

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

„Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“.

За придобиване на образователната и научна степен „Доктор“
по докторска програма „Гастроентерология“
област на висше образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1 Медицина

Автор: д-р Мирела Радкова Монева - Петрова

Рецензент: професор д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м, професор
по гастроентерология, специалист по вътрешни болести и
гастроентерология

I. Процедура по защита

Със заповед №Р-109-263/ 15.05.2023г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна въз основа на решение на Факултетния съвет на факултет „Медицина“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна по протокол № 1 на своето първо заседание, на основание чл. 71, ал. 1, ал. 2 и ал. 4 от Правилника за развитието на академичния състав в МУ – Варна, съм определен да изготвя рецензия на дисертационния труд на **д-р Мирела Радкова Монева - Петрова** на тема: „**Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата**“, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Гастроентерология“ в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина. Д-р Монева - Петрова е лекар в ЦСМП – гр. Варна, Филиал - гр. Долни Чифлик, лекар в мобилен спешен екип и лекар – специализант по специалност „Гастроентерология“ в Клиника по Вътрешни болести в МБАЛ – гр. Варна към ВМА – София.

Рецензията ми е съобразена с изискванията за оформяне на рецензия за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

II. Кратки биографични данни

Д-р Мирела Радкова Монева – Петрова е родена на 9 май 1991г. в гр. Варна. Завършва основно и средно образование в гр. Балчик с отличен успех.

Завършва специалност „Медицина“ през 2017г. в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Варна. От 2018г. е специализант по специалност „Гастроентерология“ в Клиника по Вътрешни болести в МБАЛ – гр. Варна към ВМА – София. На 09.10. 2020г. е зачислена като докторант в редовна форма на обучение към Втора катедра „Вътрешни болести“ на Медицински университет - Варна.

Д-р Монева – Петрова има интереси в областта на възпалителните болести на червата, ултразвукова и ендоскопска диагностика на гастроинтестиналния тракт. Владее отлично английски и руски език, и притежава много добра компютърна грамотност. Член е на БЛС и Българско дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография.

III. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 180 страници: въведение 2 страници, литературен обзор 41 страници, цел, задачи и хипотеза 1 страница, материал и методи 7 страници, резултати 78 страници, дискусия на резултатите 12 страници, изводи 2 страници-14 на брой, заключение 2 страници, приноси 6 на брой, 2 с теоретичен характер, 2 с практико-приложен характер и 2 с оригинален характер, библиография 356 литературни източника, от които 5 на кирилица и 351 на латиница. Работата е онагледена с 92 фигури и 36 таблици. Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания при МУ-Варна - протокол/решение № 100, заседание на 25.02.2021 г. Всички участници в изследването са подписали информирано съгласие. Изследването е финансирано по проект към Фонд „Наука“ към Медицински университет – Варна, проект № 20002 „Метаболитен синдром при пациенти с възпалителни заболявания на червата“

IV. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд се отличава със значителна актуалност, както в световен мащаб, така и в нашата страна.

Разпространението на затлъстяването в световен мащаб е нараснало до размери на епидемия и е един от водещите проблеми на общественото здраве на XXI век. В същото време се установява и нарастваща честота на затлъстяване в популацията на пациентите с хронични възпалителни болести на червата (IBD), успоредно с тези сред общата популация. Данните от различни съвременни проучвания предполагат, че разпространението на затлъстяването при пациенти с IBD достига около 40%, като този процент нараства допълнително, като се добави и наднормено тегло.

Каква е истинската роля на тази коморбидност в патогенезата, естествената история и резултатите от лечението на IBD остава неясна, а данните от налични клинични проучвания са противоречиви. Преобладаващото мнозинство от публикуваните студии използват индексът на телесна маса (ИТМ) като мярка за оценка затлъстяване. Но

ИТМ не отразява точно мастните запаси, а именно висцералната мастна тъкан, която има уникалните метаболитни и биохимични свойства в сравнение с подкожната мастна тъкан. Висцералното затлъстяване стимулира чревно възпаление. Едва преди няколко месеца бяха публикувани за първи път систематизирани препоръки към гастроентерологичната общност относно важността за комплексна оценка на затлъстяването при пациентите с IBD още при първата среща с тях, както и препоръки, обхващащи корекция на разнообразните аспекти на влияние, което този съществен и до скоро неocenен коморбидитет може да окаже върху качеството на живот, прогресията на заболяването, както и отговора на съответното лечение.

Дисертационният труд е първото детайлно проучване в страната по отношение на оценката на затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата (болест на Крон и язвен колит).

V. Литературен обзор

В литературния обзор детайлно и с компетентност са разгледани епидемиологията на затлъстяването след IBD пациентите. Видовете мастна тъкан, компартмента на мезентериалната мастна тъкан основен източник на проинфламаторни медиатори. Систематизирана е и ролята на метавъзпалението в патогенезата, прогресията и отговора на конвенционално, биологично и оперативно лечение. Разгледани са основни характеристики на утвърдените и съвременните иновативни биомаркери за оценка на имуномедираното възпаление както микрорибонуклеиновите киселини (miRNAs) и human Lipocalin-2/NGAL, с които може да се прецизира както възпаление при IBD, така и това при затлъстяване. Литературният обзор завършва с обобщение, от което логично произтичат целта на дисертационния труд, както и поставените задачи.

Целта е ясно формулирана – да се оцени затлъстяването при пациенти с хронични възпалителни болести на червата (болест на Крон и язвен колит).

Поставени са 5 задачи, които изследват различните аспекти в оценката на затлъстяването и ролята му върху активността и ефективността от провежданото лечение. Задачите са конкретни и реалистични. Те са добре дефинирани и адекватни за решаване на поставената цел.

VI. Клиничен материал използван в дисертационния труд.

Проучването е проспективно, но осъществено изцяло в условията на пандемията от COVID-19. Включва 78 пациенти с ХВБЧ, разделени на 2 групи, съответно с 40 с БК (20 с активна БК и 20 в ремисия) и 38 с ЯК (16 с активен ЯК и 22 в ремисия), преминали през Клиниката по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна от 02. 2021 до 11. 2022 г. Ясно са формулирани включващите и изключващи критерии.

VII. Методи

За постигане на научно-изследователската цел и за решаване на предварително формулираните задачи са проучени и анализирани данните

от пациенти с IBD, на които са извършени изследвания по стандартния клиничен подход: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, физикален преглед, абдоминална ехоскопия, КТ ентерография или МР-ентерография (за пациенти с БК и при началото на IBD), илеоколоноскопия, с оглед оценка на ендоскопската активност и морфологично изследване. Въз основа на тези данни е поставена диагнозата БК или ЯК и тези пациенти получават терапия с месалазин, кортикостероиди, азатиоприн или биологично лечение.

50 IBD пациенти са изследвани проспективно в период на активност или ремисия за нива на серумна експресия на miRNAs: hsa-miR-17-5p, hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-146a5p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-155-5p и контрола: cel-miR-39-3p. На всички 78 IBD пациенти е изследвано проспективно в период на активност или ремисия за нива на серумна експресия на human Lipocalin-2/NGAL.

Всяка група от изследваните пациенти е детайлизирана по пол, възраст, активност на болестта и прилаганото лечение, наличие на интестинални усложнения (ИУ – субилеус, илеус, фистулизация, абсцедиране, стеноза) и екстраинтестинални прояви (ЕИП – артропатия, стеатоза, хепатит, холелитиаза, желязодефицитна анемия, дефицит на В12, малабсорбция, еритема нодозум, пиодерма гангренозум, афтозен стоматит, очни прояви). При всички пациенти заболяването е доказано чрез клинични, ендоскопски, образни (трансверзални – абдоминална ехоскопия и/или КТ ентерография, МР-ентерография) и морфологични критерии. Разпределението според локализация (L/E) е извършено чрез Монреалската класификация. Оценка на активността при пациентите с БК е извършена чрез Crohn's Disease Activity Index (CDAI), при пациентите с ЯК чрез Монреалската класификация за тежест (severity, S) и Partial Mayo score (ендоскопски Mayo score). Изследван е липидния профил: триглицериди, общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, VLDL-холестерол. Извършени са и антропометрични измервания: ИТМ, обиколка на талията, съотношение обиколка на талия/ръст и измерване на кожна гънка на корема с калиперомер. Подробно и задълбочено са описани използваните методики на извършените изследвания.

VIII. Резултати, дискусия, изводи, заключение и приноси на дисертационния труд

Пациентите са разпределени по пол, възраст, заболяване, антропометрични характеристики, липиден профил, серумна експресия на панела от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL. С отлично познаване на статистическите методи за изследване е извършен задълбочен анализ и сравнение между изследваните показатели.

Тъй като липсват валидирани прагови стойности на miRNAs и серумен human Lipocalin-2/NGAL при лица с нормално телесно тегло, такива са изчислени за нуждите на настоящото изследване.

Установена е силна правопрпорционална зависимост между ИТМ, обиколката на талията, размера на коремната гънка и съотношението талия/ръст при IBD пациенти. Установена е и различна по степен корелация между антропометричните показатели (ИТМ, обиколка на талията, размер на кожната коремна гънка и съотношение талия/ръст) и лабораторните показатели на пълния липиден профил (общ холестерол, LDL – холестерол, HDL – холестерол, VLDL – холестерол, триглицериди). Експресията на панела от разглежданите miRNAs според антропометричните показатели за оценка на затлъстяването се различава при пациентите с БК и ЯК. При пациентите с ИТМ ≥ 25 кг/м² е установена повишена експресия на hsa-miR17-5p, hsa-miR-146a-5p и hsa-miR-155-5p, докато hsa-miR-29a-5p, hsa-miR-142-3p и human Lipocalin-2/NGAL има понижена експресия. Свърхекспресията на hsa-miR-17-5p се свързва с възрастта на пациента > 40 г., затлъстяването, обиколката на талията над нормата за двата пола, отношение обиколка на талията/ръст > 0.5 , активност на заболяването и ЯК. Понижената експресия на hsa-miR-29a-5p се свързва с мъжки пол, затлъстяване, пациенти с ЯК и постигната ремисия. Понижена експресия на hsa-miR-142-3p се наблюдава при възраст > 40 г., мъжки пол и пациенти с БК. Повишена експресия на hsa-miR-146a-5p се установява при възраст < 40 г., затлъстяване, обиколка на талията над нормата за двата пола, активна болест и ЯК. Свърхекспресия на hsa-miR-155-5p се наблюдава при женски пол, затлъстяване, пациенти с БК и постигната ремисия. Понижената експресия на human Lipocalin-2/NGAL се свързва със затлъстяването, обиколка на талията над нормата, размера на кожната коремна гънка, пациенти с ЯК и постигната ремисия.

Обсъждането обхваща 12 страници. Дисертантът прави съпоставка на собствените резултати с тези на други автори.

Изводите са 14 на брой, които имат предимно практическо значение.

В заключението са обобщени най-важните резултати от проучването.

Дисертационният труд завършва с шест конкретни добре формулирани приноси 2 с теоретичен характер, 2 с практико-приложен и 2 приноса с оригинален характер.

Приноси с теоретичен характер 1. За пръв път в България се извършва антропометрична характеристика на пациентите с IBD и затлъстяване. 2. За пръв път в България е отразено подробно и изчерпателно приложението на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL при пациенти с IBD и затлъстяване.

Приноси с практико-приложен характер 1. Определени са прагови стойности за разграничаване на експресията на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL според ИТМ, CRP, FCP, CDAI, Mayo score. 2. Изготвен е специфичен профил на пациентите с БК и ЯК със затлъстяване въз основа на експресията на miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL.

Приноси с оригинален характер 1. За пръв път в България е изследван панел от miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL за оценка на IBD пациенти със затлъстяване. 2. За пръв път в България е описана експресията на изследваните miRNAs и human Lipocalin-2/NGAL спрямо прилаганата терапия и ИТМ при пациенти с IBD.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието съответства на дисертационния труд.

IX. Публикации и научна дейност.

В дисертационния труд на **д-р Мирела Радкова Монева - Петрова** са включени 4 научни публикации свързани с темата на дисертационния труд – в национални списания като първи автор, 5 участия в национални форуми също като първи автор. Това свидетелства за водещата ѝ роля при провеждане на изследванията и подготовката на публикациите. Публикациите са от 2021 и 2022 г., а участията в научни конференции са от 2021, 2022 и 2023 г. и отразяват актуалността на тематиката.

X. Заключение


В заключение **д-р Мирела Радкова Монева - Петрова** е съумяла да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд на тема **„Затлъстяване при пациенти с хронични възпалителни болести на червата“**. Темата е актуална за нашата страна, изследването е отлично организирано и изпълнено. Тя е успяла да постигне това, поради великолепната литературна осведоменост, както и от много доброто комбиниране на компетентните си знания и умения.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на Научното жури при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, **д-р Мирела Радкова Монева - Петрова** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Гастроентерология“.

14.06.2023г.

Гр. Варна

Рецензент:


Проф. д-р Ивайло Въжаров, д.м.