

СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р **Емилия Стамболова Костадинова**, дм
ВРИД Ръководител Катедра по Педиатрия, Медицински Факултет на Тракийски Университет
Стара Загора
Адрес: Стара Загора 6000, Ул.“ Армейска“ №11 Медицински Факултет Катедра по Педиатрия
GSM: 0888260100 e-mail: kostadinovaemilia@abv.bg
emiliya.kostadinova@trakia-uni.bg

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“
професионално направление 7.1 „Медицина“
докторска програма 03.01.50 „Педиатрия“

Автор: д-р Петя Петкова Маркова

редовен докторант в Катедра „Педиатрия „Проф. д-р Иван Андреев“, МФ, МУ-Пловдив

Тема: „Проследяване на бъбречната функция на деца, провеждащи химиотерапия“

Научни ръководители:

Проф. д-р Мария Спасова, дм и Проф. д-р Полина Митева-Шумналиева, дм

Съгласно заповед № Р-616/11.02.2025г. на Зам.Ректора по НИД на МУ Пловдив за участие в Научно жури, утвърдено с решение на ФС на МФ на МУ Пловдив, протокол №1/22.01.2025 г.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ 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, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; 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 досертационния 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 участия в научни форуми
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

2. Биографични данни на докторантката

Д-р Петя Маркова е изграден педиатър с 18 годишен професионален педиатричен стаж и утвърден детски нефролог с 8 годишен опит в диагностиката и лечението на детски бъбречни заболявания. Притежава сертифицирани умения по абдоминална ехография, поставяне на централен венозен катетър и извършване на пункционна бъбречна биопсия. Има успешно положени изпити от завършен международен курс по детска нефрология „ IPNA - Master for Junior Classes“ с модули в три поредни години. Д-р Маркова участва в диагностично-лечебните, преподавателски и научно-изследователските активности на Катедра Педиатрия на Медицински факултет Пловдив. От 2021г. е редовен докторант към Катедра по Педиатрия, зачислена със заповед N P-2374/17.12.2021г.

3. Общо оформление на дисертационния труд

Представеният за становище дисертационен труд съдържа 167 страници, от които 48 страници са посветени на обзор на периодичната медицинска литература по проблема; 1 страница цел и задачи; 7 страници материал и методи, включващи: дизайн на проучването и методи; 71 страници на резултати от собствени клинични проучвания и обсъждане на поставените задачи; 1 страница на клинично-диагностичен алгоритъм на проследяване на бъбречната функция на деца, провеждащи химиотерапия; 2 страници на заключение, изводи и самооценка на приносите, 3 страници списък с публикациите, научните съобщения и научно-изследователски проект по темата на дисертационния труд. Книгописът включва 247 автори, като повече от половината от последните 10 години.

Дисертационният труд е онагледен с 29 таблици, 63 фигури и 1 приложение.

4. Актуалност на тематиката

През последните десетилетия в резултат на развитието на химиотерапевтичните концепции и протоколи, управлението на стратификационния риск и поддържащото лечение има значителни постижения в постигането на ремисия и безрецидивна преживяемост при деца с онко-хематологични заболявания. Нарасналият брой деца, преживели злокачествено заболяване изисква търсене на маркери за ранните и дългосрочни странични ефекти на лечението върху бъбречната функция с цел запазване на качество им на живот. Нефротоксичността, свързана с химиотерапията при тези болни може да доведе до остро бъбречно увреждане (ОБУ) с многофакторна генеза и до хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Изследване на бъбречната функция при деца с онко-хематологични заболявания в хода на провежданата химиотерапия е съвременен, значим и актуален педиатричен проблем.

5. Познание на проблема

Литературният обзор е целенасочен и добре балансиран и дава пълна и точна информация, която обслужва и въвежда в избрания научен проблем. Представена е съвременната концепция за ОБУ в детска възраст. Направен е обстоен преглед върху причини, рискови фактори, класификация, клинично протичане, диференциране на основните видове ОБУ в детска възраст и принципите на лечение.

Показани са актуални проучвания върху нови маркери за ранно остро бъбречно увреждане като: инфламаторни биомаркери: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) и проинфламаторни цитокини- (интерлевкини IL- 6 , IL-18); биомаркери за клетъчно увреждане: Kidney injury molecule-1(KIM1), Liver fatty acid binding protein (L-FABP), Sodium/hydrogen exchanger-3 (NHE-3) и маркери на клетъчния цикъл: Urinary tissue inhibitor of metalloproteinases-2(TIMP-2), insulin like growth factor – binding protein 7 (IGFBP-7).

Подредено и синтетично е направен преглед на ОБУ в педиатричната онко-хематология в етиологичен и патофизиологичен аспекти. Описана е конвенционалната химиотерапия и свързаната с нея нефротоксичност, като основни рискови фактори са туморната инфилтрация, развитие на тумор лизис синдром, лечение с нефротоксични медикаменти и коморбидност. Направен е преглед на медикаментите, прилагани в детската онкология с присъща нефротоксичност, както и насоките за намаляване на нефротоксичността на Cisplatin,

Carboplatin, Ifosfamide, Methotrexate. Направена е подробна оценка на нефротоксичността, свързана с химиотерапията при деца, като са посочени причините за ниската чувствителност и неприложимост на обичайните маркери като нарастващ серумен креатинин и олигурия. Псевдонормалните стойности на серумния креатинин се свързват с възможната редукция на мускулна маса в резултат на кахексия от една страна, хемодилуцията, свързана с хиперхидратацията съпътстваща химиотерапевтичните режими от втора и неолигуричното тубуларно нефротоксично увреждане от трета страна. Задълбочено са представени основните механизми и типове на медикаментозна нефротоксичност на гломерулно и тубуларно ниво.

Литературният обзор е систематизиран в съответствие с темата, което показва, че дисертантката е отлично запозната с постиженията на световната наука по изследвания проблем и задълбочено и творчески може да анализира литературния материал.

В края на литературния обзор е направен синтетичен анализ на известните и още нерешени проблеми свързани с химиотерапевтичната нефротоксичност в педиатричната онкология, дал основание за мотивирано представената научна хипотеза като цел на дисертационния труд.

6. Целта и задачите на дисертационния труд са представени логично въз основа на изложените в научния обзор проблеми и са насочени към проследяване бъбречната функция при деца, провеждащи химиотерапия. **Задачите** са формулирани точно и са достатъчни за изпълнението на поставената цел.

7. Методика на изследването

В раздела **Материал и методи** дисертантката аргументирано подбира клиничните групи и показатели на клинично, лабораторно и инструментално проследяване по дефинирани критерии, върху общо 281 деца с широка гама онко-хематологични заболявания. Ретроспективната част на проучването включва 213 деца, хоспитализирани за периода 2016-2020 година в Отделението по детска онкохематология към Клиниката по Педиатрия на УМБАЛ „Св. Георги“. Срезовото проучване е върху 40 деца, провеждащи химиотерапия с нефротоксични медикаменти в Отделението по детска онкохематология на Клиниката по Педиатрия 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 ХБЗ.

Клиничният подбор на болните деца осигурява значителен клиничен материал за осъществяване на целите и задачите на дисертационния труд. Използваните методи са клинични, образни (инструментални) методи и лабораторни, вкл. функционални изследвания за определяне на ОБУ, според класификацията на KDIGO 2022 и ХБЗ по класификацията на KDIGO, $Fe\ \Phi\%$ (фракционирана екскреция на фосфати) и бъбречен праг за фосфати (Tmp/GFR). Избраните статистически методи за обработка на резултатите от проучването отговарят на съвременните изисквания за валидизиране на клинично-лабораторни методи и обработка на научната информация.

8. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Д-р Маркова, като педиатър, детски нефролог и коректен изследовател, прави комплексно проучване на честотата, характеристиката и типа на ОБУ при пациенти с онкохематологични страдания за период от 5 години. Тя изследва ролята на класическите маркери на ОБУ - креатинин и GFR, ранни маркери на проксимална тубулна нефротоксичност- $Fe\ \Phi\%$ и Tmp/GFR и NGAL в урина като възможен ранен маркер за ОБУ при деца на химиотерапия. Д-р Маркова прави анализ на честотата на ХБЗ сред децата, провеждали преди повече от една година химиотерапия, както и ролята на NGAL като маркер за хронично бъбречно заболяване. Използваният значителен клиничен материал прави проучването ценно както в научен план, така и в практически. Поставените задачи са иновативни, като предложеният алгоритъм за проследяване на бъбречната функция при деца, лекувани с нефротоксична химиотерапия очертава актуален подход в тяхното лечение.

Собствени резултати. Проследяването на бъбречната функция при болните със солидни тумори или малигнена хемопатия е задълбочено и доказва, че д-р Маркова много добре познава и прилага съвременните диагностично-терапевтични алгоритми в детската нефрология и детската онко-хематология.

В ретроспективната част на проучването е направено разпределение според степента на ОБУ, установено при 94 от децата (44,1%), в 72,3% е от I ст. и са посочена честотата на причините за ОБУ. Сред установените етиологични причини медикаментозната нефротоксичност, свързана с приложението на химиотерапевтици е водеща причина, установена в 58,51% от всички епизоди на ОБУ, следвана от инфекции, вкл. сепсис (22,24%), бъбречна инфилтрация при дебюта (14,89%) и тумор лизис синдром (2,12%). Не е установена статистически значима връзка между вида на тумора и пола и наличието на ОБУ. Установена е тенденция за по – висока честота на ОБУ при децата от училищна възраст (49%) и при дебюта на заболяването. ОБУ III ст. е наблюдавано при деца със солидни тумори (9,30% от деца със солидни тумори/2,5% от деца с малигнени хемопатии).

За първи път при български деца с онко-хематологични заболявания на химиотерапия е направено проучване за търсене на подходящ, ранен, с висока чувствителност биомаркер за субклинично протичане на бъбречна увреда и ранно диагностициране на ОБУ чрез проследяване на uNGAL. Резултатите от срезовото проучване при 40 деца на химиотерапия с висока и умерена нефротоксичност показват, че uNGAL не е показателен като ранен маркер за диагностициране на ОБУ, резултат от химиотерапевтична нефротоксичност. Липсата на динамика на uNGAL най-вероятно е резултат на провежданата хиперхидратация при всички деца при пореден химиотерапевтичен курс. В тази връзка изследване на съотношението uNGAL/креатинин в еднократна порция урина, взета на 12 час след пореден цикъл химиотерапия установява статистически значимо нарастване на показателя само в група „4-10“ цикъл, т.е. нивата на uNGAL се повишават в резултат на натрупване на ефекта на нефротоксичност. Резултатите от проучвания на други автори за ролята на uNGAL при подобен клиничен спектър също са противоречиви, като насочват към кумулативна тубулна нефротоксична увреда.

Съществуващото предизвикателство асимптомно ОБУ при деца на химиотерапия налага търсене и доказване на нефронна дисфункция на различни нива, което е от изключително диагностично значение. С практическо приложение е използването от дисертантката на адаптираната формула на Schwartz спрямо телесната повърхност, както и формулата на Brandt за изследване скоростта на гломерулната филтрация (GFR). Установеният висок процент на хиперфилтрация т.е. $eGFR > 160 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ сред онкоболните деца на химиотерапия най-вероятно се свързва хиперметаболитното състояние, в което се намират децата с онкологични заболявания, особено по време на химиотерапия.

Установяването на ранна проксимална тубулна увреда като проява на нефротоксичност е направено чрез използване на достъпни формули за изследване на фракционираната екскреция за фосфати (FeФ%) и бъбречен праг за фосфати (Tmp/GFR). Установява се статистически значима разлика в нивата на FeФ% в урина преди и след проведен химиотерапевтичен цикъл при всички поредни цикли, т.е. с напредване на броя химиотерапевтични цикли нараства и риска за поява на тубулна увреда. Изследването на бъбречния праг за фосфати (Tmp/GFR) като по-точен маркер, тъй като е съпоставен с GFR също установява статистически значима разлика за бъбречния праг за фосфати на нулев час и на 12 час за всички проведени химиотерапевтични цикли. С нарастване поредността на химиотерапевтичния цикъл нараства процента на пациенти с нисък бъбречен праг за фосфати, което потвърждава прок-

сималната тубулна увреда. Клиничната значимост на тубулната увреда се изразява с установяване на хипофосфатемия, статистически значима при трети и при „4-10“ цикли, като рисков фактор за скелетна деминерализация с остеомаляция, кости болки, спонтанни фрактури, проксимална мускулна слабост и хипофосфатемичен рахит. Хипомагнезиемията се наблюдава за втори, трети и „4-10“ цикли. Други потвърждаващи проксималната увреда уринни маркери са протеините с ниско молекулярно тегло бета - 2 микроглобулин (B2- M) и ретинол - свързващ протеин и бикарбонатурия при серумно ниво на бикарбонати < 20 mmol/l. Изследването на уринния осмолалитет и рН позволява достъпно определяне функцията на дисталния тубул.

Проведеното проучване установява 37,9% честота на ХБЗ при деца, провеждали химиотерапия с нефротоксични химиотерапевтици преди повече от една година.

Авторката се е справила отлично с представяне на резултатите по изпълнение на всички поставени задачи, като професионално и компетентно са посочени резултатите от дългогодишното проследяване на бъбречната функция при децата с онко-хематологични заболявания.

Висока оценка заслужава задълбоченото и аналитично **обсъждане на клиничните резултати**. Резултатите от собствените клинични проучвания са представени точно и аналитично, като статистичната обработка позволява установяване на статистическа достоверност, като основа за направените сравнителни и корелационни изводи. Авторката съпоставя резултатите си с данните от международната и национална база данни, като направените обсъждания по отделните глави показват значимостта на дисертационния труд.

Направените **изводи** съответстват на получените резултати и са точно формулирани. Те са пряко свързани с поставената цел и задачи и са израз на уменията на дисертантката да обобщава и синтезира резултатите от научното изследване. Те имат теоретично и клинично-приложен характер, свързан с възможностите за използването в клиничната практика.

9. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантката е приложила 3 публикации в пълен текст в български рецензирания научни списания, свързани с дисертационния труд, като 1 от тях фигурира в информационна база данни Scopus. Представени са 3 участия в национални научни форуми, едно в международен научен форум по детска нефрология - The 56th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Valencia, 2024, с публикувано резюме в Pediatric nephrology, 2024. Във всички публикации в пълен текст и участия в научни форуми д-р Маркова е първи автор, което потвърждава личното участие на докторантката в проведените дисертационни изследвания, личния ѝ принос в получените резултати и във формулираните приноси.

Нямам критични бележки към проведените изследвания и представените материали. Препоръчвам публикуване на резултатите в международни научни списания.

10. Автореферат

Представеният автореферат по отношение на съдържание и качества е направен според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р България и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

11. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Направеното моноцентрично ретроспективно и проспективно проучване на бъбречната функция при деца провеждащи химиотерапия дава данни за честотата и характеристиката на ОБУ в хода на нефротоксичното химиотерапевтично лечение и честотата на ХБЗ като дългосрочна увреда при тези деца.

Дисертационният труд на д-р Петя Петрова Маркова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в педиатричната наука и

детската онкологична нефрология в частност и отговарят на всички на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ – Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

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

Въз основа на изтъкнатите по-горе качества на представения дисертационния труд на д-р **Петя Петрова Маркова**, убедено давам своята **положителна оценка** на проведеното проучване, включващо дисертационен труд, автореферат, публикувани резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ на д-р Петя Петрова Маркова в докторска програма по „Педиатрия“.**

17.03.2025г

Стара Загора

Изготвил становището:

Доц. д-р Емилия Костадинова, дм

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