



До
Председател на Научно жури,
Съгласно Заповед № Р-255/22.01.2024
на Ректор на МУ- Пловдив
проф. Ангел Учиков, дмн

Становище

от проф. д-р Маурицио Нордио, д.м.н,
Катедра по Експериментална медицина, Секция по Медицинска патофизиология,
ендокринология и нутрициология, Университет "Sapienza", Рим, Италия

1. Процедурни изисквания

Представен за становище е дисертационен труд със заглавие "ХРОНИЧЕН АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО И КО-МОРБИДНОСТИ" на д-р Димитър Манолов Троев, докторант на самостоятелна подготовка към Катедра по Ендокринология, Медицински Факултет на Медицински Университет – Пловдив, с научни ръководители: проф д-р М.Орбецова, Катедра „Ендокринология“ и проф д-р Мариела Генева-Попова, Катедра „Пропедевтика на Вътрешните болести „Антон Митов“, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив. Предоставеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията за придобиване на образователна и научна степен "доктор" и Правилник на МУ-Пловдив от 2021 г. и включва всички изискуеми документи.

2. Кратки биографични данни на кандидата

Д-р Димитър Манолов Троев е роден на 06.12.1964 г. Завършва средно образование през 1982 г. в ЕСПУ "Димитър Благоев" - Пловдив. Висше образование по медицина завършва в МУ - Пловдив през 1990 г. От 1991 г. е лекар в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната при УМБАЛ "Св. Георги" – Пловдив. Работи като асистент, в последствие старши и главен асистент към Секция по Ендокринология на Втора Катедра по Вътрешни болести, МФ, МУ – Пловдив. След обособяването на Секцията по Ендокринология в самостоятелна катедра през 2020 г. и във връзка със законовите изисквания, д-р Троев става асистент, впоследствие преподавател, като е зачислен за докторантура на самостоятелна подготовка през 2022 г. От 2021 г. е административен асистент на Клиника по Ендокринология и болести на обмяната. Д-р Димитър Троев има придобити клинични специалности - вътрешни болести (1995 г.), ендокринология и болести на обмяната (1998 г.). Има проведени обучителни курсове и придобити високоспециализирани квалификации, свързани с лекарската му дейност.

3. Актуалност на темата

Тиреоидитът на Хашимото в световен мащаб е най-разпространеното автоимунно заболяване на щитовидната жлеза във всяка възраст и честотата му се увеличава през последните десетилетия. Принципно, автоимунните заболявания на щитовидната жлеза, които обхващат основно тиреоидита на Хашимото и Базедовата болест, засягат приблизително 5% от общото население, което ги прави едни от най-разпространените орган-специфични автоимунни заболявания. Известно е, че тиреоидитът на Хашимото се асоциира с други автоимунни заболявания, които са широк спектър според проучванията, вариращи от въвличане на ендокринни или неендокринни органи, специфични или системни заболявания. Тиреоидитът на Хашимото влиза в състава на автоимунните полигландуларни синдроми и е основен елемент на АПС 3. Най-често е съчетанието със захарен диабет тип 1, оформящо АПС 3А. В допълнение, при този автоимунен тиреоидит се срещат с по-голяма честота в сравнение с общата популация и неавтоимунни заболявания, в т.ч. малигнени. Повечето проучвания, отразени в научната литература, които оценяват различни констелации от автоимунни заболявания, са изследвали разпространението на тиреоидита на Хашимото при нетиреоидните автоимунни заболявания, а не обратното.

В България няма широкомащабни проучвания, характеризиращи ко-морбидностите при тиреоидит на Хашимото. В този смисъл дисертационният труд, който е посветен на изучаване вида и честотата на асоциираните с автоимунен тиреоидит на Хашимото автоимунни и

неавтоимунни заболявания в българска популация хоспитализирани пациенти е съвременен и актуален.

4. Структура на дисертационния труд; цел и задачи; материал и методи

Дисертационният труд е правилно структуриран по отношение на основните компоненти. Обемът е 180 страници, съдържа 29 таблици и 33 фигури, които спомагат за излагане в синтезиран вид на информацията от обширните статистически анализи и обогатяват изложението на материала.

Направен е целенасочен *литературен обзор* по разглеждания проблем като са застъпени общите положения по отношение развитието на полиавтоимунитет и предразполагащите фактори, характеристиките на тиреоидита на Хашимото, присъствието му в рамките на автоимунните полигландуларни синдроми. Подробно са разгледани съчетанията с автоимунни артропатии и болести на съединителната тъкан, по-специално ревматоидния артрит. Акцент е поставен върху връзката с гастроинтестинални заболявания и ролята на зонулина като биомаркер на повишена чревна пропускливост и евентуален медиатор на автоимунни процеси.

Така както е формулирана, *целта* на дисертационната разработка е да се определят видът и честотата на асоциираните автоимунни и неавтоимунни заболявания в рандомизирана представителна извадка от българска популация хоспитализирани пациенти с доказан автоимунен тиреоидит на Хашимото; да се проучи разпространението на тиреоидита на Хашимото, респ. автоимунния полигландуларен синдром тип 3А при пациенти със захарен диабет тип 1; да се проучи разпространението и се анализира влиянието на тиреоидита на Хашимото върху клиничния ход на една от най-честите нетиреоидни автоимунни коморбидности - ревматоиден артрит; да се хвърли светлина върху ролята на зонулина при тиреоидит на Хашимото като биомаркер на повишени чревна пропускливост и евентуален предиктор на прогресията на тиреоидния автоимунитет.

Задачите произтичат от целта и са общо 8. Те са насочени към начина за осъществяване на основната идея и цели на разработката и очертават естеството на проведените клинични проучвания. Задачите са точно и ясно формулирани.

Използваните подходи при изграждането на *дизайна* на клиничните проучвания, *материалът и методите* са адекватни на целта на разработката и поставените задачи. Методите (клинични, клинично-лабораторни, инструментални и статистически) са представени подробно. Описанието на методиката за определяне на основните хормонални, имунологични и биохимични показатели е много прецизно, което говори добре за един клиницист.

Представени са 4-те проучвания, както следва:

1. Рандомизирано срезово проучване върху извадка от хоспитализирани пациенти с доказан тиреоидит на Hashimoto (n=447) в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната с анализ на анамнестични, клинично-антропометрични, клинично-лабораторни данни, в т.ч. хормонални и имунологични показатели и визуализиращи изследвания на щитовидната жлеза и акцент върху съпътстващите заболявания.
2. Рандомизирано срезово проучване върху извадка от пациенти със захарен диабет тип 1 (n=67), пролежали в Клиника по Ендокринология и болести на обмяната с оглед оценка разпространението на тиреоидит на Hashimoto, респ. АПС тип 3, в сравнение с контролна група съответни по възраст и пол клинично здрави лица (n=124)
3. Ретроспективен анализ на данните при рандомизирана представителна извадка от хоспитализирани в Клиника по Ревматология пациенти с ранен ревматоиден артрит (n=180) по отношение асоцииране с автоимунен тиреоидит на Hashimoto и проследяване влиянието на последния върху клиничния ход на заболяването.
4. Изследване нивата на зонулин при пациенти с новодиагностициран тиреоидит на Hashimoto (n=106) и сравнителен анализ на клинично-лабораторните показатели при различно функционално състояние на щитовидната жлеза – хипотиреоидизъм, еутиреоидизъм и хипертиреоидизъм.

5. Резултати, обсъждане и изводи

Резултатите са представени според конкретните проучвания и съответните им задачи, по начин, показващ, че целите на разработката са изпълнени в пълен обем и са лично дело на дисертанта. *Обсъждането* е построено логично, следва описанието на резултатите от

отделните проучвания и завършва с подробни изводи. Докторантът широко коментира получените данни и ги съпоставя с тези в литературата, като освен посочените в обзора, анализира и много други, свързани конкретно с аспектите на дисертационната разработка. Проличава много доброто познаване на разработваната тема от страна на дисертанта, вникване в заложените идеи и способност за извършване на целенасочен анализ.

Финалните изводи са 16 на брой и представляват кратък обобщен анализ на резултатите по отношение на основните аспекти на разработката.

Библиографията е изчерпателна, отговаря на изискванията – обхваща 460 базисни и съвременни литературни източника (8 на кирилица, 452 на латиница).

6. Приноси

Описанието на характеристиките на голяма извадка от 447 хоспитализирани пациенти с тиреоидит на Хашимото е с важно и приносно значение за практиката, тъй като такива обобщени проучвания при това най-широко разпространено аутоимунно заболяване на щитовидната жлеза са оскъдни. Тиреоидитът на Хашимото е по-чест при женски пол (съотношение жени:мъже - 4.96:1), преобладава във възрастта 29-61 г. с най-голямо разпространение в четвърта декада (24.61%), като не се установяват значими разлики в процентното разпределение в отделните възрастови групи по пол в извадка от хоспитализирани пациенти с доказано заболяване.

Дисертационната разработка дава много ценни резултати по отношение спектъра на коморбидностите при тиреоидит на Хашимото, чието разпространение е много високо. С коморбидности са 84.8% от пациентите без значими полово обусловени различия в честотата им - 83.6% при жени, 90.7% при мъже, с изключение на хематологичните заболявания - 20% при мъжете и 11% при жени.

Търсенето на предразполагащи и рискови фактори за изява на асоциирани заболявания при тиреоидита на Хашимото е също с практическо значение. С увеличаване на възрастта вероятността от развитие на ко-морбидности се увеличава, като средната възраст при пациентите без съпътстващи заболявания е значимо по-ниска (36.80 ± 10.63 г.) спрямо тези с неаутоимунни (46.22 ± 16.29 г.) и аутоимунни (45.54 ± 14.77 г.) ко-морбидности, което е важно при проследяване хода на аутоимунния процес. Общата ко-морбидност не е в пряка взаимовръзка с функцията на щитовидната жлеза – наблюдава се в 85.9% от пациентите с еутиреоидно, в 80.2% с хипотиреоидно и в 86.7% с хипертиреоидно състояние, с изключение на ревматологичните заболявания – най-чести при хипертиреоидизъм (33.3%), в 16.7% при хипотиреоидизъм и най-рядко при еутиреоидизъм (9.9%).

Разгърнат метаболитен синдром се открива в 26.85%, захарен диабет тип 2 в 20.13%, отделни компоненти на метаболитен синдром – дисгликемия в 0.89%, дислипидемия в 2.01%, което води до заключението, че около половината от пациентите с тиреоидит на Хашимото се оказват с висок сърдечно-съдов риск. В допълнение, голям процент от болните са с артериална хипертония (38.26%) и исхемична болест на сърцето (11.86%). Тези факти красноречиво говорят, че е необходима прецизна оценка на въглехидратни и липидни показатели и сърдечно-съдова функция, независимо от функционалното състояние на щитовидната жлеза.

Относително по-често се откриват анемия и гастроентерологични заболявания, което изисква активен скрининг за железен и В12-дефицит още при диагностициране на тиреоидит на Хашимото, независимо от функционалния и имунологичен статус, както и в хода на проследяването с оглед ранна диагностика и навременно лечение.

Висок е процентът на аутоимунни ко-морбидности – 13.65%, като тиреоидитът на Хашимото се явява компонент на известните АПС в 7.16% от случаите. От останалите съпътстващи аутоимунни заболявания най-чести се очертават захарен диабет тип 1, кожни и ревматологични заболявания, ТАО. В извадките хоспитализирани пациенти АПС тип 3А заема 3.58% при тиреоидит на Хашимото, докато при захарен диабет тип 1 - 20% при мъжете и 32.4% при жените, което показва че последният е водеща причина за хоспитализация, по време на която се поставя по-навременна диагноза на АиТЗ поради целенасочено търсене. Не се установява сигнификантна разлика по отношение фамилната обремененост със захарен диабет и при мъжете, и при жените диабетичи, а по отношение фамилната обремененост за аутоимунно заболяване, такава се установява само при жените.

Проучването върху съчетанието на ревматоиден артрит и тиреоидит на Хашимото в представителна извадка от 180 лица също има голям практически принос по отношение проследяването на тиреоидните автоантитела и функцията на щитовидната жлеза при болните с новодиагностициран ревматоиден артрит. Като израз на полиавтоимунитет тиреоидит на Хашимото може да се изяви по-късно при пациенти с ревматоиден артрит, поради което е необходим първоначален скрининг за автоимунно тиреоидно заболяване, независимо от наличието на клинична симптоматика, като в еволюцията на заболяването е важно проследяване на функционалното и имунологично състояние на щитовидната жлеза. Оценена е и ролята на тиреоидита върху ставната деструкция в началото и при различна продължителност на ревматоидния артрит. Няма сигнификантна асоциация на тиреоидита на Хашимото с болестната активност в началото и в еволюцията на ревматоидния артрит, но се наблюдават по-изразени рентгенографски изменения на ставите през първите 3 години.

Много интересни са данните за зонулина, изследван в извадка от 106 пациента с тиреоидит на Хашимото, които са пионерни за България. Нивата на този биомаркер се намират значимо по-високи при носителите на автоимунното тиреоидно заболяване в сравнение с нормата, което показва повишена чревна пропускливост. Открива се взаимовръзка на зонулина с телесното тегло и инсулиновата резистентност - нивата му положително корелират с теглото, ИТМ и НОМА-индекса, като са сигнификантно по-високи при наднормено тегло и затлъстяване, което подкрепя ролята му в патогенезата на затлъстяването и свързаните с него нарушения. Този факт може да се съпостави с установената сигнификантна връзка между теглото и общата ко-морбидност при пациентите с тиреоидит на Хашимото - по-високо при наличие на съчетана патология. Данните от настоящата разработка ще хвърлят светлина върху участието на чревния микробиот в модулиране на автоимунитета и ко-морбидността. В действителност, добре известно е, че микробиотът се счита за модулатор на нашата имунна система и неговото нарушение може да повиши риска от развитие на автоимунни заболявания и/или инсулинова резистентност.

Приемам разпределението на приносите на дисертанта като такива с оригинален и потвърдителен, с предимно научно-теоретичен и научно-приложен характер. Проучването е пионерно за страната в редица аспекти на разглеждане на тиреоидита на Хашимото, а по отношение на зонулина – и в световен мащаб.

7. Публикационна активност

Във връзка с дисертационната разработка са представени: 1 участие в монография, 8 пълнотекстови публикации, от които 2 в международни списания, 1 с импакт-фактор и 2 публикации в сп. Folia Medica с характер на международно; 7 участия в научни конференции (3 международни) и участие в 2 научно-изследователски проекта.

8. Автореферат

Представеният автореферат е правилно структуриран, съдържа всички изискуеми реквизити и отразява най-важните аспекти от разработката, с което напълно отговаря на изискванията на Правилника на МУ-Пловдив като съдържание и оформление.

9. Заключение

Въз основа на гореизложеното считам че разработената тема "ХРОНИЧЕН АВТОИМУНЕН ТИРЕОИДИТ НА ХАШИМОТО И КО-МОРБИДНОСТИ" е актуална и дисертационна, отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за устройството и дейността на МУ-Пловдив за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по докторска програма „Ендокринология“.

Давам изцяло положително становище и убедено препоръчвам на членовете на уважаемото Научно жури да дадат положителен вот за реализиране на процедурата по присъждане на докторска степен на д-р Димитър Манолов Троев въз основа на представения от него дисертационен труд.

25.01.2024 г.
Рим

Подпис:

Заличено на основание
Чл.5 §1, 6."В" Регламент (ЕС)2016/679

Проф. д-р М. Нордбо