

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Милена Иванова Белчева, дм

Катедра педиатрия, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

Област на висшето образование: 7. „здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1 Медицина

Докторска програма: Педиатрия

Форма на докторантурата: Редовна форма на обучение

Автор: Д-р Кристина Ивайлова Петрова, Катедра по педиатрия, Медицински факултет, МУ-Варна

Тема: *Оценка на оксидативния стрес и ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор*

Научни ръководители: Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, дм

Доц. д-р Мария Стоянова Димова-Милева, дм

Общо представяне на процедурата

Със заповед №РД-109-139/05.04.2024 г. на проф. д-р Димитър Райков, дмн, Ректор на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна, на базата на решение на Факултетен съвет на Факултета по Медицина (Протокол №19/01.04.2024 г.) съм избрана за вътрешен член на научно жури, оценяващо дисертационния труд на д-р Кристина Ивайлова Петрова на тема: *Оценка на оксидативния стрес и ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор*. На основание Протокол №1/15.04.2024 г. от първото заседание на научното жури съм определена да изготвя рецензия.

Предоставеният от докторантката комплект материали по процедурата за присъждане на ОНС „Доктор“ е пълен, наличен е в електронен вариант и на хартиен носител и е в съответствие с Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна, както и Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Кристина Ивайлова Петрова завършва висше образование по медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна през 2013 год. От месец Ноември 2013 год. започва работа в Клиника по детска клинична хематология и онкология на УМБАЛ „Света Марина“ Варна като ординатор. От мес. Октомври 2019 год. до настоящия момент заема длъжността асистент към Катедра Педиатрия на МУ Варна. През 2020 год. е зачислена

като редовен докторант в докторска програма Педиатрия. Има придобити специалности по детска клинична хематология и онкология и по педиатрия.

Участва в национални и международни научни форуми. Научните ѝ интереси са в областта на наследствените анемии и злокачествените онкохематологични заболявания. Член е на Българския лекарски съюз, Националното сдружение по детска хематология и онкология, Българската педиатрична асоциация и SIOP Europe (European Society for Pediatric Oncology).

Актуалност и значимост на темата

Съвременната комплексна грижа за пациентите с бета-таласемия майор резултира в промяна в клиничната еволюция, спектъра на усложненията и прогнозата на това заболяване. С увеличаване на продължителността на живота на засегнатите индивиди клиничният фокус постепенно се измества от сърдечната недостатъчност, основна причина за леталитет в миналото, към съдовата патология, обуславяща значим сърдечно-съдов риск. При бета-таласемия майор е налице комбинация от множество рискови фактори за съдова увреда. Към оксидативния стрес, предизвикан от хроничната анемия и желязното свръхнатоварване се добавят ефектите на атерогенна дислипидемия и хормонални дефицити, присъщи на заболяването. Всички те се наслагват върху естествения процес на стареене и са потенцирани от неблагоприятни поведенчески стереотипи.

Д-р Петрова подлага на анализ биомаркерите на оксидативния стрес и показателите на ранна съдова увреда при млади пациенти с бета-таласемия майор, които са надеждни предиктори на сърдечно-съдовия риск и основа за ранна интервенция с цел осигуряване на дълготрайна преживяемост в добро здраве и подобряване на качеството на живот при индивидите от тази високо-рискова група.

Намирам избраната тема на дисертационния труд за важна, актуална и изключително полезна за клиничната практика.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е изложен в 102 стандартни страници (без книгописа). Онагледен е с 36 таблици и 21 фигури. Фигурите са с добро качество и достатъчно информативно демонстрират установените статистически значимости. Структуриран е както следва: литературен обзор - 32 стр; цел и задачи – 1 стр.; материал и методи – 7 стр.; собствени проучвания и обсъждане на получените резултати – 49 стр.; изводи – 2 стр.; приноси – 1 стр.; списък на публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд – 1 стр.; библиографска справка – 21 стр. Спазено е приемливо съотношение между отделните раздели на научния труд. Цитирани са 358 адекватно подбрани литературни източници.

Литературен обзор

Литературният обзор е изчерпателен и показва отлично познаване на научната проблематика. Детайлно е представена патофизиологията на оксидативния стрес,

токсичните ефекти на активните кислородни форми, в частност липидната пероксидация, както и методите за оценката му. Изтъкната е ролята на оксидативния стрес за развитието на ендотелна дисфункция, и обусловения от нея континуум от променена съдова еластичност, артериална ригидност и атеросклероза. Подробно и задълбочено е представен проблемът за оксидативния стрес при пациентите с бета-таласемия майор, при които освен общото въздействие на свободни радикали се наслагва и оксидативният ефект от натрупаното в организма свободно желязо. Д-р Петрова представя множество данни, получени от дългогодишни научни изследвания на колективи от целия свят, които доказват наличие на особен липиден профил, ранна проява на артериална ригидност, ранно развитие на атеросклероза и обусловеният от тях висок сърдечно-съдов риск при пациентите с бета-таласемия майор. Подробно са обсъдени начинът на изпълнение, мястото и значението на съвременните инструменти за оценка на артериалната ригидност при тази високорискова таргетна група.

Литературният разбор завършва с обосновано заключение за необходимост от задълбочаване на изследванията оценяващи предиктивната роля на абнормния липиден профил и оксидативния стрес за развитието на ранна атеросклероза при пациентите с бета-таласемия майор и необходимост от валидиране на pulse wave velocity β (PWV β) като локален параметър на каротидната артериална ригидност.

Д-р Петрова си поставя за *Цел*: Да се идентифицира наличие на ранна съдова увреда чрез изследване на артериална ригидност на периферни съдове и да се проучат нейните корелации с маркери на оксидативен стрес, показатели на липиден профил и липидни индекси при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор. Поставени са 10 конкретни *Задачи*, които са логични и ясно формулирани.

Материал и методи

Извършеното научно изследване е тип случай-контрола. Подборът на участниците е базиран на точно формулирани критерии за включване и изключващи критерии. Обхванати са пациенти, лекувани и проследявани в Експертния център по коагулопатии и редки анемии към УМБАЛ „Света Марина“, Варна. Изследвани са общо 78 деца и млади възрастни, от които 38 пациенти (възрастов диапазон 5 – 44 год., средна възраст 25 г.) и 40 здрави контроли, съответстващи по възраст и пол. Анализираният контингент участници е достатъчен по брой и позволява статистически анализ.

Изследванията са осъществени проспективно и включват:

- Антропометрични показатели: тегло, ръст, BMI, BSA
- Измерване на сърдечна честота, систолично, диастолно, средно артериално и пулсово налягане
- Лабораторни изследвания: кръвна картина с диференциално броене, липиден профил, серумен феритин, серумно желязо, С-реактивен протеин, малондиалдехид
- Липиден профил и липидни индекси и съотношения: общ холестерол, LDL- и HDL-холестерол, триглицериди, рисков индекс на Castelli I (CRI-I), рисков индекс на Castelli II (CRI-II), плазмен атерогенен индекс (AIP), атерогенен коефициент (AtC), non-HDL-холестерол

- Инструментални изследвания: ехографско изследване чрез echo-tracking на двете общи каротидни артерии с изчисление на показатели за артериална ригидност: β -stiffness index, arterial compliance (AC), pulse wave velocity β (PWV β), augmentation index (AIx) и pressure-strain elastic modulus (Ep)
- Оценка на вредни навици, симптоми на сърдечно-съдово заболяване и антихипертензивна терапия чрез въпросник

Методите на изследване са описани в детайли и последователно и дават ясна представа за подхода към проблема. Те позволяват получаване на реални резултати и разрешаване на поставените задачи. Много силна страна на работата е самостоятелното ехографско изследване чрез echo-tracking на каротидните артерии от страна на д-р Петрова, за което тя е подготвена от насочени и сертифицирани обучения.

Методите за статистическа обработка на данните са представени подробно. Използван е софтуерен пакет SPSS Windows, версия 25.

Резултати и обсъждане

Резултатите от проучването са ясно представени и обособени в три подраздела. Онагледени са добре с таблици и графики. В първия подраздел са анализирани демографската и антропометрична характеристика на участниците, вида на хелатиращата терапия при пациентите с бета-таласемия и делът на подложените на спленектомия сред тях. Подборът на участниците в двете изследвани групи – пациенти и контроли - е добре балансиран, без значими разлики във възраст, пол, ръст, тегло, BSA и BMI. Преобладаващата част от пациентите (74%) провеждат хелатираща терапия с Deferazirox; 34% са спленектомирани. Делът на пушачите в двете групи е съпоставим.

Във втория подраздел са представени резултатите от сравнителния анализ на изследваните параметри при пациентите с бета-таласемия майор и контролната група. Те са изложени в последователност, съответстваща на поставените задачи.

По задача 1 докторантката установява значимо по-високи диастолично, средно артериално налягане и по-висока сърдечна честота при пациентите.

По задача 2 очаквано се доказват сигнификантно по-ниски стойности на хемоглобин, еритроцити и хематокрит, както и значимо по-високи серумно желязо, ТЖСК и феритин при участниците с бета-таласемия майор в сравнение с контролната група.

По задача 3 д-р Петрова доказва при пациентите в сравнение със здравите им връстници обособен липиден профил със значимо по-ниски общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол и високи триглицериди, като при това средните стойности на показателите остават в референтни граници. Средните стойности на липидните индекси са по-високи при пациентите в сравнение със здравите контроли, като разликата е сигнификантна при Castelli Risk Index I и Atherogenic Index of Plasma.

По задача 4 докторантката установява относително по-висока, но съпоставима с тази при здрави индивиди серумна концентрация на малондиалдехид при болните с бета-таласемия майор.

По задача 5 анализът на локалната артериална ригидност чрез echo-tracking методика демонстрира сигнификантно по-висок артериален комплайнс на дясната обща каротидна артерия в групата на пациентите.

В третия подраздел са представени резултатите от корелационния анализ на изследваните параметри в групата на пациентите с бета-таласемия майор.

По задача 6 докторантката доказва силна положителна корелация на серумния феритин с общия и LDL-холестерол, серумните триглицериди и липидните индекси CRI-I, CRI-II, AtC и non-HDL-холестерол.

По задача 7 анализът показва силна положителна връзка между стойностите на хемоглобина и общия и LDL-холестерол, както и умерена отрицателна корелация с липидния индекс AIP при пациентите с бета-таласемия майор.

По задача 8 д-р Петрова установява умерена до силна положителна корелация на възрастта и стойностите на PWV β и β -stiffness на каротидните артерии, както и сигнификантно по-високи стойности на показателите на съдова ригидност при болните над 26-годишна възраст в сравнение с по-младите пациенти. Доказана е и положителна връзка на показателите на артериална ригидност при женския пол. Установена е умерена положителна корелация на β -stiffness и PWV β и серумните триглицериди, както и умерена до силна положителна връзка между всички параметри на артериална ригидност на двете каротидни артерии и всички изследвани липидни индекси/съотношения без AIP.

По задача 9 корелационният анализ не откроява значима зависимост между параметрите на артериална ригидност и серумните нива на феритин и малондиалдехид.

По задача 10 докторантката установява значима позитивна корелация между предшестваща спленектомия и нивата на общ, LDL-холестерол и non-HDL, и умерена положителна корелационна връзка с CRI-II. Очертава се и умерена положителна корелационна връзка между проведена спленектомия и показателите на артериална ригидност.

Обсъждането е вплетено в собствените изследвания с коментар относно всеки от получените резултати. В него д-р Петрова показва добро познаване на литературните източници и надгражда информацията относно рисковите фактори и патогенезата на съдовата увреда при пациентите с бета-таласемия майор. Направени са съпоставки с резултатите от многобройни изследвания, касаещи всички анализирани показатели. Направена е собствена интерпретация на установените разлики и сходства между проучванията. Изведени са препоръки за клиничното проследяване на пациентите.

Изводите на дисертационния труд са 10 и резюмират резултатите от десетте поставени задачи. Следва да се обърне внимание на изказа – „достоверни разлики“, „достоверни корелации“ следва да бъде заменено със „статистически значими“ и „сигнификантни“ разлики и пр.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Представените приноси са с оригинален, с научно-практически и с потвърдителен характер. По същество дисертационният труд представлява първото в България

проучване на ригидността на каротидните артерии при пациенти с бета-таласемия майор посредством echo-tracking методика и корелиране на ранната съдова увреда с липидните профили и индекси, желязния свръхтовар и оксидативния стрес. Получените резултати имат научно-приложна значимост, като предлагат клинични инструменти за проследяване на пациентите от ранната им възраст с цел навременна терапевтична интервенция.

Книгопис

Библиографията включва 358 литературни източника, от които 12 на кирилица и 346 на латиница. Повечето от тях са съвременни, 20% са публикувани през последните 5 години и отразяват актуалните постижения в областта на научната тематика.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Д-р Петрова представя 3 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, от които две в реферирано издание. Тя е първи автор на две от публикациите. Допълнително представя и две участия в национални научни конференции по тематиката на дисертационния труд.

Автореферат

Авторефератът е изложен в 71 страници и структурно следва съдържанието на дисертацията. Той отразява в цялост отделните раздели с изключение на литературния обзор и включва всички таблици и фигури с резултати. Авторефератът представя в пълнота целите и задачите, методологията, резултатите от собствените изследвания и обсъждането им, изводите и приносите на научното изследване.

Критични забележки

Считам, че работата би спечелила, ако се следва класическата структура на дисертационен труд с обособяване на дискусията на получените резултати в отделен раздел.

При проучване от този тип е уместно използване на регресионен анализ за точно определяне на връзките между отделните анализирани параметри.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа оригинални и научно-приложни резултати и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“.

Рецензията на дисертационния труд на д-р Петрова отразява няколкогодишна задълбочена работа – старателно подготвена, прецизно проведена и коректно анализирана. Той е оригинална разработка на докторантката и демонстрира нейните задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Педиатрия, както нейните качества и капацитет за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Давам своята положителна оценка за дисертационния труд на тема „Оценка на оксидативния стрес и ранната съдова увреда при деца и млади възрастни с бета-таласемия майор“ и предлагам на уважаемото научно жури да гласува „за“ присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на д-р Кристина Ивайлова Петрова.

18.06.2024 г.

Рецензент:

Доц. Милена Белчева, дм

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679