

СТАНОВИЩЕ

от проф. Иван Стефанов Иванов, д.м.,
Катедра по педиатрия "Проф. Иван Андреев". МФ, МУ-Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
в професионално направление 7.1. Медицина
по докторска програма по педиатрия 03.01.50

Автор: д-р Петя Петкова Маркова

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Катедра по педиатрия "Проф. Иван Андреев". МФ, МУ-Пловдив

Тема: Проследяване на бъбречната функция на деца, провеждащи химиотерапия

Научни ръководители: проф. д-р Мария Спасова, д.м. и проф. д-р Полина Митева-Шумналиева, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Д-р Петя Маркова завършва с пълно отличие и награда "Ключ към знанието" средното си образование по специалност "Биотехнологии" и с отличен успех 5,94 обучението си по медицина. Има вече 19-годишен стаж като лекар, който започва в ЦСМП през 2006г, а от 2008 работи в Клиника по педиатрия на УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив - в началото в Интензивно отделение, а от 2016г - в специализирана структура по детска гастроентерология и нефрология. Придобива специалност по педиатрия през 2014 г., а детска нефрология - през 2016 г. От 2020 г. е и асистент в Катедра по педиатрия "Проф. Иван Андреев", МФ, МУ-Пловдив.

Познавам д-р Маркова от първите ѝ дни в клиниката. Отличава се с интелект, задълбоченост, устойчивост и целеустременост, които качества я правят надежден колега и успешен лекар, въвеждащ иновации. След специализацията си по детска нефрология, проведена основно при проф. Полина Митева в СБАЛДБ "Проф. Иван Митев", София, д-р Маркова успя да модернизира детската нефрология в клиниката. Настоящата дисертация е стъпка в тази посока.

Представен е пълен набор от документи съгласно Правилника за академичното развитие на МУ-Пловдив.

Дисертацията е в обем от 167 страници, от които 48 са литературен обзор. Библиографията съдържа 247 литературни източника, от които 5 са от български автори на кирилица. Дисертацията е онагледена с 63 фигури и 29 таблици. Написана е на правилен български език.

2. Актуалност на тематиката

Предмет на дисертацията е нефротоксичността на съвременната химиотерапия в детската онкология. Темата е много актуална по следните причини:

- Остра бъбречна увреда (ОБУ) се установява често по време и след химиотерапия.
- Хроничната бъбречна увреда е често трайно усложнение след някои медикаменти, напр. в 20-50% след цисплатина или ифосфамид. Тя има нарастващо значение с оглед увеличаващата се преживяемост в детската онкология.

- Диагностиката на ОБУ чрез серумно ниво на креатинин и чрез олигурия е късна (след 48. час), само при тежка лезия (над 50% нефункциониращи нефрони) и с ниска чувствителност при тубулна увреда.
- Съществуват нови уринни биомаркери за ОБУ, чието приложение в детската онкология изглежда обещаващо, но все още не е добре проучено.

3. Познаване на проблема

Д-р Маркова демонстрира много добро познаване на разработваната проблематика. В литературния обзор тя разглежда съвремените концепции за ОБУ в детска възраст, научните изследвания за нефропатия в онкологията, данните за нефротоксичност на химиотерапията. Специално внимание и с голяма задълбоченост са представени новите биомаркери NGAL, KIM1, H18, L-FABP, както и ОБУ в контекста на детската онкология.

4. Методика на изследването

Целта на настоящия дисертационен труд е проследяване на бъбречната функция при деца, провеждащи химиотерапия. Извършени са три вида проучвания при деца със солидни тумори и малигнии хемопатии на възраст от 0 до 18 години, лекувани в Клиника по педиатрия на УМБАЛ "Св. Георги", Пловдив: ретроспективно проучване на 213 пациента, срезово проучване на 40 деца с общо 116 химиотерапевтични цикъла и проспективно проучване на 28 деца, приключили своето лечение с нефротоксични медикаменти преди поне една година. Приложени са съвременни лабораторни методи, функционални показатели и статистически методи, които позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

В ретроспективното проучване д-р Маркова установява важни факти по отношение ОБУ в детската онкология: Открива висока честота на ОБУ - 44.1%. Тя се дължи предимно на медикаментозна нефротоксичност от химиотерапевтици, като те обуславят най-често лека степен на ОБУ. Инфекциите и тумор-лизис синдром са по-редки причинители на ОБУ, но тя е по-тежка.

В срезовото проучване дисертантката доказва, че NGAL, който е приет за ранен биомаркер за субклинична ОБУ при редица хипоксични състояния, няма такава диагностична стойност по отношение ОБУ вследствие нефротоксични химиотерапевтици. В тази етиологична група на ОБУ NGAL се повишава едва след няколко проведени курса поради кумулирана нефротоксичност. Не се потвърждава и ролята на изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) като маркер за ранно диагностициране на медикаментозна нефротоксичност, докато такава се установява по отношение на показателите за тубулна увреда- фракционирана екскреция на фосфати (FeФ %) и бъбречен праг за фосфати (Tmp/GFR).

Проспективното проучване установява хронично бъбречно заболяване при 11 от 28 деца, като най-честото патологично отклонение е микроалбинурията (при 10 деца), което доказва водещата роля на тубулопатията в бъбречната увреда. Висока е честотата и на ехографските абнормности, установявани при 11 от децата в тази група.

На базата на собственото проучване д-р Маркова предлага алгоритъм за проследяване на бъбречната функция по време и след химиотерапия, който включва и корекция на химиотерапевтичната доза спрямо изчислената гломерулна филтрация.

С настоящата дисертация д-р Маркова обръща внимание на бъбречното здраве като една от важните детерминанти на качеството на живот на децата, претърпели химиотерапия. Задълбочените изследвания в дисертацията посочват водещата роля на тубулното увреждане

и фокусират вниманието на лекуващите лекари върху неговото профилактиране и проследяване. На тази основа определям резултатите от настоящата дисертация като важни за ежедневната практиката и като важен етап в посока на по-добро бъбречно здраве след химиотерапия в детска възраст.

Приемам без забележки изброените от д-р Маркова приноси на настоящата дисертация. Критичната оценка на т. нар. нови уринни маркери и извеждането на фосфатна екскреция като по-информативен показател за ОБУ са важни приноси с наднационално значение.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Резултатите от настоящия труд и свързания с него литературен обзор са публикувани в три статии в списание, реферирано в Scopus, и са докладвани на три български и един международен научен форум.

Лично съм убеден, че настоящият труд е изцяло дело на дисертантката. Чрез него тя демонстрира задълбочено познание както на детската нефрология и педиатрия, така и на методите на научно изследване. Прави впечатление постоянният стремеж към патогенетично обяснение на резултатите и към собствена проверка на литературните данни.

Нямам критични бележки към настоящата работа. Бих предложил при бъдеща дейност по дългосрочно проследяване на пациенти след химиотерапия да се добавят показатели за общо соматично и психическо здраве и качество на живот, като се потърси относителния дял на бъбречното здраве в общата оценка.

7. Автореферат

Той е в размер на 75 страници и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му и Правилника за академично развитие на МУ - Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Петя Петкова 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 образцователната и научна степен 'доктор'** на д-р Петя Петкова Маркова в докторска програма по педиатрия.

19.3.2025 г.

Изготвил становището:

проф. Иван Иванов, дм

Проф. д-р Иван Ст. Иванов
педиатър, детски невролог
УИН 1700001626

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