

137/28.09.18

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.ПАРАСКЕВА КОСТОВА СТАМЕНОВА, ДМН,
назначена със Заповед на Ректора на МУ, София № РК 36 - 1258/ 24.07.18 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 на докторантурата „Миастения в детска възраст – клинични характеристики, еволюция и прогноза”.

Дисертационният труд на д-р Ася Йорданова Асенова е посветен на актуален проблем- комплексното характеризирание на миастенията с начало в детската възраст – myasthenia gravis с автоимунна патогенеза и конгенитални миастенни синдроми.

Обем и структура. Дисертациата е структурирана според приетите стандарти и изисквания за научната степен „Доктор”. Написан е на 153 стандартни страници: „Въведение” (1 стр.); Литературен обзор (44 стр. с анализ на 346 научни публикации); Цел и задачи на изследването (2 стр.); Клиничен контингент и Методи на изследването (3 стр.); Резултати (47 стр.) Обсъждане (16 стр.); Изводи; Приноси; Литература (346 научни публикации- 18 в български списания и 328 в чуждестранни списания и монографии). Представени са 16 фигури и 59 таблици.

Литературният обзор е информативен, с обобщение и систематизиране на данните за миастенията с начало в детската и юношеска възраст- myasthenia gravis с автоимунна патогенеза и вродена миастения с генетична причина. В аналитичен план са представени съвременните литературни данни за етиологията, епидемиологията, клиничните особености, диагностичните методи (ЕМГ, имунологични и генетични изследвания). В представения литературен обзор са формулирани изводи за неразработени проблеми в българската литература за комплексното изследване на миастенията с автоимунна патогенеза в детската възраст (клинични форми, изследвания, лечение, прогноза) и изследвания на конгениталната миастения при роми и при българи.

Целта на дисертационния труд е изследване на заболяването миастения в детска възраст - кратка епидемиологична и клинична характеристика, разпределение по вид, възрастово начало, еволюция, прогноза. За решаване на целта са поставени 9 адекватни задачи.

Клиничния контингент и методите на изследването са подбрани съответно и позволяват да се получат статистически достоверни изводи. Изследвани са 71 деца с миастения – 43 с миастения гравис с автоимунна патогенеза (детска и ювенилна) и 28 са с конгенитална миастения. На всички пациенти са приложени неврологично изследване с оценка на тежестта на заболяването по класификацията на Ossermann, офталмологично изследване, ЕМГ, компютърна томография (КТ) на медиастиnum, серологични изследвания за наличие на антитела срещу ацетилхолиновия рецептор (анти-AChR антитела) в серума на болните, а при негативни резултати е проведено и изследване на анти-MuSK антитела, антитела срещу титин, генетични изследвания за доказване на конгенитална миастения. Пациентите са проследявани за оценка на еволюцията на заболяването и ефективността от провеждането на лечение с антихолинестеразни средства (пиридостигмин), кортикостероиди и тимектомия. Използвани са адекватни статистически методи.

Резултати и обсъждане. Те са представени на 63 стр., са много добре онагледени с 16 фигури, 59 таблици, визуализиращи статистическата значимост на получените резултати. Анализът разкрива зависимости между изследваните фактори при *детската и юношеска миастения гравис* с изява на очна форма и генерализирана форма. Разгледани са различни фактори като възрастта при началото на заболяването, клиничната характеристика според пределекционното мускулно засягане, наличието на тимусна хиперплазия, ЕМГ промените според локализацията, наличието на anti-AchR-антитела, терапевтичният ефект от антихолинестеразни средства (пиридостигмин), имуномодулация с кортикостероиди и оперативно лечение (тимектомия).

Дисертантката установява статистически значима разлика, свързана с възрастта при началото на заболяването – при очната форма с начало предимно в препубертетната, докато при генерализираната миастения началото е в постпубертетна възраст. Много добре е характеризирана клиниката на заболяването според различната локализация на засегнатите мускули- очна и генерализирана форма. Принос е описанието на пациенти с миопатен синдром при тежки форми на генерализирана

миастения и високи стойности на серумни анти-AchR антитела с дискусия за патогенезата.

Анализирано е значението на различните диагностични методи при миастенията: Проучването на диагностичната стойност на ЕМГ според клиничните форми на миастения в детската възраст разкрива при генерализирана миастения гравис статистически значима корелация между тежестта на клиничната картина според скалата на Osserman и ЕМГ данните с положителна миастенна реакция; Статистически значим и с висока информативна стойност е и положителния декрементен отговор при стимулация на n. facialis от m. nasalis и m. orbic. oculi и n. accessorius от m. trapezius при пациентите с генерализирана миастения за разлика от пациентите с очна форма. Липсва статистически значима разлика в двете групи пациенти по отношение на наличието на положителна миастенна реакция при стимулирането на по-дистално разположени нерви (n. ulnaris-m. abductor digiti minimi и n. medianus - m. abductor pollicis brevis съответно). Тимусната хиперплазия, установена при 17 деца (39.5%) преобладава при генерализираната форма (11 или 64.7%) в сравнение с очната (6 деца или 35.2%). Съществен принос на дисертационния труд е серологичното изследване за anti-AchR-антитела и анти-Musk антитела. Установени са 22 серо-позитивни пациента (51.2%)- 21 с anti-AchR-антитела и 1 с анти-Musk антитела, а останалите 21 (48.8%) са били без антитела в серума. Установени са значими корелации между повишените стойности на титъра на anti-AchR-антитела с възрастовото начало и тежестта на миастенията, наличието на тимусна хиперплазия и формата на миастенията. Повишени стойности на титъра на anti-AchR-антитела са налице по-често при случаите с генерализирана миастения, с постпубертетно начало, при пациентите с по-тежко протичане (с висока степен по скалата на Osserman) и при доказана тимусна хиперплазия.

Анализирано е лечението на пациентите с миастения гравис– симптоматично с пиридостигмин, с кортикостероиди и хирургично лечение с тимектомия. Установено е наличие на добър терапевтичен отговор от лечението с пиридостигмин (Калимин) в зависимост от тежестта на заболяването. *Кортикостероидите* са били на първи избор при пациентите с незадоволителен ефектът от приложението на антихолинестеразни средства или комбинацията им с тимектомия. Анализите доказват добър терапевтичен ефект от проведеното лечение с кортикостероиди при 50% от пациентите с добро повлияване при 25% на проксималната, булбарната и очевигателната симптоматика и значително подобрение на очевигателната и булбарната мускулна сила при 17%, като 83% са били с повишени титри на anti-AchR-антитела. Липсва статистически значима

разлика между ефекта от кортикостероиди в двете групи болни (с очна и с генерализирана миастения) и няма статистическа зависимост между титъра на anti-AChR антитела и ефекта 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 от абсолютната им стойност. При анализа на ефектите от *тимектомията* се установява че при очна миастения се наблюдава корелация между наличието на anti-AChR-антитела и необходимостта от провеждане на тимектомия, а в групата на генерализирана миастения няма зависимост, както и няма корелация между титъра на антителата в серума на болните и времевия период от диагностицирането на заболяването до провеждането на тимектомията.

При изучаването на *еволюцията и прогнозата при детската миастения гравис* са установени и съществени за практиката факти за протичането на очната миастения: 30.4 % от диагностицираните деца с очна миастения в постпубертетна възраст до 2 г. 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 Калимин.

Конгенитална миастения е установена при 28 пациента, при които са потвърдени характерните клинични особености с начало след раждането с очедвигателни нарушения, булбарна симптоматика и генерализирана мускулна слабост, с несъществена прогресия. Носители на хомозиготна мутация 1267 delG в екзон 12 на RFLP-CHRNE гена са всички 26 пациенти от ромски произход. Научен принос е установяването при двама братя- близнаци с български етнически произход хетерозиготно носителство на две нови мутации, не описани 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. Приложението на пиридостигмин (калимин) при пациентите с конгенитална миастения е ефективно в най-значителна степен за проксималната мускулна слабост, следвана от булбарната слабост и най-трудно се повлияват очедвигателните нарушения.

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.

Дисертационният труд има следните приноси:

Научно-теоретични:

1. За първи път в България е проведено комплексно изследване на пациентите 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 пациенти с миопатен синдром при ювенилната миастения гравис, корелиращ с високите стойности на -AChR-Ab в серума.
3. Описани са две нови мутации, отговорни за изявата на конгениталния миастенен синдром при пациенти от български произход.

Научно-практически:

1. Изследвана е корелацията между тежестта на клиничната картина, наличието на тимусната хиперплазия и установяването на anti-AChR-Ab в серума на пациентите с ювенилната миастения гравис.
2. Потвърдена е ролята на ЕМГ изследването при поставянето на диагнозата миастения в детска възраст.
3. Анализирани са терапевтичните подходи при пациентите с ювенилната миастения гравис, както и ролята на антителата в серума като маркер за оценка на ефекта от терапията след тимектомия.

Във връзка с дисертационния труд д-р Асенова е приложила необходимия брой публикации - 7 статии, 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, на 6 от научните съобщения д-р Асенова е първи автор. Д-р Асенова е главен изследовател в научен проект в конкурс „Млад изследовател“- 2008 с №6-Д/2008 на тема „Антитела срещу ацетилхолиновия рецептор при деца с миастения гравис като маркер за оценка за тежестта на заболяването и ефекта от терапията.“

Представеният автореферат отразява резултатите от дисертационния труд.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Ася Йорданова Асенова на тема „Миастения в детска възраст – клинични характеристики, еволюция и прогноза” отговаря на изискванията на „Закона за развитие на академичния състав в Република България” и „Правилника за развитие на Академичния състав на МУ- София”. Проведеното научно изследване е върху актуален научен проблем в неврологията – комплексното характеризирание на миастенията с начало в детската възраст и изясняване на еволюцията и прогнозата на заболяването с приложение на съвременни методи на изследване, като получените резултати с висока научно-теоретична и практическа стойност. Гласувам положително и 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. д-р Параскева Костова Стаменова, дмн

