

РЕЦЕНЗИЯ

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 Камелия Чавдарова Ранкова

редовен докторант в Катедра „Педиатрия”, МУ – Варна

на тема: **„Сравнителен анализ на биомаркери, емпирични и валидирани модели за предсказване на ефекта от лечение с растежен хормон в детска възраст”**

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

I. Процедура на защитата

Със заповед на Ректора на МУ – Варна № Р- 109 – 475/13.12.2022 г и решение на председателя на Научното жури съм определена да изготвя рецензия на тема, посочена по-горе (като външен член на НЖ) за придобиване на образователна и научна степен „Доктор” на д-р Камелия Чавдарова Ранкова.

Получих необходимите материали за изготвяне на рецензията, която е съобразена със ЗРАСРБ и Процедурата за придобиване на ОНС „Доктор” в МУ – Варна.

II. Биографични данни за докторанта

Д-р Камелия Чавдарова Ранкова е родена на 27.11.1990 г. Средно образование (Първа езикова гимназия, немски език, 2009 г) и висше медицинско образование

(МУ „П.Стойанов“ – магистър по медицина, 2016 г) завършва в г.Варна. През 2018 г, след компетитивен изпит става редовен докторант в Катедрата по Педиатрия МУ – Варна. В този период, започва специализация по Обща медицина с придобиване на специалност декември 2022 г. Успоредно работи като технически секретар в ОПЛ практика, а от 2019 г – като втори лекар в ОПЛ практика. Има участие в национални и международни следдипломни форуми по линия на ESPE (Виена 2019), VAPES/ISPAD – 2019, BSYSB – Варна, 2015, ISMS – София 2013, 2014, БНСДЕ – Пловдив, 2018, Webinar “Igro and Growth Disorders” 2020. Провеждала е стажове в чужбина и е участвала в кампании на студентски организации на здравна тематика. Научните интереси на д-р Ранкова са насочени към детската ендокринология. Има 8 публикации: 6 статии в наши списания и 2 резюмета в чужди списания. Има една приета статия с IF в процес на финално рецензиране и втора в процес на рецензиране. Владее английски, немски и френски език.

III. Научно-метричен анализ на дисертационния труд

Представени са 2 публикации в български списания, свързани с дисертационния труд, в които докторантът е водещ автор. Участия в международни форуми с отпечатани резюмета в чужди списания (4), също като първи автор.

IV. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Ранкова е написан на 151 стр., от които:

Заглавие, съдържание и съкращения – 5 страници

Литературен обзор 39 страници

Предпоставка, цел и задачи – 2 страници

Материал и методи – 12 страници

Резултати – 33 страници

Обсъждане – 27 страници

Изводи, приноси и публикации по дисертацията – 4 страници

Приложения – 9 страници

Книгопис – 20 страници

Използвана литература – 218 заглавия, от които 16 на български език (общо 20 от български автори, 4 на латиница) и останалите 202 чужди автори на латиница. От тях 64% са от последните 10 години, а 34% - от последните 5 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 24 фигури и 20 таблици, включени са 4 приложения..

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 физиологията на хипоталамо-хипофизарната система и соматотропния хормон, на нормалния растеж и неговата оценка.

Направен е анализ на прилаганите биомаркерите за оценка на растежа, дадена е точна дефиниция и основната им характеристика.

Проличава много доброто познаване на проблема с ниския ръст – дефиниция, мониторинг, скрининг и класификация. Дадено е подробно описание на хипосоматотропизма с акцент дефицит на растежен хормон и прилагания диагностичен подход за диагнозата дефицит на растежен хормон (ДРХ). Представено е развитието на лечението с рчРХ в България.

Данните за ALS (киселинно-лабилна субединица) са новост за българската педиатрична литература и дават актуална информация за участието му в етиологията при децата с ДРХ. Данните за ALS като етиологичен маркер са все още оскъдни в световен мащаб.

В раздела методи за анализ на биомаркери и модели за предсказване на ефекта от лечение с растежен хормон (РХ) в детска възраст са разгледани съвременните методи, осигуряващи най-прецизна информация за сравнителен анализ.

Изтъкват се предимствата на новите комерсиални методи за предсказване на индивидуалния ефект от терапията с рекомбинантен човешки растежен хормон (рчРХ) в детска възраст.

Литературният разбор завършва с формулиране на основните предпоставки за избора на темата, представени много убедително.

V. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Актуалността на рецензирания дисертационен труд се вижда от дефинираните предпоставки в края на литературния обзор: непрекъснат научен интерес в световен мащаб към ДРХ, не само като диагностично предизвикателство, но и специален интерес към индивидуалния терапевтичен отговор, проследяван с нови биомаркери на безопасност. Друго предизвикателство е разработването и въвеждането на нови валидирани предиктивни модели за оценка на ефекта от терапията с рчРХ при деца с ДРХ. Сравнителният анализ на прилаганите утвърдени емпирични модели с иновативните модели е изключително важен за съвременната клинична практика.

Затова е избрана и **Целта** на проучването – Да се извърши сравнителен анализ на биомаркери, емпирични и валидирани модели за предсказване на ефекта от лечение с растежен хормон в детската възраст.

Задачите са свързани с целта, те са 6 на брой и най-общо включват: създаване на регистър на лекуваните с рчРХ деца в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна; ретроспективно проучване на лечението на деца с ДРХ за периода 2011-2016 г, последвано от проспективно проучване за периода 2017-2020 г и обобщено анализиране на данните за целия 10 годишен период на проучването 2011-2020 г; сравнителен анализ на данните от двата периода и с данните от лечението на пациенти със Синдрома на Търнер, също лекувани с рчРХ; проспективно проучване серумните нива на IGF-1, IGFBP-3 и определяне на отношението IGF-1/IGFBP-3 като маркери за диагноза, безопасност и мониториране на лечението с рчРХ; скрининг за дефицит на ALS сред изследваната група пациенти;

регистрация на лекуваните деца в платформа iGRO, която е базирана на специфични алгоритми и извършване на сравнителен анализ между емпирично дозиране на рчРХ от Специализирана комисия и комерсиален модел за индивидуален подход на лечението.

VI. Материал и методи

Включени са 120 деца – 92 деца с ДРХ (изолиран, множествен или органичен) и 28 деца с генетично доказан синдром на Търнер, провеждащи лечение с рчРХ към ВЕЦРЕБ.

Те са скринирани по критерии за включване и изключване. Спазени са изискванията на Комисията по етика на научните изследвания към МУ-Варна. Приложени са голям брой утвърдени в световната клинична практика методи за диагноза и мониториране на лечението. Използвани са 8 класически и модерни методи за статистически анализ.

VII. Основни резултати и приноси

Анализирайки резултатите от изследваните деца д-р Ранкова обобщава данните относно:

Значимостта и ползите на създадения регистър на децата с ДРХ към ВЕЦРЕБ от научно-приложна гледна точка и за оценка на резултатите от диагнозата и лечението с рчРХ. И в двата периода на проведеното проучване е отчетен добър отговор на прилаганото лечение с рчРХ, подчертано през първата година.

Данните показват, че по-висока начална доза на рчРХ води до по-добра растежна скорост през първата и втората година от лечението, в полза на женския пол.

Върху крайния ръст най-значимо влияние има растежната скорост през първата година от старта на лечението. За периода на проучването при изследваните деца не са намерени отклонения при биомаркерите за безопасност.

При децата с ДРХ по-ранния старт на лечение с адекватни дози има по-добър растежен отговор спрямо пациентите със синдрома на Търнер.

С резултатите от проучването се подкрепя ползната значимост на директното отношение IGF-1/IGFBP-3 като стабилен и удобен маркер в рутинното мониториране на ефекта и безопасността от лечението с рчРХ.

Относно ALS, проведеният скрининг сред децата с ДРХ е първият за страната. При тях се доказват по-ниски нива спрямо здравите деца. Това го прави полезен, но като допълнителен биомаркер за откриване на генетични мутации при деца с нисък ръст. Получените резултати не подкрепят необходимостта от неговото въвеждане в практиката като рутинен биомаркер.

С настоящето проучване се установява отлична корелация на комерсиалния предиктивен модел за индивидуалното прогнозиране с резултатите от емпирични модели на дозиране.

При децата, дефинирани като „лоши респондери“, се доказва зависимост от постигането на оптимална растежна скорост през първата година, което корелира с началната доза на рчРХ.

Оценка на приносите

Приемам напълно добре формулираните от изследователя изводи и приноси на дисертационния труд. Проучването е с актуална тема, определящо биомаркери и предиктивни модели за отчитане ефекта от лечението на деца с рчРХ, за които липсват достатъчно данни, не само у нас, но и в света. То е първото у нас дългогодишно системно проучване върху проследяването и лечението с рчРХ на деца с ДРХ.

С него за първи път се предоставят данни за световната литература относно директното отношение IGF-1/IGFBP-3 с предложение за въвеждането му в рутинното мониториране на терапията с рчРХ. За първи път у нас се прави детайлно анализиране на серумните стойности на IGFBP-3 в хода на лечението с рчРХ и се проучва разпространението на дефицита и нивата на ALS при лекувани с рчРХ деца. Особено оригинален принос е извършеното сравнение между клиничната, емпирична утвърдена практика за лечение с рчРХ с нови модели за предсказване на терапевтичния ефект, които са иновация за нашата страна.

Дисертационният труд е написан на много ясен, точен и академичен български език, граматически правилен.

Критични бележки

Значими слабости и неясноти не могат да се изтъкнат. Анализът на настоящите данни се отнася за заболяване с характеристика на „редки болести“. Независимо, че е обхванат само един център в страната, получените резултати позволяват да се направи сравнение с тези от подобни международни проучвания.

Заклучение

Настоящото проучване е първото за страната, което представя в детайли изходните ауксологични и лабораторни показатели и постигнатите резултати при голяма група деца с ДРХ, лекувани с рчРХ за 10 годишен период от време. То е мащабно, с анализ на прилаганите диагностично-терапевтични подходи, на биомаркерите за безопасност, както и на емпирични и комерсиални модели за предсказване на ефекта от лечението. В хода на извършването му, е създаден български регистър на децата с ДРХ към ВЕЦРЕБ като ценен принос за по-добри резултати. Настоящото проучване е добра основа за последващи проучвания и сравнения на терапевтичните практики при деца с ДРХ.

Убедено считам, че настоящият дисертационен труд е актуален, с прецизно изпълнени цел и задачи, с достоверни резултати и със значима научно-приложна стойност. Препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури към Катедрата по Педиатрия при МУ – Варна да присъдят на д-р Камелия Чавдарова Ранкова образователна и научна степен „Доктор“.

29.12.2022г

Плевен

Рецензент:


(Доц. д-р Ч.Петрова, дм)