

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
СЪГЛАСНО ЗАПОВЕД №Р-109-303/16.07.21
НА РЕКТОРА НА МУ - ВАРНА

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ПРОФ. Д-Р ЮЛИАН ИВАНОВ РАЙНОВ, Д.М.

Клиника „Хематология”, Военномедицинска академия - София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор”.

Област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”.

Професионално направление: 7.1. „Медицина”.

Докторска програма: за придобиване на образователната и научна степен „Хематология и преливане на кръв” - шифър 03.09.39.

Автор: асистент д-р Мерлин Ерол Ефраим

Форма на докторантурата: докторант на самостоятелна подготовка

Научна организация: II^{ра} катедра по вътрешни болести

Тема: “Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с миелодиспластичен синдром”

Научен ръководител: доц. д-р Илиана Мичева, д.м. - МУ „Проф. д-р П. Стоянов” - Варна.

Председател на научното жури: проф. д-р Валерия Калева, д.м., - МУ „Проф. д-р П. Стоянов” - Варна.

УВАЖАЕМА Г-ЖО ПРЕДСЕДАТЕЛ,

1. Общо представяне на процедурата и докторанта.

Представеният комплект документи за защита е в съответствие с изискванията на правилника за придобиване на ОНС „доктор” на МУ - Варна, придружени с декларация за достоверност. Асистент д-р Мерлин Ефраим е зачислена като докторант в самостоятелна форма на обучение във II^{ра} катедра по вътрешни болести, факултет „Медицина”, МУ - Варна със заповед на ректора № Р-109-128/01.04.2019 г. Налице е протокол от изпит по докторантски минимум (25.09.2020). Вътрешната защита пред катедрен съвет е проведена на 22.06.2021 г, когато е направено и предложение за научно жури.

Подадено е заявление до ректора за разкриване на процедура за защита (26.07.21). Научното жури е назначено със заповед на ректора (№Р-109-303/16.07.21), като на неговото първо заседание (протокол №1/21.07.21) съм избран да изготвя рецензия и е насрочено второ заседание на научното жури и официална защита – 10 септември 2021 г. Процедурата се движи по новия правилник на МУ - Варна като научният ръководител на

докторантката не участва в научното жури. Отчитайки целия изминат административен път, съгласно Наредбата за държавните изисквания за приемане и обучение на докторанти, обн. ДВ, бр.90/3.11.2000 г, изм. и доп. ДВ, бр.78/7.09.2004 г., както и в съответствие със Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за неговото прилагане и правилника за прием и обучение на докторанти в МУ - Варна, всички административни изисквания и правила са спазени.

В подадените документи докторантката е приложила и 3 публикации свързани с темата на дисертацията.

2. Кратки биографични данни за докторанта.

Д-р Мерлин Ефраим е завършила средното си образование в природо-математическата гимназия „Нанчо Попович“ в гр. Шумен през 2002 г. и медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ във Варна. За кратко работи като лекар-ординатор в центъра за спешна медицинска помощ в гр. Провадия. От 2010 г започва специализация по клинична хематология в клиниката по клинична хематология в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД - Варна, където през 2015 г. придобива специалност клинична хематология. През същата година е избрана за асистент. От април 2019 г е докторант на самостоятелна подготовка и разработва дисертация на тема: „Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с миелодиспластичен синдром“. След успешно преминали процедури по отчисляване и апробация е насочена за официална защита на 10 септември 2021 г. Асистент д-р Мерлин Ефраим владее английски, турски и руски език. Член е на българското медицинско сдружение по хематология, БЛС и някои международни сродни хематологични асоциации.

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

Избраната от д-р Мерлин Ефраим тема е актуална. Тя отразява точно същността на проблема, което се експонира и върху съдържанието на научния труд. Дисертационният труд е посветен на много често срещани в клиничната практика заболявания, обединени и известни като миелодиспластичен синдром. Тази хетерогенна група от тясно свързани клонални хемопоеични нарушения се характеризира с една или повече цитопении в периферната кръв. Техният клиничен ход включва поредица от цитогенетични събития, като придобиването на допълнителни генетични аномалии води в част от пациентите до трансформация в остра миелоидна левкемия (ОМЛ.) Клоналната мутация може да е резултат от генетично предразположение или от увреждане на хемопоеични стволови клетки, причинено от експозиция. Честотата на МДС се увеличава, което се свързва със застаряване на населението, както и на подобрената диагностика. МДС поставя редица предизвикателства по отношение както на диагностиката, рисковата стратификация, клиничния ход, така и на лечението. Определянето на риска се осъществява чрез утвърдени скали на прогностични скоринг системи. Комплексната оценка на различни прогностични и предиктивни фактори позволява изграждането на прецизна диагноза и адекватно лечение. Актуалността на тематиката е неоспорима и д-р Мерлин Ефраим е избрала да проучи и анализира клинико-биологичните характеристики на заболяването извън доказаните в утвърдените класификации и скали за рисковата стратификация и оцени тяхното приложение в клиничната практика при пациенти с МДС. Това дава основание да се заключи, че успешно могат да бъдат обсъдени и

решени проблеми с научно и научно-приложно значение. В този смисъл дисертационния труд е полезен за различни групи специалисти от припокриващите се специалности и важен източник на съвременни познания.

4. Познаване на проблема.

Заглавието на дисертацията е свързано с темата, целта е ясна, конкретна и изпълнима. Литературният обзор е научно ориентиран към темата и прави връзка между теорията и практиката. Той е задълбочен и обстоен, сполучливо осигурява нужната информация и сравняване на получените резултати от дисертантката с тези на цитираните авторски колективи. Асистент д-р Мерлин Ефраим познава и работи по проблема, изработеният от нея дисертационен труд притежава аналитичен, правилен и точен подход, което показва, че по време на научната си дейност е натрупала изчерпателни познания и умения в хода на разработване на дисертацията. Спазено е важното условие и е представяна „декларация за оригиналност“ по чл. 27 ал. 2 от правилника за приложение на ЗРАСРБ, която удостоверява, че писмената теза е собствена разработка на кандидатката.

5. Методика на изследването.

Избраната методика на изследване позволява постигането на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, поставени и решавани в дисертационния труд. Дисертацията има смесена методология и използва различни научни области - клинична хематология, медицинска генетика, патология и др. Подробно са описани всички използвани методи на изследването. Смятам, че избраните методи са достатъчно чувствителни и специфични, кореспондират с поставените задачи и представят резултати, сравними с други подобни проучвания. Обемът на този раздел не е регламентиран, но обичайно е 10-15% от общия обем на дисертацията. Статистическият анализ позволява прецизна обработка на събраните материали, тяхното възприемане и възпроизвеждане в бъдеще.

6. Структура и оценка на дисертационния труд.

Структурата на дисертацията е в съответствие изискванията на чл. 27, ал. 2 на ППЗРАСРБ, Тя включва всички задължителни глави на дисертационен труд като аналитичния преглед показва правилно разпределение по обем. Номерирането на главите и разделите е спазено. Дисертацията е богато илюстрирана с 28 таблици и 82 фигури, зад което прозира професионализъм и естетика. Представеният за рецензия труд е изложен на 211 страници, което леко надхвърля препоръчания стандартен обем (130-180 страници) за образователната и научна степен „доктор“. Налице е логическа връзка между отделните части на дисертацията.

Въведението посочва важността на проблема, който ще бъде изследван и анализиран. В него прозират мотивите за избора на темата, обосновката за същността на нерешените проблеми, която рефлектира върху съдържанието на научната работа. Предметът на изследването показва точно аспекта на проблема, какво е известно досега в научната литература и какво ще бъде изследвано, анализирано и дискутирано. Въведението накратко ни осветлява върху основните проблеми по темата. Изводите от него са логични и убедителни и извеждат важните и нерешени проблеми по темата на дисертацията.

Литературният обзор заема 58 страници (27,49%) и се вмести в препоръчителния обем (25-30%). Той е подробен и сочи важността на избраната тема, притежава ясен и аналитичен подход и показва изчерпателните познания, натрупани в хода на дисертацията. Той е научно ориентиран към темата и прави връзка между теорията и практиката. Литературният обзор дискутира съвременните концепции върху които се гради диагнозата, прогнозата и лечението на хетерогенната група МДС. Проблемът е обхванат детайлно с представяне на съвременни литературни данни, касаещи изследвания на различни екипи в условията на специфичното заболяване. Направен е исторически преглед и епидемиологични данни, подробно са разгледани патогенезата, характерните диспластични промени и подробно рисковите фактори при МДС. Посочени са известните класификации на заболяването (FAB, WHO) и скалите за стратификация на риска (IPSS, IPSS-R, WPSS, MDAPSS), тяхното клинично приложение и значение. Подробно са разгледани скалата за клинична „уязвимост“ Clinical frailty scale (CFS) на болния и скали за определяне на коморбидния индекс. Дискутират се и свързани със заболяването клинично-лабораторни, цитогенетични и молекулярни прогностични фактори. Смятам, че обсъждането на *FLT3 JAK2V617F* мутациите в обзора е спорно.

Литературният обзор посочва научните постижения по избраната тема в контекста на поставените цел и задачи. Той демонстрира разбиране на същността на проблема от теоретична гледна точка и показва, че докторанта има задълбочени и изчерпателни познания по публикувани източници от най-важните теоретични и методологични въпроси. Литературният обзор мотивира изборът на темата и методите на изследване в контекста на актуалните научни реалности. Основанието за разработването на темата като дисертационен труд е добре представено и завършва с формулиране на ясна научна хипотеза, която осъществява логичен преход към поставената цел.

Цел и задачи - заглавието на дисертацията е свързано с избраната тема. Тя е ясна, конкретна и изпълнима. Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи и анализира влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинично-биологични и генетични) и с пациента (възраст, ECOG и коморбидитети), за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ. Задачите за изпълнението на поставената цел са ясно формулирани, като техните решения са в синхрон с използване на научни методи и средства, позволяващи постигането на поставената цел. Те са общо 6, подчинени са на поставената цел и обсъждат и анализират: характеристиката на пациентите с МДС, преживяемостта, оценена според скалите за коморбидност и „уязвимост“, съпоставяне спрямо класификационните системи и скалите за стратификация на риска. Поставена е задача да се анализира трансформацията на МДС в ОМЛ и факторите за благоприятна и неблагоприятна прогноза за преживяемостта. Задачите определят и насоката на планираните изследвания и са репери в раздела „резултати“.

Материал и методи. Тази глава заема 6 страници (2,84%). В изследването са включени 219 пациенти с МДС на възраст над 18 год. Пациентите са диагностицирани и лекувани в клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Света Марина“ - Варна за период от 10 години (май 2010-май 2020 г.). Проведен е ретроспективен анализ на демографските, клинично-биологичните и генетични показатели, системите за класификация и рискова стратификация, скалата за „уязвимост“ и скалите за коморбидитет при пациентите с МДС, който е в пряка връзка с целта и поставените задачи. Подборът на пациентите е извършен според утвърдените критерии за диагноза на МДС (IWCG). При ретроспективният анализ са използване различни утвърдени методи, подробно описани в

посочената глава. Статистическият анализ е извършен професионално със статистическия програмен пакет SPSS Statistics v.20.0 за Window. За проверка на хипотези е използван дисперсионен анализ (Anova), вариационен анализ - за изследване на различията между изследваните фактори, корелационен анализ - за изследване на силата на зависимостите между показателите, регресионен анализ - за оценка на причинно-следствени връзки между повече от две променливи и др.

Резултати. Този раздел следва последователността на поставените задачи, като на него са посветени 78 страници (36,97%) от дисертацията. Получените резултати са коректно представени, с достатъчна статистическа оценка и много добре онагледени с богатство от таблици и фигури. Последните са изписани по правилата, кратко, точно и коректно. Получените данни отговарят на изискванията на поставените задачи. Те са генерирани и архивирани в специално изготвена индивидуална пациентска карта (приложение №1), съдържаща всички изследвани и анализирани показатели. От общо 219 пациенти 205 (93,6%) са с възникнал „de novo“ МДС и само 14 (6,4%) - с вторичен. Превалира мъжкият пол -130 (59,4%) като 89 (40,6%) са жени. Съществена разлика е установена в разпределението според типа на МДС и пола, като в групата на пациентите с „de novo“ МДС преобладават мъжете (61,0%), докато в групата на вторичните преобладават жените (64,3%) ($p = 0.048$). Получените резултати, заемащи около 1/3 от обема на дисертацията, спомагат за плавното навлизане в същността на дисертационния труд, а именно обсъждането на резултатите.

Дискусия. Тя е „огледалото“ на качествата на всеки дисертант. Дискусията заема 23 страници (10,90%) и се вметва в стандартните структурни изисквания (10-15%) от обема на научния труд. В нея авторът компетентно съпоставя данните от собствените изследвания с аналогични от други изследователски екипи, като научно-обосновано търси причините за различията в резултатите, когато има такива. В дискусията е направена сполучлива връзка между собствените данни и тези, съобщени в литературния обзор. Тук възниква въпросът дали всеки планиран анализ на резултатите е проектиран като научен въпрос, заложен в поставената цел, задачи и успешно инкорпориран в дискусията. Смятам отговорът за положителен, като тук дори прозират и приносите, които постига дисертационния труд.

Изводи. Направените изводи са общо 11 и логично произтичат от поставените задачи. На всяка задача съответстват един или повече изводи, като успешното решаване на всяка задача може да бъде обсъдена като научен, научно-приложен или приложен принос на дисертантката. Изводите са кратки, ясни и категорични и нещо важно - не включат част от резултатите.

Представеното **заклучение** от д-р Мерлин Ефраим включва синтез на резултатите, обсъждането и изводите. Потвърждава се, че изходът от заболяването варира според рисковата група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация. Възрастта, като основен и с негативно влияние прогностичен рисков фактор по отношение на преживяемостта. Отчетена е ролята на системите за класификация и рискова стратификация за определяне на преживяемостта и риска от трансформация в ОМЛ. Най-голямо значение за хода на протичане на заболяването имат възрастта, количеството бласти в костния мозък и степента на дисплазия, отклоненията в хемограмата, някои биохимични маркери и цитогенетичните нарушения. Коморбидността, като чест съпътстващ фактор, има значимо влияние за изхода от заболяването. Тя и степента на „уязвимост“ имат роля в определянето на

преживяемостта при пациентите. Определянето на риска чрез скалите за стратификация на риска и коморбидните индекси значително подобрява прогностичната оценка. Тяхното комбиниране дава възможност за по-прецизно стратифициране на риска, определяне на прогнозата и терапевтичното поведение.

Библиографията заема 35 страници и включва 243 заглавия. Тя показва добре подбрани автори и научни студии, като през последните 10 год. цитиранията са 88 (35,92%). Авторите в библиографията са номерирани и подредени по азбучен ред, нещо което не е спазено в литературния обзор и нарушава връзката между тези две части на дисертацията. Не е спазено задължителното условие да се цитират на кирилица работили по темата български автори, които съществуват и са известни.

В края на дисертацията като **приложение** фигурира и използваната при изследването клинична карта.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Характеристиката и оценката на достоверността на дисертацията позволяват да бъдат изведени и приносите на дисертационния труд. Основно постижение на дисертацията е мащабното проучване на голяма група пациенти с МДС с използване на комплексен подход и са дефинирани констелации с диагностично значение. Изведените в дисертацията приносите са разделени в две групи - с оригинален (по скоро фундаментален) характер - 4 и толкова с потвърдителен характер. Относително малкия брой защитени дисертации по темата се обогатява с едно мащабно и научно издържано изследване, което ще ползва клиничната хематология и други сродни специалности.

Значимостта на разработката за науката и практиката се базира на факта, че досега не е провеждан подобен мащабен анализ на пациенти с МДС, което може да се смята и като основа на бъдещ регистър на тази група болни у нас. Разгледаните в дисертацията различни параметри не откриват съществени отклонения при българската и световната популация. Научен принос на дисертация е използването на скалите за коморбидитет и "уязвимост" в комбинация с рисковите скали. Определянето на рисковата група на пациентите спрямо утвърдените скали в комбинация с коморбидитет е потвърдено като фактор, който трябва да влиза в съображение и при определянето на терапевтичния подход и риска от трансформация.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Асистент д-р Мерлин Ефраим представя 3 публикации, свързани с дисертационния труд. В 2 от тях тя е първи автор. Публикациите са оригинални статии, отпечатани са в пълен обем и отговарят напълно на изискванията за структурата и елементите на научна статия. Дисертантката покрива необходимите критерии, свързани с публикационната активност.

9. Лично участие на докторантката

Докторантката има лично участие в проведеното дисертационно изследване и получените резултати, изводи и приноси са също нейна заслуга. Стилът на авторката се отличава с определени положителни характеристики по отношение на научната информираност, достъпност и ефективност на избраните изразни средства, с точност и академичност на изказа.

10. Автореферат

Представеният автореферат от 100 страници леко надхвърля препоръчания обем от 45-88. Той представлява резюме на дисертационния труд и е негов съкратен вариант. Структуриран е правилно, съдържанието му съответства това на дисертационния труд и съдържа всички негови раздели.

11. Критични забележки и препоръки

Критичните ми бележки са посочени в отделните раздели на дисертацията. Препоръчвам установените от дисертантката резултати, изводи и препоръки да намерят място в периодичното медицинско списание по хематология у нас.

12. Лични впечатления

Проследявайки професионалните качества на асистент д-р Мерлин Ефраим през годините и нейното участие в научните форуми по клинична хематология лични ми впечатления са отлични.

Заклучение

Общата оценка за представената работа на асистент д-р Мерлин Ефраим е, че тя отговаря на изискванията за разработката на дисертационни трудове: начин на структуриране, познаване на проблема, анализ на получените данни, постановка и защита на основните тези на автора и сполучлив опит да предложи своя концепция.. Тя провежда успешно самостоятелно дългогодишно научно изследване, излага получените резултати разбираемо и логично. В дисертацията на д-р Мерлин Ефраим правилно е посочен научния проблем, решенията, целта и задачите, изводите и приносите. Всяка негова част показва нещо значимо като тези резултати са надеждно доказани с определен научен, практически и приносен характер. Дисертационният труд на д-р Мерлин Ефраим отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ, правилника за неговото прилагане и правилника на МУ - Варна.

Положителната ми оценка се базира на съдържанието на дисертацията, в която докторантката доказва, че е овладяла методологията на научното изследване и е в състояние да я прилага за решаване на важни за практиката задачи. С убеденост предлагам на уважаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на асистент д-р Мерлин Ерол Ефраим в докторска програма „Хематология и преливане на кръв”

10 август 2021 г.

Изготвил становището:

Проф. д-р Юлиан Райнов, д.м.