

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ ЗА ПРОВЕЖДАНЕ НА КОНКУРС ЗА
ПРИДОБИВАНЕ НА ОНС „ДОКТОР“



ЗАПОВЕД №2681/24.06.2024 НА РЕКТОРА НА
ТРАКИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ, СТ. ЗАГОРА

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. Мая Николова Йорданова, дм, Катедра по педиатрия, Медицински Университет
- София, Клиника по детска клинична хематология и онкология. УМБАЛ „Царица
Йоанна“.

Външен член на научно жури, назначен със Заповед №2681/24.06.2024 на Ректора на
Тракийски Университет, Стара Загора

Относно:

Провеждане на конкурс за придобиване на ОНС „доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Педиатрия“ от д-р Анелия Венелинова Василева - докторант - самостоятелна форма на обучение, към катедра „Детски болести“ на Медицински факултет, Тракийски Университет, Ст. Загора,

с дисертационен труд на тема:

„Гастроинтестинално увреждане при болестта на Шонлайн-Хенох- съвременни възможности за диагноза, клинично и терапевтично поведение“ с научен ръководител проф. д-р Петранка Илиева Чакърва дм.

Процедурни въпроси:

Кандидатката е представила на хартиен и електронен носител необходимите изискуеми документи и материали. Прегледът на предоставения комплект за рецензия потвърждава, че те са изготвени в съответствие с изискванията на Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени, и заемане на академични длъжности в Тракийския Университет, Ст. Загора, както и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България. Налични са: молба до Ректора на Тракийския Университет за разкриване на процедура за защита, заповед за зачисляване, протокол от заседание на разширения Катедрен съвет на катедра Педиатрия за обсъждане на дисертационния труд, протокол на Нучния

съвет за отчисляване на докторанта с право на защита, заявления до Декана на МФ на Тракийския университет за допускане до публична защита, протоколи за издържаните предвидени изпити, копие от диплома за висше образование, автобиография, списък с публикации и публикации, свързани с дисертацията, автореферат, дисертационен труд, декларация за оригиналност, справка от централна библиотека на Тракийски университет, информационни карти на български и английски език.

На заседание на разширен Катедрен съвет от 05.06.2024, на основание на Заповед на Декана на МФ, е взето единодушно решение за публична защита на дисертационния труд след обсъждането му и одобрението на участващите, отразено в Протокол от заседанието.

Биографични данни и анализ на кариерното израстване на кандидата:

Кандидатът за дисертант - д-р Анелия Василева - е завършила с отличен успех гимназия с преподаване на чужди езици, профил английски и немски език. През 2018 год. е завършила с отличие висшето си образование по медицина в Медицински факултет на Тракийския университет в Стара Загора.

В периода 2019-2020 год. е била редовен асистент в Катедрата по педиатрия на МФ на Тракийския университет и е продължила като хоноруван асистент на същото работно място.

От 2019 работи като лекар-ординатор към Клиниката по педиатрия на на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, а от 2020 година е специализант по детска нефрология и хемодиализа. От 2022 година е докторант - самостоятелна форма на обучение към в Катедрата по педиатрия на Тракийския университет.

Член е на професионални организации, като Български лекарски съюз, БПА, БМДДХО и е представила сертификати за завършени специализирани курсове за следдипломна квалификация, свързани с педиатрията.

Рецензия на дисертационния труд:

1. Структура на дисертационния труд. Изложението обхваща 112 страници, сред които - една страница със съдържание, 2 страници с използвани съкращения, 8 страници с описания на клинични случаи. За онагледяване са представени 72 фигури, 2 приложения и 12 таблици. Библиографската справка включва 146 чуждестранни референции и 5 български или общо 151 цитирани заглавия.

2. Темата на дисертационния труд на д-р Василева „Гастроинтестинално увреждане при болестта на Шонлайн-Хенох - съвременни възможности за диагноза, клинично и терапевтично поведение“ е с практическа насоченост и е свързана с актуален и значим клиничен проблем.

Болестта, предмет на научен интерес, се характеризира с разнообразна клинична проява, ангажира системата на възпаление и коагулацията, и може да създаде диагностичен и терапевтичен проблем. Гастроинтестиналните (ГИТ) прояви могат да наподобяват остър хирургичен корем и да се превърнат в повод за травматични интервенционални процедури, които да се окажат излишни и вредни. Изследванията в посока на очертаване на надежден диагностичен набор от изследвания и консервативни процедури е със значим практически резонанс.

Наличието на съвременни надеждни коагулационни маркери и възможната им корелация с клиничната симптоматика, както и нарастващите технически възможности на ултразвуковото изследване са сполучлив избор на изготвяне на диагностичен модул при ГИТ засягане от болестта на Шонлайн-Хенох. В работата се предлагат критерии за преценка на оптималния терапевтичен режим на приложение на кортикостероиди при индикацията коремна болка, свързана със заболяването.

3. Съдържание на дисертационния труд

3.1. В литературния обзор от 28 страници е осъществен обстоен преглед на познанието за заболяването и историята на търсенията в областта на патогенезата, ефективната диагностика и лечение, с начало от 1832 год. до наши дни.

При съобщаван широк диапазон на честота между 3 и 26.7/100 00 се счита, че вероятно реалният брой на заболели остава неоценен, поради недокладвани в здравните регистри случаи. Заболяването е с добра прогноза и засягането на гастроинтестиналния тракт е най-сериозното усложнение, с потенциални рискови състояния като масивна хеморагия, чревен инфаркт, перфорация, инвагинация, перитонит. ГИТ усложненията са причина за хирургични интервенции при 5-12% от новодиагностицираните пациенти и при 30% от рецидивите на заболяването. Прегледът на проучените актуални данни е свързан с поставената цел на научната разработка - определяне на биохимични маркери, свързани със ГИТ засягане при болестта на Шонлайн-Хенох, прецизиране на ехографски критерии за тънкочревно засягане, валидни при оценката на терапевтичното поведение и намаляване на необходимостта от инвазивни хирургични процедури.

Отдадено е внимание на публикуваните от 948 год. до момента български изследвания върху заболяването с обобщените описания на Ст. Димтров върху 32 пациенти - деца, монографията на Лиляна Башева-Станева, изследванията и теоретичните постановки на Бр. Братанов, Ив. Мариновски, Г. Д. Георгиев. В цитираните насоки за лечение е отбелязано съзвучие с господстващите през периода терапевтични концепции.

В литературния обзор е обоснован изследователския интерес на докторанта към биохимични и коагулационни маркери и ехографски методи за прецизно диагностициране на заболяването.

3.2. Формулирани цел и задачи

Целта на дисертационния труд е чрез определяне на биохимично-имунологични маркери при засягане на ГИТ от болестта на Шонлайн-Хенох, както и динамика на промените (мониторинг) в тънкочревната стена при абдоминално ехографско изследване да се усъвършенства терапевтичното поведение и да се намали необходимостта от инвазивни хирургични процедури.

Във връзка с целта са дефинирани съответните 6 добре структурирани задачи. Сред тях, степенувани от клиничен към параклиничен аспект, са такива, свързани с клинична преценка, анализ на биохимични и коагулационни параметри, ехографски данни и сравнителен анализ за откриване на корелации между тях.

3.3. Материали и методи

Изследвани са 69 пациенти, като е приложено структуриране като ретроспективна (2014-2017 год.) и проспективна (2018-2023 год.) група за оценка, съответно от 39 и от 30 пациенти. Броят пациенти е достатъчен за статистически обосновани изводи.

Методите на изследване включват: сбор от клинични критерии - клиничен скор; стандартни, широко застъпени лабораторни маркери на възпаление и имунна активация и по-специализирани изследвания на фХIII и vWF:Ag. Лабораторните методи на изследване са прецизно изложени и обоснования, включително с оценка за надеждност и икономическа обоснованост.

Ехографската техника и критериите на оценка са базирани на международно възприети стандарти (Nchimi A et al. 2008).

Особено добре са описани статистическите методи за анализ, които включват дескриптивна статистика, тестове за определяне нормалността на разпределението и за свързани и несвързани извадки, както и корелационен и регресионен анализ.

3.4. Собствени резултати и обсъждане

Излагането на резултатите е комбинирано с обсъждане на съответната категория и е илюстрирано с описание на 5 клинични случаи с интересна клинична, ехографска и лабораторна динамика. Въпреки че това не е възприет подход при излагане на подобно проучване, описаните случаи са сполучливи в контекста на клиничното значение на изследванията и за подчертаване на динамичния характер на промените.

Изложението на резултатите е разделено за съответните, дефинирани в „Материали и методи“, 2 групи - ретроспективна и проспективна. Анализирани са, освен демографски данни, всички други изследвани параметри за връзка и значимост.

В проспективната група се анализират и ехографски данни за динамика в дебелината на тънкочревната стена и корелация с фХIII и vWF:Ag при 15 пациенти.

При анализа се коментира ефект на кортикостероидното лечение. Честотата на рецидив на болестта на Шонлайн-Хенох се разглежда в аспекта на отклоненията в другите наблюдавани параметри.

Направен е анализ между възприетия до момента диагностичен подход, приложен при ретроспективната група и проучваните от дисертанта диагностични модули при 15 пациенти с „иновативен подход“.

Изведени са резултати за възрастта, като статистически значим предиктор за рецидиви; рядката проява на ГИТ засягане при липса на кожен обрив по трункуса; ехографски критерии (стратификация и дебелина на тънкочревната стена) за започване на кортикостероидно лечение; асоциацията с други инфекции е утежняващ фактор, водещ до вероятност от рецидиви; иновативните специализирани изследвания (фХІІІ и vWF:Ag), в комбинация визуализиращо динамично проследяване, са обещаващ модерен подход за прецизиране на терапията и по-специално костикостероидното лечение; нивата на изследвания vWF:Ag корелират с вероятността от ехографски установими тънкочревни промени и насочват към необходимостта от динамично проследяване за избягване на инвазивни интервенции и евентуално протрахиране и усложняване на симптоматиката. Определянето на нивата на vWF:Ag и ф ХІІІ, наред с ехографската находка - задебеляване на тънкочревна стена, промяна в нейната стратификация и наличието на Color Doppler, са нова палитра от по-прецизни критерии, в сравнение със субективната оценка за тежест на коремната болка, относно кортикостероидното лечение. Пациенти с клиничен скор над 3 са с 10 пъти по-висок риск за абдоминална форма на болестта на Шонлайн-Хенох. Пациентите, представящи се само с кожни лезии не са с индикации за непосредствено кортикостероидно лечение, докато тези с флукуиращи кожни промени и начални ехографски промени в ГИТ са показани за такова. С най-висок клиничен риск са пациентите с рецидив на заболяването, което е илюстрирано с клинично представен случай.

3.5. Заключение

Обобщени са особеностите и характера на заболяването, основателността на продължаващите изследвания в областта на патогенезата му. В контекст на данните от богатата литературна справка е разгледано значението на осъвременяването на диагностично-терапевтичната стратегия, част от която за осъществените проучвания.

3.6. Изводи

Изведени са 6 изводи, в съзвучие с поставените задачи и отговарящи на изложените данни и обсъждане.

3. Приноси на дисертационния труд

Най-значим е практико-приложния принос на разглеждания дисертационен труд на д-р Анелия Василева. На базата на утвърдените, класически клинични критерии е налице опит за обогатяване и прецизиране на диагностично-терапевтичния модул на класическа ГИТ проява на болест на Шонлайн-Хенох, носеща риск от хирургични усложнения и интервенции. С комбинация от модерни лабораторни маркери и прецизни ехографски критерии може да бъде постигната оптимизация.

В научния труд на д-р Анелия Василева са описани 7 приноси - 3 с оригинален характер, 2 - с утвърдителен и 2 приноси с практически характер, които подкрепям. Работата е оригинална, с научна стойност и с практическо приложение.

На базата на обсъждания в изследването „скор“ и при обогатяване на биохимичната палитра, могат да бъдат изведени клинични препоръки за диагностика на болестта на Шонлайн-Хенох. Заболяването е предмет на мултидисциплинарна диагностика и лечение и интересът към патогенезата, еволюцията, възможните усложнения и терапия продължава да е оправдан.

4. Автореферат - отговарящ на изискванията, излагащ основната част от резултатите на проучването и съответните изводи.

5. Публикации, свързани с темата на проучването

Представени са 2 публикации - едната от които - в реферирано и индексирано списание с импакт фактор, с едно идентифицирано цитиране.

Заключение

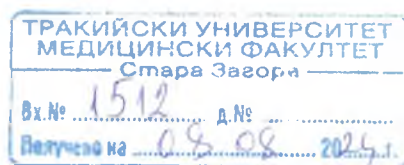
Дисертационният труд на д-р Анелия Василева е актуален и с научна, и практико-приложна значимост. Отразва професионалния интерес на кандидата, теоретичната и задълбоченост, професионални интереси в различни области на диагностичната методология, както и качества за научно-изследователска работа. Резултатите и сравнителния анализ на ретроспективни и проспективни данни от пациенти са оригинален принос при проучването на болестта на значимост и с реално практическо приложение. Работата отговаря на изискванията на Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийския Университет, Ст. Загора и на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България.

Въз основа на това, давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на членовете на почитаемото научно жури да присъди на д-р Анелия Велинова Василева образователната и научна степен „доктор“.

06.08.2024

/доц. Мая Николова Йорданова/


To the Chairman of the Scientific Jury for Conducting the Competition for Acquiring the Educational and Scientific Degree "Doctor" Order No. 2681/24.06.2024 of the Rector of the Thracian University, Stara Zagora



REVIEW

by **Assoc. Prof. Maya Nikolova Yordanova**, MD, Department of Pediatrics, Medical University - Sofia, Clinic of Pediatric Clinical Hematology and Oncology, University Hospital "Tsaritsa Yoanna".

External member of the scientific jury, appointed by Order No. 2681/24.06.2024 of the Rector of the Thracian University, Stara Zagora

Regarding: Conducting a competition for acquiring the educational and scientific degree "Doctor" in the field of higher education 7. "Healthcare and Sports" in the professional direction 7.1. "Medicine" and scientific specialty "Pediatrics"

by **Dr. Anelia Venelinova Vasileva** - doctoral student - independent form of study, at the Department of "Pediatrics" of the Medical Faculty, Thracian University, Stara Zagora, with a dissertation on the topic: **"Gastrointestinal Damage in Henoch-Schönlein Purpura - Contemporary Possibilities for Diagnosis, Clinical and Therapeutic Behavior"**

With scientific supervisor **Prof. Dr. Petranka Ilieva Chakarova**, MD.

Procedural issues:

The candidate has submitted the required documents and materials in both paper and electronic format. The review of the provided set for review confirms that they are prepared in accordance with the requirements of the Regulations for the conditions and procedures for acquiring educational and scientific degrees and occupying academic positions at the Thracian University, Stara Zagora, as well as meeting the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria. Available are: application to the Rector of the Thracian University for the initiation of a defense procedure, enrollment order, protocol from the extended Departmental Council meeting of the Department of Pediatrics for discussion of the disserta-

tion, protocol of the Scientific Council for the dismissal of the doctoral student with the right to defend, applications to the Dean of the Medical Faculty of the Thracian University for permission for public defense, protocols for the passed exams, copy of the higher education diploma, CV, list of publications and publications related to the dissertation, abstract, dissertation, declaration of originality, reference from the central library of the Thracian University, information cards in Bulgarian and English. At the meeting of the extended Departmental Council on 05.06.2024, based on the Dean's Order, a unanimous decision was made for the public defense of the dissertation after its discussion and approval by the participants, reflected in the meeting protocol.

Biographical data and analysis of the candidate's career development:

The candidate for doctoral degree - Dr. Anelia Vasileva - graduated with excellent success from a high school with foreign language teaching, majoring in English and German. In 2018, she graduated with honors in medicine from the Medical Faculty of the Thracian University in Stara Zagora. From 2019-2020, she was a regular assistant in the Department of Pediatrics at the Medical Faculty of the Thracian University and continued as an adjunct assistant at the same workplace. Since 2019, she has been working as a physician in the Pediatrics Clinic of University Hospital "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich", and since 2020 she has been a specialist in pediatric nephrology and hemodialysis. Since 2022, she has been a doctoral student in an independent form of study at the Department of Pediatrics of the Thracian University. She is a member of professional organizations such as the Bulgarian Medical Association, BPA, BMDHO, and has presented certificates for completed specialized courses for postgraduate qualification related to pediatrics.

Review of the dissertation:

1. Structure of the dissertation:

The exposition covers 112 pages, including a content page, 2 pages with used abbreviations, 8 pages with clinical case descriptions. For illustration, there are 72 figures, 2 appendices, and 12 tables. The bibliography includes 146 foreign references and 5 Bulgarian, totaling 151 cited titles.

2. The topic of Dr. Vasileva's dissertation:

"Gastrointestinal Damage in Henoch-Schönlein Purpura - Contemporary Possibilities for Diagnosis, Clinical and Therapeutic Behavior" is practically oriented and addresses a current and significant clinical problem. The disease in question is characterized by diverse clinical manifestations, involving the inflammation and coagulation systems, and can pose diagnostic and therapeutic challenges. Gastrointestinal (GI) manifestations can resemble acute surgical abdomen and lead to traumatic interventional procedures that may be unnecessary and harmful. Research into reliable diagnostic sets and conservative procedures has significant practical resonance. The presence of modern reliable coagulation markers and their potential correlation with clinical symptoms, as well as the increasing technical capabilities of ultrasound examination, are a successful choice for developing a diagnostic module for GI involvement in Henoch-Schönlein Purpura. The work proposes criteria for assessing the optimal therapeutic regimen for corticosteroid application in cases of abdominal pain associated with the disease.

3. **Content of the dissertation:**

- **Literature review:** In the 28-page literature review, a comprehensive overview of the knowledge about the disease and the history of research in the field of pathogenesis, effective diagnosis, and treatment is provided, spanning from 1832 to the present day. The frequency range reported is between 3 and 26.7 per 100,000, with the real number of cases likely being underreported due to non-reported cases in health registers. The disease has a good prognosis, and GI involvement is the most serious complication, with potential risk conditions such as massive hemorrhage, intestinal infarction, perforation, intussusception, peritonitis. GI complications are the reason for surgical interventions in 5-12% of newly diagnosed patients and 30% of disease recurrences. The review of current data is related to the research goal of determining biochemical markers associated with GI involvement in Henoch-Schönlein Purpura, refining ultrasound criteria for small bowel involvement, and validating them for therapeutic behavior assessment and reducing the need for invasive surgical procedures.
- **Objective and tasks:** The objective of the dissertation is to refine therapeutic behavior and reduce the need for invasive surgical procedures by determining biochemical-immunological markers for GI involvement in Henoch-Schönlein Purpura and monitoring changes in the small bowel wall during abdominal ultrasound examination. Corresponding six well-structured tasks have been defined, ranging from clinical to paraclinical aspects.

- **Materials and methods:** A total of 69 patients were studied, structured as a retrospective (2014-2017) and a prospective (2018-2023) group for evaluation, respectively with 39 and 30 patients. The number of patients is sufficient for statistically valid conclusions. The methods include a collection of clinical criteria, standard laboratory markers of inflammation and immune activation, and specialized studies of fXIII and vWF.

The laboratory methods are precisely described and justified, including reliability and economic feasibility assessment. The ultrasound technique and evaluation criteria are based on internationally accepted standards (Nchimi A et al. 2008). The statistical analysis methods include descriptive statistics, tests for normality of distribution, and for related and unrelated samples, as well as correlation and regression analysis.

- **Own results and discussion:** The presentation of the results is combined with a discussion of the corresponding category and illustrated with the description of 5 clinical cases with interesting clinical, ultrasound, and laboratory dynamics. The presentation of the results is divided into the two groups defined in "Materials and Methods" - retrospective and prospective. Demographic data and all other studied parameters are analyzed for connection and significance. In the prospective group, ultrasound data on the dynamics in the thickness of the small bowel wall and correlation with fXIII and vWF in 15 patients are analyzed. The effect of corticosteroid treatment is commented on. The frequency of recurrence of Henoch-Schönlein Purpura is considered in the context of deviations in other observed parameters. A comparison is made between the accepted diagnostic approaches so far, applied to the retrospective group, and the diagnostic modules studied by the doctoral candidate in 15 patients with an "innovative approach". Results for age as a statistically significant predictor for recurrences; rare manifestation of GI involvement in the absence of a skin rash on the trunk; ultrasound criteria (stratification and thickness of the small bowel wall) for starting corticosteroid treatment; association with other infections as an aggravating factor leading to the likelihood of recurrences; innovative specialized studies (fXIII and vWF) in combination with dynamic follow-up imaging are promising modern approaches for refining therapy, especially corticosteroid treatment; levels of vWF correlate with the probability of ultrasound-detectable small bowel changes and indicate the need for dynamic follow-up to avoid invasive interventions and potentially complicating the symptomatology. Determining the levels of vWF

and fXIII, along with the ultrasound findings - thickening of the small bowel wall, change in its stratification, and the presence of Color Doppler, are new, more precise criteria compared to the subjective assessment of abdominal pain severity for corticosteroid treatment. Patients with a clinical score above 3 have a 10 times higher risk of the abdominal form of Henoch-Schönlein Purpura. Patients presenting only with skin lesions do not have indications for immediate corticosteroid treatment, while those with fluctuating skin changes and initial ultrasound changes in the GI tract are indicated for such treatment. Patients with recurrence of the disease have the highest clinical risk, illustrated with a clinically presented case.

- **Conclusion:** The characteristics and nature of the disease are summarized, and the rationale for ongoing research in the field of its pathogenesis is provided. The importance of updating the diagnostic-therapeutic strategy, which would reduce the percentage of unnecessary invasive surgical interventions, is highlighted. By optimizing laboratory-biochemical markers and dynamic ultrasound monitoring, the initial manifestations of Henoch-Schönlein Purpura in the GI tract can be accurately and timely diagnosed. The dissertation successfully fulfills its stated objective and tasks, with well-structured and substantiated conclusions.
- **Contributions of the dissertation:** The contributions are precisely formulated and include the first clinical-laboratory study on the behavior of GI involvement in Henoch-Schönlein Purpura, assessing innovative markers such as vWF and fXIII. They validate the importance of dynamic ultrasound monitoring, clarify the diagnostic value of clinical scores for GI involvement, refine therapeutic behavior and reduce the need for invasive surgical procedures.

4. **Abstract:** The abstract is well-structured and covers the main sections of the dissertation, with detailed conclusions, contributions, and selected references. It meets the requirements for presenting a summary of the main content and findings.

Conclusion: Dr. Anelia Vasileva has conducted significant, innovative, and relevant research on a clinically important problem. The dissertation presents novel diagnostic and therapeutic criteria that can improve the clinical management of patients with Henoch-Schönlein Purpura. The research demonstrates the candidate's ability to conduct independent scientific work of high quality, contributing to both the academic field and clinical practice. I recommend awarding Dr. Anelia Venelinova Vasileva the educational and scientific degree "Doctor" in the professional direction 7.1. "Medicine" and scientific specialty "Pediatrics".

06 Aug 2024

Sincerely:

Assoc. Prof. Maya Nikolova Yordanova, MD