

133/28.09.18

РЕЦЕНЗИЯ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД НА
д-р АСЯ ЙОРДАНОВА АСЕНОВА
на тема „МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНИ
ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЕВОЛЮЦИЯ И ПРОГНОЗА” по научната специалност
„03019 неврология”

От проф.д-р Юлия Йорданова Петрова, дмн
назначена със Заповед на Ректора на МУ, София № РК 36 - 1258/ 24.07.18 г.

Д-р Ася Йорданова Асенова е завършила МФ на МУ София през 2000 г., била последователно лекар-ординатор в ЦСМП София – област, Филиал - Своге, специализант по неврология в катедра по неврология за периода от 2005- до 2009 г., и редовен докторант по специалността неврология към катедрата по неврология, МФ, МУ-София, с база на обучение УМБАЛНП „Св.Наум”, Детска неврологична за периода 9.3.2006- 9.3.2009 г. Придобива специалност по неврология през 2010 г. Работила е в ГППМП “Здраве 999” ООД, София (2007-2011) и в МБАЛ „Люлин“ – гр. София (2011-2014). От 2014 г. е лекар в УМБАЛНП „Св.Наум” в Клиника по нервни болести за деца, от 2015 г. е асистент по неврология в УМБАЛНП „Св. Наум”. Има сертификат за високоспециализирана дейност по електромиография от 2018 г.

Д-р Асенова е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка (свободна форма) към Катедра по неврология, база УМБАЛНП „Св.Наум”, Клиника по нервни болести за деца, зачислена със заповед на МУ- София № РК 36-903 от 24.04.2016, с тема на докторантурата „**Миастения в детска възраст – клинични характеристики, еволюция и прогноза**”.

Дисертационният труд на д-р Ася Йорданова Асенова е посветен на актуален и съвремен проблем- миастенията с начало в детската възраст с комплексно изучаване двете форми на заболяването: миастения гравис с клиничната характеристика и корелациите според началото на заболяването, формата, етиологията, ЕМГ, серологичните особености и КТ изследвания на тимусната жлеза; конгениталните миастенни синдроми с клинични особености и генетични изследвания при тази група пациенти.

Обем и структура. Дисертационният труд на д-р Ася Асенова е структуриран съгласно възприетите изисквания за получаване на научната степен „Доктор”. Обемът

му е 153 стандартни страници. Съдържа 1. „Въведение” (1 стр.); 2. Литературен обзор (44 стр. върху 346 литературни източника); 3. Цел и задачи на изследването (2 стр); 4. Клиничен контингент и 5. Методи (3 стр.); 6. Резултати (47 стр.) и Обсъждане (16 стр.); 8. Изводи (12); 9. Приноси (10); 10. Литература от 346 литературни научни публикации, от които 18 в български списания и 328 публикувани в международни списания и монографии. Дисертационния труд е много добре онагледен с 16 фигури и 59 таблици.

Литературният обзор систематизира съвременните познания за миастенията с начало в детската възраст- myasthenia gravis с автоимунна патогенеза (детска и ювенилна) при наличие на различни типове антитела (анти AchR-антитела, анти-MuSK антитела) и конгенитални миастенни синдроми. Разгледана е съвременната концепция на етиологията, епидемиологията, клиничната характеристика, диагностичните методи на изследвания, вкл. ЕМГ, имунологични и генетични изследвания за диагностициране на 2-те форми на миастениите с началото в детската възраст. Изводите в литературния обзор са за необходимостта за комплексно изследване на детската миастения, което ще помогне за разпределението на миастенията с автоимунна патогенеза в детската възраст по вид, възрастово начало, провокиращи фактори, еволюция, корелация на тежестта на заболяването с титъра на антителата срещу ацетилхолиновия рецептори, както и тяхното проследяване във времето, фактори за прогноза на миастенията; изследвания конгениталната миастения освен при роми и при българи.

Целта на дисертационния труд е точно формулирана- да се изследва заболяването миастения в детска възраст и да се състави епидемиологична и клинична характеристика на заболяването в тази възраст- разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза. За целта са формулирани девет адекватни задачи.

Клиничния контингент и методите на изследване са правилно подбрани:

Общо са изследвани 71 деца с миастения от двата пола –43 деца с миастения гравис с автоимунна патогенеза (детска и ювенилна) и 28 с конгенитални миастенни синдроми.

Използвани са клиничен метод с неврологично изследване с оценка на тежестта на заболяването по класификацията на Ossermann, невроофтальмологично изследване, електромиографско изследване, невроизобразяващо изследване – компютърна томография на гръден кош (КТ на медиастиnum), серологични тестове - изследване за наличие на антитела срещу AChR в серума на болните и при негативност- анти-MuSK антитела, антитела срещу титин), генетични изследвания, съществени за доказване на конгениталните миастенни синдроми. Пациентите са проследяване за оценка за

развитието на заболяването и ефекта от провежданото лечение. За оценка на достоверността на получените резултати са приложени съответни статистически методи.

Резултатите и обсъждането са представени на 63 стр., с добър научен стил и са добре онагледени с 16 фигури, 59 таблици. Подробния анализът на получените резултати показва статистически значими зависимости между множество различни фактори при детската и юношеска миастения гравис (съответно очна форма и генерализирана форма)-възрастово начало, клинично протичане, тимусна хиперплазия, ЕМГ, anti-AchR-антитела, терапевтичен отговор към пиридостигмин (калимин), кортикостероиди и тимектомия.

При липса на съществена разлика в разпределението по пол на пациентите в двете проследени клинични форми, се установява статистически значима разлика по отношение на възрастово начало на заболяването. При пациентите с очна форма преобладават болните с дебют на заболяването в препубертетна възраст, а при пациентите с генерализирана миастения заболяването то започва в постпубертетна възраст. Клиничните особености на очната и генерализирана форма са подробно анализирани, вкл. с описание на миопатен синдром при тежка генерализирана миастения с установени високи стойности на анти-AchR антитела.

Практическа значимост имат **изследванията за диагностичната стойност на ЕМГ** при миастения в детската възраст: В групата на пациентите с генерализирана миастения гравис се установява висока степен на корелация между тежестта на клиничната картина според скалата на Osserman и наличието в ЕМГ на положителна миастенна реакция; Установява се статистически зависима висока информативност на положителен декрементен отговор при стимулация на n. facialis (m. nasalis и m. orbis oculi). и n. accessories, m. trapezius при пациентите с генерализирана миастения за разлика от пациентите с очна форма, докато липсва статистически достоверна разлика в двете групи по отношение на наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на по-дистално разположени нерви като n. ulnaris, m. abd. dig. minimi и n. medianus m. abductor pollicis brevis.

Изучаването на **тимусната хиперплазия**, при провеждане на КТ на медиастинум при децата с миастения с автоимунна патогенеза се установява патология при 17 от 43 (39.5%), като преобладава групата на децата с генерализирана миастения (64.7%) в сравнение с очната форма (35.2%), но резултатите са без статистическа значимост.

Изучаването и анализирането на корелациите между **повишените стойности на титъра на anti-AchR-антитела** с възрастово начало и тежестта на миастенията,

наличието на тимусна хиперплазия представляват научно-практически приноси. При изследване на титъра на anti-AChR-антитела при 43-те деца, общо 22 пациента са серопозитивни (51.2%), като 21 (48.8%) са имали повишени титри на антителата срещу ацетилхолиновите рецептори, едно дете е имало завишени титри на anti-Musk антитела, а останалите 21 пациента (48.8%) са без антитела в серума. Съществени за практиката са установените корелации, определящи прогностичното значение на серумните антитела при пациентите с автоимунна миастения: завишени титри на стойностите на титъра на anti-AchR-антитела се установяват по-често в групата на пациентите с генерализирана миастения, в групата на пациентите в постпубертетна възраст в сравнение с препубертетна възраст, при пациентите с по-тежко протичане (с по-висока степен по скалата на Osserman) и при наличие на тимусна хиперплазия. Момичето с установени серумни антитела срещу MuSK рецептори е с клинична картина, подобна на тази при пациентите с anti-AChR – антитела, с преобладаване на булбарна симптоматика.

Провеждано и анализирано е **лечението на пациентите с миастения гравис**: симптоматично с пиридостигмин, имуномодулиращо с кортикостероиди и хирургично лечение с тимектомия. Установено е **добър терапевтичен отговор от лечението с пиридостигмин (калимин)** в зависимост от тежестта на заболяването. **Кортикостероидите** са прилагани като първо средство на избор при пациентите, при които ефектът от самостоятелното приложение на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия е незадоволителен. Добър терапевтичен ефект от проведеното лечение с кортикостероидите е установявен при 50% от пациентите, при 25% от пациентите се повлиява добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика, при 17% от пациентите се съобщава за значително подобрене на очевигателната и булбарната мускулна сила, но със субективно усещане за проксимална мускулна слабост. От тях 83% са били със завишени титри на anti-AchR-Ab в серума. Не се установява статистически значима разлика между от ефекта от кортикостероиди в двете групи болни (с очна и с генерализирана миастения). Не се наблюдава статистическа зависимост между титъра на anti-AChR антитела и наличието на ефект от лечението с КС. Времевият период от дебюта на заболяването до стартирането на терапията с КС зависи от наличието на anti-AChR-антитела, но не и от абсолютната стойност на титъра. При анализиране на ефекта от **тимектомията** резултатите разкриват корелация в групата на пациентите с очна миастения по отношение на наличието на anti-AChR-антитела и необходимостта от провеждане на тимектомия, но в групата на генерализирана миастения липсва зависимост. Не е установена корелация между титъра

на антителата в серума на болните и времевия период от диагностицирането на заболяването до провеждането на тимектомията.

При проследяване на **еволюцията и прогнозата при детската миастения гравис** се установи: значителен процент (30.4 %) от първоначално диагностицираните деца с **очна миастения в постпубертетна възраст**, до 2 год. от началото на заболяването преминават в генерализирана форма, за разлика от пациентите с очна миастения, дебютирали в препубертетна възраст. Пациентите с очна миастения, при които симптоматиката генерализира, развиват по-лека клинична картина на заболяването. Прогресията на заболяването от очна към генерализирана миастения не зависи от пола на болните, наличието на тимусна хиперплазия и добрия терапевтичен отговор при лечение с пиридостигмин.

При анализирането на 28 пациента с **конгениталните миастенни синдроми** са потвърдени характерните за заболяването начало след раждането или скоро след това с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост, без съществена прогресия. Установява се хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на RFLP-CHRNE гена при всички 26 пациенти от ромски произход. Научно-приложен принос е описанието на двама братя (еднояйчни близнаци) с български етнически произход с установено двойно хетерозиготно носителство на две нови мутации, не съобщавани до сега в литературата - CHRNE 1259 del 23, водеща до смяна на рамката на четене и липса на функционални рецептори, а другата е CHRNE Q 140 X, водеща до stop codon и непълно завършване на транслацията и в резултат на това липса на функционален протеин. За пациентите с конгенитални миастенни синдроми при приложението на пиридостигмин (калимин) се установява в най-голяма степен подобрение на проксималната мускулна слабост, следвана от булбарната слабост и най-трудно повлияване на очедвигателните нарушения, особено на хоризонталните очни движения.

Приносите в дисертационния труд са свързани с първото комплексно изследване на пациентите с миастения в детска възраст с анализ на разпределението на пациентите с миастения в детска възраст според пола, етиологията на заболяването, възрастовото начало и клиничното протичане, както и еволюцията на заболяването, серологични изследвания при миастения гравис и генетични изследвания при конгениталните миастенни синдроми.

Научно-практически принос: 1. Изследването за корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на тимусна хиперплазия и установяването на anti-AChR-антитела в серума на пациентите с юношеска миастения гравис и описанието на

пациенти с миопатен синдром при юношеска миастения гравис, корелиращ с високите стойности на -AChR-Ab в серума; 2. Диагностицирането на конгенитален миастенен синдром при пациенти, които не са от ромски произход с описване на 2 нови мутации (двойно хетерозиготно носителство на CHRNE 1259 del 23 и CHRNE Q 140 X.

Практически приноси имат 1. потвърдена е ролята на ЕМГ изследването при поставянето на диагнозата миастения в детска възраст. 2. Анализирани са терапевтичните подходи при пациентите с ЮМГ, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия. 3. Изследвани са факторите, определящи риска за прогресия на ОМГ към ГМГ.

Във връзка с дисертационния труд д-р Асенова има необходимия брой публикации - 7 статии, като на всички тя е първи автор: 6 статии в български списания (4 в сп. Педиатрия, 1 в сп. Българска неврология и 1 в сп. Двигателни нарушения); една статия в списание с импакт фактор. Представила е 7 научни съобщения, 2 от които в международна конференция, 4 в национален конгрес по неврология с международно участие, като на 6 от научните съобщения д-р Асенова е първи автор. Д-р Асенова е водещ изследовател в проект в конкурс „Млад изследовател -2008. Проект № 6-Д/2008 на тема „Антителата срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка на тежестта на заболяването и ефекта от терапията”.

Представеният автореферат отразява напълно резултатите от дисертационния труд.

Наред с това имам единични забележки към д-р Асенова. Има единични правописни грешки. При приносите, принос номер две е добре да се раздели на два, тъй като отразява две различна приноса, обединени в един.

Заключение, представеният дисертационен труд на д-р Ася Йорданова Асенова на тема „**Миастения в детска възраст – клинични характеристики, еволюция и прогноза**” е нейно лично дело и отговаря на изискванията на „Закон за развитие на академичния състав в Република България” и „Правилника за развитие на Академичния състав на МУ- София” .

Изследването е върху актуален научен проблем в неврологията и детската неврология- миастенията с начало в детската възраст, автоимунна и вродена с комплексно клинично характеризирани, изследвания и изясняване на еволюцията и прогнозата на заболяването.

Научното изследване е изключително задълбочено, използвани са съвременни диагностични методи: клинични методи, имунологични, неврофизиологични методи и получените резултати с висока научно-теоретична и практическа стойност.

Препоръчвам на членовете на Научното жури да присъди на д-р Ася Йорданова Асенова образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност „Неврология”.



Изготвил рецензия:
Проф. Юлия Петрова дмн