

До
Председателя на Научно жури

СТАНОВИЩЕ

от доц. Мая Николова Йорданова, дм, Катедра по педиатрия, Медицински Университет -
София, Началник Онкологично отделение в Клиника по детска клинична хематология и
онкология, УМБАЛ „Царица Йоанна“

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.

на

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

на

д-р Петя Петкова Маркова, редовен докторант

в Катедра Педиатрия „Проф. д-р Иван Андреев“, Медицински факултет Медицински
Университет Пловдив

с

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

Научни ръководители:

проф. д-р Мария Спасова, дм, Ръководител Катедра Педиатрия „Проф. д-р Иван Андреев“,
Медицински Университет Пловдив

и

проф. д-р Полина Митева- Шумналиева, дм, Факултет Обществено Здраве, Медицински
Университет София

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали на докторанта д-р Маркова, на хартиен и 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, 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 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
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

Докторантът е приложил 3 пълнотекстови научни публикации, свързани с темата на дисертацията, една от които реферирана в Scopus (сп. Педиатрия бр. 3 / 2019), 3 съобщения от национални и едно от международен форум (56th ESPN Congress, Valencia, Spain; September 2024). Докторантът е участник в научен проект, свързан с темата на проучването (НО-07/2021, тема „Изследване на NGAL в урина като маркер за бъбречна увреда при онкоболни деца, провеждащи химиотерапия“).

2. Представяне на докторанта по биографични данни

Докторантът д-р Петя Маркова е дългогодишен педиатър, с почти 18 годишен стаж в полето на диагностиката и лечението на детски болести, а от 8 години се занимава с детска нефрология. Завършила е медицина с отличен успех в Медицинския Университет в Пловдив през 2006 г., положила е успешно изпит за придобиване на специалност „Педиатрия“ през 2014 г., а през 2016 г. и изпит за втора специалност - „Детска нефрология и хемодиализа“.

Кандидатката е приложила сертификати за професионална компетентност за 3 специализирани умения в лечебно-диагностични дейности: поставяне на централни венозни източници (2012 г.), абдоминална ехография (2013 г.) и извършване на пункционна бъбречна биопсия.

Допълнително, към защитената си втора специалност, докторантът е положил успешно изпити и за завършване на международен курс по детска нефрология „IPNA - Master for Junior Classes“, след завършване на 3-годишни модули на обучение.

Д-р Петя Маркова е непосредствен участник във всички диагностични, лечебни, преподавателски и научно-изследователските дейности на Катедрата по Педиатрия в Медицинския Университет в Пловдив. През 2021 г. д-р Петя Маркова е зачислена като редовен докторант към Катедрата по Педиатрия със заповед N P-2374/17.12.2021.

3. Общо оформление на дисертационния труд

Дисертационният труд обхваща 167 страници: 4 страници - заглавна, съдържание и използвани съкращения, 48 страници обзор на известната медицинска литература по проблема, следвани от формулирани цел и задачи. На 6 страници обстойно са описани материалите и методи по проучването: дизайн, ретроспективна, срезова и проспективна група пациенти със съответните критерии, клиничните, образни, лабораторни и функционални параметри за проследяване, статистическите методи за оценка. Резултатите от собствените клинични проучвания са разположени на 71 страници и са изложени по реда на задачите, комбинирани с дискусия и изводи, свързани с всяка от задачите. Изведен е клинично-диагностичен алгоритъм на проследяване на бъбречната функция на деца, провеждащи химиотерапия. На 2 страници са обобщени изводите и приносите на изследването. Отразен е списъкът с публикациите, научните съобщения и научно-изследователският проект по темата на дисертационния труд. Цитираните и обсъждани литературни източници са от 247 авторски колектива, повечето от последните години, описани на 28 страници. Дисертационният труд съдържа 29 таблици, 63 фигури и 1 приложение.

4. Актуалност на тематиката в научно и научно-приложно отношение. Стенен и нива на актуалност на проблема и конкретните задачи, разработени в дисертацията.

Значителните успехи в лечението на детските онкологични и хематологични заболявания са свързани с комбинираното приложение на химиотерапевтични, таргетни и имунологични средства с различна палитра на странични ефекти, в това число бъбречни усложнения. Бъбречната функция е свързана с екскрецията както на медикаменти, така и на разпадни продукти на тумора и допълнителни лекарствени средства, прилагани за възстановяване. Голяма част от химиотерапевтичните агенти, както и на лекарствените средства с подкрепящо основната терапия и противоифекционно действие, са с нефротоксичен ефект. Разбирането, изследването и проследяването на ефекта от приложението на основните терапевтични комбинации и протичането на възстановителния период, по отношение на бъбречната функция, е с актуално значение за цялостния терапевтичен процес. Проследяването на причините и факторите за остро бъбречно увреждане и хронично бъбречно заболяване (ОБУ, ХБЗ) при пациенти, възникнали по време на лечение на малигнено заболяване, продължават да са предмет на обсъждане и изследване от педиатрични колективи в целия свят. Потенциалните последствия от нарушената бъбречна функция ще бъдат дългосрочен проблем на морбидност сред все по-значимата популация преживели, излекувани от злокачествено заболяване, педиатрични пациенти. Навременното диагностициране на уврежданията и извеждането на прагматичен алгоритъм за проследяване и адаптиране на лечението, според бъбречната функция са с непосредствен научно-практичен ефект.

5. Познаване на проблема

Изложението на д-р Маркова отразява задълбоченото и обстойно познаване на разглеждания проблем. Построяването на задачите, структурирането на изследванията, излагането на резултатите и тяхното тълкуване отразяват умения за изследователска работа, възможности за провеждане на научно изследване и критично интерпретиране на получените резултати. Обзорът на актуалните изследвания по проблема обхваща значителния обем налична литература по темата, представяйки пълна история на изследванията по темата и съвременните концепции за острата бъбречна увреда при деца. Изложени са широката палитра причини, рискове, механизми на увреждане, класификации на бъбречно увреждане, клинични изяви, диференциално-диагностични възможности. В този контекст са обсъдени 3 групи проучвани биохимични маркери за ранна диагностика на бъбречно увреждане, повишаващи се при нефротоксичност и исхемия: инфламаторни и проинфламаторни цитокини - *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)*, интерлевкини *IL-6* и *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)*. Подчертано е значението на *NGAL*, който е коментиран по-обстойно. Описани са патофизиологичните механизми и методите за оценка на острата увреда на бъбреците (ОБУ) при онко-хематологични педиатрични пациенти, наред с изчерпателно разглеждане на нефротоксичния потенциал на отделните химиотерапевтични агенти и най-използваните (конвенционални) комбинирани схеми на лечение. Описани са основните механизми на медикаментозна нефротоксичност. Отделно е разгледан феноменът на туморен разпад (т.нар. *Tumor lysis syndrome*) и произтичащият от него самостоятелен риск за бъбречна увреда. Коментирани са в сравнение класическите маркери за проследяване на бъбречната функция и увреда и тяхната приложимост в динамичното проследяване, по време на химиотерапия.

6. Цел и задачи

На базата на литературния преглед е изведена избраната тема и цел на изследване на дисертационния труд. Темата за проследяване на бъбречната функция при деца, провеждащи

химиотерапия е мотивирана от оставащи нерешени проблеми, свързани с нефротоксичността на прилаганото противотуморно лечение в педиатрията. Шестте задачи, свързани с реализацията, са логични, добре формулирани и насочени към изпълнение на избраното изследване.

7. Методика на изследването

Д-р Маркова е осъществила изследвания върху общо 281 деца, като ретроспективно са проучени 213 деца, срезово проучване на 40 деца, непосредствено провеждащи химиотерапия с нефротоксичен потенциал и проспективно изследване на група от 28 пациенти с приключено лечение преди поне година, с цел проследяване и оценка за евентуално хронично бъбречно заболяване. Проучването е одобрено от Етичната комисия към Медицински университет Пловдив (Протокол №6/07.10.2021 г). Пациентската група е значима и позволява надеждна оценка на резултатите.

Приложена е пълна палитра методи на проследяване - клиничните, образни, лабораторни и функционални параметри, като те позволяват реализацията на целите на проучването. Прецизно са описани класификациите за оценка на ОБУ и ХБЗ.

Използвани са дескриптивни и инферентни статистическите методи за оценка на резултатите, отговарящи на съвременните изисквания за обработка и анализ на научни данни - сравнителни и корелационни.

9. Резултати и дискусия

Получените данни са достоверни и са представените адекватно, включително в графично оформяне. Дискусията, следваща резултатите по изпълнение на всяка от задачите, допринасят за прегледност и яснота в направените изводи.

Собствените резултати сочат сравними със световната статистика проценти на бъбречна увреда при приложение на антинеопластична терапия. Потвърдена е нефротоксичността от химиотерапевтици като водеща причина при всички епизоди на ОБУ. Останалите фактори (инфекции, сепсис, туморен разпад и бъбречна инфилтрация) участват с по-нисък дял, но следва да се има предвид, че освен инфекциите, другите фактори са рядко срещан феномен. Възрастовата честота отразява до голяма степен честотата на засягане от злокачествени заболявания (по-висока в училищната възраст). По-високостепенна ОБУ е отчетена в кохортата пациенти със солидни тумори, което вероятно е свързано с по-високорисков стадий и необходимост от по-интензивна терапия. Вниманието заслужават нови за България изследвания за валидиране на по-чувствителен биомаркер (uNGAL) за субклинично бъбречно засягане, като възможност за ранно диагностициране на ОБУ. Сполучливо и критично са коментирани причините за липса на задоволителен показателен резултат и изследванията на възможностите за прецизиране.

От практическа полза са изводите за препоръчително проследяване на бъбречната функция с изчисляване на eGFR по формулата на Schwartz, коригиран спрямо телесната повърхност, както и заключенията, че тубулопатията е основният патогенетичен механизъм за ОБУ от медикаментозна нефротоксичност и маркерите за нея могат да се използват за ранното диагностициране на медикаментозна нефротоксичност в детската онкология.

Коментарът на докторантката отразява познаване на механизмите на бъбречно засягане при антинеопластична терапия. При представяне и коментиране на резултатите се вижда професионално отношение и компетентност, включително на базата на дълъг професионален опит и клинична критичност. Собствените резултати са разглеждани и сравнявани в контекста на известните данни от български и международни проучвания. Изводите съответстват на резултатите и доказват умения за синтетично и критично обобщение на данни.

Получените резултати са с теоретичен и клинично-приложен характер. Събраният опит, изследвания и произтичащите изводи са с непосредствено приложение в клиничната практика. Аспектите на коментар и изводите на докторантката отразяват познаване на механизмите на бъбречно засягане при антинеопластична терапия.

8. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

При представяне и коментиране на резултатите от изследването се вижда професионалното отношение и компетентност на докторантката, доброто познаване на материята, възможностите за критичен анализ и синтез и включително наличието на достатъчен професионален опит и клинична зрялост.

Собствените резултати са разглеждани и сравнявани в контекста на известните данни от български и международни проучвания. Изводите съответстват на резултатите и доказват умения за синтетично и критично обобщение на данни.

В резултат на проучването са изведени десет изводи и са посочени пет приноси, от които 2 с оригинален характер за България, два с потвърдителен характер и един - с оригинален - представляващ алгоритъм за проследяване на бъбречна функция при деца на химиотерапия, с възможности за диференцирано изчисляване на дози на отделни цитостатични нефротоксични медикаменти.

Получените резултати са с теоретичен и клинично-приложен характер. Събраният опит, изследвания и произтичащите изводи са с непосредствено приложение в клиничната практика. Темата ще продължава да бъде актуална и вероятно ще бъде предмет на продължаващи проучвания, в търсене на оптимален диагностичен алгоритъм.

9. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът е приложил 3 пълнотекстови научни публикации, свързани с темата на дисертацията, една от които реферирана в Scopus (сп. Педиатрия бр. 3 / 2019), 3 съобщения от национални и 1 от международен - (56th ESPN Congress, Valencia, Spain; September 2024). Докторантът е участник в научен проект, свързан с темата на проучването (НО-07/2021, тема „Изследване на NGAL в урина като маркер за бъбречна увреда при онкоболни деца, провеждащи химиотерапия“). Участието на докторантката като първи автор отразява личния и принос в проведените проучвания, обобщения и дискусия на резултатите.

Работата подлежи на известни финални редакционни корекции. Нямам бележки по същество.

10. Автореферат

Авторефератът обхваща отделните глави на дисертационния труд и отразява научната работа на докторанта. Изготвен е според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоставеният за становище дисертационен труд на д-р Петя Петкова Маркова представлява изследване на бъбречната функция при деца провеждащи химиотерапия, базирано на ретроспективно, срезово и проспективно проучване чрез широка палитра методи. Работата съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които дават оригинален принос в педиатричната наука и детската нефрология. Те отговарят на всички 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 доказва показва задълбочените теоретични знания и професионална педиатрична подготовка на докторантката д-р Петя Петкова Маркова, както и нейните качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Във връзка с гореизложените качества на научната работа, убедено давам своята **положителна оценка** на проведеното проучване, 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“.

17.03.2025 г.

Изготвил становището:

доц. Мая Николова Йорданова, дм

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