

РЕЦЕНЗИЯ

Съгласно заповед №Р-109-133/05.04.24г. на Ректора на МУ-Варна

От проф. д-р Димитричка Д. Близнакова, д.м.

Относно: конкурс за придобиване на научна степен „доктор“ на д-р Маргарита Иванова
Николова

Д-р Маргарита Николова е родена през 1992 г. в гр. София. Завършва средното си образование в 157 ГИЧЕ "Сесар Вайехо", гр. София през 2011 г.

Професионално развитие:

- През 2017 г. се дипломира в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - гр. Варна;
- От 2018 г. започва специализация по детска пневмология и фтизиатрия към Втора детска клиника.

Академично развитие:

- През 2019 г. след конкурсен изпит е зачислена като редовен докторант на тема: „Генотип – фенотип корелация при пациенти с кистозна фиброза“;
- През 2023 г. печели конкурс за редовен асистент към Катедра Педиатрия.

Публикации:

- Във връзка с дисертационния труд: 5 ;
- Участия в международни и национални конгреси в областта на педиатрията и детската пулмология, както и публикации (с разнообразна тематика) в рецензирани български и чуждестранни научни издания;
- Основните и научни интереси са в областта на детската пулмология, хроничните белодробни заболявания – муковисцидоза, бронхиална астма.

Членува в: Български лекарски съюз (БЛС), Българска педиатрична асоциация (БПА), Българско дружество по белодробни болести, European Respiratory Society (ERS), European Cystic Fibrosis Society (ECFS)

Владее: български, английски, испански език

Тема на докторантурата:

„Генотип – фенотип корелация при пациенти с кистозна фиброза“

Представеният дисертационен труд акцентира вниманието на ролята на познаването на генотип - фенотип корелациите при кистозна фиброза. Това дава основание да се предвиди хода на заболяването, превенцията на усложненията, както и диагностицирането в условията на липсващ на този етап неонатален скрининг.

Дисертационният труд е представен на 137 страници и съдържа 16 таблици, 32 фигури и 2 приложения. Цитирани са 285 литературни източници, от които 16 са на кирилица и 268 са на латиница.

Кистозната фиброза или муковисцидоза (МВ) е наследствено автозомно - рецесивно заболяване, спадащо към групата на редките болести. Причинява се от дефект в ген, кодиращ протеин – CFTR. Представлява хлориден канал, регулиращ предимно транспорта на вода и електролити. Дисфункцията му води до натрупване на вискозни секрети във всички каналчести структури, а стеснението и обструкцията на лумена им уврежда съответния орган и поддържа процес на хронична инфектираност. Описани са над 2000 мутации, като над 300 от тях се асоциират със заболяване. Фенотипната проява на МВ варира от засягане на една единствена система до мултисистемно засягане. Най-значителни промени се наблюдават в дихателните пътища, ГИТ, потните жлези и урогениталната система. Генотип - фенотип корелациите при пациентите с МВ са обект на редица проучвания и са от значение не само за диагнозата, но и за прогнозата на заболяването. Първи и втори клас мутации по правило обуславят по-тежка клинична картина, като генотип - фенотип корелациите са по-демонстративни за симптомите от страна на ГИТ. Вариабилността на фенотипните прояви се определя от влиянието на генетичните фактори, околната среда и придържането към терапията и е трудно предвидима.

Съвременното лечение на пациентите с МВ и грижата за тях от мултидисциплинарни екипи в голяма степен зависят от тяхната диагноза и навременно насочване към специализиран център. За страните без въведен масов НС, като България, фенотипните прояви са основен индикатор за търсене на подлежащ генотип и

потвърждаване на диагнозата. От това е породен интересът към настоящата работа, както и определянето на нейните цел и задачите.

Предпоставки за изпълнението са:

- Липса на разработки по темата на територията на Североизточна България;
- Липса на възможност за ранно диагностициране, поради липса на масов НС;
- Концентрация на мултидисциплинарните екипи, обгрижващи пациентите с МВ в няколко от областните градове на България;
- Значение на ранната диагноза за навременно стартиране на подходяща терапия;
- Значение на генотипа за прогноза и навременни профилактика и лечение;
- Наличие на подходяща група за изследване - пациентите с МВ от Североизточна България, които се проследяват и лекуват във ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“.

Целта на дисертационния труд е ясна, точна. В основата ѝ стои оценяването на наличието на генотип-фенотип корелация при пациентите с МВ от Североизточна България, които се проследяват и лекуват във ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“.

Задачите са 5. Те са правилно структурирани. Включват анализиране на мутациите в CFTR при пациенти с МВ от Североизточна България, анализират възрастта и фенотипните прояви при потвърждаване на диагнозата в условията на липсващ масов неонатален скрининг. Амбициозни задачи са 4.1, 4.2 и 4.3 за търсене на корелации между генотип и фенотипни прояви от страна дихателна система, ГИТ, потен тест, CFRD, инфертилитет. Изключително важна е 5 задача за предлагане на алгоритъм на база алармиращи симптоми за ранна диагностика на МВ, в условията на липсващ масов НС, е приложим в българската амбулаторна и болнична практика. Хипотезата е добре премислена и отговаря на поставените цел и задачи.

Проучването обхваща 45 пациенти с доказана МВ, които са включени в ЕРПМ и се проследяват в ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“. Критериите за включването им са:

- Потвърдена диагноза МВ чрез откриване на две патологични мутации в CFTR при генетичен анализ и/или потвърдена диагноза МВ чрез два патологични потни теста и наличие на клинични прояви;

- Подписано информирано съгласие за включване в ЕРПМ и използване на въведените данни за настоящия дисертационен труд;
- Наличие на данни за пациентите през последните 5 години.

Методи:

Ретроспективно проучване: за периода от 2019 до декември 2023 год. при 45 пациенти на възраст от 5 месеца до 37 години. Включени са данни анамнеза, физикален статус, лабораторни изследвания, микробиологични, генетични и образни изследвания.

Статистически методи:

- Метод на статистическа групировка на данните
- Дескриптивен статистически анализ
- Статистическа проверка на хипотези
- Корелационен анализ
- Регресионен анализ

Обработката на данните е извършена чрез SPSS for Windows (ver. 22.0).

Резултати:

В ретроспективното проучване са включени 45 пациенти от Североизточна България с диагноза МВ, които се проследяват и лекуват във ВЕЦ при УМБАЛ „Света Марина“. Обхванат е период от 5 години – от януари 2019 година до декември 2023 година. През този период, след подпис на информирано съгласие, пациентите са включени в ЕРПМ и данните от него са използвани за настоящия дисертационен труд. Трима пациенти са починали, а двама са напуснали страната и са продължили своето лечение и проследяване в чужбина.

От включените 45 пациенти, 28 са от мъжки пол, а 17 – от женски пол. Наблюдава се превес на мъжкия пол.

Възрастта на пациентите с МВ варира от 5 месеца до 37 години. От включените пациенти, 31 са на възраст под 18 години, а 14 са на възраст над 18 години. Средната възраст на популацията е 14.94 ± 9.80 години.

При 44 от пациентите с МВ чрез генетичен анализ са идентифицирани по две мутации в CFTR. При 1 пациент втора мутация не е открита, а диагнозата МВ е потвърдена чрез два патологични потни теста и наличие на клинични прояви.

С най-висока честота е генотип F508del/F508del – при 19 пациенти (42.22% от включените в изследването генотипове. При трима от пациентите е установен генотип F508del/1220X, при - F508del/G542X при още двама - F508del/574delA.

Проследена е етническата принадлежност с разпределението на тези генотипове, като най-голяма сред българския етнос е генотипът F508del/F508del, а сред турския етнос преобладават двойните хетерозиготи, носители на една F508del и една друга мутация.

Средната възраст на потвърждаване на диагнозата МВ на включените 45 пациенти е 2.14 ± 5.32 години. Най-рано диагностицираният пациент е на 2 месеца, а най-късно диагностицираният – на 18 години.

Клиничните прояви при диагностициране включват МИ, невиреене, хронична диария, БОС, анемия, хипопротеинемия, рецидивиращи пневмонии, чернодробно засягане, повръщане с алкалоза, панкреатит.

За проследения период от 5 години има трима починали пациенти – двама от мъжки пол и един от женски.

От 2020 година постепенно при 30 от включените 42 пациенти с МВ, е стартирано лечение със CFTR-модулираща терапия или това са 71.43%. Най-голям брой пациенти провеждат лечение с Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor – 20 пациенти или 47.62%. Лечение с Ivacaftor/Lumikaftor провеждат 9 пациенти – 21.43%, а лечение с Ivacaftor само 1 пациент – 2.38%. 12 пациенти или това са 28.57% от пациентите с МВ от Североизточна България не провеждат генно-модифицираща терапия, като четирима от тях – 9.52% не отговарят на критериите за включване според вида на мутациите в генотипа им, а останалите 8 от тях, или това са 19.05%, не са включени заради други критерии – ненавършена минимална възраст за започване, липса на интерес от страна на родителите и/или пациента, или здравословно състояние, което не позволява стартиране на терапията.

С най-висока честота е генотип F508del/F508del – при 19 пациенти (42.22% от включените в изследването генотипове. При трима от пациентите е установен генотип F508del/1220X, при - F508del/G542X при още двама - F508del/574delA.

Получените резултати са представени изключително добре графично и това дава възможност да се направи съответния анализ.

Установени са следните корелации:

По-тежко засягане на мутациите от първи и втори клас по отношение на проявите от страна на дихателната система, ГИТ, както и други прояви – потен тест, CFRD, инфертилитет. Също така се установява прогресия на заболяването с нарастване на възрастта.

При обсъждане на резултатите и сравняването им с литературните данни е известно, че средната продължителност на живот на пациентите с МВ е нарастнала значително в световен мащаб, но продължава да бъде ниска – около 30 години и за мъжете и за жените. Прогнозата в страните от Европейския съюз е по-добра. За включените пациенти от Североизточна България, тя е значително по-ниска – приблизително 18 години, като причините отново са късната диагноза (липса на скрининг), социално-икономическите условия, функционирането на здравната система и централизацията на мултидисциплинарните екипи.

Потвърждава се, че най-честата за изследваната група пациенти мутация е F508del, а най-честият генотип е F508del/F508del.

Потвърдено е наличието на генотип – фенотип корелации по отношение на дихателната система, ГИТ, както и други прояви – потен тест, CFRD, инфертилитет.

Подчертана е ролята на ранното потвърждаване на диагнозата МВ за стартиране на CFTR - модулираща терапия в условията на липсващ масов НС.

От настоящия труд става известно, че 71.34% от пациентите с МВ от Североизточна България вече са стартирали своето лечение със CFTR модулатори, като още 19.05% са подходящи според генотипа. Този процент съвпада и със средният за Европа – 90% от пациентите с МВ имат подходящи мутации за провеждане на CFRT модулираща терапия.

На базата на направеното проучване и изпълнението на 7 задачи е изработен алгоритъм за алармиращи симптоми, с цел ранно насочване към експертен център за диагностициране на МВ и последващо лечение. Симптомите са от страна на дихателна

система, ГИТ, както и други като – анемия, отоци, репродуктивни неблагоприятия, хиповитаминоза.

Направените изводи на дисертационния труд са в съответствие с поставената цел и задачи.

- Пациентите с МВ от Североизточна България, проследяващи се във ВЕЦ, са включени в ЕРПМ;
- Анализирани са разпределенията на мутациите в CFTR при пациентите с МВ от Североизточна България, проследяващи се във ВЕЦ за първи път у нас;
- Потвърдено е по-тежкото протичане на МВ при пациентите с генотип, включващ мутации от клас I и/или клас II, спрямо пациентите с генотип, включващ мутации от класовете III – VI или VUS;
- Открити са генотип - фенотип корелации при пациентите с МВ от Североизточна България по отношение на проявите от страна на дихателната система, ГИТ и други – потен тест, CFRD;
- Създаден е алгоритъм на база алармиращи симптоми за МВ, с цел ранно насочване към референтен център и последващи диагноза, лечение и проследяване.

Заклучение:

Дисертационния труд на д-р Маргарита Николова „Генотип - фенотип корелация при пациенти с кистозна фиброза“ е изключително ценен за клиничната практика при пациенти с едно от тежките хронични полиорганни заболявания. В миналото останаха годините, в които децата загиваха на малка възраст. Напредъкът на науката и новите технологии, особено в областта на генетиката, дадоха отговор на много въпроси, които ни дават основание да поставим своевременно диагноза, да търсим генотип – фенотип корелации, свързани с тежестта на протичането на заболяването и да предвидим неговия ход. И тук можем да цитираме думите на Джеф Феърлоу (пациент с муковисцидоза): „Най – важното е, че муковисцидозата ми даде добро мнение за живота, показвайки, че животът не свършва с една медицинска диагноза. Тя е тежко заболяване и изисква добър

психологически подход при пациентите, особено към родителите и болното дете. Доверието, доброто съдействие при провеждане на лечението, помага в битката за оцеляване. И всеки мечтае утрешния ден да бъде по-добър от днешния.“

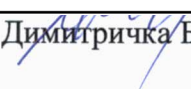
Когато се изработи ясна цел и определят задачите, реализацията на дисертационната тема отговаря на съвременните изисквания. Основната цел е да се даде светлина на бъдещето на тези пациенти за подобряване качеството им на живот, което изисква прилагане на индивидуален подход в грижата и лечението за тях.

Предлагам на уважаемото научно жури са присъди образователната и научна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Педиатрия“ на д-р Маргарита Николова.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

16.05.2024 год.

д.м.

Проф. д-р  Близнакова.