

До председателя на научно жури
при МУ "Проф. д-р Парашкев Стоянов" – гр. Варна
Назначено със заповед № Р-109-475 от 13.12.2022 г
на ректора на МУ- гр. Варна - Проф. д-р Валентин Игнатов

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева,
специалист по педиатрия и детска ендокринология,
до края на 2021 година завеждащ ендокринологично звено в
Клиниката по педиатрия на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив
Доцент в Катедрата по педиатрия и медицинска генетика
Медицински факултет, Медицински университет, гр. Пловдив
понастоящем пенсионер

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление „Медицина“
докторска програма „Педиатрия“

Автор: **Д-Р КАМЕЛИЯ ЧАВДАРОВА РАНКОВА**

Форма на докторантурата: редовна докторантура

Катедра: Катедра по педиатрия

Медицински факултет- Медицински университет – гр. Варна

Тема: **СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БИОМАРКЕРИ, ЕМПИРИЧНИ И ВАЛИДИРАНИ МОДЕЛИ ЗА
ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖЕН ХОРМОН В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ**

Научен ръководител: **ПРОФ. Д-Р ВИОЛЕТА МИХОВА ЙОТОВА, ДМ, ДН**

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от I.Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Варна; Правилник на МУ-Варна и включва следните документи:

1. Дисертационен труд – PDF и Word
2. Автореферат – в оригинал, PDF и Word формат
3. Творческа автобиография в европейски формат.
4. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“ с приложение.
5. Списък и пълен текст на публикациите и научните презентации по темата.
6. Заповед за зачисляване в докторантура.

7. Заповед за отчисляване от докторантура с право на защита – от 21.12.2022 година.

8. Протокол от катедрен съвет с положително решение и с избор на научно жури – от 15.11.2022 год. и заповед от Ректора на МУ – гр. Варна с № Р-109-475 от 13.12.2022 г.

9. Протокол от проведен изпит за кандидатски минимум

10. Декларация за оригиналност и декларация за достоверност.

Представените документи отговарят на изискванията на Медицинския Университет – гр. Варна.

1. Биографични данни и процедурни изисквания:

Д-р Камелия Чавдарова Ранкова е родена на 27.11.1990 година в гр. Варна, Там завършва средното си образование – през 2009 година в Първа езикова гимназия – с немски език и с отличен успех. Медицина завършва през 2016 година – в МУ гр. Варна с много добър успех. От м. януари 2018 година е редовен докторант към Катедрата по педиатрия и своевременно и успешно следва докторантската си програма . Успоредно с това специализира и обща медицина, работи като технически секретар в ОПЛ-практика, а от 2019 година и като втори ОПЛ. През м. декември 2022 година полага държавен изпит по специалността „Обща медицина“.

Още като студентка Камелия Ранкова проявява завиден научен интерес към проблемите на ендокринологията, участвайки в научни форуми с презентации, посветени на диабета, вродения хиперинсулинизъм и др. Без да е член на катедрата по педиатрия към МУВ, тя активно изпълнява задълженията си по създаване на Регистър на пациентите с дефицит на растежен хормон /ДРХ/, както и въвеждането на данните на тези и други лекувани с растежен хормон деца в платформата iGro. В законните срокове на редовната си докторантура подготвя публикации и презентации, представени по-долу, спазва определения срок, като в същото време се грижи и за второто си дете.

Владее на високо ниво английски и немски езици и на разговорно – френски език, като тази ѝ езикова култура подпомага достъпа ѝ до най-точните литературни източници при подготовка на литературния си обзор и на публикациите в чужди списания и презентации на международни форуми.

Член е на БНСДЕ, на БЛС и е с регистрация в Google Scholar, Research Gate и ORCID.

Д-р Ранкова е представила дисертационен труд, съдържащ основни раздели според изискванията, а именно: Заглавие, съдържание и съкращения; Литературен обзор; Предпоставки, цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Заключение; Приноси; Приложения; Библиография. Представени са и автореферат, както и цитираните по темата публикации. Дисертационният труд е написан на 151 стандартни машинописни страници и е онагледен 20 таблици, 24 фигури, вкл. и 4 приложения. Книгописът е съставен от 218 заглавия, от които 16 на български език (общо 20 от български автори, 4 на латиница) и 202 на латиница. От тях 64% са от последните 10 години, а 34% са от последните 5 години.

Публикационната активност и участието в научни форуми е достатъчно според изискванията на Правилника на МУ-Варна за защита. Във връзка с дисертацията има три научни публикации, в които е водещ автор и три научни съобщения – също като водещ автор.

Обобщено, структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на процедурните изисквания.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на един от основните педиатрични и на детската ендокринология проблеми – физическото развитие. По-конкретно на растежа и неговите отклонения – изоставането. Всеки специалист по детска ендокринология малко или повече се среща с деца с изоставане в растежа и точната диагноза на причините за този чест симптом и съвременните възможности за лечение на ДРХ правят избора на тема актуален и днес. Преди близо 40 години проф. Лилия Пенева защити докторска дисертация на тема „Хипосоматотропизъм в детската и юношеската възраст“ - 1984 год. Значително подобрените диагностични и терапевтични възможности отразяват огромния скок на медицината, педиатрията и детската ендокринология през този период от време.

3. Познаване на проблема

Представената дисертация е написана на правилен български език, обзорът, подкрепен и от собствените публикации, в които д-р Камелия Ранкова е на водещо място, е изключително задълбочен и мотивиращ избора на тема, материал, методики и очаквани резултати. Обхванатият брой пациенти е достатъчен като брой, а избраните групи – на деца с ДРХ и на момичета със Синдром на Turner /СТ/ - хомогенни като показатели. Логичността на направените изводи, отговарящи на целта и задачите и възоснова на задълбочен статистически анализ, доказват отличното познаване на проблема от дисертанта.

4. Методика на изследването

Представените в дисертацията клинични, лабораторни, генетични и образни изследвания и статистически методи са съответни на целта и задачите и доказват тезата на дисертанта

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите:

Представеният дисертационен труд е с общ обем от 151 стр. , от които 39 стр. са литературен обзор, а останалите са посветени на разглеждане на целта, задачите, методиките, резултатите, обсъждане, изводи, приноси и литературни източници.

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема, а именно - предсказване на ефекта от лечение с растежен хормон в детска възраст чрез въвеждане на биомаркери, някои от които нови за страната ни, ползване и на емпирични и на комерсиални модели, като последното – програмата iGro е също нова за страната ни, въпреки употребата ѝ в няколко университетска центъра. Формулировката на целта е точна и отговаря на заглавието на темата и на поставените в последствие задачи. Прави впечатление изброяването на поредица от предпоставки – шест на брой, с които логично се мотивира избора на тема и задачите, произхождащи от нея. Задачите са 6, някои следвани и от подзадачи, като тази структура всъщност представлява един подробен план на по-нататъшното експозе. В този смисъл структурата на предложените предпоставки, цел и задачи е удобна и в пропедевтично отношение и съответстват на по-нататъшната разработка.

Използвани материал и методи: В проучването са включени 120 деца - 92 деца с ДРХ (изолиран, множествен или органичен) и 28 деца с генетично доказан синдром на Търнър (СТ) или вариант на СТ, които провеждат лечение с рчРХ. Посочените критерии – включващи и изключващи, допринася за хомогенността на групите и в репрезентативността на получените

резултати. Стриктният подбор на обхванатия контингент пациенти с дефицит на РХ и СТ по стандартизирани критерии и прецизният дизайн на проучването гарантират надеждността на получените резултати.

В дисертационния труд се изследват множество показатели, като обичайните клинични, вкл. и антропометрични, биохимични, хормонални, стимулационни тестове, генетични /при момичета/ и образни няма да изброявам, но част от метаболитните изследвания са нови за България, а именно: съотношението IGF I/IGF I-BP3 и ALS /киселинно-лабилна субединица.

Броят на участниците в проучването е напълно достатъчен за статистическа обработка, използваните клинични и лабораторни методи са актуални и високоинформативни и са извършени в специализирани университетски звена, което гарантира качеството на проведените изследвания и надеждността на получените резултати.

Клинико-лабораторните характеристики и резултати от проведените лабораторни изследвания са описани подробно в цифри, надлежно разделени според патологията за всеки един от горепосочените показатели, отразени в таблици и графики. Подбраните статистически методи за обработка са съвременни, надеждни и репрезентативни.

Обсъждането следва същата последователност, както подредбата на резултатите. Изводите са конкретни и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

От представения дисертационен труд и свързаните с него публикации може да се обобщи, че целта и задачите на разработката са постигнати, резултатите са обработени и анализирани, изводите са логично изведени.

Като специални акценти в дисертацията на д-р Камелия Ранкова мога да посоча:

1. Представяне на първото за страната проучване, представящо в детайли изходните ауксологични и лабораторни параметри и постигнатите резултати при голяма група деца, лекувани с рчРХ, за дългогодишен период от време (2011-2020 г.).

2. Доказване чрез категорични статистически данни, подкрепено и от достатъчни литературни източници, че ранната диагностика и лечение на децата с дефицит на РХ осигурява и по-добър краен ръст, което е мотив за ранен скрининг на състоянията, свързани с изоставане в растежа.

3. Въз основа на показателя растежна скорост през първата година от лечението и след направен одит на първия период в научния труд – от 2011 до 2016 година е направена препоръка за промяна в модела на лечение с повишаване на началната доза на рчРХ. През втория период на одит – от 2016 до 2020 година с въвеждането на по-висока начална доза на рчРХ е постигнат оптимален прираст през първата година от лечението, който е най-важният фактор за подобряване на достигнатия ръст. Този факт може-би ще промени терапевтичния алгоритъм в цялата ни страна.

4. Категорично е твърдението на авторката, подкрепено с многогодишния опит на редица автори, цитирани в литературния обзор и в обсъждането, че серумните нива на IGF-1, IGFBP-3 и ALS, в комбинация или отделно представени, не са достатъчен критерий за поставяне на диагноза ДРХ, а най-надежден метод остават стимулационните тестове за секреция на РХ. Заради редкостта и по литературни и в собствените проучвания на дефицита на ALS, липсва необходимост от стандартно му изследване - преди и в хода на лечение с рчРХ, а само допълнителен биомаркер при съмнение за мутации в гена IGFBP3.

5. Въвеждането на серумните стойности на IGFBP-3 е първо в страната ни, а директното отношение IGF-1/IGFBP-3 като маркери за оценка на провеждането лечение с рчРХ при деца с

ДРХ е първо в света. Вероятните по-нататъшни проучвания, създаването на таблици с референтни стойности и стандартни отклонения за различните периоди от детската възраст, преди и в хода на лечение с рчРХ на тези показатели, ще бъде важен диагностичен показател, терапевтичен и прогностичен критерий за децата с различни форми на ДРХ.

б. Приложението на валидирания предиктивен модел за прогнозиране на растежния потенциал и подпомагане на индивидуализиран подход в лечението с чрРХ в ежедневната клинична практика е също успех на дисертантката - за точния избор на доза – по-висока от началната препоръчвана.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представените публикации и участия в научни форуми са пряко свързани с темата на дисертацията, във всички тях Д-р Камелия Ранкова е водещ автор. Броят им отговаря на изисквания на процедурата. Обичайно дисертацията е обект на малко читатели, авторефератът – достъпен за малко по-голям брой лекари, но публикациите в научни списания е формата за разпространение на обзор и собствени резултати сред широка аудитория и в това е голямата им стойност, извън чисто научните им качества. Публикациите са в реферирани списания разширяват броя на потенциалните читатели и вероятността за цитиране.

7. Автореферат

Авторефератът е с общ обем от 57 страници и представя всички собствени резултати – вербално, с таблици и графики, както и изводите на поставените цел и задачи. Нямам допълнителни забележки върху съдържанието му. Той отговаря адекватно на дисертационния труд и дори като самостоятелно четиво е достатъчно информативен за информация и цитирания.

Авторефератът отговаря на изискванията на Медицински Университет – Варна

8. Забележки и препоръки

1. Представената в началото на литературния обзор класификация на ниския ръст с автори Jan M. Wit, Michael B. Ranke и Christopher J.H. Kelnar – 2007 г. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses е непълна. Липсват системното представените от група 1С форми на Идиопатичен нисък ръст – конституционално изоставане в растежа и пубертета, например. Именно тези чести форми на нисък ръст създават най-много ДД затруднения и правят хормоналните, вкл. и чрез тестове и на метаболитите IGF-1 и IGFBP-3 изследвания, незаменим помощник на детския ендокринолог.

2. В таблица 18 при групата деца, изследвани за ниво на ALS, е вписана възраст за дебют на пубертетно развитие 8 год. 1 мес +/-2,0 г, което значително се различава от дебюта на пубертетната възраст при цялата група деца с ДРХ /10,9±1,6 г./. Допускам техническа грешка при нанасяне на числата.

3. Считаю, че многото данни от литературния обзор и от собствените резултати могат да бъдат основа на алгоритъма за лечение с рчРХ при деца с ДРХ, който все още не е представен.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за

развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност педиатрия и детска ендокринология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено в рамките на дисертационния труд, неговия автореферат, приложени публикации и постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Д-р Камелия Чавдарова Ранкова.

26.12.2022 г.

Изготвил становището:



Доц. д-р Нарцис Н.Калева-Ходжева, к.м.н.