

## СТАНОВИЩЕ

от

**Доц. д-р Чайка Кирилова Петрова, дм**  
Клиника по педиатрия, Медицински университет, Плевен

**Относно:** защита на дисертационен труд по процедура за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”

**на д-р Татяна Димитрова Итова**

Свободна форма на докторантура в Катедра „Детски болести”, МУ – Плевен  
на тема: **„Жълтеница при доносени новородени деца – честота, етиология, профилактика, проследяване”**

по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и Докторска програма „Педиатрия”

### **Процедура на защитата**

Със заповед на Ректора на МУ – Плевен № 2911/26.09.2023 г и решение на председателя на Научното жури съм определена да изготвя становище на тема, посочена по-горе (като вътрешен член на НЖ) за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” на д-р Татяна Димитрова Итова.

Получих необходимите материали за изготвяне на становището, което е съобразено със ЗРАСРБ и Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор” в МУ – Плевен.

### **Биографични данни за докторанта**

Д-р Татяна Димитрова Итова е родена на 18.05.1969 г. Завършва Средно образование (Математическа Гимназия „Баба Тонка“ гр. Русе, 1987 г) и висше медицинско образование (МУ „П.Стоянов” – магистър по медицина, 1994 г, гр.Варна). Започва работа 1995 г в МБАЛ Русе АД като ординатор в неотложната медицина, от 1996 – 2016 е ординатор неонатолог; продължава като ординатор неонатолог в УМБАЛ „Медика“ Русе ООД, където работи досега като Началник отделение Неонатология от 2022г. През 2004 г придобива специалност „Детски болести“ (МУ-Варна); ОКС „Магистър“ по „Здравен мениджмънт“ 2010 г (СА „Д.А.Ценов“ гр.Свищов); 2012 г специалност „Неонатология“ (МУ-Варна). През 2020 г е зачислена в докторантура на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Педиатрия“ на тема „Жълтеница при доносени новородени деца – честота, етиология, профилактика, проследяване“.

Д-р Итова има активно участие в национални и международни научни форуми с презентации по темата на докторантурата. Научните интереси на д-р Итова са насочени главно към неонатологията. Има 2 реферирани публикации (Scopus и Web of science) и 2 публикации с научно рецензиране.

Владее английски и руски език.

### **Научно-метричен анализ на дисертационния труд**

Представени са 2 реферирани публикации (Scopus и Web of science) и 2 публикации с научно рецензиране, свързани с дисертационния труд, в които докторантът е водещ автор. Участия в международни форуми с отпечатани резюмета (5) и в България (4), също като първи автор.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд на д-р Итова е написан на 176 стр., с 2 приложения.

Използвана литература – 306 заглавия, от които 14 на кирилица и 292 чужди автори на латиница. Има достатъчно публикации от последните 10 години. Това е доказателство за добрата ерудираност на автора и познаване на съвременните аспекти на разработвания проблем. Цитирани са всички в дисертационния труд със съответното съпоставяне при анализа на собствените резултати. Дисертацията е онагледена с 46 фигури и 26 таблици.

Структурата на дисертационния труд е по необходимите правила.

### **Литературен обзор**

Литературният обзор представлява обширен и задълбочен анализ на съвременната литература по темата. Той е изготвен въз основа на огромния достъпен брой статии по темата на дисертационния труд.

Обърнато е специално внимание на историческите данни за откриването и метаболизма на билирубина, както и за Хемолитичната болест на новороденото с етапите на нейното лечение. Представени са особеностите на билирубиновата обмяна при новородените. Дадени са точни дефиниции за патологичните състояния, свързани с повишените нива на билирубина. Направен е анализ на прилаганите в клиничната практика номограми за транскутанното определяне на билирубиновите нива като лесен и неинвазивен метод за диагноза. В обзора са включени и подробни класификации на неонаталната жълтеница (НЖ) от различни автори.

В раздела рискови фактори за развитие на хипербилирубинемия са разгледани фактори, свързани с бременността, механизма на раждане, сезона и новороденото. Изтъкват се предимствата на нови възможности за лечение с приложение на пробиотици..

Литературният разбор завършва със задълбочен анализ на пролонгираната НЖ, възможните етиологични фактори и методи за проследяване.

### **Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Актуалността на темата на дисертационен труд се вижда от дефинираните предпоставки във въведението: насоченост към често състояние в неонаталния период, непрекъснат научен интерес към рисковите фактори за изява на жълтеницата, ефективност на достъпните и безболезнени методи за измерване на серумния билирубин, необходимост от данни за еволюцията на хипербилирубинемията, модерни методи за терапия и стратегия на поведение. При българските деца през последните 30 години липсва комплексно проучване на проблема, липсват и съвременни данни от научни публикации. Единствената авторска монография, свързана с темата, е на Г.Панчев от края на 20-ти век, в две издания 1984 и 1993 г. В този смисъл дисертационният труд е не само диагностично предизвикателство, но и необходимост за съвременната клинична практика.

Дисертационният труд е структуриран на основата на 5 задачи за постигане на точно и ясно формулираната цел. Проучването е проспективно с обхващане на 919 новородени деца, от които 566 са включени в настоящето проучване. Използвани са класически и модерни методи за статистически анализ.

### **Оценка на резултатите**

Резултатите от собствените проучвания са изложени системно и добре онагледени с таблици и графики, с отбелязана статистическа достоверност.

Чрез настоящата разработка д-р Итова за първи път у нас комплексно изследва НЖ при доносени новородени деца, с подробна клинична и биохимична характеристика, както и еволюцията на пролонгирания иктер до 6 месечна възраст. Предоставят се данни относно честота на патологичната индиректна хипербилирубинемия в 38,9% от изследваните деца, с пролонгиран ход при 14,5%, главно при новородени с изключително кърмене и храносмилателни проблеми. Етиологията се оказва многофакторна, но като водеща причина се очертава хемолиза от АВО-изоимунизация. Не се открива полова разлика в честотата и степента на изява на патологичната жълтеница.

Добре е проучено влиянието на определени заболявания по време на бременността, като болести на щитовидната жлеза, анемии, прееклампсия и хипертония, без доказване на неблагоприятни последици при адекватно терапевтично поведение.

Специално внимание е отделено на влиянието на пробиотичните бактерии върху честотата и клиничния ход на НЖ – значимо намаляват честотата и продължителността на фототерапията. Проучена е профилактичната употреба на *Lactibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, последният с най-изявен ефект.

По данни на д-р Итова пролонгираният ход на НЖ преобладава през лятото, при бързо начално нарастване на билирубина и неадекватен тегловен прираст. При проследяване на растежа през първите 6 месеца не са намерени отклонения, но се отчита известна ретардация в НПР.

### **Оценка на приносите**

Приемам формулираните от изследователя изводи на дисертационната разработка. Те са дадени в последователна логичност и обяснение. Приносите на дисертационния труд са разделени в две групи: с научно--теоретичен и с научно-приложен характер. С насоченост към клиничната практика се предлага номограма на нивата на транскутанния билирубин за неонаталния период, посочват се маркери за предикция на риска от пролонгиране на НЖ, допуска се профилактично приложение на пробиотици при билирубинемия при новородени.

### **Критични бележки**

Значими слабости и неясноти не могат да се изтъкнат. Броят на изследваните деца от основната група е достатъчен. Темата е насочена към едно характерно за неонаталния период състояние, което най-често е с благоприятна прогноза, но все още даващо основание за бъдещи проучвания, като значението на пробиотиците.

### **Заклучение**

Считам, че настоящият дисертационен труд е актуален, с добре изпълнени цел и задачи, с достоверни резултати и със значима научно-приложна стойност. Дисертационният труд на д-р Татяна Итова е резултат от комплексно извършено проучване и съдържа полезни за клиничната практика резултати. От тях коректно и логично са изведени приноси с теоретичен характер и с практическа насоченост, актуални за българските новородени деца. Настоящото проучване е първото в страната, което представя в детайли проблемите на НЖ – честата, клинична изява, етиологична структура, перинатални рискови фактори, еволюция и прогноза. В научно-изследователска насока темата е наложена от клиничната практика и допринася за добавяне на съвременни доказателства за НЖ. За първи път при българските деца с НЖ

се представят данни за значението на пробиотиците, дават се препоръки за различни схеми на терапия, проследяване и превенция на негативните последици.

Д-р Татяна Итова показва с настоящия труд, че притежава достатъчно теоретични и професионални умения и демонстрира необходимите качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

В научен аспект дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

Предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди на д-р Татяна Димитрова Итова образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност „Педиатрия”(03.01.50).

10.10.2023г

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
(доц. д-р Ч.Петрова, д.м.)

## OPINION

By

Assoc. Dr. Chaika Kirilova Petrova, MD, PhD

Department of Pediatrics, Medical University, Pleven

**Regarding:** defense of a dissertation work to the procedure for obtaining the educational and scientific degree "Doctor"

**by Dr. Tatyana Dimitrova Itova.**

Independent form of education at the Department of Pediatrics, Medical University Pleven on topic: "Jaundice in full-term newborns - frequency, etiology, prevention, follow-up" for acquiring Educational Science Degree "Doctor" professional field 7 "Health and sports" 7.1 "Medicine" under the Doctoral Program "Pediatrics".

### **Defense procedure**

By order of the Rector of Medical University Pleven № 2911/26.09.2023 and the decision of the chairman of the Scientific Jury, I have been appointed to prepare an opinion on the topic indicated above (as an internal member of the scientific jury) for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" of Dr. Tatyana Dimitrova Itova. I received the necessary materials for the preparation of the opinion, which is in accordance with the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Procedure for the acquisition of the educational science degree "Doctor" in the Medical University – Pleven.

### **Biographical data for the PhD student**

Dr. Tatiana Dimitrova Itova was born on 18.05.1969. She graduated from Mathematical High School "Baba Tonka", Ruse, in 1987 and Medical University Varna "P.Stoyanov" - Master of Medicine, in 1994. She started working in 1995 at General Hospital in Ruse as a resident in emergency medicine, from 1996 to 2016 he was a resident neonatologist; continues as a resident neonatologist at University Hospital "Medica" Ruse, where he has been working until now as the Head of the Department of Neonatology from 2022. In 2004 Dr. T. Itova acquired the specialties in Pediatrics (Medical University Varna) and Neonatology in 2012. In 2010 she acquired the educational qualification degree "Master of Health Management". In 2020, she was enrolled

in the doctoral course of independent preparation for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Pediatrics" on the topic "Jaundice in full-term newborn children - incidence, etiology, prevention, follow-up".

Dr. Itova actively participates in national and international scientific forums with presentations on the subject of the doctoral studies. Her scientific interests are mainly focused in the field of neonatology. She has 2 refereed publications (Scopus и Web of science) and two peer-reviewed publications. She speaks English and Russian.

### **Scientometric analysis of the dissertation work**

We are presented with 2 refereed publications (Scopus and Web of science) and 2 peer-reviewed publications related to the dissertation, in which the PhD student is the main author. Participation in international forums with printed abstracts (5) and in Bulgaria (4), also as first author.

### **Structure of the dissertation**

Dr. Itova's dissertation is written on 176 pages, with two appendices. The Used literature contains 306 titles, of which 14 in Cyrillic and 292 foreign authors in Latin. There are enough posts from last 10 years. This is proof of the good erudition of the author and knowledge of the modern aspects of the developed problem. All of them are cited in the dissertation with the corresponding comparison in the analysis of the own results. The dissertation is illustrated with 46 figures and 26 tables. The structure of the dissertation is according to the necessary rules.

### **Literature review**

The literature review is an extensive and in-depth analysis of the contemporary literature on the subject. It has been prepared based on the vast number of articles available on the subject of the dissertation. Special attention is paid to the historical data on the discovery and metabolism of bilirubin, as well as on Hemolytic Disease of the Newborn with the stages of its treatment. The features of bilirubin exchange in newborns are presented. Precise definitions are given for the pathological conditions associated with high bilirubin levels. An analysis of the nomograms applied in clinical practice for the transcutaneous determination of bilirubin levels as a simple and non-invasive method of diagnosis was made. Detailed classifications of neonatal jaundice (NJ) by various authors are also included. In the section „risk factors for the development of hyperbilirubinemia“, factors related to the pregnancy, the mechanism of delivery, the season and the newborn

are considered. New possibilities for treatment with the application of probiotics are presented. The literature overview concludes with a complete analysis of prolonged NJ, possible etiologic factors and follow-up methods.

### **Actuality and significance of the dissertation work**

The relevance of the topic of the dissertation can be seen from the defined premises in the introduction: common condition in the neonatal period, scientific interest in risk factors for the appearance of jaundice, effectiveness of the accessible and painless methods for measuring serum bilirubin, need of data for the development of hyperbilirubinemia, modern methods of therapy and behavioral strategy. For the last 30 years, there has been a lack of a complex study of the problem, and there is also a lack of modern data from scientific publications. The only author's monograph related to the topic is by G. Panchev from the end of the 20th century, in two editions published in 1984 and 1993. In this sense, the dissertation work is not only a diagnostic challenge, but also a necessity for modern clinical practice.

**The dissertation work** is structured on the basis of 5 tasks in order to achieve the precisely and clearly formulated goal. The study is prospective and covers 919 newborn children, of which 566 are included in the present study. Classical and modern methods of statistical analysis were used.

### **Evaluation of the results**

The systematically presented results of the studies have statistical reliability and are well illustrated with tables and graphs. Through the present work, Dr. Itova, for the first time in our country, has comprehensively investigated NJ in full-term newborn children, with detailed clinical and biochemical characteristics, as well as the evolution of prolonged jaundice up to 6 months of age. Data are provided on the frequency of pathological indirect hyperbilirubinemia in 38.9% of the examined children, with a prolonged course in 14.5%, mainly in newborns with exclusive breastfeeding and digestive problems. The etiology appears to be multifactorial, but hemolysis from ABO isoimmunization appears to be the leading cause. No gender difference was found in the frequency and degree of manifestation of pathological jaundice. The influence of certain diseases during pregnancy, such as thyroid diseases, anemia, preeclampsia and hypertension, has been well studied, with no evidence of adverse consequences with adequate therapeutic behavior. Special attention is paid to the influence of probiotic bacteria on the frequency and clinical course of NJ - they significantly reduce the frequency and duration of phototherapy. The

prophylactic use of *Lactibacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis* has been studied, of which the last one has the most pronounced effect.

According to Dr. Itova, the prolongation of the jaundice is more common during the summer, with a rapid initial increase in bilirubin and inadequate weight gain. Tracking the growth during the first 6 months showed no deviations, but certain retardation in the neuropsychological development was reported.

### **Evaluation of contributions**

I accept the conclusions of the dissertation, which are formulated by the researcher. They are given in a consistent logic and explanation. The contributions of the dissertation work are divided into two groups: scientific-theoretical and scientific-applied. With focus on the clinical practice, a nomogram of transcutaneous bilirubin levels for the neonatal period is proposed, markers are indicated for the prediction of the risk of prolongation of NJ and prophylactic administration of probiotics for bilirubinemia in newborns is allowed.

### **Critical notes**

Significant weaknesses and ambiguities cannot be pointed out. The number of examined children from the main group is sufficient. The topic is focused toward a condition characteristic of the neonatal period, which most often has a favorable prognosis, but still warrants future research, such as the importance of probiotics.

### **Conclusion**

I believe that the current dissertation work is up-to-date, with well-fulfilled goals and tasks, with reliable results and with significant scientific and applied value. Dr. Tatyana Itova's dissertation is the result of a complex study and contains results that are useful for the clinical practice. From them, contributions of a theoretical nature and a practical orientation, relevant for Bulgarian newborn children, are correctly and logically derived. The present study is the first in the country to present in detail the problems of NJ - frequency, clinical presentation, etiological structure, perinatal risk factors, evolution and prognosis. In a scientific-research direction, the topic is imposed by clinical practice and contributes to the addition of modern evidence for NJ. For the first time, data on the importance of probiotics in Bulgarian children with NJ are presented,



recommendations are given for different schemes of therapy, follow-up and prevention of negative consequences. With the present work dr. Tatyana Itova shows that she possesses sufficient theoretical and professional skills and demonstrates the necessary qualities for independent conduct of scientific research.

In a scientific aspect, the dissertation meets the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its Application and the Regulations for the Development of the Academic Staff at Medical University-Pleven.

In view of the above, I give a positive assessment of the dissertation work and propose to the honorable Scientific Jury to award Dr. Tatiana Dimitrova Itova the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Pediatrics" (03.01.50)

10.10.2023

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

(Assoc. Dr.C.Petrova, MD, PhD)