

136/28.09.18

СТАНОВИЩЕ ЗА 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 Венета Сашова Божинова-Чамова, дм, 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. (Диплома за висше образование - 009767/2000 г.), била последователно лекар-ординатор в ЦСМП София – област, Филиал - Своге (2001- 2004 г.), специализант по неврология в катедра по неврология за периода от 2005- до 2009 г., редовен докторант по специалността неврология към катедрата по неврология, МФ, МУ-София, с база на обучение УМБАЛНП „Св.Наум”, Детска неврологична клиника за периода 9.3.2006- 9.3.2009 г. (Заповед № Р-280 А/23.03.2006 от 9.3.2006), в ГППМП “Здраве 999” ООД, София (2009-2011), в МБАЛ „Люлин“, София (2011-2014), а 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”. Придобива специалност по неврология през 2010 г. (диплома за специалност по Нервни болести - 012833/2010 г.). Има сертификат за високоспециализирана дейност по електромиография (2018 г).

Д-р Ася Йорданова Асенова е докторант на самостоятелна подготовка 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 **„Миастения в детска възраст – клинични характеристики, еволюция и прогноза”**. Дисертационният труд на д-р Ася Йорданова Асенова е посветен на актуален проблем-миастенията с начало в детската възраст с изучаване на клиничната характеристика и корелациите според началото на заболяването, формата, етиологията, ЕМГ, серологичните и КТ изследвания на тимусната жлеза при миастения гравис и клиничните особености и генетични изследвания при конгениталните миастенни синдроми.

Обем и структура. Дисертационният труд на д-р Ася Асенова е структуриран съгласно възприетите стандарти у нас за получаване на научната степен „Доктор”. Обемът му е 153 стандартни страници. Съдържа: Въведение (1 стр.), Литературен обзор (44 стр.), Цел и задачи на изследването (2 стр), Клиничен контингент и Методи (3 стр.), Резултати (47 стр.), Обсъждане (16 стр.), Изводи, Приноси, Публикации във връзка с

дисертационния труд, Литература (346 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 е високо информативен, аналитичен и има практическо значение, тъй като систематизира съвременните познания за миастенията с начало в детската възраст- myasthenia gravis с автоимунна патогенеза (детска и ювенилна) при наличие на различни типове антитела, нарушаващи нервно-мускулното предаване (анти AchR-антитела, анти-MuSK антитела) и конгенитални миастенни синдроми. Разгледани са 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. Изводът от литературния обзор, мотивиращ дисертационния труд е за липса в българската научна литература на комплексни проучвания 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, фактори за прогноза на миастенията, както и за 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 кратка епидемиологична и клинична характеристика на заболяването в тази възраст- разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза. За целта са формулирани 9 конкретни задачи, за получаване на достоверни резултати.

Клиничният контингент и методите на изследване са правилно подбрани: Общо са изследвани 71 деца с миастения, от които 43 са с миастения гравис с автоимунна патогенеза (детска и ювенилна), а с конгенитални миастенни синдроми са 28. 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 проследени за развитието на заболяването и ефектите 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 много добре онагледени с 16 фигури, 59 таблици. Анализът на получените резултати разкрива статистически значими зависимости между множество различните фактори при *детската и юношеска миастения гравис* (очна форма и генерализирана форма)-възрастово начало, клинично протичане, тимусна хиперплазия, ЕМГ, anti-AchR-антитела, терапевтичен отговор към пиридостигмин (калимин), кортикостероиди и тимектомия.

При пациентите с миастения гравис не се установява съществена разлика при разпределението по пол на пациентите в двете клинични форми, но е установява статистически значима разлика по отношение на *възрастовия дебют* на заболяването - при пациентите с очна форма преобладават болните с дебют на заболяването в препубертетна възраст, а при пациентите с генерализирана миастения заболяването 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 изводите от изследването 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 от m. nasalis и m. orbicularis oculi и на n. accessorius от m. trapezius при пациентите с генерализирана миастения за разлика от пациентите с очна форма, но няма статистически достоверна разлика в двете групи за наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на по-дистално разположени нерви като n. ulnaris от m. abductor digiti minimi, както и n. medianus от m. abductor pollicis brevis.

Тимусната хиперплазия, установена при изследване на КТ на медиастиnum при 17 от 43 деца (39.5%), преобладава при децата с генерализирана форма (11 деца или 64.7%) в сравнение с тези с очна форма (6 или 35.2%), но резултатите са без статистическа значимост.

Научно-практически приноси имат установените корелации между *повишените стойности на титъра на anti-AchR-антитела* с възрастовото начало и тежестта на миастенията, наличието на тимусна хиперплазия. Общо 22 от 43 пациента (51.2%) са серопозитивни, като 21 или 48.8% са имали повишени титри на антителата срещу

ацетилхолиновите рецептори, а едно дете е имало завишени титри на anti-Musk антитела. Анализите разкриват, че повишени титри на стойностите на титъра на anti-AchR-антитела се установяват по-често при пациентите с генерализирана миастения, в групата на пациентите в постпубертетна възраст, при пациентите с по-тежко протичане (с по-висока степен по скалата на Osserman), както и при наличие на тимусна хиперплазия. Момичето с установени серумни антитела срещу MuSK рецептори има клинична картина, подобна на тази при пациентите с anti-AChR – антитела, с преобладаваща булбарна симптоматика.

Анализите на резултатите от провежданото лечение на пациентите с миастения гравис с трите подхода – симптоматично с пиридостигмин, имуномодулиращо с кортикостероиди и хирургично лечение с тимектомия имат съществено практическо значение. Установен е *добър терапевтичен отговор от лечението с пиридостигмин (Калимин)* в зависимост от тежестта на заболяването. *Кортикостероиди* 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, като 83% от тях са били с повишени титри на anti-AchR-Ab в серума. Добър терапевтичен ефект от проведеното лечение с кортикостероиди е установен при 50% от пациентите, при 25% от пациентите се повлиява добре проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика, при 17% от пациентите се съобщава за значително подобрение на очевигателната и булбарната мускулна сила. 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 кортикостероиди. Времевият период от дебюта на заболяването до стартирането на терапията с кортикостероиди зависи от наличието на anti-AChR-антитела, но не и от абсолютната стойност на титъра. При анализите на ролята на тимектомията в групата на пациентите с очна миастения е разкрита корелация между наличието на anti-AChR-антитела и необходимостта от провеждане на тимектомия, а в групата на генерализираната миастения липсва зависимост. Няма корелация между титъра на антителата в серума на болните и времевият период от диагностицирането на заболяването до провеждането на тимектомията.

Анализите на *еволюцията и прогнозата при детската миастения гравис* установяват важни за практиката изводи: 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 са с по-лека клинична картина на заболяването. Няма зависимост между прогресията на заболяването от очна към генерализирана миастения и пола на болните, съпътстващата тимусна хиперплазия и добрия ефект от лечението с Калимин.

При *конгениталните миастенни синдроми* анализирането на 28 пациента потвърждава характерните за заболяването непрогресиращи клинични изяви от раждането. Установява се хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на RFLP-CHRNE гена при всички 26 деца от ромски произход. Научно-приложен принос е описанието на двама братя (еднояйчни близнаци) с български етнически произход с двойно хетерозиготно носителство на две разкрити нови неописани до сега мутации- 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 (публикация №2 в сп.Педиатрия и постер №2 в международна конференция по редки болести). За пациентите с конгенитални миастенни синдроми при приложението на пиридостигмин (калимин) се установява подобрение предимно 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 обусловени от факта, че това е първото българско комплексно изследване на пациенти с миастения в детска възраст с анализи на разпределението според пола, етиологията на заболяването, възрастовото начало и клиничното протичане и еволюцията, серологични изследвания при миастения гравис и генетични изследвания при конгениталните миастенни синдроми.

Научно-теоретични приноси: 1. Комплексно характеризиране на пациентите с миастения гравис в детската възраст с разпределение по пол, възраст при началото и изследването за корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на тимусна хиперплазия и anti-AChR-антитела в серума на пациентите с юношеска миастения гравис, еволюция и прогноза на заболяването. 2 Описанието на пациенти с миопатен синдром при юношеска миастения гравис, корелиращ с високите стойности на -AChR-Aв в серума; 3. Диагностициране на конгенитален миастенен синдром при пациенти, които не с от ромски произход с описване на 2 нови мутации (двойно хетерозиготно носителство на CHRNE 1259 del 23 и CHRNE Q 140 X).

Научно-практически приноси имат 1. Потвърдена е ролята на ЕМГ изследването при поставянето на диагнозата миастения в детска възраст. 2. Анализ на терапевтичните подходи при пациентите с ювенилна миастения гравис, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия. 3. Разкриване на корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на тимусната хиперплазия и установяването на anti-AChR-Ab в серума на пациентите с ювенилната миастения гравис и факторите, определящи риска за прогресия на очна към генерализирана форма на миастения гравис.

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.

В заключение, дисертационният 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 „Закона 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 клинични методи, имунологични 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 становището: Проф. Венета Божинова- Чамова, дм

