

РЕЦЕНЗИЯ

от професор д-р Кирил Христов Христозов, дм

Втора катедра по вътрешни болести

Ендокринология и болести на обмяната

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

ОТНОСНО:

Дисертационен труд, за придобиване на научно-образователна степен „доктор“, по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Педиатрия“.

на д-р Камелия Чавдарова Ранкова,

на тема **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БИОМАРКЕРИ, ЕМПИРИЧНИ И ВАЛИДИРАНИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖЕН ХОРМОН В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ“**

На основание Заповед № Р-109-475/13.12.2022 г. на Ректора на МУ – Варна и с решение на Научното жури (Протокол №1/16.12.2022 г.) е насрочена дата за публична защита и е определено научно жури за рецензиране на дисертационния труд.

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Варна.

Кратки биографични данни.

Д-р Камелия Чавдарова Ранкова е родена през 1990 г. във Варна. Тя завършва средното си образование в Първа езикова гимназия - гр. Варна, профил немски език, с отличен успех, а от 2010 до 2016 год. учи медицина в Медицински университет –

Варна, който завърша с много добър успех. От 2018 г. е зачислена като редовен докторант към Катедрата по педиатрия на МУ-Варна, с научен ръководител проф. Виолета Йотова, дмн, като темата не е променяна в хода на обучението. По време на периода на докторантурата, д-р Ранкова работи като технически секретар в ОПЛ практика, а от 2019 г. – като втори лекар в ОПЛ практика. По време на обучението като докторант започва и специализация по Обща медицина, която завършва с придобиване на специалност след успешно издържан държавен изпит през декември 2022 г. Д-р Ранкова е член на Българското национално сдружение по детска ендокринология, на БЛС и др. Още от студентските си години д-р Ранкова проявява интерес към ендокринологията. По време на обучението си по медицина активно участва в мероприятия, организирани със съдействието на Катедрата по вътрешни болести – студентски кампании, свързани с диабет, хипертиреозидизъм, артериална хипертония и астма. Държавният ѝ стаж по вътрешни болести се проведе в УС „Ендокринология и болести на обмяната“. Допълнително има участие в два студентски стажа в чужбина в катедри по Вътрешни болести. Има публикации в наши и чужди научни списания, както и участия в национални и международни научни форуми.

Представеният ми за рецензия труд е правилно и логично структуриран, съгласно възприетите стандарти за присъждане на ОНС „Доктор“. Дисертационният труд обхваща 151 стр., онагледен е с 20 таблици и 24 фигури, цитирани са 218 литературни източника, от които 16 на кирилица и 202 на латиница.

Въведението представя социалната значимост на нарушенията в растежа в детска възраст, чието лечение е сложен процес на взаимодействие между лекар, родител и детето като пациент. Обръща се внимание на важността на лечението с рекомбинантен човешки растежен хормон (рчРХ), както и сложността на неговото проследяване. Постоянното разработване на биохимични биомаркери е обект на много международни изследвания, а въвеждането им у нас би подобрило резултатите от прилаганата терапия. Етиологичната диагноза има значение и за подготовка на пациенти за нови терапевтични подходи, въпреки, че все още точната причина за хипосоматотропизъм в част от случаите остава неясна.

Литературният обзор започва с преглед, обща характеристика и класификация на причините за нарушения в растежа в детска възраст. Докторантът показва добро познаване на темата в дълбочина, вкл. с най-скорошните публикации, свързани с диагностиката и лечението на заболявания с нисък ръст. Направен е подробен преглед на лечението с рчРХ у нас и в чужбина, оценката на ефективността и безопасността от прилаганото лечение. Данните за България са сравнени с други международни проучвания. Обстойно са представени нови биомаркери, като ALS, IGFBP-3 и особено на съотношението IGF-1/IGFBP-3, които допринасят за по-доброто мониториране на терапията с рчРХ. Анализирани са значението на дигиталните методи и математически алгоритми за предвиждане на ефекта от лечението, което е иновативен подход за България.

Като цяло представянето на литературния обзор показва, че авторът умело борава с голям брой източници и разностранна информация. Докторантът анализира и интерпретира предоставената информация като в крайна сметка я поднася в систематизиран вид.

Докторантът логично и последователно е извел предпоставките за необходимостта от извършване на настоящото научно изследване и наличните условия то да бъде успешно.

Поставената цел за оценка на ролята на някои нови биомаркери, терапевтични подходи и предиктивни модели в диагностично-лечебния процес при деца с дефицит на растежен хормон е точно и ясно формулирана, а пътят за нейното постигане може да бъде проследен в разписаните по-долу задачи.

Задачите са адекватно формулирани за постигане на поставената цел.

Главата „Материали и методи“ представя подробно пациентските групи, които са обхванати в настоящото проучване, като са представени точните критерии за подбор на участниците. По същество, проучването представлява 10-годишен анализ на терапевтичния подход при деца с дефицит на растежен хормон, лекувани в Първа детска клиника с ДООИЛ към УМБАЛ „Св. Марина“, които от 2016 год. се проследяват в новосъздадения Варненски експертен център по редки ендокринни болести. Представени и сравнени са два периода с различни терапевтични методи, прилагани в Клиниката – ретроспективен (2011 - 2016 г.) и проспективен (2017 – 2020 г.).

Представени са подпроучванията, които са обособени за осъществяване на поставените задачи.

Организацията на проучванията е представена компетентно и разбираемо, като основен принос има личното участие на докторанта в повечето от извършените дейности. Работено е по правилата за добра научна практика с разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ - Варна. Подробно са разяснени поредните стъпки от анализите, като докторантът самостоятелно или под ръководство е подготвил и анализирал данните, групирал е пробите за изследване и е осъществил колаборация за тяхното изработване.

Използваните методи са описани детайлно, като включват антропометрични, клинични, лабораторни, образни и молекулярно-генетични методи. Статистическите методи за анализ на данните са добре описани и приложени. Обобщено, разделът е правилно структуриран, методиките са подробно и ясно описани.

Глава „Резултати“ е разгърната в логическа последователност. Резултатите са представени последователно, онагледени с таблици и различни видове диаграми. Първоначално са представени резултатите от *ретроспективно проучване* на прилагания терапевтичен модел в Клиниката за периода 2011 - 2016 год. Следва подробен проспективен анализ на терапевтичния период 2017 - 2020 год. В последствие е направен подробен сравнителен анализ между двата прилагани терапевтични подхода. Табличното представяне на резултатите подпомага лесното възприемане на множеството описани параметри. Постигнатите резултати при лечение на деца с дефицит на растежен хормон са сравнени с резултатите при други групи деца, лекувани с рчРХ, а именно пациентите със синдром на Търнър.

В последствие са обобщени резултатите от изследването на нови биохимични маркери, каквито са IGFBP-3 и отношението IGF-1/IGFBP-3. Представена е динамиката на показателите по време на лечение с рчРХ. Прилагането на различни статистически методи доказва значимостта на параметрите в мониторинга на прилаганата терапия и положителната корелация с други описани в международната литература методи за пресмятане на отношението IGF-1/IGFBP-3.

Скринингът за дефицит на ALS е проведен за първи път в България. Резултатите от него допълват характеризирането на представената група пациенти с нарушения в

растежа. Подробно е представен клиничен случай на един от пациентите, при който са установени ниски серумни нива на ALS, което налага допълнителна оценка на случая.

Прилагането на иновативни маркери и методи при проследяването на пациенти в детска възраст е от ключово значение за постигане на оптимални резултати от тяхното лечение и по-късно, успешен трансфер към проследяване от клиники по ендокринология за възрастни. Онагледяването на резултатите с таблици и фигури допринася за по-доброто разбиране на специфичната тематика на дисертацията.

Подробно са представени новите предиктивни модели, които допълват оценката на ефективността от терапията с рчРХ. Пациентите са разделени в две групи, в зависимост от отговора, който са показали към лечението с рчРХ. Постигнатите резултати от емпирично поведение са сравнени с математическите модели. Прави добро впечатление разглеждането на пациентите с дефицит на растежен хормон от няколко различни аспекта, което позволява допълване и подробно характеризиране на изследваната кохорта. Колаборацията с външни академични или високоспециализирани генетични звена не само увеличават диагностичната прецизност, но и служат като обучителен механизъм в хода на клинично-лабораторната дейност.

В глава „Обсъждане“ получените данни са анализирани компетентно, като от една страна авторът предлага собствен анализ и интерпретация, а от друга ги сравнява с данните от световната литература. Прави впечатление дискутирането не само на получените резултати, но и на проблемите, свързани с диагностицирането и лечението на деца с нарушения в растежа в по-широк аспект.

Изводи, приноси и собствени публикации по дисертационния труд

На базата на получените резултати и тяхната детайлна интерпретация са формулирани 8 извода и 5 приноса, които ясно характеризират оригиналността и важността на темата на дисертационния труд. Подчертан е приносът на постигнатите резултати за бъдещото им прилагане в лекарската практика и за основата за сравнения, която предоставят при бъдещи разработки. Резултатите са публикувани частично в 2 пълнотекстови публикации и 4 представяния на чуждестранни форуми, с публикуване на 3 от резюметата в престижно списание с IF.

Раздел „Приложения“ включва разрешенията от КЕНИ към МУ-Варна за проведените изследвания. Допълнително са онагледени интересен клиничен случай от практиката и различни графики от програмата iGRO, които обогатяват представянето на терапевтичната оценка.

Книгопис - 218 източника, от които 16 на кирилица (общо 19 от български автори). Докторантът показва умело боравене с публикувани източници и коректно ги цитира. Общо 140 (64,2%) публикации са от последните 10 г., което прави книгописа изключително съвременен. При цитирането не се откриват значими повторения.

1. Оценка на резултатите:

Резултатите от настоящата дисертация са последователно формулирани, научно обосновани и съвременни, с огромно значение за по-нататъшно усъвършенстване на практиката в областта на лечение на отклонения в растежа, особено на дефицит на растежен хормон. Резултатите са важни особено за педиатричната и ендокринологичната практика в третични университетски звена. Впечатляваща е компетентната оценка на докторанта и видимото собствено мнение по излаганите резултати, както и правилното отношение към интеграцията на университетските структури с европейски центрове (Европейски мрежи за редки болести и асоциираните им наши експертни центрове). Създаването на регистър на лекуваните с растежен хормон деца с дефицит е постижение на Центъра, осъществено в рамките на настоящата дисертация, а установената липса на съществена разлика между емпиричните ежедневни способи за дозиране на растежен хормон и достъпен комерсиален модел е важна за надеждността на текущите решения при лечение на пациентите.

2. Оценка на приносите:

Приносите са ясно и точно формулирани, с отчетливо научно и практическо значение. Важен е приносът за определяне ролята на иновативен биомаркер за оценка на ефикасността и безопасността на лечение с растежен хормон, както и първите подробни данни за нивата на биомаркера IGFBP-3 у нас. За първи път са измерени нива и се публикуват данни за концентрациите на ALS, които са особено популярни в проучванията в последните години. Най-важното според мен е създаването на регистър на лекуваните болни, който ще помогне за бъдещето им

проследяване, както и за база при бъдещи проучвания. Приносът на докторанта за сравнителен анализ на практика и платформа за анализ на дозирането и ефекта от лечение с рчРХ е безспорно важен за клиничното ежедневие.

3. Критични бележки:

Нямам критични бележки към д-р Ранкова, освен пожеланието останалата непубликувана част от резултатите на научното изследване да бъде своевременно публикувана, вкл. в международната литература.

Заключение:

Дисертационният труд на д-р Камелия Чавдарова Ранкова е пример за успешно планирано и извършено дългогодишно проучване на базата на данните на една клиника в третична университетска структура. Дизайнът на проучването е сложен, но адекватен на поставените задачи и напълно отразява постиженията на Експертния център по редки ендокринни болести. Приносът на докторанта е ясно отграничим, макар че работата се базира на резултатите на целия екип на Центъра и асоциираните лаборатории (клинична, генетична, имунологична) и образни звена. Собствените резултати и приноси са коректно формулирани, без излишни подробности и без надхвърляне на личните заслуги. Като ендокринолог, не мога да не споделя задоволството си от успехите при лечението с растежен хормон на педиатричните пациенти, за които продължаваме да се грижим след 18 год. възраст, както и да отбележа все по-добрата ни съвместна работа.

Всичко това ми дава основание да изразя убедено своето **положително становище** и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Камелия Чавдарова Ранкова научно-образователната степен "Доктор".

29.12.2022 г.

гр. Варна

/проф. д-р К. Христов, дм/

