

До председателя на научно жури:
Доц. д-р Соня Галчева, д. м., УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна
Медицински Университет – Медицински факултет гр. Варна ,
Назначено със заповед на Ректора на МУ – гр. Варна,
Въз основа на решение на Катедрен съвет към Катедра по Педиатрия на
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна на 26.10.2024 г.

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Нарцис Нисим Калева-Ходжева,

специалист по педиатрия и детска ендокринология,
до края на 2021 година завеждащ ендокринологично звено в Клиниката по педиатрия
на УМБАЛ „Свети Георги“ – гр. Пловдив и Доцент в Катедрата по педиатрия и
медицинска генетика Медицински факултет, Медицински университет, гр. Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор',
професионално направление 7.1 Медицина, Област на висшето образование

7. Здравеопазване и спорт, докторска програма „Педиатрия“

Автор: **Д-Р НИКОЛИНКА ЙОРДАНОВА ПЕЙКОВА**

Форма на докторантурата: редовна подготовка

Катедра: „Педиатрия“, Факултет „Медицина“ при МУ-Варна

Тема: **МЕТАБОЛИТЕН РИСК И ТЕЛЕСЕН СЪСТАВ ПРИ ДЕЦА, РОДЕНИ МАЛКИ ЗА
ГЕСТАЦИОННАТА СИ ВЪЗРАСТ ПОРАДИ НАЛИЧНИ ГЕНЕТИЧНИ СИНДРОМИ (PRADER-
WILLI И SILVER-RUSSELL и други)**

Научен ръководител: **ПРОФ. Д-Р ВИОЛЕТА М. ЙОТОВА, ДМ, ДН**

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в
съответствие с Правилника на МУ – гр. Варна за придобиване на образователна и научна
степен „ДОКТОР“ и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ във Факултет Медицина при
МУ гр. Варна и включва следните документи:

1. Дисертационен труд – оригинален Word и PDF - формат
2. Автореферат – оригинален Word и PDF - формат
3. Творческа автобиография в европейски формат.
4. Диплома за образователно-квалификационна степен „магистър“ с приложение.
5. Копие на документ за придобита специалност.
6. Списък с публикацииите и научните трудове по темата.
7. Декларация за оригиналност.
8. Заповед за зачисляване в докторантура.

9. Заповед за отчисляване от докторантура с право на защита
10. Протокол от изпит - докторантски минимум по специалността
11. Информационни карти на Националния център за информация и документация (НАЦИД)
12. Декларация за авторско съгласие, съгласно ЗАПСП
13. Заявление до Ректора за разкриване на процедура по защита

Представените документи отговарят на изискванията на Медицински университет - Медицински факултет – гр. Варна.

1. Биографични данни и процедурни изисквания:

Д-р Николинка Йорданова е родена на 1 юни 1990 год. в гр. Ямбол, където през 2009 г. завършва средното си образование в Математическа гимназия „Атанас Радев“. През 2015 г. завършва Медицина в МУ – Варна. През м. март 2016 г. започва специализация по детска ендокринология и болести на обмяната в I-ва ДК на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна. През 2019 г. печели конкурс за редовен докторант към Катедрата по Педиатрия при МУ – Варна на тема „Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Прадер-Вили, Силвър-Ръсел и др.)“. През 2020 г. успешно придобива специалност по детска ендокринология и болести на обмяната.

Клинични и научни интереси: основно в областта на редките ендокринни болести. Ръководител на мултидисциплинарен екип за грижа за пациенти със синдром на Prader-Willi и Silver-Russel към ЕЦРЕБ (Експертен център по редки ендокринни болести), който е част от Европейската референтна мрежа по редки ендокринни болести (Endo-ERN).

От 2020 г. е хонорован асистент към катедрата по педиатрия към МУ-Варна. През 2022 г. провежда едномесечна специализация в Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Ротердам, Холандия в сферата на специфичната грижа за пациенти с редки импринтинг синдроми, финансирано от Европейската референтна мрежа по редки ендокринни болести (Endo-ERN). Трикратен носител на грантове от Международната асоциация на пациентите с Прадер-Вили (IPWSO) с цел посещения на международни конгреси в Европа и Америка. Член на БПА, БНСДЕ, ВАПЕД и ESPE.

Д-р Николинка Йорданова е представила дисертационен труд, съдържащ основни раздели според изискванията, а именно: Литературен обзор; Цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Заключение; Приноси; Приложения и Библиография. Представени са и автореферат, както и цитираните по темата публикации. Дисертационният труд е написан на 158 страници, онагледени с 30 таблици и 8 фигури. Библиографията съдържа 382 литературни източника, от тях 11 на кирилица и 371 на латиница.

Публикационната активност и участието в научни форуми са достатъчни според изискванията на Правилника на МУ – гр. Варна за защита. Във връзка с дисертацията има две научни публикации, в една от които е водещ автор и 2 научни съобщения, на които е водещ автор – на годишните конгреси на ESPE – съответно в Атина и Рим.

Обобщено, структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на процедурните изисквания.

2. Актуалност на тематиката

Дисертационният труд е посветен на две редки заболявания – Синдром на Prader-Willi и /ПВС/ и Синдром на Silver-Russel /CPC/, в диагностиката и лечението на които дисертантката участва активно като ръководител на мултидисциплинарния екип към Експертен център по редки ендокринни болести – гр. Варна. Тя намира обединяващи звена между тези две заболявания - начина на унаследяване чрез геномен импринтинг, ниското тегло при раждане и развитието на ранни метаболитни усложнения. Още в литературния обзор е разгледана подробно феталната хипотеза – ниското тегло при раждането е свързано с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания, хипертония, дислипидемия, затлъстяване, инсулинова резистентност и тип 2 захарен диабет. От друга страна при ПВС и CPC е установен нисък ръст и по-нисък процент мускулна маса в сравнение със здрави контроли, което логично мотивира ранното стартиране на лечение с рекомбинантен Растежен хормон при почти всички пациенти. И тъй-като в литературата липсват категорични данни за връзката между това лечение, обема на мускулната маса и степента на метаболитен риск, д-р Йорданова поставя тези спорни въпроси като част от задачите на дисертационния си труд. В последните години концепцията за подобрене на клиничната грижа и познание в областта на редките болести стават все по-интересна част от съвременната наука и практика. И не на последно място – отново в последните години - качеството на живот на пациентите ни и пътищата за неговото подобрене са все по-чест обект на проучвания и последващи грижи. Всичко това подсказва, че темата е актуална и че изборът ѝ – доказателство за професионализма на дисертантката и на научния ѝ ръководител.

3. Познаване на проблема

Представената дисертация е написана на правилен български език, обзорът, подкрепен и от собствените публикации е задълбочен и мотивиращ избора на тема. Обхванатият брой пациенти и контролни групи са достатъчни като брой. Логичността на направените изводи, отговарящи на целта и задачите и основани на задълбочен статистически анализ доказват отличното познаване на проблема от дисертанта.

4. Методика на изследването

Представените в дисертацията клинични, лабораторни и статистически методи са съответни на целта и задачите и доказват тезата на дисертанта.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите:

Представеният дисертационен труд е с общ обем 158 стандартни машинописни страници, от които 37 стр. са литературен обзор, а останалите са посветени на

разглеждане на целта, задачите, методиките, резултатите, обсъждане, изводи, отговарящи на поставените цел и задачи, приноси, приложения и литературни източници.

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема. С оглед различията в проблемите, които двата синдрома поставят, литературният обзор е разделен – за ПБС от една страна и СРС – от друга. Подробно и въз основа на съвременни литературни източници са представени клинична характеристика, начин на унаследяване, особености на храненето, хормонални отклонения, вкл. и на показатели като лептин, адипонектин и айризин, имащи отношение към хиперфагията при ПБС, тиреоидна функция, нива на гонадотропни и полови хормони и тези на надбъбречните жлези. Специално място е отделено на ниския ръст при тези пациенти и мотивацията за лечение с РХ, както и положителните ефекти от това лечение върху редица клинични, метаболитни и психологически показатели. В обзора се отделя специално място на един от водещите патологични синдроми при ПБС – затлъстяването с противоположните данни за и против наличие на метаболитен синдром. Отговорите на тези въпроси като част от задачите на дисертантката определят и степента на метаболитен риск при тези пациенти. При СРС обзорът разглежда и някои специфични за него състояния – хипогликемии, нисък ръст, ранен пубертет и лечение с GnRH. В обзора е представен, а след това – в собствения материал - използван методът на Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) – важен показател за оценка на телесния състав и съотношението между мастна, мускулна и костна тъкан. Отделено е място и на костното здраве в обзора, а след това и при представяне на пациентите и при здравите контроли, като част от общия метаболитен профил.

Интересен преход между литературния обзор и собствения материал са предпоставките за избор на тема – представени убедително и логично.

Формулировката на целта е точна - да се направи оценка на сърдечно-съдов и метаболитен риск при пациенти с ПБС и СРС в зависимост от мастната и мускулната им маси подкрепена от четири конкретни задачи, свързани с изпълнението на целта.

Използвани материал и методи: Изследваните пациенти, включени в проучването са достатъчни като брой: С оглед разглеждането на две различни заболявания има и особености при избора на материал - две паралелни трансверзални подпроучвания тип „случай-контрола“: 25 с генетично доказан ПБС и 18 с генетично доказан или клиничен СРС, както и 39 здрави контроли, съответстващи по пол, възраст и частично по ИТМ. С оглед рядкостта и на двете заболявания, броят на обхванатите пациенти е достатъчен и подлежи на статистически верни изводи. Логичен е изборът на контролна група на пациентите с ПБС – със затлъстяване, а не здрави контроли. Този избор е правилен, но до известна степен обяснява липсата на статистически достоверни различия при част от изследваните метаболитни показатели.

Приноси на дисертационния труд на д-р Н. Йорданова:

1. В дисертационния труд се изследват множество показатели, част от които са нови за страната ни, като част от оценката на клиничния и лабораторен профил и телесната композиция на значими групи от пациенти с ПВС и СРС. Изследването на нивата на айризин при пациенти с ПВС и СРС и наличието на корелации с метаболитните показатели и телесния състав е пример в това отношение.
2. Това проучване е първото в достъпната световна литература, което посочва връзка между нарастването на коремна обиколка при двете групи пациенти - с ПВС и СРС - и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при ПВС с по-висок риск от артериална хипертония.
3. За първи път в България се определя честотата на метаболитни и СС нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли.
4. Установява се корелация на лептин с инсулин и НОМА-IR при ПВС и СРС пациентите, което го прави ранен индикатор за развитие на инсулинова резистентност.
5. И при двата синдрома изоставането в НПР е специфично, а качеството на живот – влошено спрямо това на здравите деца. Представената оценка на качеството на живот при пациентите с ПВС и СРС и зависимостта на този показател от лечението с Растежен хормон при използван показател нивото на IGF I, е ценен индикатор за по-нататъшното терапевтично поведение при тези групи пациенти и от по-широк кръг от лекари.
6. Като практически принос определям, че част от публикуваните в „Приложения“ – въпросници, анкети и тест за качество на живот, имат своите приложения в ежедневната практика и в други лечебни заведения.

Всички тези приноси са обобщени в заключението на дисертантката: Резултатите от настоящия дисертационен труд сами по себе си и като потвърждение на вече доказани закономерности в световната литература, определят необходимостта от системна и детайлна оценка на антропометричните показатели, физикалния статус, метаболитния и хормоналния профил, телесната композиция и качеството на живот при тези две редки ендокринни заболявания в ежедневната клинична практика с цел превенция на затлъстяването и причинените от него метаболитни усложнения в групата на пациентите с ПВС, както и за ранното им откриване във високорисковата група на пациентите със СРС.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представените публикации и участия в научни форуми са пряко свързани с темата на дисертацията, в повечето от тях Д-р Николинка Йорданова е водещ автор. Броят им отговаря на изисквания на процедурата. Обичайно дисертацията е обект на малко читатели, авторефератът – достъпен за малко по-голям брой лекари, но публикациите в научни списания е формата за разпространение на обзор и собствени резултати сред

широка аудитория и в това е голямата им стойност, извън чисто научните им качества. Бъдеща монография, свързана с редките заболявания - синдром на Prader-Willi и синдром на Silver-Russel – клинична картина, метаболитни особености, лечение и качество на живот на пациентите, би било ценно помагало за по-широк кръг клиницисти – педиатри, детски ендокринолози, кардиолози, генетици, общопрактикуващи лекари.

На този етап нямам допълнителни забележки.

7. Автореферат

Авторефератът е с общ обем от 100 страници и представя всички собствени резултати – вербално, с таблици и графики, подробно обсъждане, включващо и много от данните на литературния обзор, чрез което се прави логична интерпретация на собствените резултати и изводи. Нямам допълнителни забележки върху съдържанието му. Той отговаря адекватно на дисертационния труд и дори като самостоятелно четиво е достатъчно информативен за информация и цитирания.

Авторефератът отговаря на изискванията на Медицински Университет – гр. Варна.

8. 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 (ЗРАСПБ), Правилника за прилагане на ЗРАСПБ и съответния Правилник на Медицински Университет – гр. Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност детска ендокринология и болести на метаболизма, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено в рамките на дисертационния труд, неговия автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на д-р Николинка Йорданова.

12.11.2024 г.

Гр. Пловдив

Изготвил рецензията:

Доц. д-р Нарцис Н.Калева-Ходжева, к.м.н.

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