

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Антоанета Трифонова Гатева, дмн,
Клиника по Ендокринология и болести на обмяната,
УМБАЛ „Александровска“, Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ- София

относно дисертационен труд
за присъждане на образователна и научна степен «доктор» на тема
«ГЛИКЕМИЯ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН
ИНСУЛТ – ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ВРЪЗКА С
МЕТАБОЛИТНИ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МАРКЕРИ»

на Д-р Д-р Жанета Атанасова Янева

Втора катедра по вътрешни болести към Медицински Факултет,
УС „Ендокринология и болести на обмяната“
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

I. Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд обхваща 143 стандартни машинописни страници, онагледен е с 38 таблици, 28 фигури и 4 схеми и е структуриран както следва:

1. Литературен обзор – 33 стр.
2. Цели и задачи – 1 стр.
3. Материали и методи – 7 стр.
4. Резултати – 53 стр.
5. Обсъждане – 19 стр.
6. Изводи – 1 стр.
6. Справка за приносите – 1 стр.
7. Библиографската справка съдържа 285 заглавия, от които 9 на кирилица и 276 на латиница

Съдържанието е представено коректно и подробно. Изведени са най-често използваните съкращения. Отделните глави и под-глави са надлежно форматираны, което дава яснота и прегледност на дисертационния труд.

Структурата на дисертационния труд и самостоятелното участие на дисертанта в изработването му съответстват на изискванията, съгласно правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности на МУ-Варна.

II. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата

Мозъчно-съдовите заболявания заемат водещо място сред социалнозначимите болести поради високата честота на заболяемост, смъртност и тежка инвалидизация, свързани с острите мозъчно-съдови инциденти. В световен мащаб исхемичният мозъчен инсулт е сред основните причини за смъртност и трайна нетрудоспособност, като България заема второ място по заболяемост и смъртност от инсулт.

Острият исхемичен мозъчен инсулт, като стресово състояние за организма, често е съпроводен от стресова хипергликемия, която може да повлияе върху протичането и изхода от заболяването. Съвременните проучвания свързват стресовата хипергликемия с по-висока смъртност и заболяемост сред критично болните, независимо от причината за хоспитализация. Вредното ѝ влияние се наблюдава особено при пациенти без предходна диагноза за захарен диабет. Счита се, че стресовата хипергликемия е свързана с по-тежко протичане на заболяването и повишена краткосрочна смъртност, но все още не е ясно дали тя е само маркер за тежестта на състоянието или пряка причина за неблагоприятните последици. Разкриването на механизмите за възникването и неблагоприятните и ефекти са от особен интерес с оглед вземането на терапевтични решения в условия на спешност.

Наблюдава се тенденция за по-честа поява на стресова хипергликемия при пациенти с тежки инсулти, като по-високите нива на кръвна глюкоза се асоциират с по-лоши функционални резултати. Тя може да увеличи исхемичната

зона, да повиши риска от хеморагична трансформация и да намали ефективността на реканализацията след тромболиза, което води до по-лош клиничен изход, прогресия на инсулта и по-висока смъртност. Освен това, има данни за увеличен риск от рецидив на инсулта и когнитивни увреждания в рамките на три месеца след инцидента. Хипергликемията има няколко неблагоприятни ефекта, които могат да влошат прогнозата при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт. Тя води до засилено образуване на лактат, тъканна ацидоза и директна невротоксичност. Потенциалните механизми, чрез които хипергликемията уврежда мозъка, включват промени в церебралния метаболизъм, намаляване на мозъчния кръвоток, засилване на мозъчния оток вследствие на оксидативния стрес и невровъзпалителни процеси.

Високата честота на исхемичния мозъчен инсулт и на развитието на стресова хипергликемия при него, както и сериозните неблагоприятни последици от повишената кръвна захар в условия на стрес прави темата на дисертацията особено актуална и оправдава търсенето на нови маркери, подпомагащи правилното поставяне на диагнозата и вземането на оптимални терапевтични репения.

III. Компоненти на дисертационния труд

Литературният обзор е построен целенасочено, акцентите са поставени върху съответните аспекти на основната тема. Подробно е разгледана стресовата хипергликемия, различните и дефиниции, патогенетични механизми и клинично значение. Анализирани са различните теории, свързани с възможността стресовата хипергликемия да е проява на по-тежко протичане на основното заболяване, самата хипергликемия да е причина за повече усложнения от него или критичното заболяване да разкрива латентна инсулинова резистентност и/или нарушена функция на бета-клетките, което впоследствие да идентифицира пациентите, изложени на риск впоследствие да развият ЗД. Особено интересни от практическа гледна точка са предствените индекси за стресова хипергликемия, основани на HbA1c-базираните гликемични променливи, тъй като се оказва, че относителната хипергликемия е много по-тясно свързана с риска от смъртност в сравнение с абсолютната. Премахвайки възможното влияние на хроничната хипергликемия върху острата такава, гликемичните индекси притежават по-голяма дискриминативна сила в

сравнение абсолютната стойност на кръвната захар, като позволяват да се разграничат острите колебания в КГ в резултат на критично заболяване..

На следващ етап е разгледана патогенезата на стресовата хипергликемия, като е анализирана ролята на различните контрарегулаторни хормони и цитокини за възникването и. Особено внимание в литературния обзор е отделено на механизма на действие на СХ, която в миналото е разглеждана като полезен физиологичен адаптивен отговор в условията на стрес, но от друга страна е свързана с лоша прогноза при широк спектър от критично болни пациенти. Много голямо значение за прогнозата на СХ има тежестта и продължителността на хипергликемията, като умерено повишените нива на кръвната захар са по-скоро благоприятни, тъй като позволяват повишен приток на енергия към имунните клетки и ЦНС чрез промяна в активността на различните глюкозни транспортери в отделните тъкани, насърчава антиапоптотичните пътища и благоприятства ангиогенезата, като по този начин може да предпази от клетъчна смърт след исхемия. От друга страна обаче глюкозата води до повишена експресия на възпалителни маркери, повишен оксидативен стрес и ендотелна дисфункция, което е особено изразено при остра хипергликемия поради липсата на адаптация.

Оказва се, че стресовата хипергликемия е честа при пациенти с исхемичен мозъчен инсулт независимо от диабетния статус и е свързана с лош изход от заболяването, независимо от останалите рискови фактори, като неблагоприятните ѝ ефекти са особено изразени при пациенти без захарен диабет. Трябва да се има предвид обаче, че както хипергликемията, така и хипогликемия в резултат на лечението и гликемичната вариабилност като цяло също могат да имат неблагоприятни ефекти при критично болни пациенти, което трябва да се има предвид при определянето на целите за гликемичния контрол в ранните етапи на лечението на исхемичния мозъчен инсулт.

В резюме, обхванатите в литературния обзор аспекти на стресовата хипергликемия и връзката и с исхемичния мозъчен инсулт представляват адекватна обосновка на целта и задачите и логично обосновават мотивацията за разработване на дисертационната тема.

Формулировката на **целта** и **задачите** е ясна и точна и касае оценката на връзката между нивото на гликемия и изхода при пациенти с оИМИ, както и

асоциация с метаболитни и възпалителни маркери.. Задачите са пет на брой и адекватно отразяват поставената цел.

В раздела **“Материал и методи”** подробно са отразени: дизайна на проучването; начин на набиране на пациентите с критерии на включване и изключване; изследвани показатели. Стриктният подбор на обхванатия контингент по стандартизирани критерии гарантира надеждността на получените резултати. Методите на отделните клиничко-лабораторни показатели, както и на използваните дефиниции са прецизно описани.

Разделът **“Резултати”** съдържа отделните аспекти на дисертационната разработка и са преставени, следвайки логиката на поставените за изпълнение на целта задачи. Първият етап на изследването представлява ретроспективно проучване обхващащо 555 пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт. Установява се, че пациентите със стресова хипергликемия се характеризират с по-висока кръвна захар при приемането и по-високи нива на серумния креатинин и левкоцити, като кръвната захар е значимо по-висока при пациенти с умерен по тежест нефатален инсулт в сравнение с тези с лек, но липсва допълнително покачване със задълбочаване тежестта на инсулта. При пациентите с по-висока гликемия (стресова хипергликемия и захарен диабет) се установява и по-висока смъртност в сравнение с тези с нормогликемия, като е налице връзка със серумния креатинин и левкоцитния брой. Всичко това потвърждава връзката между нивата на кръвната захар при пациенти с инсулт и тежестта и прогнозата на заболяването.

Вторият етап на проучването е срезов и обхваща 114 пациенти с оИМИ, като прави впечатление много високата честота на въглехидратни нарушения – захарен диабет (известен и новодиагностициран), стресова хипергликемия и предиабет, като едва при една четвърт от включените в проучването участници не се наблюдават никакви отклонения в гликемичния статус. Освен това по-голямата част от пациентите със захарен диабет демонстрират лош контрол – 56%. Очаквано се установява много висока честота на налични сърдечно-съдови рискови фактори при засегнатите от исхемичен инсулт пациенти – на първо място артериална хипертония при почти всички, последвана от дислипидемия, затлъстяване, сърдечна недостатъчност и др. Интересен факт е, че с

напредване на възрастта се увеличава относителният дял на жените, което вероятно е свързано с разликите в продължителността на живота при двата пола.

Подобно на ретроспективното проучване и тук се установява връзка между тежестта на мозъчния инсулт и наличието на стресова хипергликемия, като се оказва, че тежестта и смъртността са най-високи именно в групата на СХ, като превишава тази при пациентите с известен и новооткрит захарен диабет. Този факт е в унисон с теорията, че адаптацията към високите нива на кръвната захар при пациентите със захарен диабет намалява вредното влияние на хипергликемията в условията на стрес. Особено интересна част на проучването е проследяването на динамиката на кръвната захар в хода на хоспитализацията, като се отчита нормализирането и с течение на времето при пациентите със стресова хипергликемия, но не и при пациентите с диабет. Освен това HbA1c-базираните гликемични индекси като маркери за остро настъпила стресова хипергликемия също се оказват на-високи в групата на СХ, което предполага, че не тежестта и продължителността на хипергликемията, а именно големите вариации в нивата на кръвната захар в условия на стрес имат неблагоприятна прогностична стойност за изхода от исхемичния мозъчен инсулт. Подобно на глемията кортизолът като стресов хормон, аналогично на гликемичните индекси и тежестта на оИМИ при приемане, е значимо по-висок в групата със СХ спрямо контролната група с НГ и тази с Т23Д. Наблюдава се също така прогресивно нарастване на тези показатели с увеличаване тежестта на инсулта.

Изследваните маркери програнулин и TNF- α също се оказват най-високи в групата на стресова хипергликемия, въпреки липсата на статистическа значимост. От друга страна обаче се установява нарастване в стойността на PGRN с увеличаване на тежестта на оИМИ и обратно – най-високи стойности на TNF- α се регистрират в групата с лек оИМИ и по-ниски такива при пациентите с по-високи степени на тежест на инсулта, като не се установяват разлики в двата маркера в зависимост от смъртността.

Особено ценен от практическа гледна точка са представените линейен регресионен анализ за прогнозиране на тежест на оИМИ и логистичен регресионен анализ за прогнозиране на смъртен изход. Те показват, че в най-голяма степен за прогнозата на тежестта на оИМИ допринася индексът за

стресова хипергликемия (ИСХ), последван от левкоцитния брой и серумния програнулин, докато за смъртния изход - NIHSS 1, средната кръвна захар и серумният кортизол, като срКЗ е с най-голяма тежест - увеличаването на срКЗ с 1 SD увеличава шанса за смъртен изход с 1.241 пъти. Проведеният впоследствие ROC анализ демонстрира най-голяма площ под кривата за прогнозиране на развитието на умерен към тежък и тежък оИМИ за серумния кортизол, последван от различните гликемични индекси. Посочени са и изведените от него оптимални прагови стойности за кортизола и ИСХ, над които рискът за развитие на умерен към тежък и тежък оИМИ нараства значително. Подобен анализ е проведен и за риска от смъртен изход, като там най-голяма площ от кривата се установява за тежестта на оИМИ при приемане, последвана от кортизола, отношението Neutro/Lympho и броя на неутрофилите и за оптимална прагова стойност на NIHSS1, над която рискът за смъртен изход нараства са определени 9.5 точки.

Обсъждането е построено логично и разглежда резултатите в контекста на наличната до момента литература по въпроса. В текста личи доброто познаване на проблема и вникването в заложените в научната разработка хипотези

Изводите са представени отделно по различните задачи и конкретно и точно и отразяват в резюме резултатите, свързани с основните и най-важни аспекти на разработката.

Приносите са разделени на такива с оригинален и потвърдителен характер. Повечето от приносите са оригинални и допринасят за обогатяването на цялостните познания в областта на връзката между острия исхемичен мозъчен инсулт и стресовата хипергликемия.

Библиографията обхваща 285 литературни източника и отговаря на изискванията като същевременно е достатъчно изчерпателна и съвременна.

Дисертантът има 4 **публикации** във връзка с дисертацията, 1 участие в международен научен форум и 3 участия в национални конгреси и симпозиуми, както и участие в един научен проект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Дисертационният труд на Д-р Жанета Атанасова

Янева“ ГЛИКЕМИЯ ПРИ ОСТЪР ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ – ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ И ВРЪЗКА С МЕТАБОЛИТНИ И ВЪЗПАЛИТЕЛНИ МАРКЕРИ ” е актуален и правилно структуриран. Дизайнът на отделните проучвания и цялостната постановка на разработката съответстват на поставените цели и задачи. Дисертацията отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗАРСБ), Правилника за прилагане на ЗАРСБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Ендокринология“.

Давам положителна рецензия и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото научно жури да дадат положителен вот за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на Д-р Жанета Атанасова Янева.

07.04.2025 г.

София

Подпис

/доц.

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