

134/28.09.18

РЕЦЕНЗИЯ

на представения дисертационен труд на тема: „ **МИАСТЕНИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – КЛИНИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ЕВОЛЮЦИЯ И ПРОГНОЗА** „ за присъждане на образователната и научна степен „**Доктор**” на д-р Ася Йорданова Асенова, докторант на самостоятелна подготовка по научната специалност „Нервни болести” към Катедрата по неврология – МУ,София

Научен ръководител: проф. д-р Венета Божинова, дм

Рецензент: проф. д-р Иван Петров, дмн
Началник неврологична клиника при МИ – МВР

Със заповед № РК 36-1258/24.07.2018 г на Ректора на МУ-София съм назначен за член на научно жури, което да проведе процедурата по защитата на дисертационния труд на д-р Ася Асенова.

Биографични данни

Д-р Ася Асенова е родена на 10 април 1977 г. През 1994 г завършва средното си образование в гимназия „Хр.Ботев, гр. Дупница. Висше медицинско образование завършва в Медицинския университет – София през 2000 г. (Диплома – магистър по медицина № 009767/2000). В периода 2001-2004 г работи като лекар –ординатор в ЦСМП София-област, филиал – Своге. От 2005 до 2006 г специализира „нервни болести“ в МУ-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Александровска“, Клиника по нервни болести. От 2006 до 2009 г специализира „нервни болести“ в МУ-София, Катедра по неврология, УМБАЛ „Св.Наум“. От юли 2015 до момента е асистент в Катедра по неврология, МУ-София. От април 2016 е свободен докторант в същата катедра. Има специалност по „нервни болести“ (Диплом № 012833/2010 г.) Има диплома № 4126/14.06.2018 г за високоспециализирана дейност по ЕМГ.

Д-р Асенова е член на: БЛС, Българското дружество по неврология, и Дружеството по детска неврология, психиатрия и психология на развитието.

Д-р Асенова владее (писмено и говоримо) немски, английски и руски езици и има много добри компютърни умения.

Във връзка с дисертационния труд авторката е представила 7 научни публикации (**1 на френски език**) в които тя е водещ автор. Освен това има и 7 участия с научни съобщения на български конгреси с отпечатани резюмета. Има и участие в научен проект, свързан с дисертационния труд (№6-Д/2008 г)

Темата на дисертационния труд е интересна, актуална и социално значима, тъй като проучва заболяването миастения гравис (МГ) в детска възраст. Това е аутоимунно заболяване при което антитела блокират директно ацетилхолиновите рецептори (АХР) или мускулно-специфичната рецепторна тирозинкиназа в постсинаптичната мембрана на невромускулния синапс (НМС). В резултат на това възниква патологична мускулна уморяемост и слабост в различни напречноабраздени мускулни групи. Според повечето литературни данни обаче не се наблюдава точна корелация между титъра на антителата към АХ рецептори и тежестта на клиничната картина на заболяването. В резултат на известни патогенетични механизми на заболяването в детска възраст се наблюдават: конгенитален миастенен синдром (КМС), неонатална миастения и ювенилна МГ. В българската литература има малко данни за разпределението на миастенията в детска възраст по вид, начало, клинична картина и еволюция. Недостатъчно са проучени данните за корелацията на тежестта на клиничната картина при формите на ювенилната МГ и титъра на антителата срещу АХ рецептори, както и не са добре дефинирани факторите определящи прогнозата на заболяването. Проучванията на генотипа на вродената миастения в България са предимно при роми а при българи няма достатъчно проучвания.

Дисертационния труд е с общ обем от **150 стр.**, структуриран е по приетия начин и включва: Заглавие – **1 стр.**, Съдържание – **3 стр.**, Списък на съкращенията – **2 стр.**, Въведение – **1 стр.**, Литературен обзор с изводи – **45 стр.**, Цел и задачи – **1 стр.**, Клиничен контингент и методи – **3 стр.**, Резултати – **48 стр.**, обсъждане – **16 стр.**, Изводи – **2 стр.**, Приноси – **1 стр.**, Публикации и съобщения – **2 стр.**, Библиография – **25 стр.**(включваща **346** литературни източника, **18** на кирилица и **328** на латиница), като повечето са от последните 10 години. Трудът е онагледен с **59** таблици и **16** фигури.

Литературния обзор е достатъчно обстоен и аналитичен. Тук проличава много добрата литературна информираност на докторантката и способността ѝ да анализира и синтезира литературните данни, както и да прави обобщения и изводи. В началото се дават исторически данни и се разглеждат известните аутоимунни патогенетични механизми на заболяването - антитела блокиращи АХ рецептори в постсинаптичната мембрана на НМС. Титъра на тези антитела е повишен в серума на 80% от възрастни болни от МГ, но се срещат по-рядко при пациенти в предпубертетна възраст. Пациенти при които липсват анти АХР-антитела в серума се определят като пациенти с серонегативна МГ. При една част от тези болни е установено, че се изработват антитела срещу мускулно-скелетната тирозинкиназа в постсинаптичната мембрана на НМС. Открити са и повишени серумни нива на антитела срещу титин (протеин от

цитоскелета на напречнообразената мускулатура) при 20-40% от болните с МГ. Съвременни проучвания установяват и антитела насочени срещу рецептора, свързан с протеина от нископлътния липопротеинов комплекс 4 както и още няколко класа антитела налични в серума на болни с МГ.

Следва описание на клиничната картина на заболяването, със засягане на различни мускулни групи, по класификацията на Осерман, както и описание на миастенните, холинергични и смесени кризи. По-подробно се описват клиничните прояви на МГ в детска възраст при ювенилната миастения, която протича при около 90 % с очедвигателна симптоматика, като 50 % от тези деца развиват генерализирана или булбарна мускулна слабост на някакъв етап от заболяването си. Отбелязва се, че прогресията на очната миастения към генерализирана форма при деца не е така честа, както при възрастните. По нататък се разглеждат диагностичните методи (тензилонов тест, Ice Pack Test, образна диагностика, репетативна стимулация, Single fiber EMG) и терапевтичния подход – със симптоматично, имуномодулиращо и хирургично лечение.

Дава се кратка характеристика, класификация и клиничната картина и на конгениталните миастенни синдроми (КМС), които са много редки (1/500000) и при които в резултат на генни мутации настъпва промяна в структурата на АХ рецептор, моторната плочка или намалява АХ синтез или освобождаването му.

Неонаталната МГ се описва като автомедирано, преходно заболяване, което се установява след раждането при новородени от майки с автоимунна МГ, с характерни клинични симптоми и бърз терапевтичен ефект след плазмафереза.

Литературния обзор завършва с обосновани изводи, които логично насочват към основната цел на дисертационния труд: **Да се изследва заболяването миастения в детска възраст и да се състави кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването – разпределение по вид, възрастово начало, еволюция и прогноза.**

За изпълнение на основната цел д-р Асенова си поставя 9 ясно формулирани и адекватни задачи, които са изпълнени точно.

Клиничния контингент включва общо 71 болни с миастения, диагностицирани и лекувани в клиниката по детска неврология при УМБАЛ „Св.Наум“ за периода 1998-2014 г. 43 пациента с ЮМГ (ОМГ и ГМГ) и 28 пациента с КМС.

Методите на изследване включват: **Документален метод** – ретроспективно са анализирани и обобщени данните за пациентите лекувани в клиниката в периода 1998-2006 г.

Клинични методи: анамнеза и неврологичен статус, невроофтальмологично изследване, ЕМГ (репетативна нервна

стимулация), КТ изследване на преден медиастинум и при необходимост КТ на глава, Серологични тестове: антитела срещу АХ рецептори, само при 1 пациентка са изследвани анти-MuSK антитела, Генетични изследвания при пациенти с КМС (в Националната генетична лаборатория – София и в Клиниката по молекулярна биология – Фридрих-Бауер Институт, Мюнхен). Направено е и катамнестично проследяване на пациентите с оглед еволюцията, лечението и прогнозата на заболяването.

Статистическите методи включват: Описателна статистика за таблично и графично представяне на резултатите, проверка на статистически хипотези, с използване на съответни тестове. За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS версия 13.0.

Собствените резултати от проучването са представени на 48 стр. Проучена е епидемиологията, началото на заболяването, клиничната картина, направените изследвания, лечението и прогнозата на ЮМГ. Почеста е генерализираната МГ (ГМГ) – 62.8% последвана от очната форма (ОМГ) - 37.2%. Според тежестта на клиничната картина болните с ГМГ по модифицираната скалата на Осерман се разпределят по следния начин: 22.22% са 2-ра степен, 59.2 % са 3-та степен и 18.5% са достигнали до 4-та степен в хода на заболяването. Само при 2 от децата болестта е прогресирала до миастенна криза.

Подробно са представени резултатите от лечението с пиридостигмин, кортикостероиди и тимектомия както и еволюцията и прогнозата на заболяването. Резултатите от направените изследвания на деца с конгенитален МС показват че само 1 е с ОМГ а останалите 28 деца (97%) са с генерализирана мускулна слабост. Дебюта на заболяването при 69% от децата е веднага след раждането а при 31% на по късен етап от раждането (месеци и до 2-3 години). При всички деца е проведено генетично изследване, като при 26 се установяват хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на FLP-CHRNE гена, отговорен за алфа субединицата на АХ рецептор – това е най-честата мутация разпространена и при ромите в България. Авторката отчита добър ефект от лечението с пиридостигмин при 55% от децата, като при нито едно от децата не се наблюдава прогресия на заболяването.

Задълбочения анализът на получените резултати съпоставени с литературните данни в последващото обсъждане дава възможност на докторантката да направи следните по-важни аргументирани изводи:

1. В групата на пациентите ГМГ се установява висока степен на корелация между тежестта на клиничната картина според скалата на Осерман и наличието на положителна миастенна реакция при ЕМГ изследването за разлика от пациентите с ОМГ.

2. При пациентите с ГМГ е по-голяма честотата на пациентите със завишени стойности на титъра на анти-АХР антитела. Пациенти с по-

висока степен по скалата на Осерман имат по-често завишен титър на антителата.

3. Не се наблюдава статистическа зависимост между титъра на анти АХР-Аб и наличието на ефект от лечението с КС. Стартирането на терапията с КС зависи от наличието на тези антитела, но не и от абсолютната им стойност на титъра.

4. В групата на пациентите с ОМГ се наблюдава корелация между наличието на анти АХР-Аб и необходимостта от провеждане на тимектомия, а в групата на ГМГ липсва такава корелация..

5. Голям процент от първоначално диагностицираните деца с ОМГ в постпубертетна възраст, до 2 години от началото на заболяването си, преминават в ГМГ за разлика от пациентите с ОМГ, дебютирали в препубертетна възраст

6. При КМС заболяването дебютира след раждането с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост, заболяването не прогресира във времето.

7. При двама братя с български етнически произход се установяват две нови мутации, които не са съобщавани до момента в литературата – CHRNE 1259 del 23 и CHRNE Q 140 X.

8. Лечението с калимин при пациентите с КМС подобрява в най-голяма степен проксималната мускулна слабост, следвана от булбарната слабост и в най-малка степен повлиява очедвигателните нарушения.

Приемам самооценката за **приносите на дисертационния труд**. Те са оригинални и са с научно-приложен и потвърдителен характер. По-важните от тях са:

1. За първи път в България е проведено комплексно проучване на пациенти с миастения в детска възраст , като е направен анализ на разпределението на пациентите според пола, етиологията на заболяването, възрастовото начало, клиничното протичане и еволюцията на заболяването.

2. Описани са деца с миопатен синдром при ЮМГ, корелиращ с високи стойности на анти АХР-Аб в серума.

3. Описани са 2 нови генни мутации, отговорни за появата на КМС при деца от български произход.

4. Изследвана е корелацията и тежестта на клиничната картина, наличието на тимусна хиперплазия и установяването на анти-АХР –Аб в серума на болните с ЮМГ.

5. Потвърждава се ролята на ЕМГ изследването при поставяне на диагнозата миастения в детска възраст.

6. Анализирани са терапевтичните подходи при МГ, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия.

Имам някои не съществени критични бележки, които са от технически характер и по същество не намаляват достойнствата на дисертационния труд.

Заключение:

Представения дисертационен труд за присъждане на образователната и научната степен „Доктор” има определено оригинален характер и научно-приложно значение. Той отговаря на заложените критерии и показатели в Закона за развитието на академичния състав в РБългария и Правилника за неговото приложение в Медицинския университет – София. Предвид на актуалността на научната разработка, прецизно приложените съвременни методи на изследване, оригиналните научни приноси и научните публикации, давам положителна оценка и предлагам на Почитаемото научно жури да присъди на д-р Ася Йорданова Асенова образователната и научна степен „Доктор”.

14.09.2018 г

Рецензент:



Проф. д-р Иван Петров, дмн