

Становище

от професор д-р Виолета Михова Йотова, дм, дн
Р-л на Катедрата по педиатрия
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: дисертационен труд на д-р Камелия Чавдарова Ранкова, докторант в редовна форма на обучение към Катедра по педиатрия, МУ - Варна, за придобиване на научно-образователна степен „доктор”, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Педиатрия”.

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.) съм определена да изготвя становище за дисертационен труд на тема **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БИОМАРКЕРИ, ЕМПИРИЧНИ И ВАЛИДИРАНИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖЕН ХОРМОН В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ”**, за придобиване на научно-образователна степен „доктор” по 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Педиатрия”.

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

Биографични данни.

Д-р Камелия Чавдарова Ранкова е родена на 27.11.1990 г. във Варна. Тя завършва средното си образование в Първа езикова гимназия - гр. Варна, профил немски език, с отличен успех през 2009 г. От 2010 до 2016 год. учи медицина в Медицински университет – Варна, който завърша с много добър успех. От мес. януари 2018 г. е зачислена като редовен докторант към Катедрата по педиатрия на МУВ след компетитивен изпит по темата **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БИОМАРКЕРИ, ЕМПИРИЧНИ И КОМЕРСИАЛНИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖЕН ХОРМОН В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ”**, с научен ръководител проф. Виолета Йотова, дмн, като темата е променена в хода на обучението на **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА БИОМАРКЕРИ, ЕМПИРИЧНИ И ВАЛИДИРАНИ МОДЕЛИ ЗА ПРЕДСКАЗВАНЕ НА ЕФЕКТА ОТ ЛЕЧЕНИЕ С РАСТЕЖЕН ХОРМОН В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ”**. Д-р Ранкова стриктно следва плана на обучението си като докторант и своевременно се подготвя за изпитите и тестовите в рамките на програмата. Успоредно 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 като студентка д-р Ранкова проявява вкус към научното изследване и то предимно в областта на ендокринологията. Тя има общо четири участия като студент в научни мероприятия, организирани от студентски общности – посветени на диабет, вроден хиперинсулинизъм с изява при възрастни и синдром на дразнимо дебело черво. Провеждала е стажове в чужбина и е участвала в кампании на студентски организации по здравна тематика. По време на докторантурата си, без да е член на лекарския екип на Катедрата, тя активно изпълнява задълженията си по създаване на Регистър на пациентите с дефицит на растежен хормон, както и въвеждането на данните на тези и други лекувани с растежен хормон деца в платформата iGro. За периода на работа по дисертацията (2018-2021 г.), Камелия осъществява общо 6 пълнотекстови публикации в наши рецензирани и реферирани списания, 4 участия в международни конгреси, публикувани в резюме в реферирано списание с IF, както и 5 участия в национални прояви с международно участие. Отличните ѝ познания по немски и английски езици, както и доброто и ниво по френски език ѝ позволяват да следи редовно литературата и да участва в международни прояви.

1. Оценка на актуалността на темата:

Настоящата работа е първата у нас, която проследява лонгитудинално ретроспективно, а в последните 4 години – и проспективно, основните резултати от провеждано лечение с рекомбинантен човешки растежен хормон (рчРХ) на педиатрични пациенти с изолиран или комбиниран дефицит на растежен хормон. Изведени са параметри за отговор към терапията, които са актуални в световен мащаб и позволяват научна обосновка при промяна в клиничната практика. На базата на обхваната в Експертен център по редки ендокринни заболявания група от над 100 пациенти с това рядко състояние, авторката прави заключения, които имат съществена научна стойност и са от значение за по-нататъшното развитие на науката и практиката в областта на растежа. Изследването на ALS при лекувани пациенти е маркер, чиято стойност в момента е от интерес за различни научни групи и за различни пациентски популации. Още по-актуално е търсенето на по-иновативен и надежден маркер за ефикасност на лечението, тъй като придържането към терапията в световен мащаб е все още ниско. Много актуален е въпросът за структурата на лекуваните групи от пациенти в смисъл на разпределение по пол и възраст при начало на терапията. Описанието на лекувани пациенти със синдром на Търнър, които също са сред горещите теми на съвременето, обогатява работата и показва по-широката медицинска и научна култура на автора. Най-актуално и интересно от научна гледна точка е сравнението между изграден на световна база данни комерсиален модел за изследване на дозирането и отговора към лечението с рчРХ, от една страна, и емпиричната практика на Центъра. Не само че въведените под формата на регистър пациенти (също много актуален подход в съвременето) показват добри резултати от лечението, но и няма сигнификантна разлика м/у двата подхода.

2. Структура на научния труд.

Дисертацията е добре структурирана, с представени всички основни части:

- **Литературен обзор** (39 стр.). написан е на отличен литературен език, с умело боравене с научната терминлогия и избягване на ненужни чуждици. Показва добро познаване на темата в дълбочина, вкл. с най-скорошните публикации, свързани с диагностиката и лечението с растежен хормон на заболявания с нисък ръст. Литературният обзор е логично и последователно изложение на терминологията в оценка на растежа, определение и същност на понятието биомаркери и тяхната употреба при устано вяване ефекта от лечението с РХ, както и неговата безопасност. Обстойното представяне на нови биомаркери (ALS) и особено на съотношението IGF-1/IGFBP-3, е принос не само в нашата, но и в световната литература. Макар и почти без личен клиничен опит, дисертантката представя сериозна и критична интерпретация на литературните данни и успешно формулира тезата на настоящото изследване.
- **Предпоставки, цел и задачи** (2 стр.). Дисертантката логично и последователно е извела предпоставките за необходимостта от извършване на настоящото научно изследване и наличните условия то да бъде успешно изпълнено. Логично е изведена целта на научното изследване. Ясно са формулирани 6 основни задачи, изцяло отговарящи на поставената цел.
- **Постановка на собствените проучвания** (12 стр.). По същество проучването представлява 10-годишен анализ на диагностиката и лечението на деца с дефицит на РХ, както и съпоставка с лекувана по приблизително същото време и оценена ретроспективно група от пациенти със синдром на Търнър. Проучването е извършено в две части – ретроспективна (2011-2016 г.) и проспективна (2017-2020 г.). Организацията на проучването, включените пациенти методи са представени разбираемо и компетентно, независимо че случаите са на Варненския експертния център по редки ендокринни заболявания (ВЕЦРЕБ) и са обследвани и лекувани от екипа на Центъра. Докторантката самостоятелно е анализирала всеки отделен пациент от общо 120 участници и е въвела в Регистър, както и в платформата iGRO резултатите от всяка визита в рамките на 10 год. период на проследяване. Представени са включващите и изключващите критерии в пълнота. Коректно и пълно са посочени всички използвани образни и лабораторни аналитични методики с техните нормални стойности, където са необходими. По-подробно са описани важните за дисертационния труд методики за изработване на ALS, IGF-1, IGFBP-3 и съотношението на последните. 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, използваните методи и инструментални възможности. Описана е подробно валидираната платформа за подпомагане на лечението с растежен хормон iGro, предоставена за безвъзмездно ползване на Центъра. Подробно са описани статистическите методи на обработка на резултатите, като е показана компетентността на дисертантката.

- Резултати (33 стр.).** В над 30 стр., 20 таблици, 24 фигури (вкл. като част от 4 приложения) последователно са представени най-важните резултати от научното изследване. Спазена е последователността на поставените задачи и е следван замисълът на научната разработка, като предоставеният текст е разбираем и показва компетентността на авторката. За първи път у нас е представена подробно и то в сравнителен ретро-проспективен анализ дейността на един център по отношение диагностиката и лечението на пациенти с дефицит на РХ, както и значима група от пациенти със синдром на Търнър. Тъй като и двете заболявания са редки, броят на включените пациенти е впечатляващ. От професионална гледна точка, особено ценни са доказателствата за подобряване на резултатите от лечението с увеличаване на началната доза на РХ при дефицит на РХ, както и необходимостта от увеличаване на дозата при пациентите със синдром на Търнър. На пръв поглед прекалено подробно представяне и анализ на данните от двата изследвани периода (2011-2016 г. и 2017-2020 г.), както и обобщения им анализ, е важно с оглед бъдещи сравнителни проучвания. Логично следва сравнението с пациентите със с-м на Търнър, както и изследването за ALS, IGFBP-3 и отношението IGF-1/IGFBP-3. Липсата на съществени странични явления през изследвания период е важен факт. Важно е и потвърждаването на най-основните фактори за успех от лечението, отдавна известни в световната литература, но без верификация у нас – растежната скорост през първата година от лечението, прираста през първата и втората година от лечението, като също важните възраст при старта на терапията и по-изразения дефицит могат да бъдат преодолени с по-високи начални дози на РХ. Оформянето на втората група частично по време на пандемията от COVID-19 не засяга тези резултати, въпреки закъснението в диагнозата.
- Обсъждане (27 стр.).** На ясен и точен литературен език, показващ отличната базисна подготовка на д-р Ранкова, тя много последователно излага оценката на своите научни резултати и ги сравнява с достъпните ѝ литературни източници, вкл. с критичен анализ на използваните методи и получените резултати. Налице е впечатляваща откритост, задълбочен анализ и правдива оценка по отношение на получените резултати. Потвърждаването на относително късната възраст при диагноза и особено по-малкият дял на диагностицирани момичета в изследвания период са посочени като основни параметри за подобрене в диагностиката в следващите години, като основната тежест трябва да е върху националното насочване към специализирани структури. Правилното дозиране на РХ от самото начало, лесно достъпните и устойчиви параметри за отчитане на ефекта от лечението и неговата безопасност, увереността при вземане на терапевтични решения не само са представени правдиво, но и са подкрепени с най-съвременни данни от литературата, като над 1/3 от източниците са абсолютно съвременни (от последните 5 години).
- Изводи, приноси и собствени публикации по дисертационния труд (4 стр.).** Последователно, ясно и логично са формулирани общо 8 извода в съгласие с поставените задачи, с 3 подточки. Всички те са оригинални за националното

научно пространство, тъй като до момента не е осъществявано подобно лонгитудинално и мултифасетно проучаване при подобни пациенти. На база на изводите и при висока степен на аналитичност, са формулирани 5 приноса, всички с оригинален характер. Представени са 6 публикации – 2 пълнотекстови (1 статия на английски език в издавано в България реферирано списание, 1 статия на български език) и 4 участия (3 участия в международни конференции на английски език, публикувани в резюме в списание с IF и 1 участие в международна конференция у нас на английски език).

- **Приложения** (9 стр.). Тази част от научния труд е ценна за бъдещи научни сравнения и като пример за добра научна практика, защото представя не само етичните аспекти на работата, но и някои работни инструменти. Особено интересни са кривите от платформата iGro от конкретни пациенти като илюстрация на различни възможни оценки на постигания ефект от лечението.
- **Книгопис** (20 стр.) - 218 източника, от които 16 на кирилица (общо 19 от български автори). Дисертантката показва умело боравене с публикувани източници и коректно ги цитира. Общо 140 (64,2%) публикации са от последните 10 год., 74 (33,9%) са от последните 5 год., което прави книгописа съвременен. При цитирането не се откриват значими повторения. Включени са най-важните публикации и автори от последните 20 год. (Ranke, Wit, Blum и др.)

3. 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 и синдром на Търнър. Всички полезни за практиката резултати за ефект и безопасност на лечението са изведени посочени по-горе. Иновативните маркери са със значение в 2 посоки – първо, липсата на необходимост от въвеждане на рутинно измерване на ALS, и по-важно, възможността за използване на директното отношение IGF-1/IGFBP-3 в клиничната практика с цел подобряване в оценката на терапевтичния ефект (къмплайънс, ефект, безопасност). Не помаловажна е липсата на разлика между рутинното емпирично дозиране на РХ в практиката и базираното на валидирана платформа дозиране.

4. Оценка на приносите:

Приносите са оригинални, с отчетливо научно и практическо значение, особено за родната наука и практика в третични университетски звена и особено в Експертни центрове по редки ендокринни заболявания. Д-р Ранкова изпълнява задачата на Центъра за редовен одит на постиганите резултати, тяхното представяне пред широка научна публика (дисеминация) и търсене на начини за тяхното подобряване. Много важни са приносите с международен характер, чието публикуване е в ход.

5. Критични бележки:


Настоящият дисертационен труд е важен принос към родната наука и съвременна диагностично-лечебна практика. Той е пример, че дори при недостатъчно финансиране и неравностойно положение спрямо международното ниво на експертна грижа за редките ендокринни болести, упоритият труд на сплотен високопрофесионален екип, твърдото и достойно отношение към ежедневните клинични проблеми и отличната колаборация с клиницисти, образни и лабораторни специалисти от различни структури могат да доведат до стойностни научни резултати и дори да доведат до оригинални научни резултати с международно значение. Нямам критични бележки към д-р Ранкова, освен да ѝ пожелаем да продължи съвестното си и интелигентно отношение към науката, независимо какъв ще бъде по-нататъшният ѝ професионален път.

6. Заключение:

Дисертационният труд на д-р Камелия Ранкова е отлично извършено съвременно комплексно проучване със значими резултати и приноси в развитието на грижите за деца с дефицит на растежен хормон и в сравнителен анализ, със синдром на Търнър. Дизайнът на проучването е адекватен на поставените задачи и се базира на възможностите на комплексното мултидисциплинарно обслужване на пациенти с редки заболявания. Личният принос на дисертантката е ясно отграничим на фона на цялостната работа на екипа на Експертния център за постигане на резултатите. Дисертацията дава израз на видимото развитие в педиатричната ендокринна диагностична и лечебна дейност, безспорно свързани с все по-добрата съвместна работа и сътрудничеството от страна на пациентите.

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 В. Йотова, д.м.н./