

До председателя на научното жури

МУ- Плевен

Становище

от проф д-р Пенка Переновска, дм

Клиника по педиатрия, УМБАЛ „Александровска“ ЕАД- София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма Педиатрия,

Автор: Д-р *Татяна Димитрова Итова*

Катедра: Детски болести към МУ- Плевен

Тема: *Жълтеница при доносени новородени деца – честота, етиология, профилактика, проследяване*

Научни ръководители: проф. Ваня Недкова, дм, Доц. Николай Българанов, д.м.

Доц. Виктория Атанасова, д.м.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен катедрен съвет на Катедра „Детски болести“ към Медицински университет, Плевен на 14.07.2023 и насочен за защита пред Научно жури.

Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в МУ-Плевен. Документите са представени според изискванията. Представен е подробен учебен план на докторанта., както и авторска справка за съответствие с националните минимални изисквания. Считаю, че научните ръководители са удачно предложени – високоерудирани хабилитирани лица, с богат научен, клиничен и преподавателски опит.

Кратки биографични данни за докторанта

Обучение:

1988г – 1994г МУ Варна

1997г -2004г, МУ Варна, Специалност „Детски болести“

2008г -2010г- СА „Д.А.Ценов“ – гр. Свищов ОКС „Магистър“ по „Здравен мениджмънт“

2010г – 2012г, МУ Варна, № 3129/2012г., Специалност „Неонатология“

ТРУДОВ СТАЖ:

1995г. – 1996г.1 МБАЛ Русе АД, , Лекар ординатор

Медицинска дейност в областта на неотложната медицина.

1996г. – 2016г. МБАЛ Русе АД, Ординатор неонатолог

2016г – 2022г., УМБАЛ Медика Русе ООД, Ординатор неонатолог.

От 2022г – до момента , УМБАЛ Медика Русе ООД,

Началник Отделение по Неонатология- Организация на медицинската и административна дейност в структурата. Квалифицирана реанимационна, лечебна и профилактична дейност в областта на неонатологията.

Д-р Итова ползва английски и руски език, има добра компютърна грамотност.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертационния труд е актуална и дисертабилна. Пролонгираната неонатална жълтеница е винаги повод за допълнителни изследвания и консултации. Тя е честа причина за амбулаторни прегледи при новородените. В направление профилактика на неонаталната жълтеница има недостатъчно наблюдения и научни съобщения.

Докторантът показва добро познаване на проблема. Представеният научен труд следва правилата за списване на дисертационен труд с обособени раздели.. Отделните раздели са добре балансирани.

Ясно е поставена **целта** - *Да се проучи при доносени новородени честотата, етиологията и динамиката на НЖ, дължаща се на индиректна хипербилирубинемия, да се оцени ефектът от профилактичното приложение на пробиотични щамове върху еволюцията ѝ и да се проследи влиянието на ПрНЖ върху нервно-психическо развитие до 6-месечна възраст. .* Проучването на профилактичното приложение на пробиотик при хипербилирубинемия на новороденото е с оригинален характер. Формулирани са и конкретните задачи:

1. Да се установи честотата и етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени.
2. Да се проучи влиянието на определени демографски и перинатални фактори върху изявата ПаНЖ и ПрНЖ при доносени новородени:
3. Да се проследи динамиката на общия БР при доносени новородени до достигане на референтни граници с цел изработване на номограма.
4. Да се изследва влиянието на профилактично приложени пробиотици върху честотата и протичането на НЖ.
5. Да се проследи нервно-психическото развитие, тегловната крива и нивата на хемоглобина на новородени деца с ПрНЖ до навършване на шест месечна възраст.

5. Материал и Методика на изследването

База за провеждане на проучването е Отделението по Неонатология при УМБАЛ „Медика Русе“ ООД.- от м. Януари, 2017 г. до м. Ноември, 2020 г. Проучването е контролирано., две години ретроспективно и две години проспективно . Обхванати са първоначално 919 новородени., от тях 65 са с тегло под 2500 грама и/или възраст под 37 г.с. Рандомизирани са 566 новородени деца, от които 274 момичета и 292 момчета Считам този брой за достатъчен. Очертани са конкретно критериите за включване и изключване. Методите са съответно подбрани. За оценка на необходимостта от терапия при установена НЖ е използвана номограма за лечение на хипербилирубинемия чрез фототерапия на Американската Академия

по Педиатрия. Степента на корелация между серумните и транскутанните нива на общия БР е сигнификантна. Специално място е отделено на Профилактичните методи. С цел профилактика на НЖ към хранене със стандартна формула за новородени е добавен пробиотик, отговарящ на съответни изисквания. Сравнени са 3 пробиотични щама. Новородените са разделени на няколко групи.

Данните са въведени и обработени с подходящ статистически пакет

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на добър език, с добро познаване на материала.

Той се състои от 176 страници, 2 приложения и е онагледен с 46 фигури и 26 таблици. Библиографският списък включва 306 литературни източника / повечето след 2015 година/, от които 14 на кирилица и 292 на латиница. Литературният обзор е подробен, с отделни подраздели, и историческа справка, има съответствие в цитираните автори и текста. Представена е класификация на неонаталната жълтеница, както и рисковите фактори за развитие на хипербилирубинемия, свързани с бременността и новороденото. .

Повечето графики са добре оформени, в цветен вариант. Представена е нанограма на транскутанния билирубин, която има научно-практическо приложение. След всеки раздел има кратко обсъждане. Изследванията по задача 5 са с оригинален характер.

Д-р Итова предлага няколко извода :

1. честотата на патологичните форми на индиректна хипербилирубинемия през първите 2 седмици от живота при доношените новородени деца е 38.9%, а при 14.5% от всички деца пролонгира до края на неонаталния период.
2. Най-често патологичните форми на НЖ се дължат на хемолиза, следствие на АВО-изоимунизация, а пролонгирането на НЖ се наблюдава най-често при изключително кърмени новородени с храносмилателни проблеми.
3. НЖ е специфично състояние за неонаталния период с многофакторна етиология.
4. Пробиотичните бактерии могат да повлияват честотата и клиничния ход на НЖ чрез инхибиция на размножаването на патогени в стомашно-чревния тракт на НР, намаляване на ентерохепаталния кръговрат на БР и директна намеса в чревния му метаболизъм. Според докторанта пробиотиците имат място в профилактиката на неонаталната жълтеница, но са необходими по-мощни проучвания за прецизиране на щамовете, които са най-удачни да се използват за тази цел, продължителността на курса, дозата, евентуални странични ефекти.
5. Пролонгиране на НЖ се наблюдава по-често при родените през лятото.

Прогнозата на ПрНЖ е благоприятна в 96.7% от случаите.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В края на своя дисертационен труд д-р Татяна Итова предлага следните приноси, които приемам:

С научно-теоретичен характер:

- 1) За първи път в България се извършва проучване върху честотата и клиничната изява на неонаталната жълтеница при доношени новородени деца.

- 2) За първи път в България се прави задълбочен анализ на етиологичната структура на ПаНЖ и ПрНЖ.
- 3) За първи път в България се изучава влиянието на перинатални фактори вър-ху риска от развитие и клиничния ход на ПаНЖ и ПрНЖ.

С научно-приложен характер:

- 1) За първи път в България при доносени новородени деца се проследява ди-намиката на серумните нива на общия билирубин до достигането на рефе-рентни стойности и на базата на това се построява номограма на нивата на транскутанния билирубин за неонаталния период, която може да се използ-ва в клиничната практика за контрол на неонаталната билирубинемия и из-бягване на токсичните ефекти на билирубина.
- 2) За първи път в България се проследяват НР с ПрНЖ, прави се оценка на развитието им и се посочват маркери за предикция на риска от пролонгира-не на НЖ и продължителността на ПрНЖ, а именно скоростта на нараства-не на БР през ранния неонатален период и стойността на серумния БР в края на неонаталния период. Това би позволило да се идентифицират ново-родените в риск и да се проследяват адекватно след изписването им вкъщи.
- 3) За първи път в България се проучва влиянието на пробиотиците върху чес-тотата и степента на изявата на НЖ при доносени новородени и за първи път в света се сравняват ефектите от профилактично приложение на проби-отици върху билирубинемия при НР.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представените публикации отговарят на изискванията на Правилника на МУ - ПЛЕВЕН

9. Лично участие на докторантката

Дисертационният труд е лично дело на дисертанта с определени приноси за клиничната практиката . Получените резултати са представени последователно. Онагледяването е достатъчно , стилът на писане е ясен . Обсъждането е аналитично и изводите следват логиката на поставените задачи.

10. Автореферат

Авторефератът отразява основните данни, представени в дисертационния труд и отговаря на изискванията на МУ-Плевен. Той отразява целта, задачите, материала, метода и представяне на резултатите, свързани с изводите и приносите на дисертационния труд. логично

11. Критични забележки и препоръки

Считам, че литературният обзор може да се съкрати. Ясно и конкретно в заключение към обзора да се очертаят нерешените и спорни проблеми. . Има няколко фигури, които са неясни и недобре контурирани / напр. стр 67, 68 и др./ . Някои от изводите могат да се обобщят. Препоръчвам повече публикации и участие в регионални и национални научни форуми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, *които отговарят на* изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република

България (ЗРАСРБ). Представените материали съответстват на специфичните изисквания на МУ – Плевен. Дисертационният труд показва, че докторантът Д-р Татяна Итова притежава теоретични знания и професионални умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, публикации, постигнати резултати и приноси. *Предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Д-р Татяна Димитрова Итова*

16.10.2023г.

гр. София

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

проф. Пенка Переновска, д.м.

Opinion

by Prof. Dr. Penka Perenovska, MD, PhD

Clinic of Pediatrics, University Hospital "Alexandrovska" Sofia

of a dissertation for awarding the educational and scientific degree '**Doctor**',
Professional field 7.1. Medicine, PhD Program *Pediatrics*,

Author: *Dr. Tatyana Dimitrova Itova*

Department of Pediatrics to Medical University- Pleven

Topic: *Jaundice in full-term newborns – frequency, etiology, prophylaxis, follow-up*

Scientific managers: Prof. Vanya Nedkova, MD, Assoc. Prof. Nikolay Balgaranov, MD, PhD; Assoc. Prof. Victoria Atanasova, MD, PhD

The dissertation was discussed and proposed for defense by an extended departmental council of the Department of Pediatric Diseases at the Medical University, Pleven on 14.07.2023 and sent for defense before a Scientific Jury.

General presentation of the procedure and the PhD student

The presented set of materials in paper / electronic form is in accordance with the Section Acquiring educational and learning degree "DOCTOR" at Medical University-Pleven. The documents are presented according to the requirements. A detailed curriculum of the PhD student is presented, as well as a written reference for compliance with the national minimum requirements. I believe that the scientific leaders are appropriately proposed – highly erudite habilitated persons with extensive scientific, clinical and teaching experience.

Brief biographical data about the PhD student

Education:

1988 – 1994 Medical University Varna

1997 -2004, Medical University Varna, Specialty "Pediatric Diseases"

2008 -2010 – SA "D.A.Tsenov" – Sofia Svishtov Master's Degree in Health Management

2010 – 2012, Medical University Varna, No 3129/2012, Specialty "Neonatology"

SERVICE:

1995 – 1996 Multiprofile Hospital for Active Treatment Ruse AD, , Resident Physician

Medical activity in the field of emergency medicine.

1996 – 2016 Multiprofile Hospital for Active Treatment Ruse AD, Neonatologist Intern

2016 – 2022, University Hospital Medica Ruse Ltd., Ordinator neonatologist.

From 2022 – until now, University Hospital Medica Ruse Ltd.,

Head of Department of Neonatology - Organization of medical and administrative activities in the structure. Qualified resuscitation, curative and prophylactic activity in the field of neonatology.

Dr. Itova uses English and Russian, has good computer literacy.

Topicality of the theme and appropriateness of the set goals and objectives

The topic of the dissertation is topical and dissertable. Prolongated neonatal jaundice is always an occasion for additional examinations and consultations. It is a common cause of outpatient examinations in newborns. In the field of prevention of neonatal jaundice there are insufficient observations and scientific reports.

The PhD student shows a good knowledge of the problem. The presented scientific paper follows the rules for writing a dissertation with separate sections.. The individual sections are well balanced.

The **aim** is clearly set - *To study in full-term newborns the incidence, etiology and dynamics of NJ due to indirect hyperbilirubinemia, to assess the effect of prophylactic administration of probiotic strains on its evolution and to trace the influence of PrNJ on neuro-mental development up to 6 months of age. .* The study of the prophylactic application of a probiotic in hyperbilirubinemia of the newborn is of an original nature.. The specific tasks are also formulated:

1. To establish the frequency and etiological structure of PaNJ and PrNJ in full-term newborns.
2. To study the influence of certain demographic and perinatal factors on the manifestation of PaNJ and PrNJ in full-term newborns:
3. To follow the dynamics of total BP in full-term newborns until reference limits are reached in order to produce a nomogram.
4. To investigate the influence of prophylactically applied probiotics on the frequency and course of NW.

5. To monitor the neuro-mental development, weight curve and hemoglobin levels of newborn children with PrNJ until the age of six months.

5. Material and Methodology of the study

The basis for conducting the study is the Department of Neonatology at the University Hospital "Medica Ruse" Ltd. - from January, 2017 to November, 2020. The study was controlled., two years retrospectively and two years prospective. Initially, 919 newborns were covered, of which 65 were weighing less than 2500 grams and/or under 37 weeks of age. 566 newborn children were randomized, of which 274 girls and 292 boys I consider this number sufficient. The inclusion and exclusion criteria are outlined in particular. The methods are selected accordingly. A nomogram for the treatment of hyperbilirubinemia by phototherapy of the American Academy of Pediatrics was used to assess the need for therapy in established NW. The degree of correlation between serum and transcutaneous levels of total BR is significant A special place is given to Prophylactic methods. In order to prevent HB, a probiotic meeting the relevant requirements was added to feeding with a standard formula for newborns. 3 probiotic strains were compared. Newborns were divided into several groups.

The data were entered and processed with an appropriate statistical package.

6. Characterization and evaluation of the dissertation

The dissertation paper is written in good language, with a good knowledge of the material.

It consists of 176 pages, 2 annexes and is illustrated with 46 figures and 26 tables. The bibliographic list includes 306 literary sources (most after 2015), of which 14 in Cyrillic and 292 in Latin. The literature review is detailed, with separate subsections, and historical reference, there is a correspondence in the cited authors and the text. A classification of neonatal jaundice is presented, as well as the risk factors for the development of hyperbilirubinemia associated with pregnancy and the newborn. .

Most graphs are well formed, in a color version. A nanogram of transcutaneous bilirubin is presented, which has a scientific-practical application After each section there is a brief discussion. The research on task 5 is of an original nature.

Dr. Itova offers several conclusions:

1. the incidence of pathological forms of indirect hyperbilitum-binemia in the first 2 weeks of life in full-term newborns is 38.9%, and in 14.5% of all children it prolongs until the end of the neonatal period.
2. Most often, pathological forms of NW are due to hemolysis, a consequence of AVO-isoimmunization, and prolongation of NJ is most often observed in exclusively breastfed newborns with digestive problems.

3. NJ is a neonatal specific condition with a multifactorial etiology.
4. Probiotic bacteria can affect the frequency and clinical course of NJ by inhibiting the multiplication of pathogens in the gastrointestinal tract of HP, reducing the enterohepatic circulation of BR and directly interfering with its intestinal metabolism. According to the Ph.D., probiotics have a place in the prevention of neonatal jaundice, but larger studies are needed to refine the strain that are most appropriate to use for this purpose, the duration of the course, the dose, possible side effects.
5. Longation of NJ is more common in those born in the summer.

The prognosis of PrNJ is favorable in 96.7% of cases.

7. Contributions and relevance of development to science and practice

At the end of her dissertation, Dr. Tatiana Itova offers the following contributions, which I accept:

Scientifically theoretical:

- 1) For the first time in Bulgaria, a study is being carried out on the frequency and clinical manifestation of neonatal jaundice in full-term newborn children.
- 2) For the first time in Bulgaria, an in-depth analysis of the etiological structure of PaNJ and PrNJ is made.
- 3) For the first time in Bulgaria the influence of perinatal factors on the risk of development and the clinical course of PaNJ and PrNJ is studied.

Scientifically applied:

- 1) For the first time in Bulgaria in full-term newborns, the di-namic of serum levels of total bilirubin is monitored until the refe-rent values are reached, and based on this, a nomogram of transcutaneous bilirubin levels for the neonatal period is built, which can be used in clinical practice to control neonatal bilirubinemia and avoid the toxic effects of bilirubin.
- 2) For the first time in Bulgaria, HP with PrNJ are monitored, their development is assessed and markers for prediction of the risk of longation of NW and the duration of PrNJ are indicated, namely the rate of increase of BR during the early neonatal period and the value of serum BR at the end of the neonatal period. This would make it possible to identify newborns at risk and to monitor them adequately after being discharged home.
- 3) For the first time in Bulgaria, the influence of probiotics on the status and the rate of manifestation of NJ in full-term newborns is studied and for the first time in the world the effects of prophylactic administration of probiotics on bilirubinemia in HP are compared.

8. Assessment of publications on the dissertation

The submitted publications meet the requirements of the Rules of MU - PLEVEN

9. Personal participation of the PhD student

The dissertation is a personal work of the dissertant with certain contributions to clinical practice. The results obtained are presented consistently. The illustration is enough, the writing style is clear. The discussion is analytical and the conclusions follow the logic of the tasks.

10. Autoreferate

The autoabstract reflects the basic data presented in the dissertation and meets the requirements of MU-Pleven. It reflects the purpose, tasks, material, method and presentation of the results related to the conclusions and contributions of the dissertation.

11. Critical remarks and recommendations

I believe that the literature review can be shortened. Clearly and concretely in conclusion to the review to outline the unresolved and controversial problems. . There are several figures that are vague and poorly contoured / e.g. pages 67, 68, etc. /. Some of the conclusions can be summarized. I recommend more publications and participation in regional and national scientific forums.

CONCLUSION

The dissertation paper contains scientific, scientific, applied and applied results that meet the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB). The presented materials correspond to the specific requirements of the Medical University – Pleven. The dissertation work shows that the PhD student Dr. Tatyana Itova possesses theoretical knowledge and professional skills for independent scientific research.

Due to the above, I give my positive assessment of the conducted research, presented by the above reviewed dissertation, autoreferreat, publications, results achieved and contributions. I propose to the honorable scientific jury to award the educational and scientific degree 'Doctor' to Dr. Tatyana Dimitrova Itova.

16.10.2023

Sofia

Prepared the opinion: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

prof. Penka Perenovska, MD