

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести
Медицински университет Варна
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО
при УМБАЛ „Св. Марина” Варна

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина,
Научна специалност „Ендокринология”

на тема:

**„Неинвазивна оценка на артериалната ригидност при пациенти
със захарен диабет тип 2 – корелация с някои биомаркери ”**

на д-р Елена Стоянова Маринова
докторант към Втора катедра по Вътрешните болести,
Факултет „Медицина“ при Медицински университет – Варна
с научни ръководители:
проф. д-р Бранимир Каназирев, дм и доц. д-р Мила Бояджиева, дм

Със заповед N: P-109-378/06.10.2020 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно на основание Протокол N: 1/18.10.2020 г. съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” с кандидат д-р Елена Стоянова Маринова.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта: д-р Елена Стоянова Маринова е завършила Медицински университет Варна през 2008 г. От 2009 г. е лекар в УМБАЛ „Св. Марина”. От 2013 до 2015 г. е хонорован асистент към Катедрата по пропедевтика на вътрешните болести към Медицински университет Варна, а от 2016 г. е редовен асистент в същата катедра. През 2015 г. придобива специалност „Ендокринология”.

Значимост на темата:

Идентификацията на лицата с висок сърдечно-съдов (СС) риск е едно от големите предизвикателства в превантивната кардиология. Атеросклеротичните съдови заболявания имат дълъг безсимптомен период,

което дава възможност за ранни и успешни превантивни интервенции. Използвайки класическите рискови фактори традиционните рискови модели като Framingham Risk Score и SCORE дават 10-годишна оценка на СС риск. Тези рискови модели имат и своите ограничения. По тази причина през последните две десетилетия бяха проучени и навлязоха в ръководствата за кардиоваскуларна превенция нови биомаркери и образни методи, с които може да се направи индивидуална стратификация на риска. Темата на дисертационния труд на д-р Елена Маринова е особено актуална, защото изследва един по-малко познат нетрадиционен СС рисков фактор. Артериалната ригидност (АР) се появява паралелно с ендотелната дисфункция в хода на развитие на атеросклеротичния процес, като съществува неяснота по отношение на причинно-следствената връзка между двата процеса. Съществуват данни, че ригидността на артериалната стена има независима предиктивна стойност за сърдечно-съдови събития. Понастоящем данните за наличието на АР и клиничното и значение при пациенти със захарен диабет са оскъдни. Д-р Маринова търси корелация между този нов образен маркер за повишен СС риск и различни биомаркери - конвенционални и нови като серумния остеокалцин. През последното десетилетие се установи хормоналната природа на костния протеин остеокалцин и неговото участие във въглехидратния, енергийния и липидния метаболизъм. Ниските концентрации на остеокалцин се свързват с повишен риск за развитие на захарен диабет тип 2 (Т2ЗД). Според някои автори остеокалцин участва в процесите на съдова калцификация и артериална ригидност.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд на д-р Елена Маринова е оформен според изискванията на 136 страници и е онагледен с 31 таблици, 20 диаграми и 11 графики. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (43 страници), цел и задачи (1 страница), материал и метод (6 страници), собствени резултати и обсъждане (55 страници), изводи и приноси (3 страници). Библиографията съдържа общо 207 източника (1 на кирилица), от които 27% са публикувани през последните 5 години. В автореферата са включени 15 диаграми, 11 графики и 31 таблици.

Литературен обзор:

Литературният обзор дава подробна информация за патофизиологичните промени в съдовата стена при захарен диабет. Д-р Маринова детайлно разглежда темата за артериалната ригидност – от биофизичните основи на процеса до АР и макроваскуларни усложнения при диабет. Представени са данни и за различните методи на измерване на АР. В отделна глава е представена и добре онагледена високочестотната едноточкова ехотракинг методика за определяне на артериалната ригидност. Разгледана е ролята на

остеокалцин във въглехидратната обмяна, както и наличните към момента данни от проучвания, според които остеокалцин може да бъде разглеждан и като биомаркер за повишен риск за развитие на захарен диабет. Представени са доказателства от множество студии за връзката между остеокалцин и развитието на съдова калцификация и АР.

Материал и метод: За решаване на поставените задачи д-р Маринова анализира проспективно 100 последователни болни с Т23Д и 30 здрави контроли. Много прецизно са представени включващите и изключващите критерии за участие в проучването и използваните методи. Д-р Маринова не се е задоволила само да изброи прилаганите лабораторни и инструментални изследвания. Детайлно са разгледани всички стъпки – от венепункцията до използваните апаратура и мерни единици. Подробно и ясно са описани измерването на артериалното брахиално налягане, централното аортно систолно налягане и ехографското изследване на общата каротидна артерия. За интерпретация на данните са използвани както класическите, така и най-съвременни статистически методи.

Цел и задачи: Дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: Да се получат данни за локалната АР на каротидните артерии при пациенти с Т23Д без макроваскуларни усложнения чрез ехотракинг методика. Да се потърси връзка на показателите на АР с глюкометаболитни, липидни, хемодинамични параметри и нивата на серумен остеокалцин, както и да се оцени ефекта от суплементация с витамин К2 при част от лицата с диабет.

Резултати и обсъждане: Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

- Пациентите с Т23Д имат значимо повишена локална АР на каротидните артерии, изразено чрез по-високи стойности на PWV β , Ер и β -stiffness индекс и по-ниски АС и АІ, спрямо здрави контроли
- Артериалната ригидност при пациентите с Т23Д се повишава с напредване на възрастта.
- С увеличаването на обиколката на талията, при пациентите с Т23Д, се наблюдава значимо нарастване на стойностите на PWV β , Ер и β -stiffness индекс.
- Нивата на HDL холестерол показват обратна корелационна зависимост с артериалния кмплайънс, и позитивна зависимост със серумните нива на ucOC и tOC в групата на пациентите с Т23Д
- По-високите стойности на гликирания хемоглобин се свързват със значимо по-висока каротидна PWV β в изследваните групи.
- Серумните концентрации на cOC, ucOC и tOC при пациентите с Т23Д са по-ниски спрямо контролите, като за cOC тази разлика е значима.

- Карбоксилацият остеокалцин положително и независимо корелира с β -stiffness index.
- Карбоксилацият остеокалцин значително повишава серумните си концентрации след четири седмична суплементация витамин К2.
- При пациентите с Т23Д провели суплементация с витамин К2 се наблюдава тенденция за повишение на хемодинамичните показатели и ехотракинг параметрите на АР.

Изводи: Изводите отговарят на поставената цел и задачи. Добре са формулирани и логично изведени от получените резултати.

Приноси: От предложените приноси за най-съществени приемам:

1. Приноси с научно-теоретичен характер:

- За първи път в България се измерва артериална ригидност при пациенти с Т23Д посредством ехотракинг методика
- За първи път в България се изследва остеокалцин, като маркер за артериална ригидност при пациенти с Т23Д
- За първи път в България се провежда интервенционално проучване търсещо промяна на каротидната ригидност след суплементация с витамин К2 при пациенти с Т23Д.

2. Приноси с научно-практичен характер

- Определянето на повишената каротидна ригидност чрез ехографската методика ехотракинг при пациенти с Т23Д е неинвазивно, бързо и надеждно и подходящо за клиничната практика.
- Ранна диагноза на етап субклинична съдова увреда би позволила вземането на навременни терапевтични решения с цел намаляване на сърдечно-съдовите усложнения при пациентите с Т23Д.
- Независимо, че липсват статистически значими разлики в $PWV\beta$ измерена на лява и дясна АСС, при дясната се установяват по-голям брой корелационни зависимости, което я определя като по-подходяща за провеждане на изследването.

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:

Във връзка с дисертационния труд д-р Маринова представя три публикации и две участия в научни конференции. Счита, че дисертантът има потенциал и материал по темата, който позволява по-голям брой публикации, включително и в чуждестранни списания.

Критични бележки:

1. Някои от източниците в библиографията не са цитирани по общоприетите правила.
2. В библиографията е цитиран само един източник на кирилица. Съществуват и други публикации на български автори касаещи темата артериална ригидност.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Елена Маринова третира актуални проблеми в областта на ендокринологията и превантивната кардиология. Проведеното от д-р Маринова изследване притежава всички характеристики на качествено клинично проучване, чийто резултати следва да се потърси възможност да бъдат публикувани и в международно списание. Представени са доказателства за наличието на ранни промени в ригидността на артериалните съдове при лица с Т23Д, които все още нямат изявено атеросклеротично СС заболяване. Макроваскуларните усложнения на диабета започват много рано в хода на заболяването и изграждането на превантивни стратегии е особено важно. Една подобна стратегия може да включва измерването на артериалната ригидност посредством ехотракинг. На този етап този образен метод не е включен сред препоръчваните модификатори на риска в европейските и американските ръководства за кардиоваскуларна превенция. За това е необходимо натрупването на още доказателства и изработването на унифициран протокол за определяне на АР. Резултатите от проучването на д-р Маринова подкрепят отново необходимостта от корекция и таргетен контрол не само на гликемията, но и на артериалното налягане, липидния профил и абдоминалното затлъстяване при лица със Т23Д. По отношение на остеокалцина са необходими още проучвания, които по-ясно да посочат значението му като потенциален биомаркер за оценка на СС риск. На въпроса, доколко витамин К2 супPLEMENTацията може да повлияе трайно и благоприятно артериалната ригидност, може да отговори само рандомизирано плацебоконтролирано проучване с достатъчен брой участници.

Считам, че дисертационният труд на д-р Маринова е едно сериозно научно проучване, което отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор” на д-р Елена Маринова.

Варна, 06.11.2020

доц. д-р Атанас Ангелов, дм