

ДО ПРОФ.Д-Р М.ТОКМАКОВА, ДМ –
ЗАМ.РЕКТОР НИД на МУ-ПЛОВДИВ

С Т А Н О В И Щ Е

от

ПРОФ.Д-Р ЮЛИЯ ГЕОРГИЕВА НИКОЛОВА, ДМ –

Катедра по физиология на МФ, МУ – Пловдив

относно

дисертационен труд за присъждане на ОНС „доктор” в професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Ендокринология”, шифър 03.01.16., съгласно заповед №Р-4845/24.09.2025г. в изпълнение на чл.30, ал3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ.

АВТОР: *Д-р СТЕФАНКА ЗАПРЯНОВА КИСОВА*, редовен докторант към Катедра ендокринология и болести на обмяната на МФ, МУ-Пловдив.

ТЕМА: *„ФАКТОРИ, ПОВЛИЯВАЩИ КЛИНИЧНАТА ИЗЯВА на ЗАБОЛЯВАНИЯТА на ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА”*.

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: *Проф.д-р МАРИЯ МИТКОВА ОРБЕЦОВА, ДМ*
- ръководител Катедра по ендокринология и болести на обмяната на МФ, МУ-Пловдив.

Йодсъдържащите хормони на щитовидната жлеза (ЩЖ) с многопосочните си физиологични ефекти играят ключова роля в цялостния метаболизъм на организма. Многофакторно е фенотипното разнообразие при заболяванията на ЩЖ. Д-р Стефанка Кисова е фокусирала научните си дирения именно към факторите, повлияващи клиничната изява на тиреоидната патология защото:

- според редица епидемиологични проучвания заболяванията на щитовидната жлеза, свързани с промени в секрецията на йодсъдържащите хормони, обхващат 10-12% от населението на нашата страна – към 2018г. те засягат около 1 млн. души като ключов фактор в превенцията и патогенезата им е адекватният йоден прием и като доказателство за това-тенденция на стабилизиране и дори понижаване на тези данни след въвеждането и прилагането на Национална програма за йодна профилактика;
- тиреоидната дисфункция оказва системни ефекти върху почти всички органи и системи – при деца тя повлиява неблагоприятно нервно-психическото развитие, а при жени в репродуктивна възраст се свързва със стерилитет, спонтанни аборти, усложнения по време на бременността, повишена неонатална смъртност;
- нараства честотата на нарушенията в тиреоидната функция с възрастта, клиничният им ход може да бъде едва доловим и често се счита за характеристика на нормалното стареене при възрастни пациенти, и в тази посока, противоречиви са данните от клинични проучвания за ползата от заместителна терапия с йодсъдържащи хормони при такива със субклиничен хипотиреоидизъм поради повишен сърдечно-съдов риск;
- физиологичната роля на йодсъдържащите хормони е тясно свързана с физиологията на сърдечно-съдовата система – нарушената им секреция повлиява агресивния ход на атеросклеротичния процес и повишава честотата на сърдечно-съдовите заболявания, влошавайки качеството на живот и смъртността;
- субклиничните състояния на хипо- и на хипертиреозидима, както и новообразуванията на ЩЖ, чиято честота в последните години

нараства, изискват специално клинично внимание във всички възрастови групи;

- автоимунните заболявания на ЩЖ, най-вече тиреоидит на Хашимото (ТХ) и Базедова болест (ББ) имат водещ дял сред диагностицираните тиреопатии, като жените в сравнение с мъжете са засегнати 5 до 8 пъти по-често;
- противоречиви са данните от клинични проучвания относно връзката между йодсъдържащите хормони и инсулиновата резистентност и метаболитния синдром, особено при пациенти с автоимунни форми и субклинична изява на тиреоидна дисфункция, и в тази посока - ролята на интердисциплинарния подход за оценка на риска и превенцията им.

Така, научната идея на д-р Кисова да изследва ролята на разнообразни фактори, повлияващи клиничната изява на тиреоидната патология прави темата съвременна и актуална и логично продължение на **литературния обзор**, представен в критичен стил, включващ 314 източника, от които само на 4 на кирилица и с доминация на тези от последните 5 години. На базата на наличните епидемиологични данни и актуалните международни проучвания за висока и нарастваща честота на тиреоидната патология в нашата страна се очертава необходимостта от персонализиран подход при превенцията и диагностицирането им със специален фокус върху половите и възрастови характеристики на пациентите.

Целта на научното изследване е формулирана ясно и е подчинена на хипотезата чрез ретроспективен анализ на хоспитализирани пациенти за двугодишен период да се изведат променливите и непроменливи фактори, повлияващи многообразните клинични симптоми при различните функционални състояния на ЩЖ, както и установяване на корелация помежду им, подпомагаща в дългосрочен план не само превенцията, но и диагностичния подход. **Задачите**, 5 на брой, обосновават мотивацията за реализиране на дисертационния труд. Те акцентират върху ролята на половите и възрастови особености, структурните промени в ЩЖ и автоимунния статус за клиничната изява на разнообразните симптоми, характеризиращи тиреоидните нарушения - проследяват се антропометрични, структурни, хормонални, хематологични, метаболитни и имунологични показатели при ТХ, ББ, следпроцедурен хипотиреоидизъм,

нодозна гуша и токсичен аденом. Петата задача не е пряко свързана с поставената цел, но допринася за обогатяване на научното изследване.

Дизайнът, материалът и методите на научното проучване дават обективна възможност за реализиране на поставените цел и задачи. Дизайнът е базиран на ретроспективен наблюдателен анализ на данни от оригиналната медицинска документация и електронната болнична система ГамаКодМастер за период от две години върху представителна извадка от 726 хоспитализирани пациента в Клиниката по ендокринология и болести на обмяната и клинично-химични изследвания в Централната Клинична Лаборатория към УМБАЛ „Св.Георги“-Пловдив. Научното проучване е извършено съобразно стандартите и критериите за научност и етичност и е одобрено от Комисията по научна етика към МУ-Пловдив, както и съобразно изискванията на болничното заведение по отношение на медицинската документация. Всички данни са обработени според изискванията за защита на личните данни, съгласно действащото национално и европейско законодателство. Пациентите са оценени като новодиагностицирани с установена диагноза в преходен период, без или със съпътстващо лечение по вид и доза. Диагнозите ТХ, ББ, хипертиреоидизъм, злокачествени възли на ЩЖ, карцином (СА) на ЩЖ се базират на общоприети критерии –анамнеза, физикален преглед, клинично-лабораторни и имунологични тестове, ултразвуково изследване, тънкоиглена аспирационна биопсия (ТАБ), Приложените методи – клинични, клинично-лабораторни, инструментални и изследователски, обективизират реализирането на научното изследване. Статистическата обработка и анализ на събраните данни са извършени със специализиран статистически софтуер SPSS, версия 21.0 (Chicago, IL, USA), като са използвани параметрични (дескриптивен, алтернативен и дисперсионен анализ и тест на Student) и непараметрични (тест на Fisher, Chi square тест, тест на Колмогоров-Смирнов, Mann Whitney U тест, Kruskal-Wallis тест) статистически методи. За онагледяване на резултатите са използвани графични форми – бар диаграми, кръгови диаграми и диаграми на разсейване.

Резултатите от извършените анализи на проследените данни и **обсъждането** им са представени в обем от 81 страници, подходящо илюстрирани с 22 фигури и 22 таблици. Тиреоидната патология преобладава при пациентите от женски пол, като съотношението

жени:мъже е приблизително 5:1. Това подкрепя участието на половите хормони в патогенезата на тиреоидната дисфункция при жените в репродуктивна и постменопаузална възраст. Женският пол превалира както при всички проследени пациенти, така и при отделните нозологични единици, но въпреки това не се отчита сигнификантна разлика по пол помежду им. При пациентите от мъжки пол, при които принципно по-рядко се срещат заболявания на ЩЖ, се регистрират по-неблагоприятни придружаващи сърдечно-съдови показатели и се очертава по-висок сърдечно-съдов риск. Д-р Кисова потвърждава хипотезата, че възрастта е съществен фактор за клиничната изява на разнообразни симптоми, характеризиращи тиреоидната дисфункция. Тиреоидната патология се среща в 26-30% при отделните възрастови диапазони, съответно – 18-35 г., 36-50 г. и 51-65г. Групата над 66 г. е с най-нисък процент на заболявания на ЩЖ, което дисертантът обяснява или със селекция на популацията или с недостатъчно диагностициране. Пациентите с полинодозна гуша (ПНГ) са сигнификантно по-възрастни от тези с ТХ, както и в сравнение с тези с ББ. Установените данни, д-р Кисова коментира, че са в унисон с представените от големи международни проучвания резултати за възрастово обусловен модел на клинична изява на заболяванията на ЩЖ. На базата на обработените клинично-химични и хормонални показатели, дисертантът групира проследените пациенти като еутиреоидни – близо 72%, хипотиреоидни – близо 17% и хипертиреоидни – около 11%. По отношение на нозологичните единици, д-р Кисова установява, че с най-висока честота са заболелите от ТХ – 69% и след това- тези с ББ – около 11%. Д-р Кисова регистрира сравнително висок процент на новорегистрирани с тиреоидна патология – около 61%, факт, указващ необходимостта от насочен скрининг в амбулаторната практика за ранното ѝ откриване и намаляване на хоспитализациите. При анализа на антропометричните показатели, д-р Кисова установява статистически значим по-висок индекс на телесна маса (ИТМ) при пациентите с хипотиреоидизъм и при тези с доброкачествени възли и така потвърждава епидемиологичната връзка между тиреоидната дисфункция и телесната маса. Логична е и тенденцията за наднормено тегло и затлъстяване и Iа и Пра степен при пациентите с автоимунен и следоперативен хипотиреоидизъм. Установената статистически сигнификантна разлика в разпределението на диагностицираните групи според ИТМ е в подкрепа на хипотезата за двупосочна връзка между функционалното състояние на

ЩЖ и метаболитния статус на организма по международни епидемиологични данни. Дисертантът установява и по-висока честота на автоимунна тиреоидна патология при изследваните пациенти в сравнение с популационните такива. Автоимунната активация на ЩЖ корелира и със статистически сигнификантните по-високи стойности на атерогенния и НОМА индексите, повлиявайки неблагоприятно липидния профил и инсулиновата чувствителност. Д-р Кисова фокусира влиянието на имунологичния статус върху антропометричните и метаболитни показатели при пациентите с ТХ съответно на моментното функционално състояние на ЩЖ и регистрира статистически сигнификантни разлики за ТАТ и anti-TPO. Така дисертантът подкрепя хипотезата за сигнификантно значима връзка между имунологичния статус и функционалното състояние на ЩЖ. Установените корелации съответстват на данни от международни популационни проучвания, регистриращи повишена честота на положителни ТРО Ав, както при повишени, така и при понижени стойности на TSH и по-висока серопозитивност при жени. При анализа на съпътстващи заболявания в групите с диагностицирани тиреоидни отклонения, д-р Кисова регистрира наличие на поне едно такова в над 55% от проследените пациенти – по-често при жени. С най-висока честота са артериалната хипертония, ритъмните и проводни нарушения и захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), а при жените конкретно – поликистозни яйчници, остеопороза и психични отклонения.

В непосредствена връзка с поставените цел и задачи на дисертационния труд и представените резултати, д-р Кисова оформя 18 **извода**. Изводи 2,8,9 и 15 могат да се обединят, тъй като формулират ролята на пола за клиничната изява на тиреоидната патология. Изводи 3 и 4 са само констатация. Ролята на придружаващите заболявания е изведена в изводи 16,17 и 18, които също биха могли да се обединят.

Достойнство на реализирания от д-р Кисова дисертационен труд са: изследваната обширна рандомизирана кохорта хоспитализирани пациенти – около 730 на брой; обработените и анализирани многобройни клинично-химични, хормонални, и метаболитни показатели, представляващи статистическо предизвикателство, както и фокусът върху ролята на имунния статус за метаболитен риск – корелацията между наличието на автоантитела и НОМА и атерогенните индекси. Потвърдителните приноси са с научно-теоретичен и клинично-приложен

характер. Третият от клинично-приложните приноси не би следвало да бъде формулиран самостоятелно, тъй като терапевтичният подход при тиреоидната патология не е обект на работната хипотеза на научното изследване.

Изготвеният от д-р Кисова **автореферат** е в обем от 58 стандартни страници и отразява основните раздели в дисертационния труд.

Във връзка с реализирания дисертационен труд, д-р Кисова представя пет **научни публикации** – 4 в реферирани списания (1 с импакт-фактор), като в 3 от тях е водещ автор, и три участия в научни форуми – 1 в национален конгрес с международно участие, 1 в специализиран научен симпозиум и 1 в национална конференция с международно участие.

Д-р Кисова има участие като изследовател в научно-изследователски проект, финансиран от МУ-Пловдив, № НО-06/2023 на тема: „Маркери на повишена чревна пропускливост и системно възпаление при хроничен автоимунен тиреоидит на Хашимото”.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният от д-р Кисова дисертационен труд е структуриран съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Регламента за придобиване на Образователната и Научна степен (ОНС) „ДОКТОР” на МУ – Пловдив. Дискутабилните проблеми и коректните методи и обработка на проследените параметри ми дават основание да дам положителна оценка на дисертационния труд на тема: „Фактори, повлияващи клиничната изява на заболяванията на щитовидната жлеза” и да предложа да бъде присъдена Образователната и Научна степен „ДОКТОР” на д-р Стефанка Запрянова Кисова в професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Ендокринология” към МУ – Пловдив.

Заличено на основание
Чл.5 §1, б. “В” Регламент (ЕС)2016/679

01.10.2025 г.

Изготвила становището:.....?

{Проф.д-р Юлия Николова, ДМ}