

## РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Стефка Тодорова Янчева, дмн

На дисертационния труд

На д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева

**„Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в множествена склероза”**

На основание чл. 28, ал. 3 от Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ „НКБ” ЕАД-София, чл. 26, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р България, чл. 30, ал. 3 и от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Р България и съобразно Заповед № 292/13.07.2015г. на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ” ЕАД-София, съм избрана за член на Научното жури със задача да представя **рецензия относно:**

Дисертационния труд на **д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева**, свободен докторант към Клиниката по неврология при МБАЛ „НКБ”-ЕАД, София на тема: **„Комплексно проучване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на клинично изолиран синдром в множествена склероза”**, за присъждане на научна и образователна степен **„Доктор”**.

**Д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева** е родена на 02.06.1974г. През 1992г. е завършила Природо-математическа гимназия в гр. Ловеч, а през 1998г. е завършила с магистърска степен медицина във ВМИ-Плевен. От началото на 1999г. до началото на 2003г. е специализант по нервни болести в Катедра „Неврология и неврохирургия” в МБАЛ-Плевен. От 01.06.2002г. до 05.04.2003г. е лекар-невролог в МЦ „Асклепий”. От 05.04.2003г. до сега е лекар-невролог в Катедра „Неврология и неврохирургия” – Неврологична клиника, Кабинет Електрофизиология на нервната система в УМБАЛ „Д-р Г. Странски” ЕАД, Плевен, а от 10.03.2009г. до настоящия момент е лекар-невролог в АИПСИМПНБ „Академика” ЕООД-Плевен. През 2003г. придобива специалност по нервни болести. Признати са й професионални квалификации по: „Клинична електромиография” /2006г./; „Евокирани потенциали” /2008г./; „Хомеопатична медицина” /2012г./; „Оператор на компютър” /2005г./. Представила е 10 сертификата за участие в завършени курсове по ЕМГ, ЕП и Магнитна стимулация, невросонография, епилепсия, Good Clinical Practis, за провеждане на клинични проучвания и др., проведени у нас и в

Истанбул, както и 2 сертификата за участие в Teaching Course - EFNS /2004г./ и в Международния Дунавски симпозиум за Неврологични науки и Продължаващо обучение, София /2004г./. Участвала е в 1 научно-изследователски проект, спонсориран от МУ в Плевен. Член е на БЛС, Българско дружество по неврология, Асоциация по клинична електромиография и евокирани потенциали, Българско дружество по главоболие, Българска асоциация по епилепсия, Съюз на учените в България, EFNS и Европейска школа по клинична хомеопатия. Д-р Садарзанска-Терзиева владее отлично английски и руски и на много добро ниво - френски език. Има отлична компютърна грамотност.

**Дисертационният труд на д-р Бехидже Садарзанска-Терзиева** е посветен на един важен проблем – множествената склероза /МС/ и рисковете за конверсия на клинично изолирания синдром /КИС/ в дефинитивно заболяване. МС е автоимунно, възпалително, демиелинизиращо, невродегенеративно заболяване на централната нервна система. Проявява се с многосимптомна клинична картина и различни форми на протичане. Независимо, че не се характеризира с висока болестност и заболяемост, МС има не само голямо медицинско, но и социално значение, тъй като засяга предимно млади и зрели хора в тяхната творческа възраст. Тя влошава качеството на живот не само на болните, но и на членовете на семействата им. Независимо от съвременните диагностични методи, които позволяват ранна диагноза на заболяването и модерните начини на лечение, МС остава една от основните причини за трайна инвалидност и смъртност в младите възрастови групи. Освен това, за лечението на болните с МС се изискват големи финансови ресурси. КИС, който обикновено е монофазен и монофокален, след различен период от време, при някои болни преминава в типична МС с всичките ѝ негативи. Поради това съвсем оправдани са опитите за откриване на маркери, които биха могли да предскажат риска от конверсия на КИС в МС. В това отношение дисертационният труд на д-р Садарзанска-Терзиева е изключително актуален.

**Обем и структура.** Дисертационният труд на д-р Садарзанска-Терзиева е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти. Обемът му е 195 стандартни страници. Съдържа: Въведение – 2 стр., Литературен обзор – 41 стр., Цел и задачи – 2 стр., Клиничен контингент и методи – 26 стр., Резултати от собствени проучвания – 63 стр., Обсъждане на резултатите - 12 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 3 стр., Публикации и научни съобщения – 3 стр., Литература – 36 стр. Библиографията съдържа 353 литературни източници /22 – на кирилица и 331 – на латиница/.

**Литературен обзор.** Докторантката представя основни данни за болестността, заболяемостта и клиничната картина на МС в цялото ѝ разнообразие. Въвежда дефиницията за КИС и основните му клинични характеристики, които го отличават от МС. След това в няколко раздела разглежда последователно историческите и съвременните аспекти на патоморфологията и патофизиологията, диагнозата и лечението на МС и на КИС /включително на диференциалната му диагноза/ и на радиологично изолирания синдром. Отдава необходимото внимание на имунологичните промени, на нарушенията на кръвно-мозъчната бариера, на промените в активността на матриксните metalloпротеинази /ММР/ при МС и регулацията на активността им. Отбелязва приликите и разликите в активността на ММР-2, ММР-3 и ММР-9 при МС и други заболявания. Във връзка с имуногенните им свойства, дисертантката разглежда синтеза и деградацията на основните компоненти на съдовата стена – колаген /предимно тип IV/, еластин и прекурсорът му – тропоеластин, както и формирането на антитела срещу тях. Протичането на тези процеси освен при МС, е обсъдено при здрави индивиди и при различни други заболявания. Накратко са разгледани етапите от развитието на аксоналната дегенерация на бялото мозъчно вещество при МС и КИС /важна роля в които заема оксидативният стрес/, комплексните възпалителни и дегенеративни патофизиологични механизми, както и общите механизми при двете патологични състояния. Обсъждат се генетични, клинични и параклинични /ликворни, магнитно-резонански, имунологични, електрофизиологични, биологични/ показатели и фактори от околната среда, които имат прогностична стойност за откриване на болните, застрашени от конверсия на КИС в МС. В дискуссионен аспект се представят становищата за и против лечението на болните с КИС с оглед превенцията на МС. Обзорът завършва с изводи, които подкрепят необходимостта от провеждането на това проучване с оглед определянето на комплекс от маркери, които биха позволили да се идентифицират болните с висок риск от конверсия на КИС в МС.

**Целта на дисертационния труд е ясно формулирана:** „Комплексно да се проучат промените на клинични, електрофизиологични, невроизобразителни, когнитивни и имунологични показатели при пациенти с КИС и се оцени прогностичната им стойност за определяне на риска за конверсия в множествена склероза”. За изпълнение на поставената цел докторантката си поставя 6 задачи.

**Клиничен контингент и методи.** След подписване на информирано съгласие са изследвани 50 болни с първи демиелинизиращ епизод и 104 здрави контроли. Участниците в контролните групи са разпределени както следва: 27 – за имунологични изследвания, 25 – за когнитивни тестове, 27

за зрителни евокирани потенциали /ЗЕП/ и мозъчностволови евокирани потенциали /мССЕП/ и 25 – за соматосензорни евокирани потенциали /ССЕП/. Болните и здравите лица не се различават по средна възраст. Болните са включвани според строго формулирани включващи и изключващи критерии, преди провеждане на лечение за пристъп или модифициращо хода на заболяването. Болните са разделени на подгрупи според наличието или липсата на оптичен неврит /ОН/, според изходните показатели за антиеластин антитела /АЕАТ/, антиколаген тип IV антитела /АСІVАТ/, антитропоеластин антитела /АТЕАТ/. След 1 година 54% от болните покриват ревизираните критерии на McDonald и съавтори за МС, а 30% - до 5-та година. С КИС остават 16% /8 болни/ от първоначално изследваните. Методите на изследване включват: 1. Клиничен метод, включително скали за оценка на инвалидността; 2. Неврофизиологичен метод - ССЕП, ЗЕП и мССЕП; 3. Магнитнорезонансна томография /МРТ/; 4. Психометрични изследвания – тестове за обработка на слуховата информация, внимание и работна памет /PASAT/, за бързина на зрителна обработка и работна памет /SDMT/, за зрително-пространствена памет /BVSMT-R/, за депресия /BDI-II/, скринингов тест за когнитивни нарушения /MMSE/ и въпросник за качество на живот /MSQOL/; 5. Невроофтальмологичен метод; 6. Рентгенологично изследване; 7. Серологични изследвания; 8. Имунологични методи – определяне на еластин деградационни пептиди /EDP/ в серум, CIVDP в серум, АЕАТ, АТЕАТ и АСІVАТ от клас IgG, IgM и IgA в серум и ликвор, концентрации на MMP-9 и тъканен инхибитор на металопротеиназите /TIMP-1/, анти-AGE /късни продукти на гликиране/ антитела в серум. Всички данни са обработени с адекватни статистически методи, което е основание за приемането на направените от проучването изводи.

**Резултатите** са добре онагледени с 32 таблици и 40 фигури. Данните са представени последователно в 4 раздела: А. Клинични резултати; Б. Електрофизиологични резултати; В. Имунологични резултати и Г. Психометрични показатели. Представени са демографските показатели на болните от двете групи и контролите както за електрофизиологичните, така и за психометричните показатели. Всички данни са обработени според хода на протичане на заболяването, срока на наблюдението, находките от МРТ. Отразени са промените в отделните параметри и са потърсени корелационни зависимости между тях.

**В обсъждането** авторката прави анализ на собствените изследвания и ги сравнява с тези на други автори.

**Изводите** /6 на брой/ са логичен резултат от планираното и проведено проспективно проучване. Установява се, че изследваните

електрофизиологични показатели могат да се използват като прогностични маркери за конверсия от КИС в МС. От тях най-надеждни са удължените латентни времена /ЛВ/ на ССЕР при стимулация на n.medianus и n. tibialis при болни с КИС с мултифокален неврологичен дефицит и ранните промени в ЗЕР и ССЕР. Високият риск за развитие на МС при болните с КИС се свързва с констелация, която обединява клиничната оценка за инвалидност с електрофизиологичните показатели и данните от МРТ при първото изследване. При болните с МС и КИС е налице повишена активност на MMP-9 и/или недостатъчна инхибиция от TIMP-1. Така патологично се активира метаболизма на ЕЦМП – колаген тип IV и еластин и се повишават серумните нива на деградационните им продукти и антителата срещу тях. Значително по-висок е рискът за конверсия в МС при болните с повишени нива на ACIVAT от IgG клас и повишена активност на MMP-9. Особено важно е, че промените в психометричните тестове показват съществени корелации с демографските, неврофизиологичните и невроизобразителните показатели.

**Приносите** от дисертационния труд /11 на брой/ са разделени в две групи: научно-теоретични и научно-практически. Те произхождат пряко от направените изводи. Достоинство на това проучване е комплексното изследване на болните с първи демиелинизиращ пристъп и проспективното им проследяване за един доста продължителен период. Оригинални за нашата страна и за чуждата литература, са не само данните за повишен метаболизъм на колаген тип IV при болни с МС и КИС, но и положителната зависимост между клиничния ход на КИС и нивата на антителата срещу разградните му продукти. За първи път при болни с МС се анализират комплексно корелациите между промените в метаболизма на ЕЦМП и синтезираните срещу тях антитела от една страна и клиничните, неврофизиологичните и невроизобразителните показатели от друга. За първи път при болни с КИС се установява положителна връзка между патологичните електрофизиологични показатели за демиелинизация и аксонална увреда на оптичния нерв и бялото мозъчно вещество от една страна и риска от конверсия в МС от друга. Потвърдителни са данните за зависимост на хода на заболяването от изходните серумни нива на MMP. Статистически значими са корелациите между показателите от психометричните тестове, които са нетравматични и лесно приложими, с данните от останалите изследвани показатели. Поради това те имат самостоятелна прогностична стойност. Приложената в колектив оригинална имунологична методика позволява количествено определяне на разградни продукти на ЕЦМП и на синтезираните срещу тях антитела в серума на болни с МС и КИС. Така количественото определяне на серумните нива на ACIVAT от IgG клас може да се използва като прогностичен фактор за конверсия на КИС в МС. Промененото

съотношение между MMP-9/TIMP-1 прави възможна оценката на протеолитичния потенциал на MMP-9 за увреда на екстрацелуларния матрикс. Допълнителни прогностични възможности дават и изследваните психометричните показатели.

Д-р Садарзанска-Терзиева се е съобразила с всички препоръки, направени в предварителната ми рецензия.

Д-р Садарзанска-Терзиева е публикувала 4 статии, в 3 от които е първи автор. Статиите във връзка с дисертационния труд са 3 /2 – в български и 1 – в реномирано международно списание/. Представила е 6 научни съобщения на национални конгреси и конференции, на 3 от които е първи автор.

**Заключение.** Дисертационният труд на д-р Садарзанска-Терзиева е оригинален. Посветен е на проблем с голямо медико-социално значение. Той е нейно лично дело. Тя показва отлична литературна осведоменост, формулира ясно целта и задачите си, прилага съвременни диагностични /някои от тях – за първи път при този контингент/ и статистически методи, анализира резултатите и прави обосновани изводи. Това *първо у нас проспективно, комплексно* изследване на клинични, електрофизиологични, когнитивни и имунологични маркери за прогноза на риска от конверсия на КИС в МС е добре планирано и изпълнено. Целта на проучването е постигната. Приносите ѝ са с голямо научно-теоретично и научно-практическо значение. Авторефератът отразява правилно данните от дисертационния труд. Похвално е отпечатването на резюме на английски език. Всичко това ми дава основание да дам **своята положителна оценка и да препоръчам** на членовете на Научното жури да гласуват **положително** за присъждане на научната и образователна степен „Доктор по медицина” на д-р Бехидже Баязидова Садарзанска-Терзиева.

28.07.2015 год.

Проф. д-р Стефка Янчева, дмн