

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд и автореферат на тема „ Прогностична стойност на биохимични маркери на възпалителната, фибринолитичната активност и кардиомиоцитната некроза при болни с остър коронарен синдром без елевация на СТ-сегмента „представен за публична защита пред научно жури за присъждане на научна и образователна степен „ доктор на науките” по професионално направление „ медицина”, специалност „ кардиология”, код 03.01.47.

Автор : доц. д-р Мария Любомирова Цекова, дм, в Медицински университет - Плевен, Катедра по кардиология, пулмология, ендокринология

Рецензент: проф. д-р Нина Гочева, дм ,МБАЛ- НКБ- София, избрана за рецензент на представения дисертационен труд на ..25...06.2012 година от членовете на научно жури, пред което ще бъде проведена публичната защита.

Не съм открила пропуски в приложената от доц. д-р Мария Цекова документация. Декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

ДАННИ ОТ ПРОФЕСИОНАЛНАТА БИОГРАФИЯ

Доц. Мария Цекова завършва висше образование по медицина във ВМИ-София през 1977 година. От 1979 година е асистент в кардиологична клиника - ИКО, ВМИ Плевен, а от 1986 година е главен асистент в същата клиника. Придобива специалности по вътрешни болести / 1982 година / и кардиоревматология / 1985 година /. През 2004 година защитава успешно дисертация на тема „ Клинични и прогностични аспекти на остър миокарден инфаркт без Q - зъбец „ и придобива научно-образователната степен „ доктор „ От м. май 2005 година е доцент по кардиология, началник на ИО към Клиниката по кардиология, УМБАЛ „ Д-р Г. СТрански” - ЕАД, Плевен. Обучава български и

чуждестранни студенти, както и лекари, специализиращи спешна медицина, кардиология и вътрешни болести. Участва в научни проекти, свързани с профилактика и контрол на миокардния инфаркт, с комплексна биохимична оценка на риска при пациенти с остър коронарен синдром без СТ-елевация, както и с проект за оценка предиктивната стойност на някои хемостазни показатели и маркери за активността на атеросклеротичната плака при остър коронарен синдром.

II. АНАЛИЗ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ НАУЧНИ ТРУДОВЕ, ВКЛЮЧЕНИ В ДИСЕРТАЦИЯТА ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА НАУЧНАТА СТЕПЕН „ ДОКТОР НА НАУКИТЕ „

Представените от доц. М. Цекова по същество документи съдържат :

1. Дисертационен труд - съдържа 228 страници, 59 таблици, 94 фигури

2. Автореферат, в който подробно са представени всички резултати от дисертацията

3. Списък от публикацииите, свързани с дисертационния труд, публикувани в периода 2003 - 2011 година, Две публикации са под печат в чужди списания. Шест от научните разработки са отпечатани в сборници резюмета от национални конференции и конгреси на Българското дружество по кардиология. Две от публикацииите са свързани с проекти, свързани с комплексна биохимична оценка на риска при пациенти с остър коронарен синдром и на предиктивната стойност на хемостазни показатели и маркери за активност на атеросклеротичния процес , през 2006 и 2007 година, в които главен изследовател е доц. М. Цекова

III. ОЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИЯ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

1. Актуалност на проблема

Рисковата оценка на пациенти с остър коронарен синдром / ОКС / без СТ-сегмент елевация е актуална през последните 15 години поради факта, че заболяването има изключително разнообразно клинично протичане при практически едностранна патогенеза и патофизиология, което го прави изключително трудно както за ранно така и за късно прогнозиране по отношение на смъртност и морбидност. Различните ръководства се базират върху разнообразни параметри, определящи нивото на риска от сърдечно-съдова смърт. Литературният обзор на дисертационния труд е

подробен, съвременен и предоставя възможност за формулиране на нерешените въпроси, които дисертантът е поставил в разработката. Нерешените въпроси, произтичащи от международните изследвания, фактически са основата за формулиране на целите и задачите. Целта е ясно дефинирана, задачите са точно формулирани и отразяват последователна етапите, които трябва да бъдат преминати в изследването, за да се постигнат оптимални решения. Важно е да се подчертае, че част от поставените задачи отразяват изследване и проследяване на биохимични и хемостазни параметри, за които никъде в литературата няма изградена обобщена концепция по отношение тяхната роля във формирането на риска при пациенти с остър коронарен синдром / стойности на инхибитора и тъканния плазминоген активатор, антиромбин iii, маркери за възпаление /. в задачите влиза също така и етапна статистическа обработка на данните, както и отчитане на честотата на сърдечно-съдовите усложнения в хода на наблюдението.

2. Изследването включва 88 пациенти с остър коронарен синдром без СТ-елевация, селектирани и проследени в клиниката по кардиология на дисертанта. Методите са последователно приложени към проследяваната група - документален метод, клиничен метод, инвазивни и неинвазивни изследвания, лабораторни изследвания, статистически методи. Статистическите методи са базирани изключително върху съвременни концепции. и модели.

3. Резултати от собствените проучвания

Резултатите от собствените проучвания за представени като демографски, ЕКГ – честотни промени в СТ сегмента и Т вълната и клинични данни-СН, според Килип клас. Селективна коронарография е проведена при 64% от пациентите. Сравнителният анализ на пациентите без усложнения и тези с усложнения до 30 ден показва, че двете групи се различават значимо по степен на СН, поява на СТ-депресия над 0,5 мм, прием на бета блокер, както и по стойностите на креатинина, фракцията на изтласкване на ЛК, нивата на /високосензитивен / hs – CRP, IL-6 и PAI-1 . Установява се също така, че стойностите на hs – CRP над 3 mg/l са свързани с по-голям брой коронарни стенози. По-слаба е зависимостта с нивата на IL-6. Сравнителният анализ на резултатите от проследяването на пациентите до 6-ия месец потвърждава зависимостите, установени до 30 ден, без обаче да се различават значимо.

Следващата стъпка в проучването е анализ на факторите, влияещи върху общата преживяемост. Тествани са клинични показатели, наличие на хиперхолестеролемия, ЗД, предшестваща ИБС, начин на лечение, креатинин, hs – CRP, IL-6 и PAI-1. Изглежда, че пациентите, лекувани по презумпция като такива с по-висок риск имат и очаквано по-ниска преживяемост. Рехоспитализациите за нов епизод от остър коронарен синдром при проследяваната група пациенти / НА / са с много малка честота, което до голяма степен затруднява категоричното значение на hs – CRP, IL-6 и PAI-1 върху клиничния изход. От друга страна тежестта на клиничното протичане в значителна степен има отражение върху бъдещето на тези пациенти. Относително висок е процентът на пациентите, при които се регистрира рехоспитализация по повод на ОМИ / остър миокарден инфаркт /- близо 15 % през 6-месечния период от проследяване. Рискът от рехоспитализация с ОМИ е относително по-висок за пациентите със СТ-депресия, които са се представили по време на първото знаково събитие като пациенти с ОМИ без СТ – елевация, както и на тези с по-висок клас Килип. Високите нива на hs – CRP над 3 mg/l по време на първото събитие корелират значимо с по-голяма честота на рехоспитализации с ОМИ, същата значимост на влияние се демонстрира и за PAI-1 при нива над 14,09. Най-общо се установява, че рискът от възникване на съдови усложнения е най-висок през 1-ия месец след основното събитие, като нараства след 3-ти -6-ти месец. Потвърждава се, че факторите, които имат най-голямо значение за риск от усложнения са : депресия на СТ-сегмент, повишени нива на тропонин над 0,03, възраст на 65 години, наличие на ЗД, по-висок Килип клас, понижена ФИ на лява камера /под 50 %/. Допълнителните извънклинични фактори, които имат предиктираща стойност за бъдещо усложнение, са повишените нива на hs – CRP и IL-6. Не се установява влияние върху нивото на риска за усложнено протичане във връзка с нивата на фибриногена и АТ III. Рискът от усложнения при пациентите с изходно повишен креатинин нараства непрекъснато за периода на наблюдение, което е потвърждение от регистъра GRACE.

Проследяването на пациентите и етапната оценка на клиничните и лабораторни параметри служи за основа за създаване на прогностичен модел за оценка на самостоятелното и съвместно влияние на посочените параметри по отношение на риска от лош изход от заболяването / смърт, исхемични рецидиви, възникване на нов ОМИ / през първите 6 месеца. Статистическите анализи показват, че самостоятелна роля имат факторите – възраст, нива на hs – CRP и IL-6, депресия на СТ-сегмент.

4. Интерпретация на данните и адекватност на направените изводи и препоръки

Доц. Цекова използва компетентно получените данни и ги анализира концептуално. Положително оценявам факта, че докторанта има собствено становище и личен опит както за добрите страни на лекарската практика, така и за спорните ѝ страни в подхода, лечението и най-вече в изграждането на рисковия профил на пациентите с ОМИ без СТ-елевация.

Изводите, до които стига дисертанта, са логични и са базирани изключително върху данните от разработката. Представени са като формула за предикция на възможните усложнения, които могат да настъпят при пациентите с ОМИ без СТ-елевация на 3--ден и до 6 месец. Имат реален клиничен импакт и приоритетна стойност

5 Препоръки с оглед на доизграждане модела за предикция на преживяемостта и липсата на сърдечно-съдови усложнения до 6 месец

1. Към използваните клинични и неинвазивни методи биха могли да се включат резултатите от Холтер мониториране на СТ-сегмент девиацията, специално през първите 47-72 часа, както и теста с натоварване за предикция на усложненията в по-дългосрочен план - до 6 м.

2. Корелацията на hs – CRP и IL-6 с броя на поставените стентове, както и аорто-коронарния байпас няма голямо основание да бъде използвана като предиктивен модел

3. Значението на стойностите на LDL-C може би имат по-голямо значение за поддържане на възпалителния атеросклеротичен процес и проявяват по-плътна връзка с маркерите за възпаление

4. Интересно е да се знае дали използването на статини в острата фаза има отражение върху исхемичното бъдеще на пациентите чрез възможното повлияване стойностите на hs – CRP и IL-6

В представената дисертация доц. М. Цекова е водещ изследовател, което личи в публикациите, свързани с разработката. Дисертационният труд е до известна степен обобщение на натрупан клиничен опит и научен интерес. Избраната област е важна за науката и кардиологичната практика и до днес. Задълбочаването и систематизирането на данните

относно рисковата стратификация на пациентите с ОМИ без СТ-сегмент елевация остава приоритет за дейността на водещи клиници по кардиология.

Въз основа на казаното дотук за оценката на научния труд на доц. Мария Цекова, считам, че тя покрива изискванията за получаване научната степен „ доктор на науките „, съгласно закона за развитието на академичния състав в Република България и съгласно Правилника на МУ - Плевен. Позволявам се да предложа на останалите членове на научната жури да подкрепят кандидатурата на доц. Мария Цекова като ѝ присъдят научната степен „ доктор на науките „ в областта медицина, научно направление „ кардиология”

27.06.2012

Проф. д-р Нина Гочева

