

ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ,
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №-15-05-78/19.03.2025 г.
НА ИЗПЪЛНИТЕЛНИЯ ДИРЕКТОР И ПРОКУРИСТА
НА „АСК УМБАЛ ТОКУДА“ ЕАД

На ваш протокол № 1

Приложено представям:

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. д-р Калин Йорданов Лисички, дм

АСК УМБАЛ Токуда – София, Клиника по педиатрия

Специалност – детски болести, детска ревматология

Вътрешен член

На дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор”

Област на висше образование: 7 „Здравеопазване и спорт”

Професионално направление: 7. 1 „Медицина”

Докторска програма: „Дерматология и венерология”

Автор: д-р Здравко Добрев Димитров

АСК УМБАЛ Токуда – София, Клиника по кожни и венерически болести

Тема: ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА СПЕЦИФИЧНИТЕ АЛЕРГОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ ПРИ ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ТОЛЕРАНСА КЪМ КРАВЕТО МЛЯКО НА ПАЦИЕНТИ С АПКМ

Научен ръководител: проф. д-р Николай Константинов Цанков, дмн

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Декларирам, че нямам общи публикации с докторанта.

Представяне на докторанта

Биографични данни

Д-р Златко Добрев Димитров е роден на 1. 06. 1977 година в гр. Небит - Даг, Туркменистан.

Завършва медицина в Тракийски университет – гр. Стара Загора през 2003 година, след което започва работа в МБАЛ – гр. Гълъбово. От 2005 год. до 2010 год. е асистент в Детска клиника на Тракийския университет. Придобива специалности по „Педиатрия“ през 2010 година и по „Алергология“ през 2014 год. От 2011 година работи в АСК УМБАЛ Токуда – София.

Докторант е на самостоятелна подготовка с тема на дисертационния труд „Диагностична стойност на специфичните алергологични изследвания при пациенти с АПКМ“.

Владее писмено и говоримо английски и руски езици.

Има участия в международни и национални научни форуми.

Членува в Българско дружество по алергология, Българска педиатрична асоциация и Европейско дружество по имунология и клинична имунология (ЕААСИ).

1. Актуалност на темата, обосновка на целта и задачите

Запознаване с проблема.

През последните десетилетия алергичните болести се увеличават експоненциално и докато разпространението на бронхиална астма в детска възраст се стабилизира на около 10%, хранителните алергии и анафилаксията очевидно нарастват и се превръщат в значителен проблем за общественото здраве. Като се вземат предвид епидемиологичните тенденции, Европейската академия по алергология и клинична имунология изчислява, че след по-малко от 15 години повече от половината от европейското население ще страда от някакъв вид алергично заболяване.

Алергията и тежките алергични реакции нарастват в световен мащаб. АПКМ е най-честата причина за хранителна алергия през първите месеци от живота. Съществуват много теории за тази промяна в глобалната епидемиология на алергичните болести, като най-често се коментира хигиенната хипотеза и теорията за изчерпването на микробиома. Тези теории се отнасят до въздействието, което съвременният начин на живот оказва върху микробиологичната флора (човешкия микробиом), както и намаленото излагане на алергени от околната среда. Изследванията показват, че множество промени (молекулярни, генетични, манипулиране на външната среда, в която хората съществуват) оказват влияние върху човешката микробиологична флора. Установена е връзка между намаленото излагане към инфекциозни организми и „свръхчистата“ среда (увеличена употреба на антибиотици, намаляване на паразитните заболявания) и промените в човешкия имунен толеранс, което води до алергия или автоимунно заболяване.

Темата на дисертацията „Диагностична стойност на специфичните алергологични изследвания при пациенти с АПКМ“ е посветена на актуален проблем за детската възраст. Въпреки че алергията към протеините на кравето мляко е отдавна позната и до момента не е известна точната ѝ честота, тъй като няма определен общовалиден диагностичен маркер. Честота ѝ варира в различните източници от 3% -7% -10%, а при кърмени деца – около 0,5%.

Хранителната алергия се определя като неблагоприятен имунен отговор към хранителни протеини. Реакциите, свързани с храната, се проявяват с широк набор от признаци и симптоми, които могат да засегнат всяка система, включително кожата, стомашно-чревния и дихателния тракт и сърдечно-съдовата система. Развитието на алергия към протеините на кравето мляко зависи от взаимодействието между генетичната предиспозиция на индивида и факторите на обкръжаващата го среда, особено натоварването с хранителни протеини.

Медираната от имуноглобулин Е (IgE) хранителна алергия е водеща причина за анафилаксия. Диагнозата включва внимателна анамнеза и диагностични тестове, като кожни тестове, серум-специфичен IgE и ако е показано, провокация с храна през устата.

След потвърждаване на диагнозата хранителна алергия е необходимо стриктно елиминиране на съответния алерген от диетата.

Дисертантът насочва вниманието към нуждата от провеждане на необходимите алергологични тестове и сравняването им с резултатите от провокационните проби и съответната елиминационна диета.

Цялостното отлично познаване на проблема – клинична картина, диагностика, тестове, тяхната интерпретация и начините за решаване на проблемите на детето с АПКМ обосновава целта, съответно и задачите, които си поставя докторанта.

Целта е ясно дефинирана, като са поставени 8 основни задачи, които позволяват добро изпълнение на планираното проучване.

Задачите покриват дизайна на проучването, който е удачно избран.

2.Обща характеристика на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен върху 146 стандартни машинописни страници и включва 19 фигури, 7 графики, 31 таблици и едно приложение. Оформен е в 11 части – въведение, литературен обзор, методологична рамка на изследването, резултати от проведеното ретроспективно проучване за определяне на толеранса към кравето мляко на пациенти с АПКМ, диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранса към кравето мляко, дискусия, заключение, изводи, научни приноси, библиография и едно приложение. Библиографията включва 308 източника, от които 4 на кирилица и 304 на латиница, 148 са от последните 10 години.

Дисертационният труд е във вид и обем съгласно общоприетите изисквания. Авторефератът също е оформен според възприетата схема.

Представени са 4 статии свързани с темата на дисертацията.

Представените научни публикации са достатъчни за допускане до защита.

3.Литературен обзор, познаване на проблема, избор на цел и задачи

Литературен обзор

Литературният обзор е написан на 46 стр., добре структуриран, целенасочен, с добро и разбираемо представяне на проблема – АПКМ и особеностите ѝ в детската възраст. Представена е клиничната картина на хранителната алергия в детска възраст, като

са включени алергия към краве мляко, алергичен ринит, алергията към яйца и ролята на оралния провокационен тест с храна. Разгледана е епидемиологията, патогенезата, патофизиологията и клиничната картина на IgE медираната АПКМ. Посочени са основните диагностични тестове, елиминационна диета, както и обосновка защо точно тези са използваните методи. Интерес представлява и фактът, че са дадени и тестове без диагностична стойност, което показва задълбочено познаване на проблема от дисертанта и правилна преценка на резултатите. Отделни глави са посветени на превенцията и възможностите за съвременно лечение на АПКМ.

Литературния обзор е достатъчно информативен и съвременен.

Докторантът познава комплексно и задълбочено проблема. Той притежава способността да оценява творчески литературния материал, доказателство за което е отлично представения и коментиран литературен обзор.

Без доброто познаване на проблемите в диагностиката, проследяването и лечението, на световния опит и новости не е възможно да се определи правилно темата, целта и задачите на дисертационния труд. Затова литературният обзор е отправна точка за цялата работа.

Представеният обзор от докторанта д-р Златко Димитров е достатъчно информативен, показва познаване на проблемите на заболяването, умението му да подбира и цитира. Той анализира обективно и критично чуждия научен опит. Проблемите са представени с необходимата яснота, научна справка и начини за решението им.

Цел и задачи.

Целта е формулирана точно и ясно в 1 точка, а именно – 1.1. Целта на изследването е да се установи въз основа на различни алергични изследвания (прик тестове, епикутанни тестове, ин витро тестове за специфични IgE, провокационни проби) нивото на толеранса към кравето мляко при деца. Целта е добре обоснована от представения литературен обзор, интересна, добре замислена и изпълнена. Показва познаване на проблема и визия за представяне и извличане на необходимите доказателства и факти за постигане на необходимите резултати от докторанта. Това е добре видно и от добре оформените и прецизирани задачи.

Задачите са оформени в две групи: теоретико-научни задачи и приложни задачи. Общо са 8 на брой, като с тях се постига целта на труда, а именно: изследване и анализиране на пациенти с АПКМ.

Търсена е корелация между отделните фактори-алергични тестове и провокационни проби.

Целта, както и задачите са ясни, изискващи сериозно и задълбочено обхващане на изследваните групи, точно анализиране и установяване на взаимовръзки, изискващи добро познаване на особеностите на заболяването - като клинична картина, протичане и еволюитивност. Също и технически умения, придобити от докторанта и приложени на практика. С тези задачи докторантът се е справил отлично.

4. Материал и методи

Проучването представлява ретроспективно изследване на посочените показатели при пациенти с АПКМ.

За изготвянето на проучването към дисертационния труд се прилага анализирането на данни на пациенти с установена алергия към протеините на кравето мляко, насочени към ДКЦ на АСК „Токуда“ и АСК УМБАЛ „Токуда“, гр. София, за период от 2016–2022 г. В ретроспективното проучване се включват 248 деца на възраст от 3 месеца до 9 години, от които 96 са момичета и 151 момчета. При едно от децата няма информация за пол.

Изработени са критерии за включване, както и алгоритъм за провеждане на провокационни проби и изключване на интелектуална инфекция.

Систематичното групиране на данните се базира на следните стандартни информационни източници:

- 1) История на заболяването – обхваща симптоматиката на заболяването, оплакванията на пациента, фамилна анамнеза.
- 2) Фиш от диагностичен протокол – стандартен документ с данни за времето, вида и екипа, извършил диагностиката на пациента.
- 3) Обобщен фиш в компютърен вариант с нанесени всички нужни за проучването данни от останалата документация.

Проведени са прик тестове (тест с убождане), епикутанни тестове, като са използвани камерки IQ Ultra patch test Units и ин витро тестове, които са извършени в сертифицирани клинични лаборатории

Данните от проучването са обработени със софтуерни статистически пакети SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 13.0. Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови показатели за структура, честота, средни стойности, корелационни коефициенти. При анализа на резултатите са приложени статистически следните методи/тестове: z-test за разлика между две изчислени пропорции и Clorper-Pearson method за алтернативни оценки на емпиричните нива на значимост, корелационен

анализ, чрез използване на т.нар. точен показател за емпиричното ниво на значимост (p) на Крамер.

Използвани са подходящи и отговарящи на целта и задачите клинични, лабораторни и статистически методи.

Обхванатият контингент от пациенти е достатъчен за получаване на надеждни резултати, които са анализирани с подходящо подобрени статистически методи и са онагледени с таблици и фигури.

С избрания подход е постигнат ефект – достатъчност и достоверност, въз основа на брой пациенти, достатъчен за извеждане на достоверни резултати.

Добре са описани постановката на изследването, етапите на проучването и използваните методи на изследване.

5. Резултати и обсъждане

Резултатите и анализите са представени в прегледен вид, съответстващ на зададените задачи и подзадачи, добре представени в таблици и фигури, отлично анализирани.

В проучването са посочени най-честите алергични заболявания при АПКМ, както и зависимостите между тяхната честота, трите теста и провокационните проби. Не се установяват статистически значими различия. Няма разлика и между диагностичната достоверност на алергичните тестове и провокационните проби.

Представените резултати насочват към важната практическа стойност на разработката, а именно необходимост от провеждане на тестове и провокационни проби с оглед потвърждаване, респ. отхвърляне на диагнозата АПКМ.

Прави впечатление детайлното представяне на резултатите, като обсъждането е насочено и компетентно, следвайки по точки базата на получените резултати. Проличава умението на д-р Златко Димитров да анализира собствените резултати в контекста на известните литературни научни данни.

Приемам постигнатите резултати и направените изводи.

6. Изводи и приноси и значимост на дисертационния труд

Въз основа на проучаването докторантът е формулирал 12 извода, които следват логически поставените цел и задачи на проучването.

Представени са и приносите на дисертацията: с оригинален, научно-теоретичен, научно-практически и потвърдителен характер.

Въз основа на собствените проучвания и достъпната научна литература докторантът е разработил диагностичен алгоритъм за определяне нивото на толеранс към СМ. Изброяват се насоки за лечението на СМРА, като една от най-често препоръчваните е стриктната диета.

7. Публикации, свързани с дисертационния труд, оценка

Представени са и публикациите и научните прояви, свързани с дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са представени 4 статии и едно участие в научен форум по темата на дисертацията. Като брой и качество, научните трудове отговарят на минималните изисквания за ОНС „Доктор“ съгласно „Закон за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника на АСК УМБАЛ Токуда – София.

8. Автореферат

Авторефератът е написан на 46 стр. и отговаря на материалите, включени в дисертационния труд. Стегнато и ясно са представени основните резултати и обсъждания, изводи, приноси и публикации и дава нагледна представа за характера и приносите на дисертационния труд.

В обсъждането авторът обективно и критично анализира и обсъжда своите резултати и ги сравнява с резултатите на водещи чужди автори.

Авторефератът отразява съдържанието на дисертацията и отговаря на изискванията.

9. Забележки и препоръки

Нямам критични забележки. Целта на дисертационния труд е постигната.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и практически резултати. Представя оригинални научни приноси. Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и Правилника на МУ, София.

Д-р Златко Добрев Димитров показва задълбочени теоретични знания и професионални умения, прецизен и критичен е в работата си, търсещ и анализиращ. Демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно проучване.

Като научен рецензент давам своята положителна оценка на дисертационния труд „Диагностична стойност на специфичните алергологични изследвания при пациенти с АПКМ“, на постигнатите резултати и приноси и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да присъди научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Златко Добрев Димитров.

9.04.2025 год.

Гр. София

Подпис:

Доц. д - р Калин Йорданов Лисички, дм