

До
Председателя на научно жури,
определено със Заповед № Р 109-133/05.04.2024 г
на Ректора на Медицински университет – Варна

Приложено представям:

РЕЦЕНЗИЯ

от проф д-р Мирослава Николова Бошева, дм., Катедра педиатрия, МУ - Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен '**доктор**'
професионално направление *педиатрия 03.01.50.....*
докторска програма *педиатрия 03.01.50 ..*

Автор: Маргарита Иванова Николова..

Форма на докторантурата: редовен докторант към Катедра педиатрия, МУ-Варна

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

Тема: *ГЕНОТИП - ФЕНОТИП КОРЕЛАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С КИСТОЗНА ФИБРОЗА..*

Научени ръководители: проф. д-р Миглена Георгиева, д.м. и проф. д-р Гергана Петрова, д.м

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с чл.69 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и науча степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Варна; Правилник на МУ-Варна от 22.11.2022 г. и включва следните документи:

- заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита;
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- списък с публикациите, свързани с темата на дисертационния труд с подпис на докторанта;
- копия на публикациите, свързани с темата на дисертационния труд;
- декларация за достоверност на представените документи;
- автореферат на български език, оформен според изискванията на МУ-Варна и на английски език (на електронен носител – флашпамет);

Докторантът е приложил копия на 5. публикации.

Документите са логично подредени и представени в ясен и естетичен вид, което улеснява анализа им.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Николова получава висшето си образование в МУ Варна през 2017 год. и веднага след завършване започва да специализира детска пулмология и фтизиатрия към 2-ра детска клиника на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. От 2019 год. зачислена като редовен докторант към Катедра по педиатрия – МУ Варна, а от февруари 2023 год. е избана за асистент към същата катедра. Владее отлично английски и испански езици.

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

Намирам избраната тема на дисертационния труд за актуална, отнесена към днешно време, когато необходимостта от своевременна диагноза на децата с муковосцидоза и най-вече уточняването на генетичния им дефект за избор на лечение с цел подобряване на преживяемостта и качеството им на живот. Целта е формулирана по-обширно, но за сметка на това петте задачите за постигането и са логични и конкретни.

4. Познаване на проблема

Дисертационният труд е представен на 137 страници и съдържа 16 таблици, 32 фигури и 2 приложения. Прочитайки дисертационния труд се остава с впечатление за задълбочено познаване на проблема. Литературният обзор е списан интелигентно, като е следвана логиката на проучването. Той обхваща 40 страници и е направен на базата на 285 литературни източника, от които 16 на кирилица. Оформен е в 13 глави, включващи исторически данни, епидемиология, класове мутации в CFTR, патогенеза на органното увреждане при муковисцидоза, фенотипните прояви, генотип - фенотип корелациите при пациентите с МВ, влиянието на генните модифициатори върху клиничните прояви. Коментирани са и диагностичният алгоритъм при МВ, алармиращите фенотипни прояви при муковисцидоза, прогресът в лечението на МВ, както и бъдещето за пациентите с муковисцидоза. На базата на анализа на литературните източници са изведени предпоставки за избора на тема на дисертационния труд.

5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд. В проучването участват 45 пациента на възраст от 5 месеца до 37 години с доказана МВ, които са включени в ЕРПМ и се проследяват в ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“. Те са подбрани по точни включващи и липса на изключващи критерии. По своя характер проучването е ретроспективно и е обхванат 5 годишен период – от януари 2019 година до декември 2023 година. Може би характеристиката на контингента – полово, възрастово и етническо разпределение е трябвало да бъдат описани в материала на дисертацията.

Анализирани са данните от антропометричните показатели на всеки 3 или 6 мес., в зависимост от възрастта на пациента, микробиологични изследвания на дихателните пътища, потен тест за оценка на ефекта от лечението, ФИД, образни изследвания /рентгенография на гръден кош, КТ, абдоминална ехография/. Цялата информация е обработена със съвременни статистически методи. Намирам материала и методите на изследване за достатъчен за получаване на реални резултати и разрешаване на поставените задачи.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Работата има две много силни страни:

1. Генотип - фенотип корелация по отношение на белодробното засягане /наличие на бронхиектазии, ФИД, хронична колонизация с псевдомонас, наличие на назална полипоза/, прояви от страна на ГИТ /ВМІ, панкреатит, чернодробно засягане, мекониум илеус/ стойности на потен тест, диабет, инфертилитет, което дава опорни точки на лекуващите лакари за очертаване на перспективите на болното дете.

2. Оформяне на алгоритъм за ранна диагностика на МВ, който ще има място в клиничната практика, назабисимо от предстоящото въвеждане на неонатален скрининг. По този начин ще се намали средната възраст на поставяне на диагнозата от 2.14 ± 5.32 години /резултат за Североисточна България/ на кърмаческа.

На базата на много добра статистическа обработка на резултатите, дисертантката прави изводи, които приемам, а именно:

- 1.1 При пациенти с генотип, включващ мутации от клас I или клас II, има по-тежки фенотипни прояви от страна на дихателната система, отколкото при пациенти с генотип, включващ мутации от III – VI или VUS. Мутацията G542X от клас I има по-леки фенотипни прояви по отношение на пулмонален фенотип, спрямо останалите изследвани мутации от същия клас и спрямо F508del.
- 1.2 При пациенти с генотип, включващ мутации от клас I или клас II, има по-тежки фенотипни прояви от ГИТ, отколкото при пациенти с генотип, включващ мутации от III – VI или VUS. Пациентите с генотип F508del/F508del са със средно недохранване. Мутацията G542X от клас I има по-тежки фенотипни прояви по отношение ВМІ и CFLD, спрямо останалите изследвани мутации от същия клас и спрямо F508del.
- 1.3 При пациенти с генотип, включващ мутации от клас I или клас II, стойностите на потния тест са по-високи, отколкото при пациенти с генотип, включващ мутации от III – VI клас или VUS. Мутацията G542X от клас I се характеризира с по-ниски стойности на потния тест, спрямо останалите изследвани мутации от същия клас и спрямо F508del. CFRD е докладван само при пациенти с генотип F508del/F508del.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Приемам предоставените приноси на дисертационния труд, като считам че те имат практично приложение. Авторката много добре, макар и косвено ни убеждава в необходимостта от центрове за наблюдение на болните от МВ, свързани в мрежата на ЕРПМ. Тя умело ни доказва, че е нужна бърза диагноза на тези пациенти и ни дава аргументирани

доводи за определяне на лечението и прогнозата им на базата на генетичния им дефект. Затова и предложението алгоритъм за ранна диагноза е ценен.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Д-р Николова предоставя 5 публикации, свързани с дисертационния труд, от които 3 в реферирани издания. Във всички публикации, д-р Николова е първи автор.

9. Лично участие на докторанта(ката)

Прочитайки дисертационния труд се остава с впечатление, че обработката на данните от 45-те пациента на ВЕЦ при УМБАЛ „Св. Марина“, Варна и данните на ЕРПМ е лично дело на дисертанта. След щателна обработка, д-р Николова е извела резултати, изводи и приноси, като от последните считам за най-важен създаването на приложим в практиката алгоритъм на база алармиращи симптоми за МВ, с цел ранно насочване към референтен център за последващи диагноза, лечение и проследяване.

10. Автореферат

Представеният автореферат като съдържание, качество и оформление напълно отговаря на изискванията за подобна публикация. В него ясно са посочени целта, задачите, методите и резултатите от проведеното проучване. Ясно са очертани изводите и приносите. Авторефератът има много добър естетичен вид.

11. Критични забележки и препоръки

Както в дисертационния труд, така и в автореферата не е упомената Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление:7.1. Медицина и Научна специалност: 03.01.50 Педиатрия

12. Лични впечатления

За съжаление не познавам докторанта, но познавам много добре интелектуалните и професионални умения на ръководителите му, които не биха напътствали млад лекар, ако той няма необходимите за докторант научни умения.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Считам за умесно предложението алгоритъм за ранно разпознаване на болестта да стане достояние не само в педиатричната литература, но и в печатни издания, предназначени за общопрактикуващи лекари в България.

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 - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Маргарита Иванова Николова **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 Маргарита Иванова Николова в докторска програма по педиатрия

10.05. 2024. г.

Рецензент:

Проф. д-р Мирослава Бошева, дм

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