

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Георги Стоянов Николов, дм

Национален център по заразни и паразитни болести, София ,
отдел „Имунология“, Национална референтна лаборатория по имунология,
зав. кабинет „Алергия“,

**за дисертационен труд за придобиване
на научната степен „Доктор ”**

в Аджибадем Сити клиник УМБАЛ Токуда ЕАД,

Клиника по кожни и венерически болести

Област на висшето образование: **7. Здравеопазване и спорт**

Професионално направление: **7.1. Медицина**

Докторска специалност: **Дерматология и венерология**

Автор: **д-р Златко Добрев Димитров**

Тема: **„Диагностична стойност на специфичните алергологични изследвания
при пациенти с АПКМ”**

Общо представяне на процедурата и докторанта

Със заповед № 15-05-78/19.03.2025 г. на проф. д-р Милена Станева, дм, Ръководител Научна и акредитационна дейност на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, на базата на решение на Научния съвет по Протокол № 66/27.01.2025 г. съм избран за външен член на научно жури за защита на дисертационния труд на д-р Златко Добрев Димитров. Въз основа на решение, взето на първото заседание на научното жури, съм определен да изготвя становище по процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“.

Представените материали по процедурата са в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, както и с Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Становището е изготвено въз основа на дисертационния труд, автореферата към него и публикациите, свързани с темата.

Биографични данни за докторанта

д-р Златко Димитров е роден на 01.06.1977 г. През 2003 г. завършва висше образование в Медицински факултет на Тракийски университет, гр. Стара Загора, с квалификация лекар.

През периода 2005 – 2009 г. е лекар-специализант по Клинична Алергология към Клиника по детски болести, към Медицински факултет на Тракийския университет, гр. Стара Загора.

През 2009 г. придобива специалност по Детски болести.

През периода 2010 – 2013 г. е лекар-специализант по Клинична алергология към Клиника по Клинична Алергология УМБАЛ „Александровска“, София.

През 2013 г. придобива специалност по Клинична алергология.

От 2022 г. е зачислен като докторант на свободна подготовка към Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София.

От 2014 г. до момента е лекар-алерголог в Алергологичен кабинет към Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда, София..

Членува в ред български и чуждестранни научни дружества: Българско дружество по Алергология, Европейска академия по алергология и клинична имунология (EAACI), Световна Алергологична Организация (WAO).

Актуалност на разработваната тема

Алергията към протеините на кравето мляко е най-честата проява алергия към храни през първите месеци от живота. Честотата през първата година от живота се оценява на 2 до 3%. Появата ѝ е резултат от абнормен имунен отговор, който възниква след поглъщането на протеините от кравето мляко, като механизмите са IgE-медиирани, не-IgE-медиирани или смесени.

В някои от случаите диагнозата на алергията към краве мляко, обаче, е трудна, понеже симптомите съответстват на други състояния, включително непоносимост към лактоза и индуциран от протеини ентероколитен синдром.

Провокационните тестове с различни храни се считат за „златен стандарт“ при диагностициране на хранителната алергия и за оценка на постигнатия толеранс. За съжаление те отнемат много време и са трудни за изпълнение. В много от случаите са свързани и с риск от тежки алергични реакции. Поради това, през последните години за надеждна диагностика на хранителната алергия се търсят по-малко инвазивни и по-малко рискови лабораторни методи. В световната литература все още няма

достатъчно публикувани данни върху диагностичната стойност на специфичните алергологични изследвания при пациенти с алергия към протеините на кравето мляко.

Имайки предвид всичко това считам, че темата на доктората на д-р Димитров е актуална и е с конкретна практическа насоченост. Докторатът представлява детайлно описание на неговия клиничен опит при диагностиката на пациенти с алергия към краве мляко.

Обща характеристика и структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е структуриран и написан в научен стил. Отпечатан е на 146 стандартни страници и е онагледен с 21 фигури, 7 графики, 31 таблици и 1 приложение. Включва всички задължителни елементи като: съдържание, използвани съкращения, въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение. Формулирани са 12 извода и са набелязани 5 оригинални, 4 научно-теоретични и 3 приложни приноси. Библиографската справка включва общо 307 източника; 4 - на български език и 303 на английски език.

Оценка на структурните части на дисертационния труд

Литературният обзор е с обем 40 страници. В него изчерпателно са представени съвременни данни за епидемиологията, патогенезата и клиничната картина на IgE-медираната алергия към протеините на кравето мляко. Описани са детайлно различните видове диагностични подходи за доказване на сенсibiliзация към краве мляко. Анализирани са съвременните начини за превенция и лечение на хранителната алергия, като основно място е отделено на съвременните методи на биологично лечение.

За съжаление литературният обзор завършва без обобщение, което да обоснове по-пълно целта на настоящия дисертационен труд, а именно: "да се изследва нивото на толеранса към кравето мляко при деца, въз основа на различни алергични изследвания (прик тестове, епикутанни тестове, ин витро тестове за специфични IgE, провокационни проби).

За изпълнението на поставената цел д-р Димитров е насочил усилията си в разрешаването на 5 приложни задачи, които структурират обоснован подход на проучването.

Избраният дизайн на проучването позволява успешно изпълнение на конкретните задачи и обезпечава постигането на основната цел на дисертационния труд. Добре са описани основната постановка на изследването и етапите на проучването, но

използваните методи на изследване са представени доста схематично.

В ретроспективното проучване са включени 248 деца на възраст от 3 месеца до 9 години, от които 96 са момичета и 151 момчета. Децата са с установена алергия към протеините на кравето мляко, насочени към ДКЦ на АСК „Токуда“ и АСК УМБАЛ „Токуда“, гр. София, в периода от 2016–2022 г.

Обхванатият контингент от пациенти е достатъчен за получаване на надеждни резултати, които са анализирани с подходящи и отговарящи на целта и задачите клинични, лабораторни и статистически методи и са онагледени с достатъчен брой фигури и таблици. Получените резултати са достатъчни за извеждане на достоверни резултати.

В главата Материали и методи е включен и доста обширен теоретичен материал (12 страници), който бих препоръчал да се премести литературния обзор.

Резултатите от всяка задача от проучването са представени в изчерпателен обем и са подходящо илюстрирани.

Възрастта на изследваната група пациенти от 5 до 28-месеца. Деца на възраст под 24 месеца страдат най-често от алергичен проктоколит (24.4%) и уртикария (24.4%). Следвани от atopичен дерматит със сенсibilизация към кравето мляко (17.8%) и макулопапулозен обрив (16.3%). Деца на възраст над 24 месеца имат изразена клинична картина на макулопапулозен обрив (30.4%), следван от atopичен дерматит със сенсibilизация към краве мляко (19.6%) и ангиоедем (18.8%).

При провокационна проба с краве мляко са наблюдавани 28 положителни резултата (8.6%). При 41.4% от изследваните пациенти се открива повишение на алерген-специфичните IgE към краве мляко (>0.35 kU/L). Като единствено при пациентите с ангиоедем се установяват значително по-често от общото ниво повишени стойности алерген-специфични IgE. При използването на прик тест с алерген от краве мляко при 18,5% се установява положителен резултат. При използването на епикутанен тест с краве мляко само при 5.0% се наблюдава положителен резултат.

При извършването на корелационен анализ между данните от провокационния тест с краве мляко и резултатите от определянето на алерген-специфични IgE е установено че връзката е статистически незначима, като са проявени ниски нива на точност, специфичност и чувствителност. Връзката между провокационния тест и прик теста с краве мляко също е статистически незначима. Тук се наблюдават по-високи нива на специфичност, но много ниски на чувствителност. Сравнението с епикутанния тест с краве мляко показва подобни резултати – отсъствие на значима връзка – увеличаване на

специфичността, но допълнително намаляване на чувствителността до 11.1%, като преимуществената част от положителните случаи са класифицирани грешно като отрицателни.

Анализирана е и връзката между комбинирания резултат от приложените три теста спрямо резултата от провокационната проба с краве мляко като в случая е потвърдена е статистически значима връзка. 100% от отрицателните резултати са коректно класифицирани, т.е. наблюдава се изчислена 100% чувствителност.

Влиянието на нозологичната принадлежност върху горните резултати е анализирано с логистични модели, като е установено че нозологичната принадлежност не влияе върху потвърдените: отсъствие на връзка между всеки един от 3 теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко и потвърдената значима връзка между комбинацията от 3 теста спрямо резултатите от провокационната проба с краве мляко.

Тук бих искал да отбележа, че представените резултати и съответните анализи биха били с по-голяма убедителност и тежест, ако в раздел Дискусия бяха обсъдени компетентно и бе направен задълбочен анализ.

Обобщаващите изводи на доктората са формулирани добре и отразяват същността на получените резултати. Д-р Димитров е направил 12 заключителни извода, които синтезирано представят най-съществената част от резултатите на проучването. Те подчертават актуалността на изследванията и тяхната приложна значимост.

Нямам съществени забележки към оформянето на дисертационния труд. Текстът е оформен прецизно и с изключение на това, че някои фигури са представени на английски език. Нямам забележки по методологията, представянето на резултатите и техния анализ.

Преценка на приносите, публикациите и личния принос на докторанта

Приемам формулираните приноси и смятам, че те отразяват обективно реалните резултати от проведените проучвания.

Като по-значими оценявам следните приноси:

- За първи път в България се анализира диагностичната стойност на всеки един от методите за диагностика на алергията към протеините на кравето мляко, реферирани към провокационна проба с краве мляко
- За първи път е изследвана диагностичната стойност на комбинираното приложение на различните диагностични тестове за определяне на алергия и толеранс към кравето мляко

- Разработен е диагностичен алгоритъм за комплексна диагностика и определяне нивото на толеранс към кравето мляко, като са формулирани насоки за лечението на алергията към протеините на кравето мляко.

В автореферата е представен списък на 4 публикации в български научни издания, и 1 участие в научен форум по темата на дисертацията. Като брой и качество, научните трудове покриват минималните изисквания за ОНС „Доктор“.

Автореферат

Авторефератът е написан на 46 страници и е изготвен съобразно изискванията, като отразява точно извършените дисертационни проучвания, резултати и изводи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, докторската дисертация на д-р Златко Добрев Димитров отговаря на нормативните изисквания и е резултат от собствената разработка на докторанта. Засяга значим проблем на съвременната медицина, свързан с диагностиката на една от най-разпространените хранителни алергии – алергията към протеините на кравето мляко. Конкретните задачи, които обезпечават постигането на основната цел на дисертационния труд, са изпълнени успешно и получените резултати водят до формулиране на заключения и приноси, които приемам.

Дисертационният труд показва, че д-р Димитров притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Дисертационният труд напълно отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ; Правилника за приложение на ЗРАСРБ и съответния Правилник на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, София.

Всичко изложено до тук ми дава основание да дам положителна оценка за проведеното изследване и предлагам на членовете на уважаемото научно жури, д-р Златко Добрев Димитров да бъде удостоен с научната степен „Доктор“ по Научна специалност „Дерматология и венерология“, Професионално направление: Медицина.

Изготвил становището:



28. 04. 2025 г.

доц. д-р Георги Николов, дм