

До Председателя на научно жури,
определено със заповед №Р-109-362/28.10.2024г.
на Ректора на Медицински университет – Варна
и на основание Протокол № 1/4.11.2024г

СТАНОВИЩЕ

от доц. Мира Валентинова Сидерова, д.м.
научна специалност – Ендокринология
доцент към УС „Ендокринология и болести на обмяната“,
ръководител на Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

на дисертационен труд

на д-р Николинка Йорданова Петкова, докторант в редовна форма на обучение, на тема
„Метаболитен риск и телесен състав при деца, родени малки за гестационната си възраст
поради налични генетични синдроми (Prader-Will, Silver-Russell и други)“ за присъждане
на образователна и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина,
по докторска програма „Педиатрия“

с научен ръководител: проф. д-р Виолета Михова Йотова, д.м.н.

1. Общо представяне на процедурата

Представеният комплект материали съответства на изискванията на процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ съгласно Правилника на МУ – Варна и включва всички необходими документи.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Николинка Йорданова е родена през 1990 г. в гр. Ямбол, където през 2009 г. завършва средното си образование в Математическа гимназия „Атанас Радев“. През 2015 г. Се дипломира като магистър по Медицина в Медицински Университет – Варна. През 2016 г. започва специализация по детска ендокринология и болести на обмяната в I-ва Детска Клиника на УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна, а през 2020 г. успешно придобива специалност. През 2019 г. печели конкурс за редовен докторант към Катедрата по Педиатрия при МУ –

Варна, с научен ръководител проф. д-р Виолета Йотова, дмн. Клиничните и научни интереси на докторнатката са в областта на редките ендокринни заболявания. Ръководител е 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 хоноруван 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 (Прадер-Вили и Силвър-Ръсел), 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 (Куба през 2019, Ирландия през 2022 и Аризона през 2025). Член на БПА, БНСДЕ, ВАПЕД и ESPE.

3. Актуалност на темата

Синдромът на Прадер-Вили е рядко едокринно състояние (честота 1:20 000), което се характеризира с изразена мускулна хипотония в неонаталния период, ексцесивно наддаване на тегло поради липса на чувство за ситост след 3-4 годишна възраст, нисък ръст, хипогонадизъм и психиатрични отклонения. Пациентите със синдром на Силвър-Ръсел синдром (честота 1:30 000 до 1:100 000) се раждат малки за гестационната си възраст, постнатално не наваксват в растежа, имат характерен дисморфизъм и телесна асиметрия. Свързващи звена на двете състояние са някои механизми на възникване на генетичния дефект. И в двата случая се касае за геномен импринтинг. Други общи характеристики са ниското тегло при раждане и развитието на ранни метаболитни усложнения. При пациентите със Силвър-Ръсел синдром (CPC) се наблюдават зависимости, характерни за 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. При двата синдрома е установен по-нисък процент мускулна маса в сравнение със здрави контроли. Лечението с рекомбинатен човешки растежен хормон (рЧРХ) и при двете групи пациенти води до увеличаване процента на мускулна маса, като до момента не се открива публикувано проучване за установяване на корелация между намаленото количество мускулна маса и метаболитния профил при тези пациенти. В последните години концепцията за подобрене на клиничната грижа и познание в областта на редките болести (каквито са и двата синдрома) стават все по-интересна и широкозастъпена част от съвременната наука и практика. С изграждането на референтни мрежи за редки ендокринни болести в европейски и световен мащаб все повече се увеличават познанията за редките болести в посока подобряване грижата за тези пациенти и увеличаване продължителността и качеството им на живот. Тези факти подчертават актуалността на дисертационния труд.

4. Оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 158 страници, онагледен е с 30 таблици и 8 фигури и е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница); Съдържание (2 страници); Използвани съкращения (3 страници); Въведение (1 страница); Литературен обзор (37 страници); Предпоставки (1 страница); Цел и задачи (1 страница); Материали и методи (10 страници); Резултати (27 страници); Обсъждане (25 страници); Изводи (2 страници); Приноси (1 страница); Заключение (2 страници); Използвана литература (20 страници). Библиографската справка съдържа 382 заглавия, от които 11 на кирилица и 371 на латиница.

5. Структура на дисертационния труд

Литературният обзор е много добре структуриран и включва два подраздела с актуална информация за основните характеристики на двата синдрома, като е засегната следната тематика: честота, исторически данни, етиология и методи за диагностика, лицев дисморфизъм, причини за смъртност, ендокринни особености, качество на живот и психосоциални аспекти. При пациентите с Прадер-Вили (ПВС) подробно са описани механизмите на хиперфагия и характерния тип затлъстяване, а при Силвър-Ръсел (СРС) – принадлежността към МГВ-коhortата като обяснение за особеностите на метаболитните им профили. Разгледани са стандартните метаболитни показатели и телесения състав на двете групи пациенти, които имат отношение към бъдещия кардио-метаболитен риск, както и някои адипомиокини. Докторантката познава отлично състоянието на проблема и е представила творческа оценка на анализирания литературен материал.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана, а именно а се направи оценка на сърдечно-съдовия и метаболитен риск при пациенти с ПВС и СРС в зависимост от мастната и мускулната им маси. За изпълнението на целта са поставени 4 конкретни **задачи**, добре формулирани и възможни за изпълнение.

Участници и методи:

За целите на настоящата дисертация д-р Йорданова осъществява две паралелни трансверзални подпроучвания тип „случай-контрола“. Общо са включени 25 пациента с генетично доказан ПВС и 18 с генетично доказан или клиничен СРС, както и 39 здрави контроли, съответстващи по пол, възраст и частично по ИТМ. Броят на пациентите е достатъчен предвид ниската честота на двете заболявания и подлежи на статистически верни изводи. Включващите и изключващи критерии са адекватни на целта и дизайна на проучването. Клиничните, лабораторни, инструментални и анкетни методи на изследване са оптимално подбрани. Използван е адекватен статистически анализ.

Резултати и обсъждане:

Резултатите от проучването са представени коректно по отделно за двата синдрома в **5 раздела**, добре онагледени в табличен и графичен вариант, придружени с адекватен и обективен коментар.

Първият раздел представя демографските, акустологични и клинични характеристики на участниците. Сравнени са тегло, ръст, ИТМ, коремна обиколка (КО), систолно артериално налягане (САН), диастолно артериално налягане (ДАН), сърдечна честота (СЧ) и пубертетно развитие и са описани зависимости между групата на пациенти и контролната група.

При пациентите с ПБС не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст между участниците и контролната група. Диагнозата е потвърдена при всички пациенти чрез генетичен анализ. Анализът на данните показва сигнификантно по-ниски стойности на САН и ДАН при пациентите с ПБС спрямо контролите. След проконтролиране на анализа и по ИТМ, при пациентите с ПБС се установява наличието на права зависимост между коремната обиколка и САН, както и между коремната обиколка и ДАН т.е. по-изразеното натрупване на абдоминална мастна тъкан при пациентите със синдромно затлъстяване се асоциира с неблагоприятни хемодинамични промени, които са независим предиктор за ССЗ в зряла възраст.

При сравнение на СРС-групата с участниците – контроли също не се установява значима разлика в разпределението по пол и възраст. С генетична диагноза са 50% от пациентите със СРС. При бивариационен анализ на зависимостите на данните за всички участници се демонстрира силна права корелация на коремната обиколка със САН и ДАН.

Вторият раздел представя диагностичните критерии при двете заболявания и фамилната обремененост. От пациентите с ПБС, родени малки за гестационната възраст (МГВ) са **48,0%** срещу **12,5%** при контролите, като ПБС участниците демонстрират сигнификантно по-ниско тегло при раждане. В групата на пациентите с ПБС по-често се съобщава за проведено по необходимост оперативно родоразрешение. В семействата на пациентите с ПБС има сигнификантно по-висока честота на фамилност със ССЗ и МС в сравнение с групата на контролите.

Родени МГВ са **94,4%** от децата със СРС, срещу 0 % от съответстващите контроли, като първите демонстрират сигнификантно по-ниско тегло и ръст при раждане, с наличие на релативна макроцефалия при повече от **55%** от пациентите. Демонстрира се, че в семействата на СРС-пациентите честотата на обремененост със ССЗ е по-ниска спрямо тази при контролите, докато наличието на фамилна обремененост с МС е несигнификантно по-често сред синдромните участници.

В третият раздел са разгледани биохимичните и хормоналните показатели при двете групи. При пациентите с ПБС се установи по-благоприятен метаболитен профил - сигнификантно по-ниска серумна концентрация на инсулин и HOMA-IR, по-благоприятен липиден профил, сигнификантно по-ниско ниво на CRP и пикочна киселина, сигнификантно по-високи нива на SHBG. Доказа се права корелация на коремната обиколка с ниво на инсулин, HOMA-IR, LDL-C, CRP, пикочна киселина, IGF-1, лептин и обратна корелация със SHBG и HMW

адипонектин, както и значима негативна зависимост на айризин със серумните триглицериди.

При пациентите със СРС докторантката отчита влошен метаболитен профил - сигнификантно по-висока стойност на пикочна киселина; сигнификантно по-ниски серумни нива на SHBG. Налице е тенденция към влошен профил на глюкозната хомеостаза и по-висока средна стойност на CRP. Установява се права корелация между ИТМ, коремна обиколка и ниво на лептин, както и сигнификантна обратна корелация със SHBG. Интерес представлява изследването на миоадипокина айризин и сигнификантно по-високата му концентрация при СРС в сравнение със съответните контроли.

Четвъртият раздел отразява показателите на телесен състав и разпределението на мастна/безмастна маса. Доказва се сигнификантно по-ниска костна плътност при ПБС-пациентите въпреки провежданото лечение с рчРХ, както и по-ниско съдържание на безмастна тъкан (БМТ), коригирана за ръста (БМТ/ръст). При СРС пациентите анализът на телесната композиция и връзката ѝ с изследваните метаболитни показатели не показва значими различия спрямо здравите контроли.

Петият раздел е фокусиран върху качеството на живот (КЖ) при двете пациентски групи. При детайлна стратификация само на ПБС пациентите с висок скор КЖ, се установява достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и IGF-1 SDS. При пациентите със СРС се демонстрира значима корелация между изчисления скор за КЖ с IGF-1 и БМТ. При анализ, включващ само участниците с висок скор КЖ, се установява достоверна права зависимост между изчислените точки КЖ и КП, БМТ (g) и IGF-1.

Обсъждането е задълбочено, обобщава получените данни в контекста на съвременните схващания по проблема и ги сравнява с резултати на други колективи. Прави впечатление самокритичността на докторантката, посочваща някои ограничения/недостатъци на дисертационния труд.

Изведените петнадесет **изводи** (8 за групата на Прадер-Вили и 7 за Силвър-Ръсел) са в съответствие с получените резултати и следват поставените в дисертационния труд задачи.

Приносите на дисертационния труд имат потвърдителен и научно-приложен характер. Болшинството от тях са новаторски за България, а някои и в международен аспект.

Автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд

Авторефератът е напълно достатъчен като съдържание и качество за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията. Докторантката е приложила към документацията 2 на брой пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд, както и 2 участия на престижен международен форум с абстракти в реферирани издания. Приложеният списък отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

6. Критични забележки и препоръки.

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното научно изследване и предоставените ми материали.

В заключение, рецензираната от мен дисертация, посветена на редки ендокринни заболявания, отразява задълбочен и стойностен труд, впечатляващ с прецизен анализ. Считам, че разработката отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ и гласувам **положително** за присъждане на тази степен на д-р Николинка Йорданова Пейкова.

22.11.2024г.

гр. Варна

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

Доц. д-р Мира Сидерова, д.м.