

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

Проф. д-р Мая Минчева Константинова, дм, д.н.
Катедра Педиатрия, МУ - София

Относно: защита на дисертационен труд по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност 01.03.50. Педиатрия, по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1

на д-р ВЕНЕЦИЯ ЦВЕТКОВА БОЖАНОВА / БОЦОВА/,

докторант в Катедра „Педиатрия“, МУ – Плевен на тема:

„Проучване на серумното ниво на 25-ОН-витамин Д и отражението му върху калциево-фосфорната обмяна и костния метаболизъм на деца с Идиопатичен нефротичен синдром“

I. Процедура на защитата

Със заповед на Ректора на МУ – Плевен № 1313 от 28.06.2016 г. въз основа на Решение на Академичния съвет на МУ- Плевен с протокол № 32 от 27.06.2016 г. съм определена да изготвя рецензия на тема, посочена по-горе (като външен член на НЖ) за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” на д-р Венеция Цветанова Божанова.

Получих необходимите материали за изготвяне на рецензията, която е съобразена със ЗРАСРБ и Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор” в МУ – Плевен.

II. Биографични данни за докторанта

Д-р Венеция Цветкова Божанова /Боцова/ е родена на 28.06.1965 г.

Завършва средното си образование в СМУ „Панайот Пипков” – гр. Плевен през 1984г., а през 1990 г. завършва медицина във ВМИ –Плевен.

Придобива специалност по „Детски болести“ през 2000 г., а през 2007 г. – специалност по „Детска нефрология и хемодиализа.

Член е на Българската педиатрична асоциация и на Българското дружество по нефрология.

Д-р Венеция Божанова работи последователно като участъков лекар в с. Баховица – Ловешка област – от 1990 – 1994 г., след което до 2009 г. е участъков педиатър и ординатор в Клиника по Детски болести – УМБАЛ Плевен. От 2009 до 2011 г. е хоноруван асистент в Клиника по Педиатрия – МУ – Плевен, а от. От 2009 г. до настоящия момент е преподавател в Катедрата по педиатрия – 2011 г. – асистент в същата клиника. От 2012 г. ръководи кръжока по Детски болести към катедрата.

Има участия в два научни проекта, финансирани от МУ – Плевен, единият от които е във връзка с дисертационния и труд на тема: „Проучване нивото на 25/ОН/Д като функционален критерий за определяне на витамин - Д статуса при деца с идиопатичен нефротичен синдром.

От 2014 г. е зачислена за докторант на свободна докторантура към Катедра по педиатрия - МУ – гр. Плевен

Ползва свободно английски и руски език.

III. Научно-метричен анализ на дисертационния труд

Представени са 3 публикации в български списания, свързани с дисертационния труд, в които докторантът е водещ автор. Има две участия като водещ автор в международни научни прояви и 3 – в български научни форуми, в които също е първи автор.

IV. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 160 страници, от които – литературният обзор заема 41 страници, постановка на проучването с материал и методи – 13 страници, собствените проучвания – 36 страници, обсъждане – 22 страници. Направени са 9 основни извода. Дисертантката обособява 9 научни приноси, от които с научен характер - и 5 с приложен характер – 4.

Дисертационният труд е онагледен с 22 фигури, 21 таблици и 2 приложения /свързани с материалите, използвани в проучването – информирано съгласие за родителите, както и фиша за изследване на включените пациенти/.

Книгописът включва 324 заглавия, от които 15 на кирилица. Цитираните източници са основно от последните 10 – 15 години, но прави добро впечатление позоваването и на източници от 70 – и 80-те години на миналия век, когато са публикувани базисни проучвания в изследваната област.

Направената литературна справка потвърждава отличната информираност на автора по проучвания проблем. Трудът е написан на ясен и професионален език.

Спазени са изискванията за структура на дисертационния труд.

Литературният обзор е задълбочен и подробен и включва не само обмяната на вит. Д, неговата връзка с хормоналната обмяна, но и влиянието му върху цялостния метаболизъм на организма. Подробно са изяснени и цитирани най-новите данни за генетиката и ролята на рецепторите за вит. Д в различните тъкани. Калциево-фосфорният метаболизъм е разгледан пространно, като са дадени по ясен и достъпен начин сложните взаимоотношения на различните регулиращи тази изключително комплексна обмяна фактори – хормонални и метаболитни. Представени са и останалите плеотропни ефекти на вит. Д-хормона, които са широко обсъждани през последните години.

В обзора подробно се обсъждат и патогенетичните, клинични и терапевтични аспекти на ИНС, които са преплетени и с обмяната на вит. Д, най-вече връзката му с хипопротеинемията, характерна за ИНС. Направен е и анализ на влиянието на различните терапевтични средства, използвани при ИНС върху статуса на вит. Д, както и върху растежа и развитието на пациентите.

Изведените от обзора факти са основание за избора на тема и за поставените цел задачи.

V. Актуалност и значимост на дисертационния труд

До сега не са публикувани данни за български деца по проучвания проблем, което прави дисертационния труд актуален и необходим. Предотвратяването на Vit D дефицита при пациенти с ИНС и поддържането на оптимални нива в хода на лечението може да ограничи риска от възникване и развитие на нарушения в калциево- фосфорната хомеостаза и свързаните с нея отклонения в костния метаболизъм. Това прави настоящия труд освен актуален и с особено и важно значение за клиничната практика. Считаю, че поставената от дисертантката цел е добре обмислена и научно и практически оправдана. В специалната част, озаглавена „Предпоставки за разработване на дисертационния труд“ д-р Божанова предоставя в синтезиран вид аргументите за избора на тема, от което също проличава нейната отлична осведоменост по проблема, както и

убедеността ѝ да го анализира в настоящия труд. Авторката се позовава на широкото разпространение на Вит. Д дефицита в световен мащаб и същевременно - липсата на достатъчно данни за пациентите с ИНС както в световен мащаб, така и за нашата страна. Не само това – липсващите данни за калциево-фосфорната обмяна и костен метаболизъм при деца с ИНС допълва актуалността и ценността на избраната тема.

Задачите са свързани с поставената цел и са добре формулирани в крайния вариант на труда.

VI. Материал и методи

Избран е метод за сравняване тип „случай- контрола”, а подборът на пациентите е направен съобразно вида на заболяването, хронологичната възраст и пола. От скринираните за периода 2013-2016 г. 600 пациенти на възраст от 1 до 18 години, лекувани в Детска клиника УМБАЛ” Георги Странски” – гр. Плевен и УМБАЛ- гр.Стара Загора, са избрани като подходящи за труда 122 деца, разпределени в четири групи - една основна – с ИНС и три контролни групи, съобразно уточнените предварително включващи и изключващи критерии.

Включващи критерии са ясни: идиопатичен нефротичен синдром без прояви на кортикорезистентност, възраст от 1 до 18 г. и нормална бъбречна функция. Доброволно, писмено информирано съгласие от родителите и непълнолетното дете е също задължителен включващ критерий, с което проучването изпълнява всички изисквания да съвременен европейско /и световно/ проучване в областта на медицината.

Разпределението по възраст и пол при пациентите и контролните групи е равномерно и сравнимо.

За да се открий ролята на ИНС върху нивото на вит. Д, растежа, костното съзряване и калциево-фосфорната обмяна, дисертантката прави сравнение на резултатите за основната група пациенти с ИНС с две контролни групи – едната на деца с други бъбречни заболявания и другата – на здрави контроли.

Третата контролна група е обособена за да се анализира костната минерална плътност чрез златния стандарт за това - ДХА, състояща се от 30 здрави деца.

Контролните групи са достатъчни по брой и дават възможност за извеждане на значими различия, т.е. изводи.

VII. Основни резултати и приноси:

В разделите „Резултати” и „Обсъждане” се анализират и обобщават получените данни и се достига до следните изводи:

1. Установяват се статистически значими различия в статуса на вит. Д между пациентите с ИНС и двете контролни групи, касаещи както честотата на дефицита и недостатъчността, така и в средните стойности на вит. Д-хормона;

2. Липсват значими полови, възрастови и сезонни различия в нивата на вит. Д както при пациентите с ИНС, така и при двете контролни групи.

3. Потвърждава се очакваната значима негативна корелация между серумните нива на 25(OH)D и ПТХ ($p = 0,001$; $r = - 0,31$). Тази зависимост се изследва и чрез регресионен анализ и на тази база е моделирано уравнение, с което би могло да се прогнозира серумното ниво на паратхормона чрез това на вит. Д.

4. При анализа на патогенетичните фактори, свързани с хиповитаминоза Д при пациентите с ИНС най-значима се оказва масивната протеинурия, предизвикваща хипопротеинемия и хипоалбуминемия при диагнозата и/или рецидив на заболяването. Доказва се статистически значима негативна корелация между нивото на 25(OH)D и количеството на излъчения протеин с урината (непараметричен коефициент на Spearman = $- 0,59$; $p = 0,006$) при пациентите с новодиагностициран ИНС и тези с рецидив на заболяването. По този начин, според количеството на екскретирания общ протеин с урината може да се прогнозира серумното ниво на 25(OH)D.

Този резултат е не само съществен от научна гледна точка, но и с голяма практическа значимост, тъй като чрез сравнителното евтино изследване на протеинурията, може да се прогнозира нивото на скъпо-струващото изследване за вит. Д.

5. Доказва се силна значима корелация между серумното ниво на витамин Д и съотношението UCa/UCr ($p = 0,0005$; $r = - 0,55$). Тази зависимост се потвърждава при регресионния анализ и може да се изрази с функция, определена от дисертантката.

6. При 32 деца с ИНС е проведено изследване на костната минерална плътност (КМП) - остеодензитометрия чрез метода DXA. Потърсена е връзка между КМП и серумните нива на общия и йонизиран калций, серумния фосфор, паратхормон и общата алкална фосфатаза, както и с ИТМ.

При 30% от пациентите с ИНС се установява риск, а при 3% - намалена костна минерална плътност. При сравнение с контролната група – различията в честотата на установените промени са статистически

значими $/p < 0.0001/$. Установените различия в средните стойности на z – score на КМП за двете групи са също статистически значими $/p = 0,0001/$.

7. Доказва се умерена негативна корелация между серумното ниво на витамин Д и честотата на отклоненията в КМП ($p = 0,04$; $r = - 0,31$). Не се установява зависимост между КМП и серумното ниво на общ и йонизиран калций, паратхормон и алкална фосфатаза ($p > 0,05$).

Тук трябва да се отбележи, че е изследвано нивото на общата алкална фосфатаза, а не на костната ѝ фракция, което би дало възможност за по-сигурни и достоверни изводи.

Не се установява сигнификантна корелация между показателите за КМП и ИТМ ($p > 0,05$).

8. Направен е опит за анализ на връзката между вит. Д – статуса и физическото развитие и костното съзряване на пациентите с ИНС. Въпреки, че най-често се установява изоставане в растежа при групата пациенти с дефицит и недостатъчност на вит. Д, авторката правилно отбелязва, че в комплексния механизъм на растежа и костното съзряване, влияние оказват и други съществени фактори, един от които е лечението с кортикостероиди.

8. Установява се сигнификантна зависимост между кортикостероидната терапия /стандартна или алтернираща/ и нивото на вит. Д и КМП. Дават се конкретни препоръки за проследяване и суплементация на тази група пациенти с вит. Д и калций.

Направените изводи съответстват на резултатите. Приемам изброените от автора **приноси** с оригинален и приложен характер. Това е първото задълбочено научно изследване, посветено на вит. Д – статуса при деца с ИНС. Анализирани са голям брой вероятни патогенетични фактори, свързани с хиповитаминоза Д при тези пациенти, като е изследвана и ролята и не само върху растежа и костното съзряване, но и върху костната минерална плътност. В българската литература има единични съобщения третиращи отклоненията в КМП при деца.

Въз основа на този труд ще се въведат в рутинната клинична практика алгоритми за проследяване на ефекта от лечението и прецизиране на необходимостта от суплементация с вит. Д. и калциев препарати, което е от голяма практическа стойност и ще подобри прогнозата на тази група пациенти.

Критични бележки: Нямам съществени критични бележки в окончателния вариант на дисертационния труд, тъй като авторката се е съобразила с направените препоръки преди това.

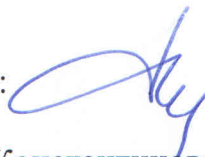
Заклучение:

Дисертационният труд на д-р Венеция Цветкова Божанова е едно значимо проучване в българската медицинска наука, чиито резултати вече с успех са представяни на международни и български форуми. Необходимо е авторката да даде още по-голяма гласност на получените от нея резултати, като ги публикува в български и световни научни списания.

Всичко това ми дава основание да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури към Катедрата по педиатрия при МУ- Плевен, да присъдят на д-р Венеция Цветкова Божанова образователната и научна степен „доктор“ .

19.07.2016

Рецензент:



/Проф. д-р Мая Константинова, дм, д.н./