

СТАНОВИЩЕ

от Доц. Доц. Д-р Даниела Веселинова Попова, д.м.,

Клиника по ендокринология и болести на обмяната за лечение на метаболитни нарушения, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” ЕАД,

ККФТ, Медицински факултет – София, Медицински университет – София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор” в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” по научна специалност 03.01.14. „Гастроентерология” съгл. Заповед на Ректора на МУ-Варна №Р-109-139/06.03.2018 г.

Автор: Д-р Лили Славчева Трифонова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: „Катедра по вътрешни болести”, Учебен сектор „Гастроентерология, хепатология и хранене” – МФ, МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов” - Варна

Тема: „Оптимизиране на клиничния подход и диетолечението при глутенова ентеропатия”

Научен ръководител: Проф. Д-р Искрен Коцев, д.м.н., МУ – Варна

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител на д-р Лили Славчева Трифонова е в съответствие с Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна и действащия Правилник на МУ- Варна и включва изискуемите документи. Горепосочените документи са оформени по надлежния ред и са правилно и системно подредени.

Д-р Лили Трифонова завършва медицина през 1987 г. в Медицински университет Варна, след което до 1990 г. работи като ординатор в Окръжна болница гр.Търговище. От 1990 г. е клиничен ординатор към Катедра по вътрешни болести на ВМИ гр.Варна, а от 1992 г. след конкурс е назначена за лекар – диетолог в Университетска болница гр.Варна. Участва активно в лечебната и диагностична работа на Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене на УМБАЛ „Света Марина” гр.Варна и повече от 25 години работи практически по проблемите на диетичното хранене. От 2015 г. е зачислена в докторантура на самостоятелна подготовка в Катедра по вътрешни болести на МФ със заповед на Ректора на МУ – Варна №Р-100-132/15.02.2015 г. за срок от три години. Съответно със заповед на Ректора №Р-109-139/06.03.2018 г. е отчислена с право на защита. Има призната специалност по вътрешни болести през 1996 г. и специалност по хранене и диететика през 2006 г. В реализираното досега професионално и започнато академично развитие определено проличава стремеж към повишаване на професионалната квалификация и разширяване на научните познания. От 2015 г. д-р Трифонова е асистент по пропедевтика на вътрешните болести, а от 2017 г. е преподавател-асистент по гастроентерология и е

включена в лекционния курс по броматология на Медицински колеж – Варна. Има участия в национални и международни форуми /за последните липсват по-точни данни/. Участва в изготвяне на програмата на Община Варна „Аз успявам” чрез разработване на хранителни режими, както и в изготвянето на брошура за диетични хранене на пациенти с панкреасни заболявания. В ежедневната си клинична практика реализира постоянно дейност като лекар диетолог с разработване на индивидуални хранителни режими на пациенти с чревни, жлъчно-чернодробни и панкреасни заболявания, следоперативни състояния, както и на пациенти с хранителни разстройства и затлъстяване. Представените постижения в клиничната, преподавателската и научно-изследователската област очертават тенденция и перспектива за системно професионално и научно развитие.

2. Актуалност на тематиката

В днешно време нарушенията в имунитета и особено автоимунните заболявания, заедно с последващите и асоциирани полиорганни и функционални нарушения и усложнения привличат все повече изследователи. Глутеновата ентеропатия и съвкупността от асоциираните глутенсензитивни състояния безспорно представляват социално значим проблем в съвременното общество, който поставя пред медицинската наука необходимостта от решаване на множество превантивни, диагностични и лечебни аспекти поради все повече нарастващата заболеваемост и прогресиращата инвалидизация. Проучването на клиничните и диагностични особености, както и анализът и обобщението на натрупания клиничен опит в областта на глутеновата ентеропатия съдействат да бъдат изяснени различни аспекти на този социално значим проблем и със своите резултати допринасят за изграждане на по-точни съвременни подходи за превенция и лечение на засегнатите индивиди.

Това прави темата на представения дисертационен труд актуална и значима. Едновременно с това данните и заключенията на научното изследване на д-р Трифонова имат определено практическо и приложно значение за широката медицинска практика, тъй като правят успешен опит за аргументирано изграждане на съвременен диагностичен и терапевтичен алгоритъм за тази специфична популация пациенти с особено внимание върху ролята и ефекта на основното лечение – диетотерапията с безглутенова диета, нейното продължително проследяване и отражението ѝ върху качеството на живот на пациентите. Основната част на дисертационния труд е посветена именно на проучване на ролята на диетичните фактори и техните връзки и взаимодействия не само с клиничната симптоматика, но и с цялостното здравно състояние на пациентите, както и със степента на възможна обратимост чрез диетично и терапевтично обучително повлияване.

3. Познаване на проблема

В изготвения литературен обзор проличава умението на докторанта д-р Трифонова да изследва и анализира достъпните литературни източници, за да бъде основателно и логично мотивирана избраната научна тема. Направена е успешна

интерпретация на съвременни научни данни относно дефинициите, същността и патогенезата на глютенната ентеропатия и етиопатогенетичната роля на хранителните фактори. Разработен е подробен анализ на литературните данни относно различните клинични симптоми и варианти на гастроинтестиналните и екстраинтестиналните прояви на глютенната ентеропатия и на широката гама от усложнения на тази автоимунна чревна болест, като е добре очертана дискуссионната позиция по отношение на рисковите фактори за глютенна ентеропатия, имуногенността на различните проламинови протеини, степента на участие на нарушената чревна бариера, многостъпалната стимулация от несобствени антигени с последваща индукция на сложни процеси на автоимунен отговор, неизяснената роля на патогенните микроорганизми в развитието на автоимунните нарушения, „хигиенната хипотеза“ за благоприятстваща намеса на прекомерната хигиена, водеща до атопия и автоимунни нарушения. Обсъдена е и възможната роля на молекулата на зонулина във физиологичната регулация на чревната пропускливост, представена е новата концепция за „имунологична ниша“ в чревната микросреда и детайлното участие на вродения и придобит имунитет във възникването на чревното възпаление и последващата вилозна атрофия, причинени от глиадина със съучастие на генетични фактори, на които напоследък се обръща голямо внимание. Специално е разгледана особената форма на рефрактерната глютенна ентеропатия, устойчива на безглютенна диета и обхващаща около 1% от всички пациенти.

Анализирани и обобщени са наличните научни доказателства за диагностичната стойност на различните групи диагностични тестове за глютенна ентеропатия, като обширно и детайлно са представени всички серологични тестове, сравнени по сензитивност и специфичност в препоръчителен стъпален алгоритъм, описани са всички нови ендоскопски методи, чиито компютърно обработени изображения са изключително полезни в диагностицирането на глютенната ентеропатия, заедно със съвременните възможности на морфологичната диагноза чрез тънкочревна биопсия, както и на генетичните тестове. Добре е разгледан феноменът на глютенна чувствителност, сравнително по-ново и не напълно уточнено понятие в клиничната практика, касаещо наличие на симптоми, предизвикани от прием на глютен при липса на глютен специфични антитела и класическа вилозна атрофия както при глютенната ентеропатия и променливо наличие на първо поколение антиглиадинови антитела. Глютенната чувствителност е неавтоимунна реакция към глютен, в която участва само вроденият имунитет. В главата за лечение на глютенната ентеропатия докторантката д-р Трифонова е представила обширен анализ на безглютенната диета /БГД/, която е основно лечение на глютенната ентеропатия, като е представила достатъчно литературни данни за историята на въвеждане и утвърждаване на безглютенната диета, съвременни данни за разпространението на глютен в храните и хранителните продукти, за ефекта на диетата при деца и възрастни и влиянието ѝ върху качеството на живот.

Въз основа на всичко това д-р Трифонова е изградила добра мотивация за дисертационната тема и свързаните с нея цел и научни задачи – съвременна оценка на клинично-диагностичните особености, диетотерапията, наблюдението и обучението на пациенти с глютенна ентеропатия, с анализиране на клинични, лабораторни,

инструментални, имунологични и хистоморфологични изследвания на пациентите, разработване на алгоритъм за диагностика, лечение и проследяване, проучване на качеството на живот преди и след диетата, създаване на регистър на болните, анализиране на ролята на диетолога и разработване на стратегия за успешно справяне с безглутеновата диета.

4. Методика на изследването

Дисертационното проучване включва основна група от 112 пациенти с глутенова ентеропатия и сравнителна група от 22 пациенти с глутенова чувствителност, както и контролна група от 22 пациенти, проследени ретроспективно за десетгодишен период /2005 – 2015 г./ в Клиниката по гастроентерология на МБАЛ „Св.Марина” – Варна. За решаване на научните задачи са подбрани подходящи методи на изследване – анкетни, клиничко-лабораторни, имунологични, ултразвуково изследване на коремни органи, фиброезофагогастродуоденоскопия чрез изследване на съответни клинични, клиничко-химични, имунологични, морфологични и функционални показатели и статистическа обработка на получените резултати със софтуерен пакет SPSS 19.

Считам, че спектърът на приложените методи на изследване и избраните за оценка показатели и маркери са достатъчно информативни и позволяват напълно да бъдат направени задълбочени научни изследвания и анализи.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е структуриран правилно и съдържа общо 236 страници, от които въведение – 3 стр., литературен обзор – 59 стр., цел, задачи, методология и дизайн – 4 стр., резултати и обсъждане – 96 стр., заключение – 1 стр., изводи – 2 стр. и приноси – 1 стр. Дисертационният материал е онагледен с 22 таблици и 42 фигури. Книгописът включва 341 заглавия, от които 12 на кирилица и 329 на латиница. Структурата и оформлението на дисертационния труд са съответни на процедурните изисквания и техническото изпълнение е на много добро ниво.

Данните от изследваните групи показатели и сравнителният междугрупов анализ на пациентите с глутенова ентеропатия /ГЕ/ и с глутенова чувствителност /ГЧ/ са представени в системен и добре онагледен вид и са придружени от точно анализиране и разширена дискусия, в която проличава самостоятелното и задълбочено обсъждане с аргументирана лична авторска интерпретация. Това създава добра основа за оформянето на конкретни изводи, които са точни, ясни и съдържат отговор на поставените научни въпроси в разработката.

Системно е доказана разликата в клиничната характеристика на пациентите с ГЕ и ГЧ. Поради липса на специфичен биомаркер, диагнозата на ГЧ се потвърждава от клиничния отговор на БГД, измерване на ефекта от повторно въвеждане на глютен след период на лечение с БГД и негативни серологични показатели / IgA-EMA, IgA-TTG/, като в 50% от случаите IgG-AGA са положителни и се нормализират бързо след БГД. Прави впечатление установеният в дисертационното проучване факт за средно забавяне

на диагнозата на ГЕ с близо 6 години, а съпоставимо с литературните данни при повече от половината от изследваните пациенти /58%/ диагнозата е забавена над 2 години. Анализът на хематологичните и биохимични показатели е направен в динамика преди и след 6 месечно приложение на БГД, с което се доказва значимо повишаване на хемоглобина, както и благоприятно повлияване на хипертрансаминаземията. Интерес представляват данните относно асоциираната Хеликобактер пилори инфекция в 35,25% при мъжете и в 48,7% при жените, свързана и с развитие на желязо-дефицитна анемия, потвърждаваща връзка между тези състояния. Ефектът на БГД се отразява благоприятно на антропометричните показатели и стомашно-чревните симптоми – намалява делът на пациентите с поднормено тегло /от 19 спада на 8/ и се отчита отчетлива редуция на коремната болка, диарията и подуването на корема. Задълбочената клинична оценка на пациентите с ГЕ се базира на подробния анализ на специфичните серологични маркери, които са позитивирани при всички пациенти и на тяхната корелация със степента на морфологичната увреда. Дисертационното проучване установява, че няма статистически значими разлики в нивата на tTG при пациентите с вилозна атрофия, както и в гастроинтестиналните симптоми при различните хистологични промени в дуоденалната лигавица, което е от важно диагностично значение. Резултатите на хистологичното изследване при ГЕ доказват достигане на хистологична ремисия при 65% в първите две години, 85% за период от 5 години и дълготраен отговор след 5-тата година при близо 90%. Важен за практиката е установеният факт на силно намаляване до изчезване на антиглиадиновите антители след приложение на БГД, което може да служи за оценка на диетотерапията.

Въз основа на направените клинични изследвания е разработен комплексен диагностичен подход при ГЕ в 4 етапа, който е анализиран задълбочено и интерпретиран оригинално от докторантката д-р Трифонова с определено практическо значение и аргументирани препоръки за дълги и продължителни етапи на прецизна преценка и акуратно клинично наблюдение за реализиране на правилната и точна диагноза и щателна верификация на ГЕ и ГЧ. Предложението за диагностичен алгоритъм включва както група рискови състояния и група пациенти със съмнителни клинични симптоми, така и група асимптомни пациенти или пациенти с риск от ГЕ, група пациенти с клинични симптоми, серонегативни пациенти, както и модифициран алгоритъм при глутеново предизвикателство.

Научният анализ на ефекта на БГД очертава нейната основна лечебна роля. Тази част от докторантската разработка е особено важна и значима за практиката за изграждане на съвременен терапевтичен подход при ГЕ и ГЧ.

Особен интерес и оригинална част на дисертационния труд на д-р Трифонова представлява анализът на основните ключови елементи за лечение и контрол на ГЕ – консултация с диетолог, изграждане на информираност за заболяването, обучение за БГД, откриване и лечение на хранителни дефицити, достъп до застъпнически групи, непрекъснато проследяване от мултидисциплинарен екип.

Съдържателна част на разработката с важни приноси за медицинската наука и практика в областта на лечението на ГЕ е разработената диетична стратегия за оценка на хранителния статус, мониторинг и обучение на пациенти с ГЕ, в която се посочват точни стъпки за интервенции и препоръки, диетично обучение. Интересни са

собствените данни за хранителния прием на пациентите, които съобщават за по-ниска консумация на плодове и зеленчуци, по-чест прием на сладкиши и сладолед, както и оригиналните данни за оценката на емоционалното въздействие, трудностите и стратегиите в ежедневни ситуации при реализиране на диета без глутен, източниците на полезна информация на пациентите. Пациенти, които са на диета повече от пет години изпитват по-малко затруднения, но въпреки това при 1/3 от ситуацияите, в които попадат, се проявяват трудности – ограничен избор на храни в заведенията за хранене, по-висока цена на безглутеновите храни, неточни хранителни етикети, ограничен избор на храна при пътуване, недостатъчно обучени готвачи в заведенията за хранене. Адаптивни стратегии ползват в около 30% /между 5-7 и до 8-10/, останалите 15% ползват между 11-13 и повече от 14 стратегии прилагат около 2% от пациентите. Повече от половината /66%/ не консумират умишлено глутен съдържащи храни. Жените показват по-голяма информираност и осведоменост за БГД отколкото мъжете и претърпяват по-голям емоционален стрес.

В качеството на живот при ГЕ играят роля информираността на пациента за заболяването, социалната тежест и качество на живот и стратегии за справяне.

Въз основа на цялостната разработка в дисертационния труд са формулирани осем приноса с научно-приложен характер, касаещи цялостна характеристика на голяма група пациенти с глутенова ентеропатия, предложен оригинален алгоритъм за диагностика, проследяване и обучение на болни с глутенова ентеропатия, разработени въпросници за изследване на хранителния статус на пациентите, стратегии за своеобразен скрининг, оценка на факторите, влияещи на качеството на живот, разработена диетична стратегия за мониторинг и обучение, създаден регистър на пациентите към клиниката.

Считам, че така представените приноси №1 и №3 се препокриват частично и могат да бъдат обединени.

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации /от които 1 в съавторство/ в български медицински научни списания и 5 научни съобщения на национални научни форуми, на всички от които д-р Трифонова е водещ автор.

Всички представените публикации са във връзка с дисертационната тема и отразяват елементи от дисертационната разработка.

Имам следните *критични забележки и препоръки* към проведеното изследване и представения труд. Не е представен точният състав на приложената БГД по отношение на енергийност, макро и микронутриентен състав, както и не са посочени най-честите избори на изследваните пациенти по отношение на безглутенови храни и тяхното дялово участие във въглехидратната компонента на диетата. С допълването на горепосочените данни разработката би се обогатила и би се създавала възможност за коментар и обсъждане на нутриентните влияния в развитието и повлияването на клиничните симптоми и метаболитните нарушения. Добре би било проследените пациенти да се стратифицират по степента на нутритивен риск и степента на

малнутриция преди БГД и да се оценят в това отношение след приложението на БГД. Редно е в разработката да се посочи, че за първи път в нашата медицинска практика БГД е въведена и приложена от проф. Недкова-Братанова в Катедрата на гастроентерология и диететика на ИСУЛ. При описване на стратегиите за контрол на БГД вместо «образование» е по-уместно и по-правилно да се говори за «обучение» на пациентите или за изграждане на информираност за заболяването.

Направените забележки не намаляват стойността на представения дисертационен труд и в голяма степен съдържат препоръки към авторката за бъдещи научни изследвания в тази област.

7. Автореферат

Авторефератът съдържа 95 стр. В него са отразени основните глави и резултати от дисертационната разработка. Той е много добре онагледен и оформен на нужното техническо ниво, с което отговаря напълно на съответните изисквания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на **всички** изисквания(та) на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Варна за приложение на ЗРАСРБ.

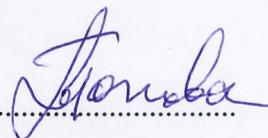
Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Лили Славчева Трифонова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност гастроентерология, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”* на д-р Лили Славчева Трифонова в докторска програма по гастроентерология.

10.03.2018 г.

София

Изготвил становището:



Доц. Д-р Даниела Попова, д.м.