

## Становище

От доц. д-р Мария Стоянова Димова- Милева, д.м.

Доцент към катедра Пропедевтика на Вътрешните болести,  
Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Със заповед № Р-109-187/15.03.2023 на Ректора на Медицински Университет – Варна и с решение от 24.03.2023г. и протокол № 1 на Научното жури на МУ – Варна, съм назначена да изготвя становище, относно защита на дисертационен труд на тема:

### **ВЪЗМОЖНОСТИ НА НЯКОИ ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ТЕХНИКИ И МИКРОРНКИ ЗА УСТАНОВЯВАНЕ НА СУБКЛИНИЧНА МИОКАРДНА УВРЕДА ПРИ ДЕЦА И МЛАДИ ВЪЗРАСТНИ С БЕТА ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“,

на д-р Калина Бинкова Ганева

Научна организация: Катедра Педиатрия, Факултет по Медицина, Медицински  
Университет – Варна

Професионално направление – 7.1. Медицина

Специалност: „Педиатрия“

Кратки биографични данни: Д-р Калина Ганева е родена на 05.12.1986 година в град Сливен. През 2006 година завършва МГ „Д-р П. Берон“ в гр. Варна, а през 2012 година МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна. От 2013 година до 2017 год. специализира Детска кардиология в УМБАЛ „Св. Марина“, а за периода 2018-2020 година – Педиатрия. Има признати две специалности – по Детска Кардиология и по Педиатрия. От 2018 година е редовен асистент към катедра „Педиатрия“, а от 2019 година е докторант редовна форма към катедрата.

**Актуалност на темата:** Пациентите с бета-таласемия принадлежат към група заболяване, които се определят като рядко, т.е. под 5 на 10000 население. За медицинските специалисти, работещи с пациенти с редки болести е предизвикателство срещата и вземане на клинично решение за всеки един отделен случай, предвид оскъдната научна информация, липсата, обикновено, на мащабни рандомизирани клинични проучвания в съответната област, които да дадат ясни и категорични насоки за диагностични и терапевтични действия и не напоследно място, невъзможността да се натрупа личен клиничен опит с дадено рядкострещано заболяване. Бета-таласемията е заболяване, при което се е постигнал неимоверен успех в продължителността на живота на пациентите през последните шейсет години – от средна преживяемост до втората декада в средата на миналия век, до очаквана

продължителност на живота, близка до общата популация за родените след 2000 година. И въпреки този голям напредък, при повечето пациенти, основната причина за заболяемост и смъртност си остават сърдечно-съдовите усложнения. Повечето научни публикации, изучаващи различни аспекти на проява и усложнение на пациентите с бета-таласемия са серийни наблюдения, или обхващат неголеми кохорти пациенти. За това всяко научно начинание в търсене на ранни биомаркери и образни показатели за сърдечно-съдово увреждане при пациенти с бета-таласемия е важно за обогатяване на познанията и необходима крачка към напредъка в предотвратяване на усложненията и уврежданията при тези пациенти.

### **Структура на дисертационния труд:**

Дисертационния труд се състои от 133 стандартни страници. Библиографията обхваща 147 източника, от които шест са на български автори, останалите са англоезични. Дисертационния труд е онагледен с 14 таблици, 39 фигури и 2 приложения, които представят проблематиката достатъчно прегледно, подредено и информативно.

Считам, че структурата на научния труд отговаря на общоприетите изисквания.

**Цели и задачи:** Ясно е дефинирана основната цел на дисертационния труд: Да се установи има ли ранни нарушения в сърдечната функция при млади пациенти с бета-таласемия и могат ли те да се идентифицират посредством някои съвременни неинвазивни ехокардиографски показатели и специфични за сърдечна увреда микроРНКи.

Във връзка с основната цел са дефинирани и седем задачи във връзка оценката на физическото развитие на деца и млади възрастни с бета-таласемия, ехокардиографска оценка на лявокамерната сърдечна функция при пациенти с бета-таласемия в сравнение със здрави контроли, изследване на маркер за желязен свръхтовар – феритин, изследване на експресията на специфични микроРНКи – микроРНК-1, микроРНК-21, микроРНК-29, микроРНК-30 и микроРНК-150, като маркери за СН, ремоделиране и фиброза при пациентите с бета-таласемия и здрави контроли, да се направи съпоставка между резултатите от изследваните микроРНКи и ехокардиографските показатели на пациентите и корелация между ехокардиографската оценка на сърдечната функция и миокардното желязно натрупване посредством ЯМР T2\* техниката, което би позволило разработването на протокол за ехокардиографско изследване и проследяване на сърдечно-съдовия статус при пациентите с БТМ.

### **Литературен обзор.**

Литературният обзор е разгърнат на 29 страници, систематично и последователно, представяйки първоначално честотата на заболяването в България и света, етапите, през които преминава лечението на пациентите през годините и проблемите, които са поетапно преодолявани. Изключително задълбочено и всеобхватно е разгледана научната до този момент литература, разглеждаща сърдечно-съдовите усложнения на децата и младите възрастни с бета-таласемия. Обсъдени са ехокардиографските показатели за систолна и



диастолна функция, които рано се променят в хода на заболяването, както и приложението на по-новите деформационни техники при тази кохорта пациенти. Прави впечатление и включването на български автори в обзорното разглеждане на проблематиката.

### **Материали и методи:**

Дисертационното изследване обхваща общо 78 изследвани лица, от които 27 деца и млади пациенти с доказана БТМ, на средна възраст от 15,14 год., които провеждат лечение в Експертния център по коагулопатии и редки анемии към УМБАЛ „Св. Марина”, както и 51 здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. Предвид характера на заболяването, като рядка болест, изследваната популация пациенти, са малко на брой. Подробно и ясно са описани методите на физикален преглед, използваните лабораторни методики и образни изследвания. Специално внимание е отделено на ехокардиографското изследване, както и на изследването на некодиращи малки рибонуклеинови киселини (микроРНКи) – двете основни изследвания, залегнали в научната разработка.

Статистическите методики, които са използвани, дават висока достоверност на получените резултати и са специализирани за биостатистиката.

### **Резултати и обсъждане:**

Резултатите са представени последователно на заложените цел и задачи, изчерпателно са обсъдени и онагледени всеки един от получените резултати.

1. Анализ на демографските, антропометричните и хемодинамичните показатели на пациентите с бета-таласемия майор и сравняване с контролната група, откъдето става ясно, че е спазен принципа случай-контрола, както и че пациентите с бета-таласемия са с по-ниска телесна повърхност, но по отношение на хемодинамичните показатели не се открива сигнификантна разлика.
2. Анализът на ехокардиографските показатели на пациентите и сравнението им с тези на контролите е обстоен и задълбочен. Става видно, че дори и при деца и млади възрастни, които са добре трансфузирани и хелатирани, настъпват изменения в сърдечната структура, най-ранните, от които са увеличение на левокамерната мускулна маса и обема на лявото предсърдие. Този резултат е в съзвучие от предходни научни разработки и потвърждава, че посочените данни сигнификантно се различават от тези на контролите. По отношение на фракцията на изтласкване и глобалния лонгитудинален стрейн очаквано не се установяват разлики с контролната група. Специално внимание е отделено на диастолната функция, тъй като се счита, че при развитието на таласемичната кардиомиопатия, тя предхожда систолните нарушения. Д-р Ганева установява разлика в систолната тъканна скорост, която повишена е при пациентите, макар и в рамките на референтните стойности, в сравнение със здравите контроли. Друг показател, показващ тенденция към бъдещо нарушение на диастолната функция е съотношението на  $E/e'$ , което сигнификантно е повишено при пациентите. Д-р Ганева прави обстоен анализ и сравнение на своите резултати с резултати на други автори, които получават противоположни на нейните данни. Логично и правдоподобно звучи обяснението за това разминаване – времето,



когато са провеждани проучванията, прилаганите режими трансфузия и хелатиране, които се различават от съвременно провежданите терапии, при които съучастието на пациентите е много по-голямо от това преди две или три десетилетия.

3. Изследването на специфични микроРНК, асоциирани с остра сърдечна увреда, сърдечна фиброза и сърдечно ремоделиране е иновативно изследване в дисертационния труд. Изследвани са пет вида микроРНК като само за два се установява сигнификантна разлика с контролите - RQ has-miR-30a-5p и RQ has-miR-150-5p. Интерпретирането на резултатите е сложно и предизвикателно, предвид оскъдните данни до момента в научната литература и липса на точни референтни показатели. Д-р Ганева интерпретира своите резултати за получени стойности на микроРНК в съпоставка с наличните до момента такива както за пациенти с бета-таласемия, така и при групи пациенти със сърдечно-съдово засягане с друга етиология. При корелационен анализ с някои ехокардиографски показатели се установява умерена обратна зависимост единствено между RQ has-miR-150-5p и индексирания обем на лявото предсърдие.

#### **Изводи:**

Изводите са общо девет и съответстват на заложените цели на научното изследване. Ясно дефинирани и прецизно формулирани са. Напълно се потвърждава заложената първоначално хипотеза, че при пациенти с бета-таласемия настъпващите изменения в сърдечната функция, вследствие на заболяването и отлагането на желязо в миокарда може да се наблюдава от ранна възраст и да бъдат идентифицирани посредством съвременни ехокардиографски методи включващи тъканния доплер и новите деформационни техники.

Критично са разгледани и слабите места и недостатъците на дисертационния труд, най-основният от които е малкият брой на изследваните пациенти.

**Приносите** на научния труд, които имат научно-практическа стойност са общо пет, като три от тях са с оригинален и два с потвърдителен характер. С оригинален характер са използването на деформационните ехокардиографски техники при деца с бета-таласемия и изследването на микро-РНК. Това дава пълното основание на скица на научния труд да препоръча рутинното въвеждане на деформационните ехокардиографски показатели в ежегодния ехокардиографски протокол на проследяване на деца с бета-таласемия майор, както и провеждането на допълнителни научни изследвания за ролята на специфичните за сърдечна увреда микро-РНК при тази особена със сърдечното си засягане пациентска кохорта.

Във връзка с дисертационния труд има две публикации, едното в реферирано списание и две участия в национални конференции.

**В заключение** мога да кажа, че дисертационния труд, представен от д-р Калина Бинкова Ганева на тема „Възможности на някои ехокардиографски техники и микроРНК за установяване на субклинична миокардна увреда при деца и млади възрастни с бета таласемия майор“ напълно отговаря на изискванията на закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за приложението му

в МУ-Варна, за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, поради което  
убедено давам положителна оценка.

Варна

доц. д-р Мария Димова, д.м.



17.04.2023г.