

**РЕЦЕНЗИЯ**  
**НА**  
**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

на д-р Мерлин Ерол Ефраим на тема: **„КЛИНИКО-БИОЛОГИЧНИ И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ В РИСКОВАТА СТРАТИФИКАЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕН СИНДРОМ“** за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование **7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина, по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“**

Научен ръководител: **Доц. д-р Илина Димитрова Мичева, д.м.**

**РЕЦЕНЗЕНТ:**

**проф. д-р Валерия Игнатова Калева, д.м.**

педиатър, хематолог и детски онкохематолог,  
професор към Катедра Педиатрия, МУ – Варна,

УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

С решение на председателя на Научното жури и съгласно заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-303/16.07.21 г. съм определена да представя настоящата рецензия.

**Кратки биографични и професионални данни на дисертанта:**

Д-р Мерлин Ерол Ефраим е възпитаник на Природо-математическа гимназия „Нанчо Попович“ в гр. Шумен. Обучението си по медицина завършва в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 2008 г. Има придобита специалност „Клинична хематология“ през 2015 г. От 2011 г. до 2015 г. работи като лекар в Клиниката по хематология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, а от 2016 г. – като лекар-асистент във Втора Катедра по Вътрешни Болести на Факултет по Медицина при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Член е на БМСХ, БЛС, ЕНА и работната група по миелопролиферативни заболявания към БМСХ.

## **1. Актуалност на проблема**

Миелодиспластичният синдром (МДС) се среща най-често при пациенти в напреднала възраст и се характеризира с вариабилен клиничен ход. Включва хетерогенна група от клонални хематопоеични нарушения и поставя редица предизвикателства както по отношение на тяхната диагностика, клинично протичане и лечение, така и по отношение създаването и прецизирането на прогностични модели за рисковата стратификация.

Системните подходи за прогнозиране на риска при пациентите с МДС са станали неразделна част от алгоритмите за клинично поведение и фокус за непрекъснато усъвършенстване. През последните години обект на проучвания са нови, специфични за болестта биомаркери, които демонстрират повишена прогностична точност и стават все по-достъпни за реалната клинична практика.

В контекста на тази тенденция, проучването и анализирането на клинично-биологични характеристики на заболяването с цел допълване на утвърдените класификации и скали за рисковата стратификация при пациенти с МДС е изключително актуално и полезно както в експериментален аспект, така и за клиничната практика. В нашата страна липсват публикации по този проблем.

## **2. Характеристика, обем и структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е разработен в 211 страници и е онагледен с 28 таблици, 82 фигури и едно приложение. Стилът е много добър, ясен и с коректно обсъждане на данните и резултатите.

Съдържанието е подходящо структурирано и балансирано в отделните части. Представено е от въведение (две страници), литературен обзор (58 страници), цел, задачи и работни хипотези (една страница), материали и методи (4 страници), собствени резултати (70 страници), дискусия (23 страници), заключение (две страници), изводи (две страници), приноси (една страница), списък на публикациите, свързани с дисертационния труд (една страница), библиография (31 страници) и приложения (една страница). Библиографската справка съдържа 243 заглавия на латиница.

### **2.1. Литературен обзор**

Литературният обзор дефинира значението на рисковата стратификация при пациентите с МДС и предоставя актуална и подробна информация, свързана с

епидемиологията, патогенезата, рисковите фактори, диагностичните критерии, клиничното протичане, класификацията, скалите за стратификация и прогностичните фактори при МДС.

В първата част на литературния обзор са представени подробно наличните системи за класификация на пациентите с МДС, както и утвърдените скали за тяхната рискова стратификация.

Във втората част са представени допълнителни рискови фактори, свързани с пациента, които имат отношение при стратификацията на риска. Подробно са описани наличните скали за коморбидност, скалата за клинична „уязвимост“, ролята на ECOG статуса, както и на възрастта.

Литературния обзор завършва с ясно представяне на факторите, имащи роля за определянето на прогнозата при болните с МДС. Липсата на клинични проучвания в България за значението на двата типа фактори (свързани с болестта и с пациента) е основание на дисертанта да проведе подобно изследване.

## **2.2. Цел, задачи и работна хипотеза**

Целта на дисертационния труд е формулирана точно и ясно: „Да се проучи и анализира при пациенти с МДС влиянието на факторите, свързани със заболяването (клинико-биологични и генетични) и с пациента (възраст, ECOG и коморбидност) за рисковата стратификация, преживяемостта и риска от трансформация в остра миелобластна левкемия (ОМЛ)“.

За постигането на целта, докторантката е формулирала 6 основни задачи. Последната задача включва извеждане на фактори с благоприятна и неблагоприятна прогноза за преживяемостта при пациентите с МДС и на практика е апробация на поставената работна хипотеза, която предполага, че: „Добавянето на допълнителни фактори, свързани с пациента, към утвърдените прогностични скали при МДС може да се окаже от ключова роля за по-точната стратификация на риска, преживяемостта и риска от трансформация.“

## **2.3. Материал и методи**

За целите на научното проучване д-р Ефраим ретроспективно анализира 219 пациенти с МДС на възраст над 18 години, диагностицирани и лекувани в Клиниката по клинична хематология към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за период от 10 години (май 2010 – май 2020 г.).

Методите на изследване включват ретроспективен анализ на демографски, клинични, биологични, цитогенетични и молекулярни резултати, както и принадлежност на



пациентите спрямо системите за класификация (FAB, WHO2008 и WHO2016) и рискова стратификация (IPSS, IPSS-R, WPSS), коморбидни индекси (CCI, NCT-CI, MDS-CI, ACE-27), скалата за клинична „уязвимост“ (CFS) и ECOG статус.

Лабораторните изследвания са разделени в две категории: рутинни (ПКК, ДКК, биохимични показатели и показатели на желязния метаболизъм) и специализирани (стернална пункция с миелограма, цитогенетичен и флоуцитометричен анализ на аспират от костен мозък, трепанобиопсия и молекулярно изследване на JAK<sup>V617F</sup> в периферна кръв и вътрешна тандемна дупликация на FLT3 гена).

Статистическите методи са оптимално подбрани и позволяват обработване на очакваните резултати.

## 2.4. Резултати

Резултатите от проучването следват последователността на поставените задачи и са структурирани в 6 раздела. Онагледени са с 28 таблици и 82 фигури.

В първия раздел са представени резултатите от анализа на основните характеристики на пациентите – разпределение по възраст и пол, системите за класификация и рискова стратификация, скалите за коморбидитет и „уязвимост“ и основните лабораторни показатели.

Във втория раздел е направен анализ на преживяемостта при болните спрямо демографските данни, системите за класификация и рисковата стратификация, клинично-биологичните и цитогенетични показатели. Проведен е подробен анализ на показателите от пълната кръвна картина (ПКК) и тяхното значение за преживяемостта – хемоглобин, левкоцити, ANC, ALC и тромбоцити. Подробно е представено влиянието на биохимичните показатели ЛДХ и серумно желязо, както и на броя клетъчни линии с дисплазия, процента на миелобласти в костния мозък и цитогенетичните аберации.

В третия раздел подробно е представено разпределението и средната преживяемост на пациентите спрямо ECOG, CFS, CCI, NCT-CI, MDS-CI и ACE-27. В рамките на раздела преживяемостта се съпоставя спрямо упоменатите по-горе системи за класификация и скалите за рискова стратификация при МДС.

Четвъртият раздел анализира връзката между скалите за оценка на риска и скалите за коморбидност и „уязвимост“ при пациентите с МДС след тяхното съпоставяне в задача 3.

В петия раздел са включени данните, свързани с трансформацията на МДС в ОМЛ и е направен анализ на преживяемостта на пациентите преди и след трансформацията. Определени са основните клинично-биологични показатели с отношение към

трансформацията и преживяемостта на пациентите. Определена е и честотата на трансформация спрямо скалите за рисковата стратификация и системите за класификация.

В последния раздел са изведени прогностичните фактори, асоциирани с благоприятна и неблагоприятна прогноза по отношение на преживяемостта.

## **2.5. Обсъждане**

Този раздел на дисертационния труд следва логиката на проучването и адекватно коментира получените резултати. В рамките на 23 страници е проведен подробен съпоставителен анализ както на собствените резултати на докторанта, така и на тези, съобщени от други автори по съответната проблематика.

## **2.6. Заключение**

Заключението е ясно и кратко. Включва обобщение на най-важните резултати от дисертационния труд в полза за клиничната хематологична практика.

## **2.7. Изводи**

Дисертационния труд завършва с единадесет конкретни, ясно формулирани извода, които съответстват на поставените задачи.

## **Приноси**

Приемам напълно четирите приноса с оригинален и четирите приноса с потвърдителен характер, които подкрепят значимостта на дисертационния труд.

Авторефератът е в обем от 100 страници. Отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичните кадри и отразява обективно и адекватно основните резултати и научните приноси на дисертационния труд.

Не откривам пропуски в приложената от д-р Мерлин Ерол Ефраим документация.

## **Критични бележки**

Липсват основания за съществени критични бележки.

### Публикации и научна дейност

Списъкът на научните публикации включва 3 статии, като две от тях са публикувани през 2021 година. Дисертантът е първи автор в две от статиите. Научната активност през периода на изготвяне на дисертационния труд е съобразена с нормативните изисквания.

### Заклучение:

Рецензията на дисертационен труд представлява авторска разработка, която засяга актуален проблем в хематологията и се характеризира с оригиналност и практическа приложимост. Докторантът демонстрира задълбочени теоретични знания, професионални умения по хематология, както и качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Давам своята положителна оценка на представения дисертационен труд и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да бъде присъдена образователно-научната степен „Доктор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“ на д-р Мерлин Ерол Ефраим.

Дата: 15.08.2021 г.

гр. Варна

Рецензент:.....

*проф. д-р Валерия Калева, дм*