

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

научни специалности – Ендокринология и болести на обмяната, Вътрешни болести

Професор УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести към

Медицински университет- Варна

Клиника по ендокринология и болести на обмяната - УМБАЛ „Св.

Марина“, гр. Варна

Съгласно заповед № Р-109-160/ 14.03.2025г. на Ректора на Медицински университет Варна и Протокол № 1/ 25.03.2025г. съм избран да изготвя рецензия на дисертационния труд на д-р Жанета Атанасова Янева.

Тема на дисертационния труд:

„Гликемия при остър исхемичен мозъчен инсулт – прогностично значение и връзка с метаболитни и възпалителни маркери“

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Ендокринология“
с научен ръководител: доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм

1. Общо представяне на процедурата

Предоставени ми бяха всички необходими материали за изготвяне на рецензия. Потвърждавам, че процедурата по разкриване, разработка и допускане до защита е проведена съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България, Правилника за приложението му, както и съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет, гр. Варна за придобиване на ОНС „доктор“.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Жанета Янева е родена през 1988г. в гр.Варна. През 2007г. завършва Първа езикова гимназия в гр.Варна с изучаване на немски и английски език. През 2013г. завършва медицина в МУ-Варна като отличник на випуска, а през 2016г. придобива магистърска степен по здравен мениджмънт. От м.02.2014г. д-р Янева е част от екипа на Клиниката по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св.Марина“, Варна. През м.10.2017г. е назначена за асистент към УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна, а от м.07.2018г. става редовен докторант. През м.01.2022г. д-р Янева придобива специалност по ендокринология и болести на обмяната. През 2023г. провежда стаж по редки ендокринни болести в Университетската болница в гр.Мюнхен,

Германия. Основните ѝ научни разработки са в областта на захарния диабет и стресовата хипергликемия.

3. Актуалност на темата

Исхемичният мозъчен инсулт в световен мащаб е водеща причина за смъртност и дългосрочна нетрудоспособност, а гликемичните нарушения често го съпровождат. От една страна захарният диабет (ЗД) е добре известен рисков фактор за остър мозъчно-съдов инцидент, а от друга – острата стресова реакция често провокира изява на стресова хипергликемия (СХ). Тя се асоциира с неблагоприятни последици при различни категории остро болели пациенти, особено подчертано при тези, неприспособени към хронично високите стойности на кръвна глюкоза (КГ). Потенциално може да окаже влияние върху протичането на инсулта, както и на клиничния и функционален изход от него. В този смисъл концепцията за СХ е актуален проблем в ежедневната клинична практика, включително и нейната прогностична значимост при лица с остър исхемичен мозъчен инсулт (оИМИ). Това е и обектът на научното търсене на дисертационната работа на д-р Жанета Янева, заедно с търсене на връзка на гликемията с метаболитни и възпалителни маркери при тези пациенти. Идентифицирането на асоциирани с КГ лабораторни параметри, както и биомаркери с предиктивна стойност при оИМИ ще допринесе за по-точна оценка на прогнозата на пациентите и би спомогнало за определяне на терапевтичното поведение.

4. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 143 стандартни страници, онагледен е с 38 таблици, 28 фигури и 4 схеми и е добре оформен в следните основни раздели: Заглавна страница (1 страница); Съдържание (3 страници); Използвани съкращения (2 страници); Увод (2 страници); Литературен обзор (33 страници); Цел, задачи, материали и методи (6 страници); Резултати (57 страници); Обсъждане (19 страници); Изводи, приноси и заключение (4 страници); Публичност и научни проекти във връзка с дисертационния труд (2 страници); Използвани източници (13 страници). Библиографската справка съдържа 285 заглавия, от които 9 на кирилица и 276 на латиница. Стилът е изключително добър, ясен, с коректно обсъждане на данните и изводите.

5. Същност на дисертационния труд

Литературният обзор е много добре структуриран и базиран основно на актуални литературни източници от последните 5 до 10 години. Разгледан е спектърът от гликемични нарушения при оИМИ с фокус основно върху СХ. Включва се подробна информация относно епидемиологията, клиничното значение, патогенезата и увреждащите механизми на СХ като цяло, така и в частност при оИМИ. Описани са базирани на гликирания хемоглобин (HbA1c) гликемични променливи, считани за достоверни показатели за идентифициране на СХ, предвид способността им да отчитат обичайните нива на КГ (т.нар. фонова гликемия) при отделния пациент. Разгледано е поведението на различни възпалителни биомаркери и някои невроактивни стероиди при оИМИ. Представен е маркерът програнулин и неговата роля в патогенезата на исхемичния мозъчен инсулт, както и погледът върху него през последните години като адипокин, имащ отношение в регулацията на глюкозния метаболизъм.

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана: „Да се потърси връзка между нивото на гликемия и изхода при пациенти с оИМИ, както и асоциация с метаболитни и възпалителни маркери“.

За изпълнението на целта са поставени 5 конкретните **задачи**, а именно:

1. Да се оцени нивото на гликемия при хоспитализирани пациенти по повод оИМИ със и без ЗД тип 2 чрез показатели за абсолютна и относителна гликемия и гликемична вариабилност.
2. Да се проведе сравнителна характеристика на някои клинични, гликемични, метаболитни и възпалителни показатели между групите с различен гликемичен статус, различен по тежест оИМИ и изход от хоспитализацията.
3. Да се изследва връзката на тежестта на оИМИ и изхода от хоспитализация с някои клинични, гликемични, метаболитни и възпалителни показатели.
4. Да се изследва връзката между гликемичните показатели и някои метаболитни и възпалителни маркери.
5. Да се оцени дали базираните на HbA1c гликемични променливи са по-добри детерминанти на стресовата реакция в сравнение с абсолютната стойност на КГ при хоспитализация и да се оцени прогностичната им стойност.

Материали и методи:

Проучването, обект на дисертационния труд, е проведено в два етапа. Първият етап предствалва ретроспективно проучване върху кохорта от 555 пациенти, хоспитализирани по повод оИМИ за периода 05.2016 – 04.2017 год., разделени на групи със СХ, със ЗД тип 2 и с нормогликемия. Вторият етап е срезово проучване, обхващащо 114 пациенти за периода 06.2021 – 05.2023 год., селектирани в първите 24 часа от хоспитализацията по повод оИМИ. Те са разпределени в четири групи като допълнително е оформена такава с новооткрит ЗД на база на стойността на HbA1c. И в двата етапа включващите и изключващи критерии са добре подбрани и адекватни на целта и дизайна на проучването. Добре описани и оптимално подбрани са използваните клинични и лабораторни методи на изследване. За обработка на данните са използвани подходящи статистически методи спрямо изследваната популация и изследваните величини – дескриптивна статистика, методи за проверка на хипотези, корелационен анализ, множествен регресионен анализ, ROC анализ.

Резултати и обсъждане:

Собствените **резултати** са представени подробно и са организирани точно и ясно следвайки поставените задачи. Онагледени са добре с таблици и фигури и са придружени с адекватен и обективен коментар.

Обсъждането е добре структурирано, представено в 6 раздела, като получените резултати са анализирани много логично и задълбочено в контекста на наличните в литературата данни по проблема. Прави впечатление самокритичността на докторанта, посочващ някои ограничения на дисертационния труд.

Първият раздел разглежда разпространението на СХ сред пациентите с оИМИ. Установена е сходна честота на СХ при оИМИ с цитираните данни в световната литература, а именно 20.9% в I етап и 13.16% във II етап на проучването. Забележителен е значителният дял пациенти с отклонения в гликемичния статус (над $\frac{3}{4}$ от пациентите), показващо колко широко разпространени са гликемичните нарушения в хода на оИМИ.

Вторият раздел съпоставя HbA1c-базираните гликемични индекси и КГ при приемане при оценка на СХ като показателите са анализирани според тежестта на оИМИ при хоспитализация, а нивата на серумен кортизол са използвани за по-точно определяне на стресовия отговор. Наблюдавана е значимо по-голяма тежест на оИМИ в групата със СХ спрямо тези с нормогликемия и новооткрит ЗД тип 2. За разлика от КГ при приемане, гликемичните индекси демонстрират най-високи стойности в групата със СХ, в която и серумният кортизол и тежестта на инсулта са значимо по-високи спрямо групите с нормогликемия и ЗД. Допълнително е налице значима разлика в нивата на кортизол и HbA1c-базираните гликемични индекси между различните степени на тежест на оИМИ, както и тенденция за прогресивното им нарастване с повишаване тежестта на инсулта. Същата тенденция се наблюдава и при приемната КГ, но без статистическа значимост. Както кортизолът, така и гликемичните индекси, но не и КГ при приемане, положително и независимо корелират с тежестта на инсулта. Тези резултати дават основание да се заключи, че базираните на HbA1c гликемични променливи са по-добри детерминанти на стресовата реакция спрямо приемната КГ, а серумните нива на кортизол могат да се използват за адекватна оценка на тежестта на оИМИ.

Третият раздел е посветен на факторите, асоциирани с тежестта на оИМИ. Освен споменатите зависимости със серумния кортизол и базираните на HbA1c гликемични индекси, се наблюдава и асоциация с възпалителните маркери – левкоцити, неутрофили, отношение Neutro/Lympho и CRP. От особен интерес е връзката на показателя програнулин с тежестта на оИМИ. Наблюдавана е значима разлика в нивата му между групите с различен по тежест оИМИ, положителна корелация с тежестта на инсулта, както и участие във финалния редуциран регресионен модел за прогнозиране на тежест на оИМИ. Тези резултати показват, че програнулинът има потенциал да намери приложение в оценката на тежестта на оИМИ.

Четвъртият раздел описва факторите, асоциирани с гликемичния статус при пациентите с оИМИ. Установено е, че пациентите, изявяващи СХ демонстрират завишени нива на възпалителни и стресови маркери, в това число и базираните на HbA1c гликемични индекси. Тези наблюдения не са характерни за пациентите със ЗД, при които се отчитат промени в липидните показатели, както и завишени нива на всички гликемични показатели, с изключение на гликемичните индекси.

Петият раздел е фокусиран върху прогностичното значение на гликемията при оИМИ. Наблюдавани са индиректни данни за повишен смъртен риск при пациентите изявяващи СХ. Установено е, че СХ се свързва с лош функционален резултат от оИМИ при пациентите без ЗД, т.е. тези, които не са привикнали към хронично завишени нива на глюкозата. От друга страна персистиращата хипергликемия на гладно се асоциира както с лош функционален изход от оИМИ, така и с летален край, при това независимо от диабетния статус на пациентите.

Шестият раздел представя други фактори с прогностично значение при оИМИ. Като такива се отличават тежестта на оИМИ при приемане, кортизолът, както и отношението Neutro/ Lympho, броят на неутрофилите и CRP. Тежестта на оИМИ се откроява като водещ фактор, който оказва влияние върху изхода от инсулта. Тя е позитивно свързана не само с леталния край, но и с лошия функционален резултат, както и с тежестта на оИМИ при дехоспитализация. Интерес представлява наблюдението, че високите нива на кортизол са независимо свързани, включително и от тежестта на оИМИ, с лошия функционален резултат и с фаталния край. Това показва, че кортизолът не само отразява тежестта на оИМИ, но вероятно е и непосредствено свързан с неблагоприятните последици. Високите стойности на отношението Neutro/Lympho също демонстрират независима връзка с лошия функционален изход и с фаталния край от оИМИ.

В съответствие с получените резултати са изведени девет **изводи**, които са ясно формулирани и следват поставените в дисертационния труд задачи.

Приносите на дисертационния труд са разделени на две категории – с оригинален и с потвърдителен характер.

С оригинален характер:

1. За първи път в страната се изследва разпространението на СХ при оИМИ и се използват гликемични индекси за оценката ѝ.
2. За първи път се съпоставят гликемичните индекси с нивата на кортизол при оценка на стресовата реакция.
3. За първи път се анализира маркерът програнулин едновременно при пациенти с оИМИ и различен гликемичен статус.

С потвърдителен характер:

1. Установено е, че гликемичните индекси дават по-добра оценка на СХ в сравнение с абсолютната стойност на КГ при приемане, което съответства на повечето наблюдения в световен мащаб.
2. Потвърдено е, че СХ се наблюдава при пациенти с по-тежък оИМИ, както и е наблюдавана по-висока смъртност в групата със СХ, но не е установена директна връзка на СХ с леталния край.
3. Потвърдени са малкото публикувани наблюдения, че програнулинът може да се използва за оценка на тежестта на оИМИ, но не е наблюдавана връзка с прогнозата, с изключение на тежестта на оИМИ при дехоспитализация.

6. Автореферат

Авторефератът е в обем от 76 страници и е напълно достатъчен като съдържание за представяне на основните резултати, постигнати в дисертацията.

7. Публикации, свързани с дисертационния труд

Приложен е списък с 4 пълнотекстови публикации по темата на дисертацията (2 обзора и 2 с резултати), който отговаря на изискванията за придобиване на ОНС

„доктор“. Части от труда са предствени на три национални научни форума и на един международен конгрес.

8. Критични забележки и препоръки

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

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Жанета Янева отразява нейната задълбочена работа – прецизно планирана и проведена, коректно и критично анализирана – по актуален и социално-значим проблем. Предвид обема на извършената работа, прецизната статистическа обработка, многобройните резултати, задълбоченото им съпоставяне с публикуваните до момента данни и посочените приноси, считам че научният труд отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна за придобиване на образователна и научна степен „доктор“.

Давам своята положителна оценка на дисертационния труд на д-р Жанета Атанасова Янева и апелирам към уважаемите членове на Научното жури, да сторят същото.

17.04.2025г.
гр. Варна

Проф. д-р Кирил Христов Христозов, д.м.

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