

Рецензия

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР” по научна специалност „Офталмология” на тема:

Място и роля на хранителните добавки в офталмологичната практика

Автор: Д-р Константина Григорова Кънчева – Бандрамалиева

Научен ръководител: Проф. д-р З. Златарова-Ангелова д.м.н.

От Чл.кор. Проф. д-р Христина Николова Групчева д.м.н., FEBO, FICO, FBCLA, FIACLE, (вътрешен рецензент), назначен със заповед на Ректора на МУ-Варна: Р-109-404/20.11.2024г

Кратки автобиографични данни:

Д-р Константина Григорова Кънчева – Бандрамалиева е родена през 1985г в гр. Петрич. Завършва основно образование в СОУ „Кирил и Методий“- Бургас. През 2005 г. завършва Немска езикова гимназия „Johann Wolfgang von Goethe“-Бургас с отличен успех и придобива сертификат по немски език – „Das Deutsche Sprachdiplom der КМК II“. През 2006 г. започва обучението по Медицина в Университет „Duisburg- Essen“, в град Есен – Германия. През 2012 г. придобива професионална квалификация Лекар в същия университет. Практикува в Специализирана Очна Клиника в град Есен, Германия и в Университетска клиника по Очни болести “Inselspital“ – град Берн, Швейцария. През 2013 г. се завръща в град Бургас и започва работа като лекар в СОБАЛ Бургас и МЦСП Д-р Иванови Младост. Веднага започва своето обучение за придобиване на специалност по Очни болести в Специализирана болница по очни болести за активно лечение - Варна, и през месец декември 2020 г. придобива специалност „Очни болести“. През 2020 г. е зачислена като докторант по Офталмология към Катедра Очни болести и зрителни науки, Медицински университет Проф. Д- р Параскев Стоянов - Варна. Посещавала е множество конгреси и курсове в страната и в чужбина, като взема участие в редица национални офталмологични форуми. Д-р Кънчева има дългогодишен опит в сферата на офталмологията в България и Европа. Освен български, владее на отлично ниво немски и английски език. Личните ми впечатления от нея са добри комуникативни умения и индивидуално отношение към всеки пациент. Тя е семейна, има две деца и клинични и научни амбиции.

Нутриционизма се развива прогресивно и навлиза както в медицинските предписания, така и в ежедневието на пациентите. В последните години на храненето се обръща внимание и в офталмологията. В близко бъдеще все по необходимо ще е разработването на нови терапевтични стратегии в борбата с водещите причини за намалено зрение и адекватни хигиенно-епидемиологични мерки, включително и препоръки за хранене. Една възможна и лесно приложима съпътстваща терапевтична възможност би било приложението на хранителни добавки с антиоксидантни и невропротективни свойства. Това е и идеята на дисертанта.

Д-р Кънчева е направила анализ на националния институт по здравеопазване на САЩ и правилно е отбелязала, че хранителните добавки намират вече своето приложение в офталмологичната практика. Констатациите от Проучванията за свързаните с възрастта очни заболявания (AREDS и AREDS2) предполагат, че добавки с витамини С и Е, лутеин и зеаксантин, меден оксид, бета-каротин и цинк могат да забавят прогресията на МДСВ. Има също някои доказателства, че за популации с по-ограничен хранителен ресурс, каротеноидите лутеин/зеаксантин могат да бъдат асоциирани с намаляване на прогресията на катаракта, но дали добавките биха били полезни за такива популации, изисква допълнително проучване. Не се препоръчват хранителни добавки с витамин В12 за лечение на катаракта, въпреки че има някои данни, че такива хранителни добавки могат да забавят или предотвратят развитието на заболяването. Има някои ограничени доказателства, които предполагат, че хранителните добавки с омега-3 могат да играят роля в управлението на сухото око, но са необходими повече изследвания. Настоящите данни обаче не са така категорични когато се касае за приложение на хранителни добавки при глаукома. Последната е класирана като втората водеща причина за слепота и четвъртата водеща причина за умерено и тежко увреждане на зрението и следователно най-честата причина за необратима слепота и втората най-честа причина за необратимо умерено и тежко увреждане на зрението. Експерименталните проучвания показват, че смъртта на ретиналните ганглийни клетки при глаукома е изключително сложен процес, предизвикан от различни молекулярни механизми. Независимо от първичния афект, крайният резултат е процес на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Широката гама от патогенетични теории за механизмите, които въздействат върху ганглийните клетки на ретината и предизвикват апоптоза, обхваща: оксидативен стрес, възпаление, ексцитотоксичност, съдово увреждане и хипоксия, глиална дисфункция, променен аксонален транспорт и други. Все по-ясно става, че тези фактори не допринасят за глаукома самостоятелно, а по-скоро могат да се разглеждат като комплекс, в който всеки фактор има своя принос за увреждането на аксоните на ганглийните клетки на ретината. Сред редицата вече известни фактори водещи до оптична невропатия са и нарушена микроциркулация, исхемия/реперфузионно увреждане, оксидативен стрес, лишаване от невротрофичен растежен фактор, митохондриална дисфункция и активиране на автоимунитет. Понижаването на вътреочното налягане е основния биомаркер на заболяването понастоящем, като се следи и за функционални (периметрия) и структурни (оптична кохерентна томография) промени. Освен медикаментозното, лазерното и хирургичното лечение в последните години все повече навлиза невропротекцията, която е едно многообещаващо направление и чиято основна задача е предотвратяването на смъртта на РГК и забавяне на прогресията на заболяването.

Неврозащитата е терапевтичен подход, насочен към предотвратяване, забавяне или намаляване на смъртта на нервни клетки. Голямо количество предклинични и клинични проучвания показват обещаващи резултати за ефективността на няколко невропротекторни молекули за намаляване на загубата на РГК при глаукома. Ето защо опитът на автора да оцени ефекта на две хранителни добавки върху пациенти с диагноза първична откритоъгълна глаукома е не само интересна, но и иновативна концепция. Темата е интересна и актуална, защото е насочена към търсенето на нови терапевтични възможности в борбата с хронично прогресивно заболяване, прогресиращо до необратима загуба на зрение.

Дисертационният труд е правилно структуриран и съдържа 173 страници, включващи 10 таблици и 28 фигури. Цитирани са 465 литературни източници, от които 5 на кирилица и 460 на латиница. В приложение са добавени още 22 таблици. Представени са 7 глави, съответстващи на целта и поставените задачи и отговарящи на изискванията за оформление на дисертационния труд.

Целта е правилно формулирана: да се проучи и документира използването на хранителните добавки Миелооптик и Цитизин, и да се анализира ефекта приложението им като съпътстваща терапия при пациенти с първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

За постигане на тази цел са поставени четири добре формулирани задачи:

1. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ, при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Миелооптик по схема за период от 15 месеца.
2. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ, при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които не приемат хранителна добавка за период от 15 месеца.
3. С помощта на компютърна периметрия и оптична кохерентна томография да се проследят функционалните и структурните промени в хода на заболяването ПОЪГ, при пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Цитизин по схема за период от 15 месеца.
4. С помощта на статистически методи да се сравнят резултатите, отчитащи прогресията на функционалните и структурните промени в трите групи и да се оцени ефекта от използването на хранителните добавки, като съпътстваща терапия в лечението на ПОЪГ.

За постигане на тази амбициозна цел и свързаните с нея задачи са избрани две хранителни добавки с невропротективни свойства – миелооптик и цитизин. Първата се приема по една ампула дневно, перорално и съдържа: Куркумин 100mg, Уридин монофосфат 50mg, Лутеин 10mg, Витамин В3 10mg NE, Витамин В6 6mg, Витамин В1 4 mg, Фолиева киселина 400µg,

Витамин В12 10µg. Куркуминът намира все по-широко приложение като невропротектор и представлява фитохимично съединение, извлечено от популярната индийска подправка куркума с противовъзпалителни, антиоксидантни и антитуморни свойства. Не по-малко популярен е лутеинът известен с антиоксидантните си свойства, а витамините от група В са важни за осигуряването на енергия за клетките и са фактори в множество метаболитни реакции на аминокиселините, глюкозата и липидите.

Другата избрана хранителна добавка е Цитизин, който съдържа 250 мг цитиколин и за целта на конкретното проучване са приемани перорално по 2 таблетки на ден *per os*. Цитиколинът (цитидин 5'-дифосфохолин) е естествено срещащо се (ендогенно) съединение. Той е демонстрирал положителен ефект при редица невродегенеративни заболявания на ЦНС, например при болестта на Паркинсон и болестта на Алцхаймер, както и при амблиопия. Цитиколинът има способността да регенерира нервни клетки чрез биосинтез на структурни компоненти на клетъчната мембрана. Освен това той предотвратява натрупването на свободни мастни киселини, предизвикано от исхемия, което води до антиапоптозен и невропротективен ефект.

Авторът разглежда ефекта на двете потенциални добавки и хипотетично заключава, че добавянето на невропротективни и антиоксидантни медикаменти и хранителни добавки може да доведе до запазване на зрителното поле и предотвратяване на прогресията на глаукома.

Материали и методи

В съответното клинично проучване са включени резултатите от 180 очи на 90 пациенти, рандомизирани в 3 групи (А, Б и С), всяка от които включва 15 жени и 15 мъже на възраст от 50 до 75 години, които са диагностицирани с ПОЪГ и провеждат топикална антиглаукомна терапия. Проучването е проведено в СОБАЛ Бургас, с разрешение на Комисията по етика на научните изследвания на МУ-Варна – Протокол/Решение номер 103 от дата 27.05.21. Пациентите от първата група (ГРУПА А) приемат комбинирана хранителна добавка Миелооптик. Пациентите от втората група (ГРУПА В) не приемат хранителни добавки, които биха могли да повлияят резултатите от проучването (контролна група). Пациентите от третата група (ГРУПА С) приемат хранителната добавка Цитизин. Преди започване на проучването, 6-тия и на 15-тия месец всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед. Тонометрията по Голдман е извършвана между 14 и 16ч. Стандартизирана компютърна периметрия (SAP) е извършена с периметър Humphrey Field Analyzer 2 (Carl Zeiss Meditec), с размер на стимула III, със стандартен алгоритъм Swedish interactive threshold (SITA), и програма 30-2. За определяне на структурните промени с Оптичната Кохерентна Томография (OCT) е използван RTVue XR Model Avanti Scanner, Optovue, Version 2018.1.1.63.

Ефектът от приложението на хранителните добавки е изследван чрез проследяване на динамиката във функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на заболяването ПОЪГ с помощта на компютърна периметрия (SAP) и оптична кохерентна

томография (ОСТ) за период от общо 15 месеца, при поддържане на ВОН в постоянни граници.

Резултати

Трите групи са с еднакво разпределение по пол (15 жени/15 мъже), приблизително еднаква възраст и приблизително еднакви стойности на ВОН и не се отчитат статистически значими промени за целия период на наблюдение. Средната възраст за Група А – 65,76 г., за Група В – 64,5 г., а за Група С – 65.7 г. Средните стойности на ВОН за целия 15 месечен период са Група А – средно 14,7 mmHg, за Група В – средно 14,1 mmHg а за Група С – средно 14,4 mmHg.

Първия 6-месечен период на проследяване на пациентите от група А имат ефективно подобряване на наблюдаваните параметри като средното MD се е понижило с 11%, средното PSD е намаляло с 17%, а средните стойности на RNFL и GCC са статистически по-високи от началните средно с 2%-3% за 6 месеца. В последващия 6-месечен период (след 3 месечна пауза на Миелооптик) при пациентите от група А има статистически значимо подобрение на всички изследвани параметри като средното MD се е понижило с 4%, средното PSD е намаляло с още 7%, а средните стойности на RNFL и GCC са статистически по-високи от 6-месечните им стойности средно с 1%-2% за 9 месеца. След 15 месеца средните стойности на MD на група А са се понижали с 0,74 dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD на група А са намалели с 0,91 dB ($p<0,05$) в сравнение с тези в началото. След 15 месеца средните стойности на RNFL Ave на група А са се повишили с 3,43(μm) ($p<0,05$), а средните стойности на GCC Ave са се повишили с 3,62(μm) ($p<0,05$) в сравнение с началните. През първия 6 месечен период на проследяване пациентите от група В имат влошаване на проследяваните параметри със статистическа значимост 95%. След 15 месеца средните стойности на MD на група В са влошени с 0,22dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD са влошени с 0,35dB ($p<0,05$) в сравнение с началото. Първия 6-месечен период на проследяване на пациентите от група С показва, че MD се е понижило с 0,9%, средното PSD на пациентите се е намалило с 0,3%, средното RNFL се е влошило с 0,1% и средното GCC се е подобрило с 0,4% за 6 месеца. След 15 месеца средните стойности на MD на група С са подобрили с 0,31dB ($p<0,05$), а средните стойности на PSD на група С са подобрили с 0,37dB ($p<0,05$) в сравнение с началото.

След първия 6-месечния прием на Миелооптик за група А е демонстриран статистически значим ефект по всички параметри в сравнение с началните, като той е по-слабо изразен при параметрите GCC Ave, GCC Inf и GCC Sup. Статистически значим ефект в посока подобрение за група С се наблюдава след втория 6 месечен прием на Цитизин. След 15 месечния период на наблюдение в група А се установява статистическо значимо подобряване на проследяваните параметри, което е по-силно от установеното статистически значимо подобряване на параметрите при група С. При група В има ясно изразен статистически значим ефект в посока на влошаване на всички параметри. Авторът е провел множество статистически анализи с които доказва тази своя хипотеза.

Според резултатите от прилагането на ANOVA спрямо темповете на промяна на параметрите за трите изследвани групи, група А е налице статистически значима ($p < 0,05$) положителна промяна на параметрите, при група С също има статистическо значимо ($p < 0,05$), но по-малко подобряване, а при група В има статистическо значимо ($p < 0,05$) влошаване на параметрите за изследвания 15-месечен период.

Обсъждане

Резултатите са обсъдени в контекста на публикуваната литература, като са анализирани над 70 източника. Авторът не открива в проучените бази публикации за хранителната добавка Миелооптик и действието ѝ при пациенти с ПОЪГ, но ефектът от съставните елементи на комбинираната хранителната добавка във връзка с невродегенеративни заболявания присъства в множество публикации. Куркуминът, благодарение на противовъзпалителните, антиоксидантните и антитуморните му свойства, е широко изследван *in vitro* и *in vivo* в контекста на много възпалителни, автоимунни и дегенеративни заболявания както на предния, така и на задния очен сегмент. Според анализа на автора нерепродуктивният потенциал на Цитиколин във връзка с ПОЪГ е по-добре проучен и се откриват аналогични проучвания, като първите публикации датират от 1999 г. Цитиколин е прилаган перорално и локално (под формата на капки), като е било наблюдавано, че дебелината на RNFL има статистически значимо по-високи стойности при 6-месечното приложение на добавката. Сред множеството анализирани проучвания, авторът отбелязва и това на Lanza и съавтори демонстриращо невропротективен ефект на оралния Цитиколин, който забавя прогресията на ПОЪГ. Авторът правилно се спира на мета анализ направен от Prinz J и съавтори които не намират достатъчно доказателства в подкрепа на това, че Цитиколинът забавя прогресията на глаукомата.

- Разглеждайки основните публикации в базите данни, авторът заключава че в световната литература се откриват множество проучвания в които се отбелязва подобрене на параметрите измерени с компютърна периметрия след прием на хранителни добавки от глаукомноболни пациенти, но само няколко проучвания отчитат подобрения в параметрите, измерени с ОСТ. Това прави проучването на д-р Кънчева още по значимо, защото тя доказва че:
- Приемът на хранителната добавка Миелооптик от пациенти с ПОЪГ показва статистическо значимо подобряване на всички проследени от проучването параметри и положителен ефект върху прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с глаукома.
- Приемът на хранителната добавка Цитизин води до минимално, но статистически значимо подобрене на параметрите.

Резултатите са потвърдени от добре проведен статистически, корелационен и дисперсионен анализ. Наблюдавана е статистически значима силна корелационна връзка между двойките критерии MD-PSD и средните стойности на RNFL-GCC и за трите изследвани групи.

Възрастта, полът и ВОН не са определящи за трите групи през периода на изследването. Авторът правилно отбелязва, че няма как да бъде установен дългосрочния ефект от прилагането на хранителни добавки с невропротективни свойства върху функционалните и морфологични характеристики при ПОЪГ, но при всяко положение не би навредило добавянето им към антиглаукомната терапия. Не би трябвало да се пренебрегва и плацебо ефекта за пациентите, страдащи от това хронично прогресивно заболяване. Авторът заключава, че са необходими дългосрочни изследвания и проследяване за по-прецизна оценка на резултатите.

Дисертационния труд има множество приноси с потвърдителен, научени приложен характер, като по-важните от тях са както следва:

1. За първи път в България е проведено проспективно, дълговременно проучване с проследяване на функционалните и структурните промени при пациенти с ПОЪГ, които приемат хранителните добавки Миелооптик и Цитизин.
2. Направен е сравнителен анализ на темповете на прогресия на ПОЪГ при пациенти с и без прием на хранителни добавки- са изследвани корелациите на наблюдаваните в хода на проучването параметри.
3. Доказана е ползата от използването на хранителни добавки с невропротективни и антиоксидантни свойства като допълнителна възможност за забавяне на прогресията при пациенти с ПОЪГ, без потенциал за вредни ефекти.

Авторът има 4 публикации свързани с дисертационния труд, който е иновативен, нестандартен подход следващ съвременните тенденции за комплексна персонализирана терапия чрез промяна на стила и начина на живот на пациентите. Правилното хранене и прием на хранителни добавки е добра възможност при всяко хронично заболяване, включително глаукома. За първи път е изследвана популярна в Европа хранителна добавка с невропротективен ефект, като тези проучвания трябва да продължат с цел доказване на ефектите във времето и сравняването им с други добавки и комбинации от тях.

Познавам д-р Кънчева като специалист и колега офталмолог и винаги съм била възхитена от нейната пунктуалност и нестандартно мислене и особено от отдадеността ѝ на грижата за пациентите.

На база на направения анализ на дисертационния труд, критичния поглед към публикациите и оценката на ролята и мястото на хранителните добавки в терапевтичния подход към първичната откритоъгълна глаукома, смятам че дисертационния труд отговаря на критериите и правилата на институцията и закона и препоръчвам на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Константина Григорова Кънчева – Бандрамалиева

01.12.2024

Варна

Чл.к

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

