



СТАНОВИЩЕ

от

Доц. д-р Бойко Радев Шентов, дм
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”**

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

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.

Процедура на защитата

Със заповед на Ректора на МУ – Плевен № 2911/26.09.2023 г и решение на председателя на Научното жури съм определен да изготвя становище като вътрешен член на НЖ на дисертационния труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” на

д-р Татяна Димитрова Итова.

Получих необходимите материали съгласно изискванията на 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) през 1987 г. и висше медицинско образование в МУ „П. Стоянов” – Варна през 1994 г. 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 за докторант 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.

Актуалността на темата се определя от неизменно високата честота на това състояние и възможните усложнения, както и от новите възможности за диагноза и лечение. За нашата страна няма провеждани проучвания върху оценката на рисковите фактори при новороденото и майката за изява на неонатална жълтеница. За българската популация новородени няма провеждани проучвания върху еволюцията на билирубинемията, както и няма изградена номограма за измененията на билирубина през неонаталния период, която да се използва в ежедневната практика. Използване на номограми, изработени за деца, родени в други страни и при други географски ширини и условия на отглеждане, не е издържано, тъй като има регионални и расови различия в динамиката на билирубинемията при новородените. След въвеждане на интензивната фототерапия в България в края на 90-те години честотата на обменните кръвопреливания е значително редуцирана и съответно се профилактират усложнения от тежка хипербилирубинемия, от една страна, и оперативната интервенция – от друга. В направление профилактика на неонаталната жълтеница обаче има по-малко наблюдения и научни съобщения.

Много популярни понастоящем са изследванията, касаещи приложението на пробиотици в различни направления за подобряване на човешкото здраве. Дали профилактиката с пробиотици би могла да предотврати развитието на тежка хипербилирубинемия все още не е изяснено.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран съгласно общоприетите правила. Написан е на 176 стр., с 2 приложения. Библиографията съдържа 306 заглавия, от които 14 на кирилица и 292 на латиница. Голяма част от заглавията са съвременни, от последните години. Всяко заглавие е цитирано в изложението и обсъждането на получените резултати. Научната разработка е много добре илюстрирана с 46 фигури и 26 таблици.

Литературен обзор

Литературният обзор представлява обширен анализ на съвременната литература и демонстрира задълбочените знания на дисертанта по темата.

Представени са особеностите на билирубиновата обмяна при новородените. Дадени са точни дефиниции за патологичните състояния, свързани с повишените нива на билирубина (БР). 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.

Детайлно са представени рисковите фактори за развитие на хипербилирубинемия: свързани с бременността, с механизма на раждане, сезона и новороденото. Изтъкната е съвременната тенденция за лечение на хипербилирубинемията чрез приложение на пробиотици.

От обзора на литературата логично са изведени

Целта и задачите на дисертационния труд:

Цел: 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 (пролонгирана неонатална жълтеница) върху нервно-психическо развитие до 6-месечна възраст.

Задачи:

1. Да се установи честотата и етиологичната структура на ПаНЖ (патологична неонатална жълтеница) 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.

Детайлно и точно са описани материала, използваните методи и дизайна на проучването.

Използваните статистически методи създават увереност в достоверността и статистическата значимост на получените резултати.

Включени в проучването са 566 новородени деца, от които 274 момичета и 292 момчета. Прецизирани са включващите и изключващи критерии за участие в изследването.

Получените резултати са изложени логично и последователно в съответствие с формулираните задачи:

1. Водеща причина за ПаНЖ (патологична неонатална жълтеница) в ранния неонатален период е хемолизата, дължаща се на АВО кръвно-групова несъвместимост. Най-голям дял в структурата на ПрНЖ (продължена неонатална жълтеница) са изключително кърмените НР (новородени) с храносмилателни проблеми.
2. Съчетанието на различни фактори – вагинално раждане, по-малка гестационна възраст, по-ниско тегло, асфиксия, по-млада възраст на майката, патология на бременността (заплашващо преждевременно раждане, инфекции на половата или отделителната системи), изключително кърмене е предпоставка за изява на ХБ (хипербилирубинемия) при НР.
3. Полът не е определящ за нивата на билирубинемия. Скоростта на нарастване на общия билирубин в ранния неонатален период не се отличава от тази, което е цитирана от други автори. Скоростта на нарастване на БР над $4.3 \mu\text{mol/L/h}$ на трети ден е предпоставка за по-бавна обратна еволюция на билирубинемията и пролонгиране на НЖ. При ПрНЖ първо трябва да се прецени адекватен ли е тегловният прираст и да се търси подлежаща аномалия на отделителна система, както и да се изключи съпътстваща ИПП.
4. Профилактичната употреба на *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* и *Bifidobacterium animalis* при доносени новородени значително намалява честотата и продължителността на НЖ, както и продължителността на фототерапията. Най-изразен е този ефект при *Bifidobacterium animalis* и най-слабо изразен при *Lactobacillus reuteri*. Най-добър ефект се постига при прием на ПБ през целия неонатален период или до пълна инволюция на иктера.
5. Децата с ПрНЖ имат забавено нервно-психическо, но не и физическо развитие през първите 6 месеца. Прогнозата на ПрНЖ е благоприятна в 96.7% от случаите.

Намирам заявката на автора на дисертационния труд за направени **приноси** за основателна. Същите са формулирани точно и разделени в две групи: с научно-теоретичен и с научно-приложен характер.

Наукометрични показатели

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. Участва в международни форуми с отпечатани резюмета (5) и в България (4), също като първи автор.

Минимални изисквани точки по групи показатели за ОНС „Доктор“

Група от показатели	Съдържание	Доктор (брой точки)	Точки на д-р Т. Итова
А	Показател 1	50	50
Б	Показател 2	-	
В	Показатели 3 или 4	-	
Г	Сума от показателите от 5 до 9	30	90
Д	Сума от показателите от 10 до 12	-	

Заклучение

Д-р Итова е неонатолог със значителен практически опит в диагностично – лечебен аспект. Представеният дисертационен труд и публикувани статии демонстрира и способността и да извършва самостоятелно научно – изследователска работа на високо ниво. Кандидатурата и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за приложението му в МУ-Плевен. Това е причина да гласувам положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Педиатрия“ на д-р **Татяна Димитрова Итова.**

24.10.2023г

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

(доц. д-р Б. Шентов, дм)

OPINION

from

Assoc. Prof. Boyko Radev Shentov, MD, PhD
Medical University, Pleven

Subject: Defense of dissertation under the procedure for acquiring the educational and scientific degree "Doctor"

by Dr. Tatyana Dimitrova Itova

Free-form PhD student at the Department of Pediatric Diseases, Medical University – Pleven on the topic: **"Jaundice in full-term newborns – frequency, etiology, prophylaxis, follow-up"**

in the field of higher education 7. Health and sports, professional field 7.1. Medicine and PhD Program "Pediatrics"

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

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

Protection procedure

By Order of the Rector of MU – Pleven No 2911 / 26.09.2023 and a decision of the Chairman of the Scientific Jury, I was appointed to prepare an opinion as an internal member of the Scientific Jury of the dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree "PhD" of Dr. Tatyana Dimitrova Itova.

I received the necessary materials in accordance with the requirements of The Law on Academic Staff Development in Republic of Bulgaria and the Procedure for Acquiring Doctor's Degree at the Medical University of Pleven.

Biographical data about the PhD student

Dr. Tatyana Dimitrova Itova was born on 18.05.1969. She graduated from secondary education (High School of Mathematics "Baba Tonka" Ruse) in 1987 and higher medical education at the Medical University "P. Stoyanov" – Varna in 1994. She started working in 1995 at the General Hospital in Ruse in emergency medicine, from 1996 – 2016 she was a neonatologist ordinator; continues as an neonatologist at the University Hospital "Medica" Ruse Ltd., where he has been working so far as Head of the Neonatology Department since 2022. In 2004 he acquired specialty "Pediatric Diseases" (Medical University-Varna), Master's Degree in Health Management 2010 (Academy of Economics "D. A. Tsenov", Svishtov), 2012 specialty "Neonatology" (Medical University -Varna). In 2020 she was enrolled as a PhD student in independent form of education for acquiring the educational and scientific degree "PhD" in the scientific specialty "Pediatrics" on the topic "Jaundice in full-term newborns - frequency, etiology, prophylaxis, follow-up".

Dr. Itova actively participates in national and international scientific forums with presentations on the subject of the doctoral studies. Dr. Itova's scientific interests are mainly focused on neonatology. She has 2 refereed publications (Scopus and Web of science) and 2 publications with scientific review.

She is fluent in English and Russian.

The actuality of the topic is determined by the invariably high incidence of this condition and the possible complications, as well as by the new opportunities for diagnosis and treatment. For our country there are no studies on the assessment of risk factors in the newborn and the mother for the manifestation of neonatal jaundice. For the Bulgarian newborn population, there are no studies on the evolution of bilirubinemia, and there is no nomogram for the changes in bilirubin during the neonatal period to be used in daily practice. The use of nomograms made for children born in other countries and at other latitudes and growing conditions is not sustainable, as there are regional and racial differences in the dynamics of bilirubinemia in newborns. After the introduction of intensive phototherapy in Bulgaria in the late 1990s, the frequency of exchange blood transfusions was significantly reduced and complications of severe hyperbilirubinemia on the one hand, and surgical intervention on the other, were prevented.

However, there are fewer observations and scientific reports in the area of prevention of neonatal jaundice.

Very popular at present are the studies concerning the application of probiotics in different directions to improve human health. Whether probiotic prophylaxis could prevent the development of severe hyperbilirubinemia has not yet been clarified.

Structure of the dissertation

The dissertation work is structured according to generally accepted rules. It is written on 176 pages, with 2 annexes. The bibliography contains 306 titles, of which 14 in Cyrillic and 292 in Latin. Many of the titles are contemporary, from recent years. Each heading is quoted in the exposition and discussion of the results obtained. The scientific development is very well illustrated by 46 figures and 26 tables.

Literature review

The literature review is an extensive analysis of contemporary literature and demonstrates the dissertant's in-depth knowledge of the subject.

The peculiarities of bilirubin metabolism in newborns are presented. Precise definitions of the pathological conditions associated with elevated bilirubin (BR) levels are given. An analysis of the nomograms applied in clinical practice for the transcutaneous determination of bilirubin levels as an easy and non-invasive method of diagnosis was made. The review also includes detailed classifications of neonatal jaundice (NJ) by different authors.

The risk factors for the development of hyperbilirubinemia are presented in detail: related to pregnancy, the mechanism of childbirth, the season of birth of the newborn. The current trend of treating hyperbilirubinemia through the administration of probiotics is highlighted.

From the literature review are logically derived

The purpose and tasks of the dissertation:

Objective: To study in full-term newborns the incidence, etiology and dynamics of NJ due to indirect hyperbilirubinemia, to evaluate the effect of prophylactic administration of probiotic strains on its evolution, and to trace the influence of PrNJ (prolonged neonatal jaundice) on neuro-mental development up to 6 months of age.

Tasks:

1. To establish the frequency and etiological structure of PaNJ (pathological neonatal jaundice) 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 BR 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 NJ.
5. To monitor the neuro-mental development, weight curve and hemoglobin levels of newborn children with PrNJ until the age of six months.

The material, the methods used and the design of the study are described in detail and accurately.

The statistical methods used create confidence in the reliability and statistical significance of the results obtained.

Included in the study were 566 newborn children, including 274 girls and 292 boys. The inclusion and exclusion criteria for participation in the study are specified.

The results obtained are laid out logically and consistently in accordance with the formulated tasks:

1. The leading cause of PaNJ (pathological neonatal jaundice) in the early neonatal period is hemolysis due to ABO blood-group incompatibility. The largest share in the structure of PrNJ (prolonged neonatal jaundice) are exclusively breastfed HB (newborns)) with digestive problems.
2. The combination of various factors – vaginal birth, lower gestational age, lower weight, asphyxia, younger maternal age, pregnancy pathology (threatening premature birth, infections of the reproductive or excretory systems), exclusive breastfeeding is a presumption for the manifestation of HB (hyperbilirubinemia) in HB.
3. Sex is not decisive for bilirubinemia levels. The rate of increase of total bilirubin in the early neonatal period is no different from that which has been cited by other authors. The rate of increase of BR above 4.3 $\mu\text{mol/L/h}$ on the third day is a prerequisite for a slower reverse evolution of bilirubinemia and prolongation of NJ. In the case of PrNJ, it is first necessary to assess whether the weight gain is adequate and to look for an underlying abnormality of the excretory system, as well as to exclude concomitant urinary tract infections.
4. The prophylactic use of *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri* and *Bifidobacterium animalis* in full-term newborns significantly reduces the frequency and duration of NJ as well as the duration of phototherapy. This effect is most pronounced in *Bifidobacterium animalis* and least pronounced in *Lactobacillus reuteri*. The best effect is achieved by taking PB throughout the neonatal period or until complete involution of icter.
5. Children with PrNJ have delayed neuro-mental but not physical development during the first 6 months. The prognosis of PrNJ is favorable in 96.7% of cases.

I find the request of the author of the dissertation for **contributions** to be justified. They are formulated precisely and divided into two groups: of a scientific-theoretical and a scientifically applied nature.

Scientometric indicators

There are 2 refereed publications (Scopus and Web of science) and 2 publications with scientific review related to the dissertation, in which the PhD student is a leading author. She participated in international forums with printed abstracts (5) and in Bulgaria (4), also as a first author.

Minimum required points by groups of indicators for education degree "PhD"

Group of indicators	Content	PhD (number of points)	Points of of Dr. T. Itova
A	Indicator 1	50	50
B	Indicator 2	-	
C	Indicators 3 or 4	-	
D	Sum of indicators from 5 to 9	30	90
E	Sum of indicators from 10 to 12	-	

Conclusion

Dr. Itova is a neonatologist with considerable practical experience in diagnostic and therapeutic aspects. The presented dissertation and published articles demonstrate her ability to independently carry out high-level scientific and research work. Her application meets all the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in Republic of Bulgaria and the Regulations for its application at Medical University-Pleven. This is the reason why I vote positively for the award of the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Pediatrics" to Dr. **Tatyana Dimitrova Itova**.

24.10.2023

Prepared the opinion: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
(Assoc. Prof. Dr. B. Shentov, MD, PhD)