

Становище

от доц. д-р Бинча Ненчева, дм, вътрешен член на научното жури, назначена със Заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-404/20.11.2024г.

относно

дисертационен труд на д-р Константина Григорова Кънчева-Бандрамалиева за присъждане на образователна и научна степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

на тема: „Място и роля на хранителните добавки в офталмологичната практика“

Кратки биографични данни

Д-р Константина Григорова Кънчева – Бандрамалиева е родена на дата 28.11.1985 г. в гр. Петрич, България. Основното си образование завършва 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 KMK II“ като се класира на пето място по успех в България.

След като завършва средното си образование 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 „Provisus“ – 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 Иванова Младост. В началото на 2014 г. година започва своето обучение за придобиване на специалност по Очни болести към Медицински университет Проф. Д – р Параскев Стоянов - Варна и Университетска Специализирана болница по очни болести за активно лечение Варна и през месец декември 2020 г. придобива специалност „Очни болести“.

От края на 2020 г. е зачислена като докторант по Офталмология към Катедра Очни болести и зрителни науки, Медицински университет Проф. Д – р Параскев Стоянов – Варна.

Д-р Кънчева има дългогодишен опит в сферата на офталмологията в Германия, Швейцария и България с придобити умения за работа в офталмологична амбулатория, стационар и хирургия, както и с необходимата диагностична и терапевтична апаратура.

Актуалност на проблема

Слепотата е проблем, който винаги е стоял във фокуса на офталмолозите поради голямата социална значимост и произтичащите от нея последствия.

Прогнозите показват, че загубата на зрение ще се увеличи с 55%, или 600 милиона души, през следващите 30 години, основно поради два фактора – застаряващото население и промените в начина на живот. Предвижда се глобалното население да нарасне с 25% до

2050 г., достигайки 9,7 милиарда. До 2050 г. броят на хората над 65 години почти ще се удвои, а на тези на възраст 80 или повече години ще се утрои. Загубата на зрение нараства с възрастта, поради установената връзка с повишено разпространение на катаракта, макулна дегенерация свързана с възрастта (МДСВ) и глаукома. Повишената урбанизация и образование, по-заседналият начин на живот, по-ниското качество на хранителните източници и произтичащото от това затлъстяване са допринесли за нарастване на разпространението на диабета и късогледството в световен мащаб. Това означава, че необходимостта от здравни услуги, свързани със загубата на зрение, ще нарасне през следващите години. В близко бъдеще все по-необходимо ще е разработването на нови терапевтични стратегии в борбата с водещите причини за слепота, сред които според VISION 2020 са катаракта (15,2 млн.), следвана от глаукома (3,6 млн.), недостатъчно коригирана рефрактивна аномалия (2,3 млн.), МДСВ (1,8 млн.) и диабетна ретинопатия (0,86 млн.). Една възможна и лесно приложима съпътстваща терапевтична възможност би било приложението на хранителни добавки с антиоксидантни и невропротективни свойства. 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 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. 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.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд 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.

Литературен обзор

Литературният обзор включва анализ на глаукома – честота и разпространение. Честотата на глаукома в световен мащаб варира между 1.18% и 4.16% за населението над 40 г. в зависимост от расовата и етническа принадлежност. Анализирани са рисковите фактори – ВОН, напреднала възраст, етническа принадлежност, псевдоексфолиативен синдром, миопията, намалената централна роговична дебелина. Системна хипертония, вазоспазъм и остра хипотония са предложени като потенциални рискови фактори за глаукома в клинични проучвания.

Експерименталните проучвания показват, че смъртта на РГК при глаукома е изключително сложен процес предизвикан от различни молекулярни механизми. Крайният резултат е процес на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). Апоптозата (от гр. apoptosis – отпадане) е явление, съпроводено от множество характерни цитологични признаци. 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.

Разгледани са теории и фактори за развитието на глаукома – механична теория, съдова, имунологична теории. Анализирани са и патофизиологичните фактори като: промени в аксоналния транспорт, оксидативен стрес, ефектът на глутамата, провъзпалителни цитокини. Представени са методите за диагностика на глаукомата - Тонометрия, ССТ, Гониоскопия, Фундобиемископия.

В раздела лечение на глаукома са представени топикална антиглаукомна, - простагландининови аналози, бета блокери, карбоанхидразни инхибитори, пилокарпин, А-2 агонисти, невропротектори.

Доказано е, че невротрофичните фактори играят роля в патогенезата на глаукомата.

Целта на лечението при глаукома е да се предпази пациента от бързо прогресиране на заболяването през оставащите години живот или поне от прогресиране, водещо до сериозни загуби в зрителното поле в по-доброто око. Наред с традиционните методи за 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. Това са Антиапоптозни вещества, Мемантин, Антиепилептични лекарства – валпроева киселина и фенитоин, Мезенхимни стволови клетки, Цитиколин, антиоксиданти- Екстрактът от гинко билоба, Коензим Q10 с витамин Е, Омега 3. Полиненаситени мастни киселини, Полифенолните флавоноиди, Куркуминът, Уридин монофосфат, Лутеинът, Витамини (А, С и Е), Витамин В1 (тиамин), Витамин В3 (ниацин), Витамин В6 (пиридоксин), Витамин В9 (фолиева киселина), Витамин В12.

Цел и задачи

Целта на изследването е да се проучи и документира използването на хранителните добавки Миелооптик и Цитизин и да се анализира ефекта от приложението им като съпътстваща терапия при пациенти с ПОЪГ.

За постигане на тази цел са поставени следните задачи:

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;

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;

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; 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.

Материал и методи

Материал

В изследването са включени 90 болни (45 жени и 45 мъже) на възраст 50-75 години с ПОЪГ, провеждащи топикална антиглаукомна терапия. Пациентите са разделени на случаен принцип в три групи по 30 души (15 мъже и 15 жени) и са проследени за период от 15 месеца. Стойностите на ВОН на съответните пациенти са в границите на 14 – 21 mmHg. Пациентите от първата група (ГРУПА А) са приемали комбинирана хранителна добавка Миелооптик със следния състав: Куркума (100 mg), Уридин монофосфат (50 mg), Лутеин (10 mg), Витамин В3 (10 mg NE), Витамин В6 (6 mg), Витамин В1 (4 mg), Фолиева киселина (400 µg), Витамин В12 (10 µg). Пациентите от втората група (ГРУПА В) не са приемали хранителна добавка. Пациентите от третата група (ГРУПА С) са приемали по 2 таблетки Цитизин от 250 mg, което представлява прием на Цитиколин 500mg/24ч. Хранителните добавки са прилагани под формата на продукт, разрешен за употреба в България: Цитизин (производител - Laboratorios virens SL Испания, вносител – Bioshield LTD (България); Миелооптик (производител – Plantapol Испания, вносител – Naturpharma България). Приемани са в стандартната дозировка, указана от производителя: 2 x 1 таб./ден. Цитизин перорално, 1 ампула/ден Миелооптик перорално.

Преди започване на проучването всички пациенти са преминали пълен офталмологичен преглед, включващ:

- анамнеза за очни и общи заболявания;
- изследване на зрителна острота с най-добра корекция за всяко око по отделно;
- тонометрия по Голдман;
- индиректна офталмоскопия;
- гониоскопия;
- пахиметрия;
- Стандартизирана Компютърна Периметрия (SAP);
- Оптична кохерентна томография (ОСТ).

Същите изследвания са проведени на 6-тия и на 15-тия месец от началото на проучването.

Методи

Всички участници в изследването са преминали пълен офталмологичен преглед. Стандартизираната компютърна периметрия е извършена с Humphrey Field Analyzer 2 (Carl

Оптичната Кохерентна Томография (ОСТ) е използван RTVue XR Model Avanti Scanner,

Всички анализи са извършени с помощта на софтуер SPSS (IBM Corp. Армонк, Ню Йорк) версия 24.0. За всички тестове нивото на значимост беше определено на $p < 0.05$. Използвани са: дескриптивен анализ, вариационен анализ, графичен анализ, дисперсионен анализ и t-тест за сравнение на различията между групите и вътре в групите, корелационен анализ на Pearson.

Резултати

Анализираните са демографските данни на изследваните групи преди започване на проучването, ВОН, стadiите на ПОЪГ според опростена класификация на Hodapp, топикална терапия. При пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Миелооптик по схема за период от 15 месеца се установява:

Първия 6-месечен период на проследяване на пациентите от група А показва, че 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 се установи, че има статистически значимо подобрене на всички изследвани. След 15 месеца средните стойности на MD на група А са се понижили с 0,74 dB ($p < 0,05$), а средните стойности на PSD на група А са намаляли 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 3,62 (μm) ($p < 0,05$), а средните стойности на GCC Ave са се повишили с 3,62 (μm) ($p < 0,05$) в сравнение с началните.

При пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които не приемат хранителна добавка за период от 15 месеца се установява:

През първия 6 месечен период на проследяване пациентите от група В имат влошаване на проследяваните параметри със статистическа значимост 95%, като средното MD се е влошило с 4%, средното PSD се е влошило с 7%, а всички останали показатели (RNFL Ave, sup) са статистически по-ниски от началните, като RNFL Ave се е понижило с 1%, RNFL inf се е понижило с 1%, RNFL sup се е понижило със 1,84%, GCC Ave – с 1,45%, GCC inf – с 1,5% и GCC sup – с 1,5% за 6 месеца. В следващия 9-месечен период на пациентите от група В се установи, че има статистически значимо влошаване на всички изследвани параметри, като средното MD се е влошило с още 1,7%, средното PSD се е влошило с още а всички останали показатели (RNFL Ave, RNFL inf, RNFL sup, GCC Ave, GCC inf, GCC sup) са статистически по-ниски от 6-месечните им стойности средно с 1%-2%.

При пациенти с топикална антиглаукомна терапия, които приемат и хранителна добавка Цитизин по схема за период от 15 месеца се установява:

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. В последващия 6-месечен прием на Цитизин (след 3 месечна пауза) при пациентите от група С се установи, че има статистически значимо подобрение на всички изследвани параметри, като средното MD се е понижило с 4,7%, средното PSD се е намалило с още 10%, средното RNFL се е подобрило с 1,7% и средното GCC се е подобрило с 2%.

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. В края на периода средните стойности на RNFL на група С са подобрили с μm) ($p<0,05$), а средните стойности на GCC на група С са подобрили с **1,89(μm)** ($p<0,05$) в сравнение с началото.

Обсъждане

В обсъждането д-р Кънчева разглежда ефекта на куркумина върху окото, като антиоксидант и спиращ увреждане на микроглията и намаляващ загубата на ретинални ганглийни клетки. Представен е и ограниченият терапевтичен потенциал на куркумина и начините за преодоляване на този недостатък-подобрители и наночестители. Представени са данни от аналогични изследвания за ефектите на витамини от групата В при пациенти с глаукома, при които се отчита подобряване на контрастна чувствителност и качество на живот. Анализирани са и наличната информация за ефекта на лутеина. Установява се статистически значимо увеличение на мезопична контрастна чувствителност. Информацията относно ефекта на антиоксидантни добавки при пациенти с глаукома са доста противоречиви.

Редица проучвания на ефекта на Цитиколин демонстрират неговото невропротективно действие, чрез повишени нива на допамин в ретината, засилен антиапоптозен ефект, ограничено изтъняване на слоя на нервните влакна на ретината (RNFL), регенерация на неврити, защита срещу глутаматна екситотоксичност и минимизиране на увреждането на RGC и съответно подобряване на зрителното поле.

Д-р Кънчева обръща внимание и на факта, че редица артефактите, влияят на качеството и в следствие на полезността на изображенията на OCT.

За целия период на наблюдение дисертантът отчита подобрение на параметрите, изследвани със SAP (MD и PSD) в групата, приемаща Миелооптик и в групата приемаща Цитизин. В групата, която не е приемала хранителни добавки се отчита влошаване на съответните показатели. Параметрите, измерени с OCT (RNFL и GCC) също се подобряват в края на периода на наблюдение при пациентите приемащи хранителни добавки Миелооптик и Цитизин, а в група В отново беше отчетено влошаване на съответните параметри, като отчита че ефектът от приема на Миелооптик е отчетен още след първия 6 месечен период, докато при прием на Цитизин той не е толкова очевиден в първото 6 месечие.

В заключение д-р Кънчева обобщава, че данните от проучването показват, че хранителните добавки Миелооптик и Цитизин имат положителен ефект върху прогресията на ПОЪГ на различни етапи от болестта.

Изводи

Приемът на хранителната добавка Миелооптик от пациенти с ПОЪГ показва статистическо значимо подобряване на всички проследени от проучването параметри. Данните, наблюдавани в това проучване, показват, че има умерено подобряване на стойностите на MD и PSD, измерено с SAP и умерено увеличаване на дебелина на RNFL и GCC измерени с OCT след 6 и след 15 месеца. Изследването показва, че добавката Миелооптик има положителен ефект върху прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с глаукома;

При липса на прием на хранителни добавки в рамките на наблюдавания период се отчита статистически значимо влошаване на параметрите, измерени с SAP и OCT, въпреки компенсацията на ВОН с топикално хипотензивно лечение, което свидетелства за прогресивното увреждане на зрителния нерв при пациенти с ПОЪГ; приемът на хранителната добавка Цитизин води до минимално, но статистически значимо подобрение на параметрите MD и PSD, измерено с SAP и леко увеличаване на дебелина на RNFL и GCC, измерени с OCT за периода на наблюдение. През първия 6 месечен период на прием не се отчита статистически значим ефект за параметрите MD, PSD и RNFL Ave. Промяната на наблюдаваните параметри е по-забележима след втория 6-месечен прием на Цитизин, което вероятно означава, че е необходим по-продължителен период, за да се подобри състоянието и респективно да се забави прогресията на ПОЪГ;

Корелационният анализ доказва статистически значимото положително изменение за всички пациенти от група А и група С поради приема съответно на Миелооптик и Цитизин, а влошаването на показателите е настъпило при всички пациенти за група В в рамките на наблюдавания 6 и 15-месечен период. Параметрите на пациентите от група А се подобряват в по-висока степен в сравнение с тези на група С. Наблюдава се статистически значима силна корелационна връзка между двойките критерии MD-PSD и средните стойности на RNFL-GCC и за трите изследвани групи;

Резултатите от дисперсионния анализ показват, че не са различни трите групи по отношение на оценените параметри, както в началото, така и след 6 и 15 месеца. Възрастта, полът и ВОН не са определящи за трите групи през периода на изследването. При трите групи има промяна при изследваните параметри, като при група А е в посока умерено подобрение, при група С – в посока леко подобрение и при група В – в посока влошаване на показателите.

Приноси

Приноси с познавателен характер:

аправен е задълбочен и аналитичен литературен обзор на достъпната литература, посветена на патогенетичните фактори, функционалните и структурните промени, настъпващи в хода на ПОЪГ;

аправен е подробен литературен обзор на образните и функционални изследвания, както и наличните и потенциални медикаментозни възможности при ПОЪГ.

Приноси с научно-приложен характер:

а 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. аправен е сравнителен анализ на темповете на прогресия на ПОЪГ при пациенти с и без прием на хранителни добавки; а изследвани са корелациите на наблюдаваните параметри в хода на проучването.

Приноси с потвърдителен характер:

оказва се ползата от използването на хранителни добавки с невропротективни и антиоксидантни свойства като допълнителна възможност за забавяне на прогресията при пациенти с ПОЪГ; отвърждава се, че настъпва прогресия на заболяването, дори и при добре контролирано ВОН; отвърдени са диагностичните възможности на OCT и SAP в диагностиката и проследяването на ПОЪГ.

Глаукомата е заболяване с много неизвестни. Често независимо от спазване на алгоритъма, заболяването няма благоприятен ход. Изследванията на глаукомата вървят в много направление- диагностика, патогенеза, лечение. Д-р Кънчева разглежда тема, която все още не е напълно разработена, но подробно представените и анализирани резултати показват, че хранителните добавки имат своето място в лечението на глаукомата. Това дава надежда на офталмолозите и пациентите с глаукома за по- успешно лечението на заболяването.

Д-р Константина Кънчева има 4 публикации по темата.

Дисертацията е завършена научна разработка и отговаря на научните критерии обозначени в Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в МУ-Варна

Обемът на дисертацията, актуалността на проблема, както и задълбочения анализ ми дава основание да предложа на Научното жури да гласува положително за присъждане на д-р Константина Григорова Кънчева- Бандрамалиева на научната степен „ДОКТОР“.

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