

СТАНОВИЩЕ

на доц. д-р Даниел Илиев Илиев, д.м.

относно дисертационния труд на 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”, представен за придобиване на образователната и научна степен “Доктор”, Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“ Шифър 7.1 Професионално направление: „Медицина“ Научна специалност: „Педиатрия“, шифър 03.01.50

Дисертационният труд на д-р Ранкова представлява системно и задълбочено изследване в областта на етиологията на ниския ръст, развиването на модели за неговото лечение, изследването на нови биомаркери в диагностичния и терапевтичния процес. Обръща се особено внимание върху въвеждането в световен мащаб на предсказващи модели за оценка на ефекта от лечението с рекомбинантен човешки растежен хормон (рчРХ).

Проучването е подбудено от липсата на съвременни обобщени данни за крайните резултати от прилагания понастоящем терапевтичен подход при деца с дефицит на растежен хормон (ДРХ) и със синдром на Търнер в нашата страна. В допълнение, съществуват сравнително малко международни и липсват национални данни относно използването на IGF-1, IGFBP-3 и отношението IGF-1/IGFBP-3 като рутинни биомаркери при проследяването на ефекта от терапията с рчРХ. Липсват, също така, каквито и да било научни данни за разпространението на дефицита на acid labile subunit (ALS) у нас.

Индивидуализираният подход в съвременната медицина е от изключително значение. Очакван е интересът към прилагането на нови предсказващи модели за ефекта от лечение с рчРХ в света, които да прецизират терапевтичния подход и да позволят индивидуализиране на дозирането на рчРХ. Важна предпоставка за провеждане на това проучване е фактът, че в УМБАЛ „Света Марина“ има подходяща, добре фенотипизирана и проследена група за изследване – децата с различни форми на ДРХ.

Осъществени са хормонални изследвания, включващи IGF1, IGFBP-3 и ALS, както и образни изследвания на хипоталамуса и хипофизата, а също и на костите на лявата ръка и китка. Резултатите са обработени статистически. Значимостта и актуалността на проведените проучвания, както и перспективността им е несъмнена. Литературният преглед включва сериозно висок брой източници – 217, основната част от тях са публикувани през последните 10 години. Това проучване показва добрата осведоменост на докторанта и познаване в дълбочина на областта, обект на докторантурата.

Докторантката е написала своя труд на 151 стр., от които: заглавие, съдържание и съкращения – 5 стр., литературен обзор – 39 стр., предпоставки, цел и задачи – 2 стр., материали и методи – 12 стр. резултати – 33 стр., обсъждане – 27 стр., изводи, приноси и публикации – 4 стр., приложения – 9 стр. и списък на ползваната литература – 20 стр.

Темата на дисертацията е свързана с анализ на биомаркери и модели за предсказване на ефекта от лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон в детската възраст.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и включва оценка ролята на някои биомаркери и терапевтични подходи в диагностично-лечебния процес при деца с дефицит на растежен хормон и на лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон, както и да се оцени тяхната ефективност за подобряване на резултатите от лечението с рчРХ.

Задачите са добре изложени и илюстрират подходите за осъществяване на целта:

1. Да се създаде регистър на лекуваните с рчРХ деца към Първа детска клиника с ДООИЛ, УМБАЛ „Св. Марина“, гр.Варна, пациенти на Варненския експертен център за редки ендокринни болести (ВЕЦРЕБ).
2. Да се проучат практиките за започване и осъществяване на лечение с рчРХ във ВЕЦРЕБ за 10 годишен период (2011 – 2020 г.).
 - 2.1. Да се анализират ретроспективно данните на пациентите при започване и по време на лечение с рчРХ за периода 2011-2016 г.
 - 2.2. Да се проследят проспективно същите данни за периода от 2017-2020 г. и да се сравнят със собствените ретроспективни данни и с международни проучвания.
 - 2.3. Да се анализират терапевтичните модалности за периода 2011 – 2020 г., включващи проследяване на рутинно изследвани лабораторни параметри при започване и продължаване на лечението с рчРХ.
3. Пациентите с ДРХ да се сравнят с други лекувани с рчРХ групи от пациенти (синдром на Търнер), лекувани във ВЕЦРЕБ.
4. Да се изследват серумните нива на IGF-1, IGFBP-3 и отношението IGF-1/IGFBP-3, с цел оценка на приложимостта им при диагнозата и ролята им в мониториране на отговора на лечението с рчРХ.
5. Да се проучи разпространението на дефицит на ALS сред изследваната група пациенти.
6. Да се регистрират децата на терапия с рчРХ в платформа, която е базирана на специфични алгоритми с цел прогнозиране на растежната скорост, оценка на ефекта от лечението и достигането на таргетния ръст (iGRO). Да се сравнят резултатите с постигнатите при емпирично дозиране на рчРХ.

Приносите в дисертационния труд могат да се представят така:

1. За първи път в световната литература се изследва директното отношение IGF-1/IGFBP-3 като маркер за отговора към лечение с рчРХ и се предлага неговото въвеждане в рутинното мониториране на терапията с рчРХ.
2. За първи път у нас се анализират в детайли серумните стойности на IGFBP-3 в хода на лечение с рчРХ.
3. За първи път у нас се извършва дългогодишно системно проучване на проследяването и лечението с рчРХ на деца с ДРХ.
4. За първи път у нас се проучва разпространението на дефицит на ALS и нивата му в лекувани с рчРХ деца.
5. Оригинален принос е сравнението между клиничната, емпирична утвърдена практика за лечение с рчРХ с нови модели за предсказване на ефекта от

лечение с рчРХ, чието въвеждане в ежедневната практика може допълнително да подобри неговите резултати.

Резултатите от настоящото изследване са представени в 2 публикации – една в сп. „Педиатрия“ и една – в сп. „Scripta Scientifica Medica“. Съгласно информация от научния ръководител, д-р Ранкова има още една приета статия в списание с impact factor във фаза на финално рецензиране. Докторантката има 4 участия на български и международни форуми.

Към докторантката имам следните **бележки**, които не променят окончателното ми положително становище: Моля точката в края на изречението да се слага след цитата, а не пред него. Цитат 124 е неправилен – не успях да го открия. На стр. 82 има препратка към стр. 3, която е неправилна. Думата „съавтори“ е уместно да се съкращава „съавт.“, а не „съав.“. На стр. 100 е написано: „отпадането на повече аминокиселини в рецептора GH1“ – думата „рецептора“ трябва да се замени с „белтъка“.

Дисертационният труд на Камелия Ранкова има положителните качества на изследователски труд с актуална тематика, използвани са надеждни разнообразни методи за охарактеризиране на изследваните пациенти и се поставят жалони за правилното им лечение и проследяване.

Имайки предвид това, моята оценка е положителна и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен доктор на Камелия Чавдарова Ранкова.

София, 28.12.2022 г.


.....
(Даниел Илиев)