

029/25.09.18/

До Председателя на Научното жури,  
определено със заповед № РК 36-1256/ 23.07.2018 г  
на Ректора на Медицински университет- София

РЕЧЕНИЯ  
от доц. д-р Десислава Цветанова Богданова, д.м.

**ОТНОСНО:** Представен за официална дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор” от д-р ЕЛЕНА ЧОРБАДЖИЕВА, редовен докторант към Катедра по неврология на Медицински факултет при МУ - София;

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:** Акад. проф. д-р Иван Господинов Миланов, дмн;

**ТЕМА:** „ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С КЪСНА ПАРКИНСОНОВА БОЛЕСТ С ЛЕВОДОПА/КАРБИДОПА ИНТЕСТИНАЛЕН ГЕЛ”

Д-р Елена Бориславова Чорбаджиева е родена през 1983 г. в гр. Кърджали. Завършила висше медицинско образование през 2008 г. в Медицински Университет София. От 2009 до 2013 г. е специализант по нервни болести в УМБАЛНП „Свети Наум” София. Придобива специалност по Неврни болести през 2013 г.. От 2015 г. е преподавател - асистент по нервни болести в Катедрата по неврология при Медицински университет, София. Работи в Клиника за двигателни нарушения в УМБАЛНП „Свети Наум”.

### I. Оценка на актуалността на темата

Идиопатична Паркинсонова болест е едно от едно от най-честите невродегенеративни заболявания, боледуват около 6 млн. души от населението в световен мащаб, в България очакваният брой е около 13-14 000 болни. Заболяването е свързано със загуба на допаминергични нигростриарни неврони в substantia nigra, което води до ниско ниво на невромедиатора допамин. Има голяма социална значимост, особено във фазата на късна Паркинсонова болест (ПБ), когато симптомите са най-изразени, най-инвалидизиращи и трудно се контролират медикаментозно.

Три са възможностите за лечение на късната фаза на Паркинсонова болест- интрануденална инфузия на леводопа/карбидопа интестинален гел, субкутанно приложение на аломорфин и дълбока мозъчна стимулация.

Предмет на дисертацията на д-р Чорбаджиева е първият метод на лечение - инфузия на леводопа/карбидопа интестинален гел. Приложението на интестиналната инфузия показва висока ефективност по отношение на моторни и немоторни симптоми и страничните ефекти от леводопа терапията, повишава качеството на живот и осигурява независимо и достойно съществуване на пациентите.

Предложения за рецензия дисертационен труд на д-р Елена Чорбаджиева разглежда един значим медико-социален проблем и предлага възможности за разрешаването му. В България лечението при късна ПБ с леводопа/карбидопа интестинален гел се провежда от няколко години, но досега цялостните данни не са анализирани и обобщени в голям научен труд.

## **II. Структура и оценка на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е написан на 185 страници и структуриран съгласно изискванията за тази научно-образователна степен: **Въведение** - 2 стр.; **Литературен обзор** - 50 стр.; **Цел и задачи** – 1 стр.; **Клиничен контингент и методи** - 13 стр.; **Резултати** - 45 стр.; **Обсъждане** - 20 стр.; **Изводи и приноси** - 2 стр.; **Литература** - 28 стр.; **Приложения** - 11 стр.; **Списък на научни публикации, свързани с докторантурата** - 1 стр.

### **1. Оценка на литературния обзор**

В литературния обзор, са детайлно разгледани всички аспекти на Паркинсоновата болест, с акцент върху късната фаза на заболяването и възможностите за лечение. Д-р Чорбаджиева се спира на клиниката на късната и терминалната ПБ, характеристиката на дискинезиите и двигателните флуктуации, като феномен на изчерпване, забавена реакция на действие на леводопа, липсваща реакция, феномен на включване-изключване, феномънт на замръзване, kinesia paradoxa и др. Авторката се спира обстойно на автономните нарушения - констипация, уринарни и сексуални нарушения, ортостатична хипотония, нарушения в терморегулацията, болкови синдроми. Лечението при тези пациенти е изложено изключително подробно, като освен на медикаментозното, е обърнато особено внимание на съвременните инвазивни методи при късна ПБ – лечение с апоморфин, дълбока мозъчна стимулация и прилагането на леводопа/карбидопа интестинален гел (ЛКИГ). Направена е сравнителна характеристика на трите инвазивни метода за лечение на късна и терминална ПБ.

Структурата и представянето на литературния обзор показва отлично познаване на литературата и боравене с научни факти. Литературният обзор е достатъчен по обем и съдържание и аргументира целта и задачите, които авторката си поставя.

В изводите от литературния обзор ясно е обосновано основанието за провеждането на настоящето клинично проучване.

## **2. Оценка на целта и поставените задачи**

Целта на дисертационния е ясно формулирана и е съобразена с данните от литературния обзор – *да се проучи един нов за България метод за лечение на късна ПБ и да се направи съпоставка между конвенционална терапия и лечение с ЛКИГ при пациенти с късна Паркинсонова болест.*

Авторката си поставя общо 7 задачи, които отговарят на поставената цел.

## **3. Оценка на подбора на клиничен контингент и методи**

Настоящата дисертация включва пациенти от Клиника за двигателни нарушения при МБАЛНП “Св.Наум” и Неврологична клиника на УМБАЛ “Александровска”, както и 10 пациенти от Medicinishe Hochschule, Hannover, Germany, което е пример за отлично научно сътрудничество, както в рамките на Катедрата по неврология, така и международно. Данните от Германия дисертантката е изработила в рамките на престой със стипендия от фондация Alexander Fon Humboldt.

В дисертацията е използвана както ретроспективна, така и проспективна информация. Клиничният контингент включва общо 126 пациента (116 български и 10 немски пациенти) и е правилно подбран за целите на проучването. Използвани са клинични, скали и Въпросници, инструментални, лабораторни и статистически методи.

Пациентите са разделени в няколко групи: ЛКИГ група пациенти, непосредствено след започване на лечение с леводопа-карбидопа интестинален гел и една година след провеждане на терапия, контролна група пациенти с късна ПБ на перорална терапия и немска група пациенти с ЛКИГ. Подборът е основан на конкретни включващи и изключващи критерии. Всички пациенти, включени в проучването, са подписали Информирано съгласие за участие.

Клиничните симптоми са описани последователно - моторна сфера, немоторна сфера, качество на живот, странични ефекти на терапията с ЛКИГ и усложнения на PEG- системата. Направено е сравнение между пациенти непосредствено преди

започване на инфузионната терапия и контролна група пациенти по отношение на моторни и немоторни симптоми и качество на живот. Особено внимание е обърнато на двигателните симптоми - продължителност на “on”- и “off”- периода, двигателни флуктуации и дискинезии, някои немоторни симптоми, изследване на качеството на живот чрез въпросници, отчитане на странични ефекти на терапията и усложнения на ПЕГ-системата. Авторката се спира основно на сравнението на ЛКИГ пациенти непосредствено след започване на инфузионната терапия и една година след това.

Проведено е изследване на нива на витамини и хомоцистеин, определяне на нервната проводимост на двигателни и сетивни влакна в долни и горни крайници, полиневропатни изменения и евентуалната им корелация с отклонение във витаминните нива. По отношение на витамини и хомоцистеин са изследвани 10 немски и 23 български пациенти. Анализирани са електроневрографски ЕНГ данни на 45 български и 10 немски пациенти. Анализирани и обобщени са данните от ЕНГ и показатели като витаминни нива, хомоцистеин, количество на леводопа.

#### **4. Оценка на резултатите и обсъждането им**

Представянето на резултатите е съобразено с поставените задачи. Анализирани са демографските и клиничните характеристики на трите групи пациенти. Направено е сравнение на групите по отношение на двигателна, недвигателна сфера и качество на живот – сравнение на ЛКИГ група непосредствено преди започване на инфузионна терапия с контролна група, сравнение на първи ден на започване на инфузионната терапия и една година след провежданото лечение.

Пациентите в късна фаза на ПБ са с голяма продължителност на заболяването, изразени двигателни флуктуации, дискинезии и напреднала инвалидизация. При немоторните симптоми, най-чести са инсомния, депресия, констипация, болка и нарушения на съня. Качеството на живот на пациентите се влошава с напредване на заболяването, пряко свързано е и с депресивната симптоматика. Клиничната картина е по-тежка в групата ЛКИГ, като най-негативно влияние върху двигателната активност и емоционално благополучие оказват продължителността на “off”- периода и тежестта на дискинезиите.

Приложението на ЛКИГ при пациенти с късна ПБ показва продължително и значимо подобреие на двигателните флуктуации, значително удължаване на “on”-

периода, скъсяване на “off”- периода, изразено намаляване на продължителността и тежестта на дискинезите и подобреие на немоторни симптоми, като безсъние, депресия и констипация. Подобрява се и качеството на живот.

ЕНГ данните показват периферно-стволови или полиневропатни промени, с нарушение на скоростта на провеждане и амплитудата на АП на изследваните нерви в горни и долни крайници - най-значимо е това при немските пациенти, по-слабо при българските на лечение с ЛКИГ и минимално в контролната група. В групата с ЛКИГ преобладава периферно-стволова увреда от типа на аксонна дегенерация на двигателните влакна.

Установява се, че с повишаване на стойността на хомоцистеина се забавя скоростта на провеждане по двигателните влакна на п. *peroneus* в българската група пациенти, за разлика от немската група. Направено е заключение, че полиневропатията не се свързва единствено с терапията с леводопа и намалените витаминни нива, а има комплексни механизми.

Най-често срещаните странични ефекти при лечение с леводопа/ЛКИГ са полиневропатия, загуба на тегло, зрителни халюцинации, необезпокоителни и обезпокоителни дискинезии, ортостатична хипотония, сънливост и внезапни заспивания, отоци в долни крайници. В контролната група най-изявеният страничен ефект са дискинезиите и зрителните халюцинации. В ЛКИГ групата най-изявени са полиневропатните оплаквания, следвани от загуба на тегло и зрителни халюцинации. Значително намалява делът на пациентите с изразени дискинезии. По отношение на PEG системата, за българската популация, усложнението с най-голяма честота е разкачането на вътрешен от външен катетър, следвано от гранулация и повищена секреция около PEG. Не са наблюдавани сериозни странични ефекти, свързани с трайни нарушения на здравословното състояние или водещи до смърт.

В главата „**обсъждане**“ резултатите са добре обосновани, интелигентно интерпретирани, убедително обсъдени и позволяват да бъдат обобщени в представените изводи. Обсъждането следва изложението на собствените резултати.

## **5. Оценка на изводите**

Изводите са 13, съответстват на получените резултати и обобщават основните им акценти.

## **6. Оценка на приносите**

Приносите са общо 7, разделени на научно-приложни – 2, и научно-теоретични – 5. Повечето от посочените приноси имат оригинален научен характер, както за България така и за световната литература.

## **7. Оценка на литературата, публикации и онагледяване**

Приложен е списък с библиография от 357 заглавия - 9 са на кирилица и 348 - на латиница. Цитиранията са коректни, съобразени със задачите на дисертацията, и показват запознаване с актуалните разработки, както на български автори, така и с публикации в чужди източници. При цитирането на източник 42 от библиографията има техническа грешка, библиографското цитиране трябва да се уеднакви.

Д-р Чорбаджиева има общо 6 публикации, 5 в български научни списания и 1 – в чуждестранни, и 4 научни съобщения във връзка с дисертационния труд, като в девет от трудовете е първи автор. С представената научна продукция тя отговаря на критериите на МУ-София.

Цялостното онагледяване на работата е много добро. Дисертацията съдържа 39 таблици, 4 приложения и 30 фигури, отразяващи клиничните характеристики на пациентите, резултатите от лечението, страничните ефекти от прилагането на гела и PEG системата.

Д-р Чорбаджиева е представила и автореферат, 64 страници, който съдържа основните елементи от дисертацията.

## **III. Заключение**

*Представеният ми за рецензия труд има качества на завършен дисертационен труд и отговаря на изисквания на МУ-София за образователна и научна степен „доктор“.*

*До момента в България няма мащабно проучване при пациенти с късна Паркинсонова болест. Проведени са голям обем наблюдения и изследвания, върху достатъчен брой пациенти с късна Паркинсонова болест, с теоретично и практическо значение за основен и социално значим проблем в неврологията. Проучването е извършено самостоятелно и в научно сътрудничество в рамките на Катедрата по неврология, както и с Medicinische Hochschule, Hannover, Germany.*

*Резултатите и изводите са свързани с конкретни приноси към неврологичната наука и в частност към развитието на неврологията в България.*

В текста има някои технически грешки, които са несъществени и по никакъв начин не променят изцяло положителното ми становище.

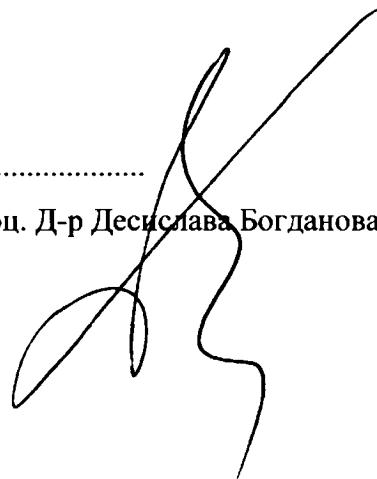
Преценявайки актуалността на темата и значимостта на направените изводи, предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват **положително** за присъждане на научната и образователна степен „ДОКТОР“ на д-р Елена Бориславова Чорбаджиева.

20.09.2014 г.

гр. София

.....

/доц. Д-р Десислава Богданова, дм/

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Десислава Богданова", is written over the typed name and title.