подробен алгоритъм на поведение за при диагностицирането на бъбречна увреда, в резултат на лечение с нефротоксични цитостатици при деца с онкологични заболявания.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Като цяло дисертационният труд има значим принос в обогатяването на познанията ни за нефротоксичността на химиотерапията при онкологично болни деца. Проучени и много добре са описани разпределението на този тип усложнения по групи пациенти и по медикаменти, диагностичните методи и значимостта им за оценката на степента на увреда на бъбрека. Това е сериозен принос към българската медицинска литература и практика. Той е и първият в българската медицинска литература подробен анализ на тези усложнения при педиатрични пациенти.

Докторантът е посочил 3 групи приноси с общ, оригинален и потвърдителен характер. За българската медицинска наука и практика е много важна първата група приноси - с оригинален характер по отношение детското население в България. За първи път в България е извършено проучване за честотата на ОБУ сред деца, лекувани за онкологични заболявания и е проучена медикаментозната нефротоксичност на химиотерапевтиците, както и за първи път е осъществено дългосрочно проследяване за хронична бъбречна увреда на деца, провеждали химиотерапия. Това са приноси с много голямо значение за детските онколози, тъй като дават ясен и лесен достъп до изследванията и проследяването на децата, лекувани с химиотерапия в посока засягане на бъбречната функция. За още по-голямо улеснение може да се използва и предложения алгоритъм.

Останалите две групи приноси са с оригинален и с общ и потвърдителен характер, като оригиналният принос – създаденият алгоритъм, би могъл да бъде и в групата със значение за българската практика.

Приемам всички посочени приноси, но значимостта им е предимно в областта българската медицинска литература и практика и с приложно значение.

Посочените приноси за България могат и е препоръчително да бъдат въведени в практиката в клиниките по детска онкология, както и да бъдат използвани посочените маркери за бъбречна увреда при диагностицирането и проследяването на всеки пациент, лекуван с химиотерапия.

Препоръчвам на дисертантката да продължи изследователската си дейност в тази посока, като я обогати с нови проучвания за ефекта на различните видове онкологичните терапии (химио-, имуно- и таргетна терапия) върху бъбречната функция.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Резултатите от изследователската работа на д-р Маркова са отразени в 3 публикации в сп. Педиатрия, като две от тях са по темата на дисертационния труд от 2023 и 2024 г., което е свързано с интензивната изследователска работа по темата за нефротоксичността на химиотерапията и маркерите за диагностицирането и при онкологично болни деца. Също впечатление прави един доклад, изнесен на международен форум – 56-та годишна среща на Европейското дружество по детска нефрология във Валенсия през 2024 г., на тема „Role of urinary NGAL as a marker of nephrotoxicity in children undergoing chemotherapy“, с първи автор П. Маркова.

Също така е важно да се отбележи, че авторката е участник и в проект по същата тема - Научен проект номер НО-07/2021 – тема „Изследване на NGAL в урина като маркер за бъбречна увреда при онкоболни деца, провеждащи химиотерапия“.

Във всички публикации и съобщения по темата на докторантурата, д-р Маркова е първи автор, доказателство, че дисертационният труд е нейно лично дело.

9. Лично участие на докторантката

Дисертационният труд на д-р Петя Маркова е самостоятелна разработка с висока научна стойност и практическа значимост. Надявам се, че представените приноси ще бъдат взети под внимание от заинтересованите лица и институции, които ще оценят ползата от тях при пациентите с онкологични заболявания, лекувани в детска възраст.

Категорично мога да заявя, че при анализ на дисертационния труд се вижда, че той е дело, преди всичко на докторантката, подпомогната и насочвана от научните си ръководители, водещи специалисти в областта на детската онкология и детската нефрология и хемодиализа в България. Формулираните приноси и получени резултати от проучването са преди всичко лична заслуга на д-р Петя Маркова.

10. Автореферат

Авторефератът е представен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

11. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Считам, че представеният дисертационен труд е актуален, съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в детската онкология в България. Препоръчвам на дисертантката да продължи работата си по тази тема, като надгражда с актуални и нови открития в тази област, в полза на все по-успешното лечение и осигуряване на добро качество на живот на децата с онкологични заболявания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ


Дисертационният труд **съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката** и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Петя Маркова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Педиатрия, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор'** на д-р Петя Петкова Маркова в докторска програма по Педиатрия.

24.03.2025 г.

София

Рецензент: 

Доц. Д-р Боряна Аврамова, дм

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС)2016/679