

РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационният труд и автореферат на тема

Хемангиоми в кърмаческа и ранна детска възраст – иновативно лечение и проследяване

Представен за публична защита пред научно жури за присъждане на научна и образователна степен „доктор“ по област на висше образование
7 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина
по докторска програма „Дерматология и венерология“

- Автор: д-р Радка Цокова Масларска,
докторант на самостоятелна подготовка
Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“
- Научен ръководител: Проф. д-р Здравка Величкова Демерджиева, дмн
- Изготвил рецензията: проф.д-р Анна Иванова Кънева-Ненчева, дм
Клиника по детска кардиология, МБАЛ „НКБ“ ЕАД,
избрана за член на научното жури на основание
на заповед № 19-339 от 13.06.2023 на
ИД на Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ ЕАД
- Служебен адрес: София 1309; ул. Коньовица 65
ел.поща: kaneva_anna@abv.bg

Не съм открила пропуски в приложената от д-р Радка Цокова Масларска документация. Спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Нямам конфликт на интереси от участието ми в научното жури.

Значимост на темата.

Инфантилният хемангиом (ИХ) е най-често срещания доброкачествен тумор в детската възраст. Естествената еволюция се характеризира с период на пролиферация в първите месеци на живота, стабилизация и спонтанна инволюция, която често отнема години. Налице е изключително голямо разнообразие в размера, мястото и дълбочината на хемангиома, които определят клиничната изява от

животозастрашаващи, налагащи незабавно лечение до напълно бенигнени лезии. ИХ, особено тези разположени в областта на лицето или големи области на тялото и крайниците са свързани с риск от нарушаване на функция, улцерация, болка, обезобразяване. Това определя висока болестност и сериозни психологични проблеми. Непознаването на проблема и пасивното изчакване от медицинските специалисти и страхът на родителите от прилагане на съвременното лечение могат да доведат до необратими последствия. Лечението на ИХ е обект на търсения и спорове до 2014 година, когато пропранолола, неселективен бета блокер е приет от Американската и Европейска медицински асоциации като медикамент на избор в кърмаческа и ранна детска възраст. Лечението с хемангиол е въведено и се реимбурсира от НЗОК от 2018 година.

В България не са извършвани системни, проучвания за оценка на ефектите на лечението с пропранолол в кърмаческа и ранна детска възраст при деца с ИХ. По тази причина дисертационният труд на д-р Радка Масларска е актуален и от съществено значение за обгрижването на тази група пациенти в България.

Структура. Дисертационният труд, написан на 155 страници, и включва въведение – 4 стр., литературен обзор (45 страници), цел и задачи (1 стр.), методология (5 стр.), резултати и обсъждане (61 стр.) изводи -2 стр, препоръки 2 страници. Онагледен е с 32 таблици и 80 фигури, и 4 приложения. Библиографията включва общо 163 литературни източника, от които 2 на кирилица и 161 на латиница, като 51 % от цитираните публикации са от последните 10 години, и 11 (7%) от последните 5 години.

В първата част на дисертацията, представляваща по същество **литературен обзор** са разгледани детайлно честотата, съвременните схващания за етиопатогенезата на ИХ и основните рискови фактори за развитието му. Очертано е мястото на ИХ във васкуларните (съдови) аномалии като представител на бенигнените съдови тумори. Подробно са разгледани клиничните форми, включително и тези свързани с редки синдроми PHACES и LUMBAR и усложненията на ИХ като улцерации, функционални нарушения, деформации. Разгледани са индикациите за допълнителни диагностични изследвания, както и съвременните показания за лечение и проследяване на ИХ. Специално внимание е отделено на терапията на ИХ. Детайлно е разгледана медикаментозната терапия с акцент върху съвременното лечение с пропранолол. Представени са резултатите от проведените клинични проучвания, доказващи ефективността и безопасността на препарата. Д-р Масларска представя стъпките и етапите на подготовка за стартиране на лечение, съгласно Българския консенсус и изискванията на НЗОК. В исторически план е описано използването на

системни кортикостероиди и цитостатици, както и на интравезионни и локални кортикостероиди в лечението на ИХ. Разгледано е лечението с локални препарати, като се подчертава липсата на стандартизирани показания, както и проучвания на системна резорбция и метаболизъм. Очертано е съвременното място на хирургичното лечение при обработка на остатъчни лезии и реконструкция на тъканите, а на лазерната терапия в корекцията на постлеззионните цикатрикси и козметични остатъци.

Разгледано е лечението на специфични анатомични области с акцент върху периорбитални и орбитални, назални, по устни, перинеум, както и хемангиоми в областта на дихателните пътища.

Детайлно са представени резултатите от рандомизираните проучвания на ефективността на Hemangirol 3,75 мг/мл в доза 1 и 3 мг/кг и с продължителност 3 или 6 месеца, сравнени с плацебо, ръководени от откривателката на съвременното лечение д-р Кристин Лабрез. Тези проучвания доказват клиничен ефект при доза 3 мг/кг за 6 месеца.

В България липсват системни проучвания върху инфантилния хемангиом след въвеждане и реимбурсиране от НЗОК на препарата хемангиол и д-р Радка Масларска поставя като цел на дисертацията, на база ретроспективен анализ на лекуваните с пропранолол кърмачета и малки деца да се създаде примерна стандартна схема на терапия и проследяване, както и въвеждането ѝ в практиката у нас.

Поставени са 6 задачи, които отговарят на поставената цел:

1. Анализ на фактори за определяне на правилната терапия на съдовите малфармации.
2. Клинична характеристика на пациентите, лекувани с Пропранолол.
3. Анализ на възникналите странични ефекти, необходимост от продължаване на лечението/рецидив с Пропранолол.
4. Разработване на алгоритъм за проследяване на тези пациенти.
5. Анализ и оценка на успеваемостта на лечението с Пропранолол.
6. Формулиране на препоръки и начин на действие при пациенти подлежащи на лечение с Хемнгиол.

Пациенти и методи. В проучването са включени 276 деца на възраст при стартиране на лечението от 2 месеца до над 1 година, диагностицирани в структурите на Аджибадем сити клиник Токуда в периода май 2018 - декември 2021 година при спазени критерии на НЗОК за стартиране на лечение.

Основните използвани методи са клинични, включващи подробна анамнеза на пренатален, перинатален период, време на поява на ИХ и съпътстващи заболявания. Оценени и анализирани са основните витални показатели (сърдечна, дихателна честота и артериално налягане) преди началото, по време на титриране на дозата и при продължаване на лечението. Лезията е детайлно описан и фотодокументирана, като в динамика е отчетена еволюцията на хемангиома. Изследвани са лабораторни показатели за оценка на кръвна картина, кръвна захар, бъбречна и чернодробна функция. В хода на клиничното проследяване са отчетени ефективност на проведеното лечение, продължителност на лечението, необходимост от продължаване на лечението, поява на улцерации, рецидиви. Използвани са съвременни статистически методи, които гарантират достоверността на резултатите.

Резултати. При характеристиката на изследваната група Д-р Масларска намира преобладаване на женския пол, като недоносени са 17% от кърмачетата. С множествени хемангиоми са 37% от децата като е налице статистическа зависимост между множествени хемангиоми, възраст при раждане под 37 гестационна седмица, тегло под 2500 г и патология на бременността. По местоположение преобладават тези на лицето (44%), следвали от тяло (22%) и комбинирани (22%) и крайници (11%). Един ИХ имат 193 случая, два 44, а множествени 23 сл (8,3%). ИХ е повърхностен при 49%, дълбок при 30% и смесен в останалите 21%. Като усложнение е наблюдавана улцерация при 7 сл. (2,5%), като при 3 от тях липсва отговор на лечението. Лечението с хемангиол е започнало преди 6-месечна възраст при 71% от кърмачетата, което означава че то е забавено при 29% от случаите. При всички деца е използван перорален пропранолол, а при 7,6% е проведено комбинирано лечение. След курса 83,7% от децата са напълно оздравели, при 32 случая (11,6%) персистират промени, налагащи продължаване на лечението и в 13 случая (4,7%) е налице поява на рецидив. При сравнителен анализ на виталните показатели на деца с два протокола се намира статистически значимо намаляване на сърдечната и дихателна честота, както и нарастване на артериално налягане. Измерените параметри са в референтни граници и могат да се обяснят с физиологичните промени във възрастта, а не с ефект на лечението. Анализът на биохимичните показатели на деца с два протокола показва значима промяна (нарастване на АСАТ и урея и намаляване на АЛАТ), като стойностите остават в референтни граници, което доказва, че лечението с пропранолол не нарушава чернодробната и бъбречна функция. В проучената от д-р Масларска група, възрастта на започване на лечение не оказва влияние върху продължителността на лечение, ефективността и риска от рецидив. Независимо че липсва ясна дефиниция на рецидив, д-р Масларска намира промени в дълбочината,

плътността на съдовете и индекса на резистентност при деца с рецидив. Д-р Масларска представя изключително богато онагледена серия фотодокументирани случаи, доказващи ефективността на лечението с пропранолол. Като приложения 3 и 4 са представени случаите с рецидив и продължаване на лечението.

Изводите, 11 на брой следват данните от резултатите и статистическият анализ и отговарят на поставените цел и задачи.

На база резултатите от извършеното проучване Д-р Масларска очертава следните препоръки:

1. Да се изготвят материали за разпознаване и предприемане на стъпки за терапевтичен протокол още в неонатологичните отделение
2. Да се използват комплекс от медицински оценки за определяне на необходимостта от лечение
3. Преминаване към палиативни грижи при случаи с изчерпани възможности за лечение
4. Лечението и проследяването да се извършат от мултидисциплинарен екип в центрове със специализирана компетентност
5. Първи избор на лечение е пропранолол като ефективен и относително безопасен препарат
6. Проучванията върху ИХ да продължат с търсене на допълнителни терапевтични опции.

Съгласна съм представените приноси, с методологично и практико-приложно значение

Представени са 3 публикации, 1 от тях в международно списание, с което са покрити изискванията на Аджибадем Сити Клиник Токуда ЕАД.

Авторефератът отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичните кадри.

Критични бележки.

- За да се отговори на задача 1 би трябвало да се разгледат всички консултирани пациенти с ИХ в Аджибадем Сити Клиник болница Токуда и анализират клиничната характеристика и относителния дял на децата, при които е проведено системно лечение с пропранолол

- Интерес представлява оценката на хемоднамичните промени с цветен Доплер, но в дисертацията не е отразено при колко деца е извършено доплерово изследване
- Библиографията на източници № 14,64,68,73,105 е непълна

В заключение дисертационният труд на д-р Радка Масларска, изграден на база ретроспективен анализ и задълбочена оценка на лекуваните в Аджибаден Сити Клиник болница Токуда кърмачета и малки деца с инфантилен хемангиом доказва ефективност и безопасност на съвременното иновативно лечение на това изключително разнообразно заболяване. Д-р Масларска доказва, че основа на успеха е интердисциплиналният подход, в което без съмнение дерматолозите играят основна роля при поставянето на диагноза, но неонатолозите и педиатрите са специалистите, които провеждат, оценяват лечението и се справят с административните, медицински, психологични и други проблеми и предизвикателства. Страхът и непознаването на заболяването и ефектите на съвременното лечение са една от основните причини за пасивно изчакване от медицински специалисти и родители и отлагане на терапията, което много често е във вреда на пациента. Изключително богатата фотосбирка на д-р Масларска може да стане основа за изработване на атлас, който да е от практическа полза на неонатолози, общопрактикуващи лекари, педиатри и дори дерматолози.

Дисертационният труд на д-р Радка Масларска, поставя стабилна основа на клиничната изява и еволюция на инфантилния хемангиом и позволява разширяване и задълбочаване на проучванията върху специфични биомаркери, фармакокинетика на пероралното лечение, както и на стандартизирано локално лечение с вид препарат, системна резорбция и метаболизъм.

Направените критичните бележки не намаляват стойността на дисертационния труд и това ми дава основание да гласувам положително и да препоръчам на членовете на научното жури да оценят положително дисертационният труд „Хемангиоми в кърмаческа и ранна детска възраст – иновативно лечение и проследяване“ и удостоят д-р Радка Цокова Масларска с научната и образователна степен „доктор“.

София

24.06. 2023

Изготвил рецензията:

(проф. Анна Кънева-Ненчева дм)

