

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Даниела Мирчева Авджиева-Тзавелла д.м.,

Катедра по педиатрия

при Медицински университет – София

на дисертационен труд **“Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната възраст поради налични генетични синдроми (Prader-Willi, Silver-Russel и други)”** за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на
д-р Николинка Йорданова Пейкова

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Научна специалност „Педиатрия ”

Форма на докторантурата: редовна

Катедра по педиатрия при МФ на Медицински университет- Варна

Научен ръководител: проф. д-р Виолета Йотова, д.м.н, Катедра по педиатрия при МФ на Медицински университет - Варна

Със Заповед № Р – 109-362/28.10.2024 г. от Ректора на МУ-Варна съм назначена за член на научното жури.

Биографични данни за докторанта

Д-р Николинка Йорданова завършва средното си образование в Математическа гимназия „Атанас Радев“ гр. Ямбол. 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 Детска клиника 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 порди налични генетични синдроми (Прадер-Вили, Силвър-Ръсел и др.)“. През 2020 г. успешно придобива специалност по детска ендокринология и болести на обмяната. Клиничните и научните й интереси са основно в областта на редките ендокринни болести. Ръководител е на мултидисциплинарен екип за грижа за пациенти със синдром на Prader-Willi и Silver-Russel към Експертен център по редки ендокринни болести, който е част от Европейската референтна мрежа по редки ендокринни болести (Endo-ERN). От 2020 г. е хоноруван асистент към катедрата по педиатрия към МУ-Варна. През 2022 г. провежда специализация в Erasmus MC Sophia Children's Hospital, Ротердам, Холандия в сферата на специфичната грижа за пациенти с редки импринтинг синдроми, финансирано от Endo-ERN. Участник е в два научни проекта - “Предимства на модерните технологии в глюкозното мониториране при деца и възрастни с тип 1 захарен диабет” и „Сравнителен анализ на биомаркери, емпирични и комерсиални модели за предсказване на ефекта от лечение с растежен хормон в детска възраст“. Член е на Българска педиатрична асоциация, Българско национално дружество по детска ендокринология (БНСДЕ), Варненското дружество по детска ендокринология (ВАПЕД) и Европейско дружество по детска ендокринология (ESPE). Владее английски и немски език.

Представената ми за рецензия дисертация е структурирана съгласно Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Дисертационният труд обхваща 158 стандартни страници, от които 110 страници основен текст и съдържа всички основни раздели – въведение (1 стр.), литературен обзор (37 стр.), предпоставки, цел и задачи (2 стр.), материали и методи (10 стр.), резултати и обсъждане (54 стр.), заключение, изводи и приноси (5 стр.). Литературната справка включва 382 източника, на български език – 7. Дисертацията съдържа 8 фигури, 30 таблици и 7 приложения.

Актуалност на темата

Синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel са сравнително добре познати на педиатрите, тъй като са относително често срещани редки заболявания и имат характерен фенотип, насочващ към диагнозата. Двата синдрома са следствие на геномен импринтинг. И при двете заболявания е висока честотата на родените малки за гестационната възраст

деца. За синдрома на Silver-Russel е добре известно, че ниското тегло при раждането е свързано с увеличен риск от сърдечно-съдови заболявания, хипертония, дислипидемия, затлъстяване, инсулинова резистентност и тип 2 захарен диабет. Друг обща особеност на двете състояния е по-ниския процент мускулна маса в сравнение със здрави контроли. Лечението с рекомбинатен човешки растежен хормон (рчРХ), налично в България от много години и при двете групи пациенти води до увеличаване процента на мускулната маса. В литературата до момента не се открива публикувано проучване за установяване на корелация между намаленото количество мускулна маса и метаболитния профил при тези пациенти. В България до момента не е правена оценка на метаболитния профил на пациентите със синдроми на Prader-Willi и Silver-Russel. Оскъдни са и световните данни за взаимовръзките на количеството мускулна маса с метаболитния статус при тези пациенти.

През последните години много активно се работи за подобряване на диагностиката, лечението и грижата за пациентите с редки болести. Социалната значимост на проблема е безспорна, поради големият им брой (над 6000 описани до момента нозологични единици), засягащи милиони хора по света, всички обединени от общите си проблеми като късно поставена диагноза, труден достъп до медицински специалисти, липса на терапия и на социална интеграция. Развитието на международните мрежи по редки заболявания допринесе значително за подобряване на колаборацията между медицинските специалисти и за подобряване на грижите за пациентите с редки болести в световен мащаб.

Нарастващата нужда от сформирани на мултидисциплинарни екипи от различни тясно профилирани специалисти, от развитие на националната колаборация в областта на редките болести и от индивидуализиране на похода, спрямо конкретните нужди на всеки пациент, правят настоящата дисертация изключително актуална от практическа и научна гледна точка.

Литературен обзор

Литературният обзор е представен подробно и информативно, базиран е на 285 източника, около 50% от които от последните 10 години и е разделен на две основни части, посветени съответно на синдрома на Prader-Willi и на синдрома на Silver-Russel. И при двата синдрома са разгледани основните характеристики, включващи честота, етиология, генетични варианти и лабораторни методи за диагностиката им, налични

международни консесуси, причините за намалена продължителност на живота, както и исторически преглед на развитието на познанието за тези заболявания в България и в световен мащаб. При синдрома на Prader-Willi са обсъдени предполагаемите механизми на хиперфагия и затлъстяване.

Представени са ендокринните особености и подходи за лечението им при двете състояния. При синдрома на Prader-Willi в тази част от обзора са включени ниския ръст и показания, дозов режим и странични реакции при лечение с рчРХ, хипогонадизма при двата пола и възможностите за хормонозаместителна терапия, причините за намалена костна минерална плътност и остеопороза, наличието на метаболитен синдром и затлъстяване, на хипотиреоидизъм и лечението с Л-Тироксин. Важен проблем при пациентите със синдром на Prader-Willi е адреналната недостъпност и кортикостероидното заместване, тъй като централната адренална недостатъчност е описвана като възможна причина за внезапна смърт при пациенти с това заболяване, поради установените при тях пост мортем по време на аутопсия неадекватно малки размери на надбъбречните жлези. Представени са и ендокринните нарушения при синдрома на Silver-Russel – хипогликемия, нисък ръст и лечение с рчРХ, ранен пубертет и лечение с GnRH аналог, метаболитен синдром и повишен сърдечно-съдов риск.

В обзора подробно са разгледани някои по-важни адипокини и литературните данни за връзката им с метаболитния профил при синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel, като за второто заболяване в този аспект информацията е оскъдна. Първият описан адипокин - лептинът регулира приема на храна, телесната маса и репродуктивната функция и играе роля във феталния растеж, в провъзпалителните имунни реакции, ангиогенезата и липолизата. Тъй като лептинът действа на ниво хипоталамус, като потиска апетита, контролира разхода на енергия и телесното тегло има много проучвания на ролята му при синдрома на Prader-Willi. Резултатите от тези анализи обаче са противоречиви и са необходими допълнителни проучвания за доизясняване ролята на лептина в патогенезата на метаболитния риск при това заболяване. Противоречиви са и резултатите от сравняване на нивото на лептин при родени МГВ с такива, родени АГВ, установяващи по-високи, подобни и в най-много на брой проучвания, по-ниски нива на лептин в първата група. Изследвани са нивата и връзката му с параметрите на растежа в групата на децата, родени МГВ и е установена обратна корелация между концентрацията на лептин и отговора на

лечението с рчРХ. Тази зависимост би могла да се използва като маркер за прогнозиране на ефекта от лечението при МГВ децата без постнатално наваксване в растежа – колкото е по-високо нивото на лептина, толкова е по-добър отговорът на лечение с рчРХ.

Адипонектинът е друг представител на адипокините, който инхибира глюконеогенезата в черния дроб, повишава инсулиновата чувствителност, стимулира окислението на мастните киселини, синтезирани в мускулите и има противовъзпалителна функция. Редица публикации показват, че при пациентите със синдрома на Prader-Willi нивата му са по-високи спрямо затлъстели контроли със същия ИТМ. Предполага се, че децата с този синдром са по-инсулиночувствителни от затлъстелите и подобни на слабите контроли. Според някои проучвания нивата на адипонектин са по-ниски при МГВ новородени спрямо деца родени АГВ.

В обзора са представени известните от литературата факти по отношение на нивото и функцията на айризина при синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel. Установено е, че пациентите със синдром на Prader-Willi имат по-нисък айризин в сравнение със затлъстели контроли, като това е по-изразено при децата с делеционна форма. Данни за плазмени нива на айризина при пациенти със синдром и Silver-Russel не се откриват в литературата, а при МГВ деца са разнопосочни.

Дисертантът разглежда разликите в телесната композиция на деца МГВ с и без постнатално наваксване в растежа и АГВ деца, както и ефекта от лечението с рчРХ по отношение на този показател.

Място в обзора е отделено и на проведените проучвания върху качеството на живот и психо-социалните аспекти при пациенти със синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel – теми, които все по-често се оказват обект на интерес от голям брой изследователи.

От литературния обзор става ясно, че дисертантът познава съвременното състояние на проблема. Материалът е представен стегнато, точно и е много добре структуриран.

Цел и задачи

Целта на дисертацията е формулирана кратко и ясно – Да се направи оценка на сърдечно-съдов и метаболитен риск при пациенти със синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel в зависимост от мастната и мускулната им маса. За постигане на поставената цел са формулирани четири задачи, които включват: оценка на клиничния и лабораторен профил на

пациенти с ПВС и СРС, които се проследяват във Варненски експертен център по редки ендокринни болести; определяне на честотата на метаболитни и сърдечно-съдови нарушения при пациенти с ПВС и СРС в сравнение със съпоставими по пол, възраст и частично според ИТМ здрави контроли; анализ на телесната композиция при пациенти с ПВС и СРС и връзката ѝ със сърдечно-съдови и метаболитни показатели; оценка на качеството на живот при тези две групи пациенти. Поставените задачи съответстват на целта на проучването.

Материали и методи

Дисертационният труд обединява резултатите от две паралелни трансверзални подпроучвания тип „случай-контрола“ – първото сравняващо 25 пациенти с генетично доказан синдром на Prader-Willi, а второто 18 пациенти с генетична и/или клинична диагноза синдром на Silver-Russel със съответстващи по пол, възраст и ИТМ 39 здрави контроли. При всички пациенти с изключение на трима е провеждано лечение с рчРХ.

Проведено е интервю за събиране на анамнестични данни с пациентите и контролите, като за пациентската група са адаптирани два отделни варианта, съобразени със спецификите на съответното заболяване. На пациентската група е предоставен въпросник, имащ за цел да се изследва качеството на живот, адаптиран за пациенти с ментално изоставане.

Клиничната оценка на пациентите включваща антропометрия (ръст, тегло и коремна обиколка), обстоен преглед по органи и системи, включващ измерване на артериално налягане, сърдечна честота, стадии на пубертетно развитие по скалата на Tanner и патологични отклонения в соматичния статус, влизащи в основните характерни особености на двете заболявания, показва добро владение на физикалното изследване и познаване на особеностите на синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel.

Проведени са и редица биохимични и хормонални изследвания - кръвна глюкоза, инсулин на гладно и в хода на стандартен орален глюкозо-толерансен тест, липиден профил, пикочна киселина, CRP, гликиран хемоглобин, кортизол, SHBG, лептин, високомолекулен адипонектин, айризин, IGF-1 и IGFBP-3.

За определяне на телесната композиция и измерване количествата на безмастна (мускулна), мастна и костна маса е проведено DXA изследване на участниците.

Избраните методи на изследване позволяват постигане на обективни резултати в отговор на поставените в дисертационния труд цел и задачи.

Резултати и обсъждане

В дисертационния труд за първи път в България се провежда проучване на телесния състав при синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel, като откриването на зависимости между различните показатели би помогнало за извеждане на алгоритъм за оценка на метаболитния риск при тези пациенти. Анализът на телесната композиция при пациентите със синдром на Prader-Willi показва по-ниска костна плътност и по-ниско съдържание на безмастна тъкан, коригирана за ръста (БМТ/ръст) спрямо контролите, Установена е позитивна корелация на двата показателя количество на мастна тъкан (g) и на мастна тъкан (%) с лептин, както и неактивна асоциация на двата горепосочени показателя със SHBG. При пациентите със синдром на Silver-Russel анализът на телесната композиция и връзката ѝ с изследваните метаболитни показатели не показва значими различия спрямо здравите контроли.

Направените изследвания при пациентите със синдром на Prader-Willi показват по-благоприятен метаболитен профил със сигнификантно по-ниски стойности на CRP, пикочна киселина, инсулин и HOMA-IR, сигнификантно по-високи нива на SHBG и по-благоприятен липиден профил в сравнение с контролната група.

Установени са по-високи стойности на систолно и диастолно артериално налягане поотделно или в комбинация с намаляването на нивата на HMW адипонектин. Отчетената сигнификантна права зависимост между обиколката на корема и систолното и диастолното артериално налягане не е описвана до момента в литературата и би могла да се използва като предиктор за развитие на хипертония при тези пациенти. По отношение на коремната обиколка е доказана и права корелация с нивото на инсулин, HOMA-IR, LDL-C, CRP, пикочна киселина, IGF-1, респ. лептин и обратна корелация със SHBG и HMW адипонектин. По-благоприятния метаболитен профил при тези пациенти се потвърждава и от установените по-нисък относителен дял на пациентите с нарушен глюкозен толеранс, по-ниски абсолютни стойности на систолно и диастолно артериално налягане, и по-нисък относителен дял на пациентите със систолна и диастолна хипертония.

Регистрираните наднормено тегло при 1/5 от пациентите със синдром на Prader-Willi и генерализирано затлъстяване при почти половината, потвърждава добре известната необходимост от включването на специализирани психолози и диетолози в мултидисциплинарните екипи, проследяващи тези деца.

Изследваният айризин при пациентската група показва значима негативна зависимост единствено със серумните триглицериди, като е потвърдена асоциацията между нивата му и количеството на мастната тъкан (g и %).

Направените изследвания при пациентите със синдром на Silver-Russel показват влошен метаболитен профил със сигнификантно по-висока стойност на пикочна киселина, сигнификантно по-ниски серумни нива на SHBG, тенденция към влошен профил на глюкозната хомеостаза, по-висока средна стойност на CRP, по-висок относителен дял на пациентите със систолна и с диастолна хипертония и по-висока сърдечна честота. Установена е права корелация между ИТМ, коремна обиколка и ниво на лептин, сигнификантна обратна корелация със SHBG както и сигнификантно по-висока концентрация на айризин в сравнение със съответните контроли.

В настоящата дисертация е включена оценка на качеството на живот, която е една от най-актуалните тенденции в съвременната медицина. Изследването показва, че пациентите със синдром на Prader-Willi с висок скор на качеството на живот са и с по-малка обиколка на корема, инсулин, HOMA-IR и триглицериди спрямо тези с нисък скор. Това е доказателство, че рано започнатата и провеждана с адекватни дози терапия с растежен хормон се отразява положително и върху качеството на живот на пациентите със синдром на Prader-Willi, тъй като осигурява техния по-благоприятен метаболитен профил. Ползата от терапията с рчРХ по отношение на качеството на живот се открива и в другата група, тази на пациентите със синдром на Silver-Russel, където с по-висок скор са тези с по-високо ниво IGF-1, по-висок ръст, по-ниски стойности на инсулин, HOMA-IR, CRP, лептин и мастна тъкан (%).

Обсъждането е разгърнато адекватно на получените резултати и в съответствие с литературните източници. Направен е задълбочен и критичен анализ на резултатите при пациенти със синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel. В обсъжданията си докторантът демонстрира творческа зрялост, отлично владение на методологията и способност за задълбочено и обективно интерпретиране на научните резултати.

Критични бележки: С положителен генетичен резултат са 50% (n=9) от пациентите със синдром на Silver-Russel, включени в проучването. Провеждането на допълнителни молекулярни анализи при пациентите без генетично верифицирана диагноза, би помогнало да изключи други заболявания със сходен фенотип и би обогатило работата.

В **заключението** са обобщени постигнатите резултати, които определят необходимостта в ежедневната клинична практика от системна оценка на антропометричните показатели, физикалния статус, метаболитния и хормоналния профил, телесната композиция и качеството на живот при пациенти със синдромите на Prader-Willi и Silver-Russel с цел превенция на затлъстяването и причинените от него метаболитни усложнения при първото, както и за ранното им откриване във високорисковата група на пациентите с второто заболяване. Предложението на докторанта някои маркери за повишен метаболитен риск, които биха могли да се приложат в клиничната практика при рутинното проследяване на тези две групи пациенти - коремната обиколка, нивата на високомолекулен адипонектин, лептин, пикочната киселина, CRP и SHBG има определено практическо приложение и позволява оптимизиране на диагностичния процес.

Д-р Николинка Йорданова формулира **основните изводи** от дисертационния труд и **приносите** (оригинални и потвърдителни), като ги извежда логично от получените резултати в дисертацията. Те съответстват на поставените задачи и са следствие на формулираната цел на настоящата работа. Проучването е първото в световен мащаб, което посочва връзка между нарастването на коремна обиколка при двете групи пациенти и намаляването на нивата на високомолекулен адипонектин при синдрома на Prader-Willi с висок риск от хипертония.

Резултатите от дисертационния труд са отразени в 2 статии и са представени и на 2 международни научни форума.

Оформлението на дисертационната работа е прегледно, термините са използвани коректно, текстът е структуриран логически правилно, фигурите и таблиците са прецизно обяснени.

Авторефератът съдържа 99 страници, много фигури и таблици. Направен е според изискванията на съответните правилници и отразява основните резултати, изводи и приноси, постигнати в дисертацията.

Заключение

Дисертационният труд съдържа научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за

прилагане на ЗРАСРБ и вътрешните критерии на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

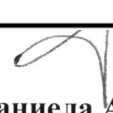
Дисертационният труд показва, че докторанта д-р Николинка Йорданова притежава задълбочени теоретични знания, висок професионализъм и демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното проучване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на д-р Николинка Йорданова Пейкова в докторска програма по научна специалност „Педиатрия“.**

23.11.2024 г.

Рецензент:


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


Проф. д-р Даниела Авджиева-Тзавелла д.м.