

До
Председателя на научно жури,
Определено със Заповед № Р-109-133/05.04.2024
На Ректора на Медицински Университет - Варна
бул. „Марин Дринов“ 55
Варна

На Ваш протокол №1 от 18.04.2024

Становище

от доц. д-р Иван Венциславов Янков, дм
Научна специалност: педиатрия, детска гастроентерология
Медицински Университет, Катедра по Педиатрия и медицинска генетика, Пловдив
Адрес и контакти:
Пловдив, бул. "Васил Априлов" №15а
Тел. 0889 582 886
Е-поща: Ivan.Yankov@mu-plovdiv.bg

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен "доктор"
по Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално
направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.50 Педиатрия

Форма на докторантурата: редовно обучение

Автор: Д-р Маргарита Иванова Николова

Катедра: „Педиатрия“ МУ-Варна.

Тема: „Генотип-фенотипна корелация при пациенти с кистозна фиброза“

Научни ръководители:

Проф. Миглена Димитрова Георгиева, д. м.

Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова д. м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект от материали и документи от д-р Маргарита Иванова Николова е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение. Той съдържа всички изискуеми документи.

Становището е изготвена въз основана дисертационния труд, автореферата към него и представените публикации, свързани с темата. Обемът на дисертационния труд е от 137 машинописни страници и е разпределен както следва: въведение. литературен обзор, предпоставка, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, заключение, приложения и литературни източници. Отделните раздели са добре балансирани, съобразно изискванията за изготвяне на дисертационния труд. Дисертацията съдържа 137 стандартни страници и включва 32 фигури, 16 таблици и 1 приложения. Оформена е в 10 глави – въведение. литературен обзор, предпоставка, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, заключение, приложения и литературни източници и декларация за оригиналност. Библиографията обхваща 285 източника, сред които 16 са на български език и 269 на английски език, като по-голямата част от източниците са публикувани през последните 10 години, които

приемам за достатъчни за дисертационен труд. Авторефератът отразява основните данни, представени в дисертационния труд. След цялостното прочитане на материалите се остава с впечатление за завършено, компетентно, задълбочено написан дисертационен труд.

2. Биографични данни за докторанта

Д-р Маргарита Иванова Николова завършва висшето си медицински образование през 2017 г. в МУ – Варна. Владее английски и испански език.

3. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на изключително актуален за детската възраст проблем – гено-фенотипна корелация и клинични прояви при деца с муковисцидоза.

Дисертантът извежда на преден план въпроса за голямата клинична хетерогенност на заболяването и множеството генни дефекти, които могат да доведат до болестни прояви. Генотип-фенотипните корелации при пациентите с муковисцидоза са обект на редица проучвания и са от значение не само за диагнозата, но и за прогнозата на заболяването. Фенотипните прояви зависят от процента на нормално функциониращ CFTR и варират от “класическа“ МВ с екзокринната панкреасна недостатъчност, белодробно засягане, високи нива на потен тест и обструктивна азооспермия, до засягане на една единствена система – напр. обструктивна азооспермия, поради вродена билатерална липса на vas deferens.

Отбелязана е необходимостта от системен диагностичен подход за навременна и точна идентификация на заболяването. Представен е изработен диагностичен алгоритъм, който позволява диагностициране на муковисцидозата, преди настъпване на хронични изменения в организма. Дисертантът насочва вниманието към нуждата от прецизна диагностика, която изисква разширени лабораторни изследвания, включително генетични тестове. С разбирането на генетичната основа и клиничната изява на муковисцидозата се позволява не само за точна диагноза, но и позволява насоки за оптимизиране на лечението и прогнозиране на дългосрочни резултати.

Един от оптималните подходи, посочен от дисертанта е познаването на генотип - фенотип корелациите при МВ е от полза както за предвиждане хода на заболяването и превенция на усложненията, така и за диагностициране чрез търсене на подлежащ генотип на база алармиращи фенотипни прояви.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор е изграден от 11 части, два от които имат подточки – започвайки от 1/ първи предположения за МВ; 2/ Исторически данни; 3/ Епидемиология; органното увреждане при муковисцидоза; 7/Фенотипни прояви при МВ; 8/ Генотип-фенотип корелации при пациентите с МВ; 9/ Влияние на генните модифициатори върху клиничните прояви; 10/ Диагностичен алгоритъм при МВ; 10. 2/ Алармиращи фенотипни прояви при муковисцидоза; 10. 3/ Потен тест; 10. 4/ Генетичен анализ; 11/ Прогресът в лечението на МВ 11.1 Симптоматична терапия; 12.2/ Генно-модифицираща терапия при МВ.

От обзора става ясно, че първи и втори клас мутации по правило обуславят тежка клинична картина, като генотип - фенотип корелациите са по-демонстративни за симптомите от страна на ГИТ. Въпреки огромния брой проучвания, категорична връзка между генотип и пулмонален фенотип не може да бъде установена. Тежестта на

белодробното засягане е определяща за болестността и смъртността при болните от муковисцидоза. Вариабилността на фенотипните прояви се определя от влиянието на генетичните фактори, околната среда и придържането към терапията и е трудно предвидима.

Анализирани са подробно и в детайли всяка една от проявите на муковисцидозата от страна на храносмилателната и дихателна системи, както и редки прояви. Всеки един от диагностичните методи е разгледан и обсъден, с акцент върху потния тест, генетичните изследвания и алармиращите прояви. Разгледани са и модифициращите фактори, които влияят на генетичната експресия

На базата на обзорът се прави извод, че въпреки успеха на генно-модифициращата терапия, в някои региони тя все още е недостъпна, цената и е много висока и не всички пациенти отговарят на критериите за лечение с нея. Продължават изследванията върху други коригиращи стратегии, както и върху генната терапия за подобряване на векторната ефикасност при пациенти с мутации, неподходящи за лечение с наличните медикаменти. Освен разширяване на терапевтичния спектър, водещ изследователски приоритет е „намаляване бремето на лечението“. Фокусът е основно върху инхалаторната терапия в хода на лечение със CFTR-модулатори, като в момента редица проучвания оценяват реалните ефекти от спирането на мукоактивните агенти. Обсъжда се също ролята на физиотерапията и дали при болните от муковисцидоза, тя може да бъде заменена със спорт.

Благодарение на колаборативния начин на работа и постигнатите успехи в мениджмънта и терапията на пациентите с муковисцидоза, те все повече се доближават до така желания от тях „живот без ограничения“.

5. Цел и задачи на проучването:

Целта е ясно дефинирана, на базата на описаните предпоставки и дефинираната работна хипотеза. Поставени са 5 задачи с 3 подзадачи, които следват целта, като позволяват добро изпълнение на планираното проучване. Задачите покриват дизайна на проучването, който е удачно избран.

6. Материал и методи

В началото на този раздел е описан дизайна на проучването - ретроспективно проучване като е използвана е информацията за 45 пациенти от Североизточна България с диагноза муковисцидоза, 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. Конкретно и ясно са описани включващите и изключващи критерии.

Използвани са подходящи и отговарящи на целта и задачите клинични, лабораторни и статистически методи.

Обхванатият контингент от пациенти е достатъчен за получаване на надеждни резултати, които са анализирани с подходящо избрани статистически методи и са онагледени с таблици и фигури. Материалът е достатъчен за извеждане на достоверни резултати. Добре са описани постановката на изследването, етапите на проучването и използваните методи на изследване.

7. Резултати и обсъждане:

В дисертационния труд са анализирани данни на 45 пациенти с доказана муковисцидоза. Извадката представлява близо 25% от пациентите в България. След съгласие от страна на пациентите за участие, информацията се подава или от национални

регистри или от локални центрове – в случая ВЕЦ. Участието на болните от муковисцидоза от Североизточна България позволява проследяване на протичането и лечението на заболяването, насърчаване на нови стандарти за грижа, придобиване на епидемиологична информация, която да подобри планирането на интервенции в областта на общественото здраве.

Отбелязано е превалиране на мъжкия пол за Североизточна България. Процентното разпределение според етническата принадлежност на пациентите с муковисцидоза от Североизточна България също се различава от разпределението за България. При разпределението на муковисцидозните мутации не е изненада, че най-честа за изследваната група пациенти е F508del.

По време на провеждане на изследването е липсвал неонатален скрининг за муковисцидоза. В условията на липсващ такъв за потвърждаване на диагнозата муковисцидоза се разчита на ранното разпознаване на алармиращи симптоми

Значителна корелация е открита и по отношение на спада във ФЕО1 и нарастването на възрастта на пациентите, което е потвърждение на прогресията на заболяването с времето. И докато преди крайният стадий на белодробно заболяване е включвал пациентите с муковисцидоза в списъка за белодробна трансплантация, с въвеждането на CFTR – модулиращата терапия тази стъпка се предприема все по-рядко, не само поради забавянето на прогресията, но и поради значителното подобрения в функцията на белия дроб.

На базата на резултатите се заключава, че ролята на генотип - фенотип корелациите при пациентите с муковисцидоза е от значение за предвиждане хода на заболяването, както и за търсене на подлежащ генотип при определени фенотипни прояви и навременна диагноза.

Прави впечатление детайлното представяне на резултатите, като обсъждането е насочено и компетентно, следвайки по точки базата на получени резултати. Проличава умението на д-р Маргарита Николова да анализира собствените си резултати в контекста на известните в литературата данни. Авторът съпоставя своите резултати си с резултатите от известни проучвания по темата.

8. Изводи:

Въз основа на получените резултати са формулирани 5 извода с три подточки, които следват логически поставените цел и задачи на проучването.

Автореферат:

Представеният автореферат съдържа 60 стр. и отговаря на дисертационния труд и изискванията за подобен труд.

Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд са представени 5 статии по темата на дисертацията. Като брой и качество, научните трудове надвишават минималните изисквания за ОНС „Доктор“, според Правилника на МУ, Варна.

10. Лично участие на докторанта

Дисертационният труд, формулираните приноси и получените резултати са лично дело на докторанта.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам

12. Лични впечатления

Не познавам лично д-р Маргарита Николова. С настоящия дисертационен труд д-р Маргарита Николова демонстрира качества на изграден задълбочен изследовател.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Препоръчвам на д-р Маргарита Николова да представи установените значими за теорията и практиката резултати в монографична публикация.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че д-р Маргарита Николова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен “доктор” на д-р Маргарита Иванова Николова в докторска програма по Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.50 Педиатрия

г.

Рецензент:

доц. д-р Иван Янков, дм

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