

Рецензия

от Проф. д-р Петранка Илиева Чакърова, дм
Началник на Клиника по Детски болести
УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович” АД, гр. Стара Загора

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

Професионално направление 7.1. Медицина

Докторска програма 03.01.50 Педиатрия

Автор: д-р Калина Бинкова Ганева

Форма на докторантура: редовна

Катедра: Педиатрия към факултет по медицина на Медицински
университет гр. Варна

Тема: Възможности на някои ехокардиографски техники и
микроРНКи за установяване на субклинична миокардна увреда при деца и
млади възрастни с Бета таласемия майор

Научни ръководители:

1. Доц. Д-р Петър Атанасов Шивачев, дм
2. Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, дм

Определена като външен член и рецензент на научно жури със
заповед №1/24.03.2023 на Ректора на МУ Варна

I. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с:

- Заповед № Р-102-187/15.03.2023
- Декларация по чл.4, ал.5 от ЗРАСРБ
- Дисертация
- Автореферат
- Публикации
- Папка с документи на кандидата

II. Кратки биографични данни за докторанта

Завършва средно образование през 2006г МГ „Д-р Петър Берон”, висше образование през 2012г- МУ Варна. Започва работа като ординатор в Детска клиника, МБАЛ „Света Марина”, гр. Варна през 2012г. От 01.07.2013г. е специализант по детска кардиология в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, гр. Варна. През месец септември 2017г. е назначена за хоноруван преподавател в Катедра Педиатрия-МУ, Варна. През месец януари 2018г. придобива специалност по детска кардиология. През м. октомври 2018г. след успешен конкурс започва работа като редовен асистент в Катедрата по Педиатрия, МУ Варна. От 2019г. е редовен докторант в Катедрата; през 2021г придобива специалност Педиатрия.

Член е на Българската педиатрична асоциация, БЛС, Дружеството на кардиолозите в България, Европейското кардиологично дружество, член на Европейската асоциация на детските кардиолози. Владее английски език, работи с компютри-Windows MS Office.

III. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи

Дисертационният труд е посветен на еволюцията в клиничното протичане, очакваните усложнения от сърдечно-съдовата система и възможността за диагностицирането на миокардната хемосидероза при субклинична миокардна изява, използвайки всички визуализиращи методи за оценка на тези компликации при деца и млади възрастни с хомозиготна Бета таласемия.

Независимо, че познанията за хомозиготната Бета таласемия са пълни понастоящем, то сърдечните усложнения все още са сериозно предизвикателство както за продължителността на живота, така и за неговото качество. По изнесени данни честотата на Бета таласемията в нашата страна е 3,66 на 100 000 души, като 92,22% от

пациентите са с тежката, майорна, форма на болестта, а останалите-таласемия интермедия.

Редовните хемотрансфузии и последващата естествена хемолiza на донорските еритроцити водят до увеличаване нивата на желязо в кръвта, а човешкият организъм не разполага с механизъм чрез който да го екскретира. През 60-те години на миналия век за първи път е въведен Дефероксамин-т.е. първият хелатор на желязното обременяване. Деферипрон е вторият хелатор, но вече перорален, след него третият утвърден препарат е Деферасирокс- вече много по-удобен за прием, еднократно.

Прилагането на хелаторите води до значително подобрене в сърдечния статус на пациентите, но не решава проблема с увреждането на сърдечно-съдовата система дифинитивно.

Въпреки безспорният напредък на медицината през последните четиридесет години, благодарение на който преживяемостта на пациентите драстично се подобри, сърдечно-съдовите увреждания си остават водеща причина за болестност и смъртност в до 71%. Сърдечна недостатъчност и аритмии се наблюдават в 9% и 10% респективно, а около 13% от тях развиват пулмонална хипертония. В началото на сърдечната дисфункция пациентите са асимптомни и клиничната изява на сърдечна увреда е крайна фаза на таласемичната кардиомиопатия.

Затова дисертантът си поставя за цел установяването на ранните нарушения в сърдечната функция, които да се идентифицират посредством някои съвременни неинвазивни ехокардиографски показатели и специфични за сърдечната увреда микроРНКи.

Всичко това определя високата степен на научна и научно приложна актуалност на разработения дисертационен труд.

IV. Познаване на проблема

Литературният обзор е написан върху 147 литературни източника, като повечето от тях са съвременни и публикувани през последните години. В представеното въведение е направен ретроспективен анализ на познанията върху таласемичните синдроми в световен и национален аспект.

Литературният анализ е задълбочен и аналитичен, като добре е изложен дългият път за намиране на диагностичен и терапевтичен оптимум за осигуряване на дълъг и с добро качество живот на тези пациенти. Разбира се, акцентът на проучването е върху миокардната хемосидероза, като основна причина за фатален завършек на болестта.

V. Методи на изследването

Докторантът изключително добре познава всички неинвазивни ехокардиографски методи за ранната диагностика и превенция на клиничните симптоми на таласемичната кардиомиопатия. Това е съвсем реално, защото е специалист по детска кардиология. Дискутират се предимствата и недостатъците на извършваните до момента ехокардиографски изследвания:

ТДДЛК(теледиастолен диаметър на лява камера)

ТСДЛК(телесистолен диаметър на лява камера)

ЕФ на ЛК

ФС(фракция на скъсяване)

дебелина на МКС(междукамерен септум) и ЗСЛК(задна стена на лява камера),

ЛКММ(левокамерна мускулна маса)

ТСДЛП(телесистолен диаметър на ляво предсърдие)

Индексиран обем на лява камера спрямо телесна повърхност

Направена е и оценка на миокардната деформация посредством трекинг и изчисления за GLS(глобален лонгитудинален стрейн).

Направена е лично от докторанта, оценка на диастолната функция на лява камера и е извършен анализ на възможността на тъканния доплер и GLS. Всички тези трудоемки и изискващи сериозни ехокардиографски умения са с цел оценка на ранна сърдечна дисфункция при асимптомни деца и млади възрастни с хомозиготна форма на Бета таласемия.

Разбира се, извършен е и т.нар. златен стандарт за оценка на желязното обременяване с ЯМРТ₂* . Направена е и оценка на нивото на феритина на фона на провежданото хелатиращо лечение.

В научното проучване са обхванати 27 пациенти, от които 13 момичета и 14 момчета. Средната възраст на изследваните е 15,14год(SD+/- 5,83), както и 51 контроли (здрави индивиди на възраст 0-25г). Анализът на получените резултати, а именно: по-висока сърдечна честота, по-ниско артериално налягане, сигнификантно по-голяма левокамерна маса, увеличен индексирани левопредсърден обем, съхранена систолна функция на лява камера и само статистически сигнификантно с по-високи стойности отношение E/e(липса на корелационна връзка между GLS и ЯМРТ₂*) е поводът д-р Ганева да потърси и друг по-сензитивен метод на изследване, като предиктор на ранните симптоми на таласемичната кардиомиопатия.

За тази цел научните й изследвания се насочват към изследване на микроРНКи-като нови лабораторни показатели за ранна сърдечна дисфункция. Те са малки некодирани молекули РНК и в момента са регистрирани повече от 3000 различни вида в човешкия геном.

В сърдечния мускул са представени: микроРНК-1, микроРНК-133, микроРНК-499 и микроРНК-208. Направен е анализ на значимостта на микроРНК-29, микроРНК-30 и микроРНК-150, като маркери за сърдечна недостатъчност, ремоделиране и фиброза при пациентите с Бета таласемия и здрави контроли. Обнадеждаващи резултати дисертантът отчита при експресията на микроРНК-30. Количеството е значително по-ниско в сравнение със здрави контроли ($1,0148 \pm 0,66$ vs $1,55563 \pm 0,99$). Най-убедителни са получените резултати при оценка експресията на микроРНК-150. При тези случаи средните стойности на всички пациенти са $42,0431 \pm 30,032$, сигнификантно по-високи в сравнение със здравите контроли $13,7688 \pm 24,049$.

Направен е и опит да се потърси корелация между някои ехокардиографски показатели и определени микроРНКи. Умерена обратна връзка д-р Ганева намира само между Has-miRNA-150-6p и LAVi, както и между Has-miRNA-150-5p и увеличения LAVi. Слаба права връзка установява между RO Has-miRNA-30a-5p и левокамерната хипертрофия.

VI. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан върху 130 страници, онагледен е с 14 таблици, 19 фигури и 2 приложения. Фигурите са с добро качество и достатъчно информативно демонстрират установените статистически зависимости.

Обзорът е прецизиран правилно и съгласно изискванията за дисертационен труд. Обемното разпределение на представения материал, позволява адекватно представяне на информацията. Разпределен е пропорционално в отделни подраздели.

Д-р Ганева си поставя цел да се оценят възможностите на някои ехокардиографски техники и микроРНКи за установяване на субклинична миокардна увреда при деца и млади възрастни с Бета таласемия майор.

За постигане на целите си поставя седем задачи. Задачите са ясно и точно формулирани и подпомагат постигането на поставената цел.

Обсъждането на резултата следва изводите. В него д-р Ганева показва задълбочени разсъждения и заключения на получените резултати. Направената съпоставка на собствените резултати с тези от други проучвания, касае всички

параметри на образните изследвания. Същевременно критично се коментират недостатъците на някои от използваните методики.

Дисертационният труд завършва с девет извода, които отразяват най-съществената част от резултата. Изводите са в съответствие с поставените задачи и следват закономерно получените резултати и направеното обсъждане. Те са ясни, точни и добре формулирани.

VII. **Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

Д-р Ганева предлага: един принос с оригинален характер, касаещ изследване на специфични мРНКи, асоциирани със сърдечна увреда при деца и млади пациенти с Бета таласемия. Приносите с потвърдителен характер са три, с практическа значимост и приложимост.

VIII. **Автореферат**

Представеният автореферат е написан на 79 страници и е структуриран по същия начин, както дисертацията. След кратко въведение, което насочва към целта на научното търсене, са посочени целите и задачите.

Материалът и методите са представени на 11 страници и очертават широкия диапазон от изследвания, извършени от докторанта.

Собствените резултати и обсъждане са обобщени на 36 страници, онагледени с 36 фигури и 8 таблици с добра изработка, демонстриращи най-значимите резултати. Обобщението е кратко, но са ясно очертани параметрите на разработения проблем и постигнатите резултати. Направените изводи(9) са конкретни и потвърждават научно-приложния характер на разработения дисертационен труд.

IX. **Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Д-р Ганева се е съобразила с всички препоръки и критични бележки от вътрешната защита. Препоръчвам в по-нататъшното си развитие да внедри проучените данни в клиничната дейност и да проведе сравнително изследване между двама независими обучени изследователи, работещи по проблема с превенция, клиничен подход и терапевтично поведение при деца и млади възрастни с вторична сърдечна хемосидероза с хомозиготна Бета таласемия, за определяне на съпоставимостта на резултатите между изследващите.

X. **Заклучение**

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни резултати, които представляват принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на

академичния състав на Република България(ЗРАСРБ). Представените материали и дисертационните резултати напълно съответстват на изискванията на МУ-Варна.

Д-р Ганева притежава добри теоритични познания и сериозни професионални умения по научната специалност Педиатрия и Детска кардиология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Но бих отпредила своето учудване от факта, че дисертантът никъде не е отбелязал, че началото на познанията във всички аспекти за Бета таласемия в България се свързва с името на проф. Г. Петков, дългогодишен ръководител на Катедрата по Педиатрия в МФ, ТУ Стара Загора.

През далечната 1986г той защитава грандиозен докторат-Проучвания върху таласемичните синдроми в детска възраст (287 страници и библиографска справка от 520 автора). През 2003г. излиза от печат под неговото ръководство монографията Таласемични синдроми. Заедно с колектив, следват публикации в престижни международни списания (Хемоглобин, Acta Haematologica, Journal of Biochemical and Biophysical Methods и редица други). Публикациите са свързани с изясняване на генетичния профил на тези болни, хаплотипизирането и някои нови нестабилни хемоглобини, като причина за хемолиза. В периодиката много рано научен екип, ръководен от проф. Петков публикува ехокардиографските промени при болни от Бета таласемия (1988г, сп. Педиатрия).

След определянето на вариетета на различните видове мутации и тяхната връзка с фенотипната изява при тези болни(дисертация Доц. Чакърва, 1991), се намери отговор на въпроса за различния времеви интервал на хемотрансфузиите при тези болни.

Бих обърнала внимание на д-р Ганева, че иновативните изследвания трябва да бъдат съобразени и със съществуващия фундамент по проблема- сърдечна хемосидероза при болни с Бета таласемия.

Редица наши изследвания показваха, че усложненията могат да са локализирани в отделителната система и в очите. Затова усилията в превенцията на ранните усложнения трябва да бъдат насочени и към качеството на живот.

Броят на изследваните болни е сравнително малък, но затова приемам, че значимостта на изследваните мРНКи е на етап хипотетичност. Приемам и факта, че тези болни имат сериозна психическа депривация и не са особено склонни да сътрудничат при изследването. Но тъй като научното изследване обещава нови възможности за редуциране на усложненията от свръхжелезния товар върху сърдечно-

съдовата система, то макар и получените резултати и заключения да са в зародиш, обещава неоспорима полза в бъдеще.

Все пак, анализирайки направените изводи, трябва да се работи повече в посока ранна диагностика в доказването на риска от раждане на деца с хомозиготна Бета таласемия, защото въпреки и другите възможности за лечение, освен конвенционалното (трансплантация на стволови клетки, генна терапия) има още какво да се желае.

Поради по-горе изложеното от мен, давам своята положителна оценка на проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнатите резултати и приноси и предлагам на почитаемото жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на д-р Калина Бинкова Ганева в докторска програма по Педиатрия.

26.04.2023г.

Стара Загора

Рецензент:

Проф. д-р П. Чакърва, дм

