

СТАНОВИЩЕ

от проф. Христо Кожухаров, д. м. н.

за дисертационния труд на доц. д-р Мария Любомирова Цекова, д.м.н. за присъждане на научна степен „доктор на науките”

Тема на дисертационния труд: **„ПРОГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА БИОХИМИЧНИ МАРКЕРИ НА ВЪЗПАЛИТЕЛНАТА, ФИБРИНОЛИТИЧНАТА АКТИВНОСТ И КАРДИОМИОЦИТНАТА НЕКРОЗА ПРИ БОЛНИ С ОСТЪР КОРОНАРЕН СИНДРОМ БЕЗ ЕЛЕВАЦИЯ НА ST СЕГМЕНТА”**

1. Обща характеристика на дисертационния труд.

Дисертационният труд съдържа 253 страници и е онагледен с 59 таблици и 94 фигури. Библиографията обхваща 238 литературни източника, от които 17 на кирилица и 221 на латиница. Структурата на труда е съставена от въведение, литературен обзор, цел, задачи, материал, методи, собствени резултати от проучването, обсъждане и изводи.

2. Актуалност на избраната тема.

Темата на дисертацията е актуална и значима, тъй като честотата на острия коронарен синдром без ST сегмент елевация (NSTEMI-ОКС) е по-голяма в сравнение с ОКС с елевация на ST сегмента, освен това в края на шестия месец смъртността при двете форми на ОКС се изравнява (ОКС със ST сегмент елевация и ОКС без ST сегмент елевация) и затова едно проучване относно по-екзактна стратификация на риска от усложнения и смърт при болните с ОКС без ST сегмент елевация е от особена важност за клиничната практика.

Избраната тема е изключително актуална, тъй като сред болните с NSTEMI-ОКС, които са с негативен тропонин има такива с висок риск от смърт и при тях вътреболничната смъртност достига до 12,7%. Различните биохимични маркери се явяват прогностични белези за отделни компоненти от хода на ИБС, за различен период от време. Комплексното изследване на биохимични маркери на възпалителната и фибринолитичната активност в контекста на биохимичните маркери за некроза е стъпка към по-детайлна стратификация на риска при болните с NSTEMI-ОКС.

Обзорът заема една трета от работата и е достатъчно подробен с представяне на данни за епидемиологията на ОКС, патогенезата, диагностиката с акцент върху мястото на биохимичните маркери, стратификацията на риска и съвременната стратегия за лечение. Доц. Цекова отлично познава основните публикации в научната литература по проблемите на ОКС. Анализирани са основни научни разработки.

От литературния обзор, който обхваща 238 заглавия доц. Цекова извежда нерешените въпроси а именно че

болните с NSTEMI-ОКС са хетерогенна група и стратификацията на риска при тези болните е от първостепенно значение в избора на стратегия за лечението им при хоспитализацията;

оценката по отношение на бъдещи неблагоприятни сърдечно-съдови събития не е достатъчно прецизна при болните в групата с нисък риск, според разработените към настоящия момент скали.

в България прогностичната стойност на високосензитивният С-реактивен протеин не е достатъчно добре проучена при болните с NSTEMI-ОКС;

не е достатъчно добре проучено значението на комплексното изследване на С-реактивния протеин и IL-6 като прогностични показатели при болните с ОКС без ST елевация;

промените във фибринолитичната активност на кръвта, също са обект на изследване при ОКС. На този етап значението на плазменото ниво на PAI-1 за клиничния ход на ОКС не е ясно дефинирано;

болните с NSTEMI-ОКС с негативен тропонин, които според този критерий попадат в групата с нисък или интермедиерен риск са контингент, при който изследването на други, различни от тропонина, биохимични маркери представлява особен интерес и би допринесло за оптимизиране на терапевтичния подход към тези болни.

зорът на научната литература е послужил на докторантката за успешни ляне на целта, задачите и методите на научното изследване.

Цел, задачи и методи.

та и задачите – 9 на брой са ясно и точно формулирани. Целта на ктивно проучване е: комплексно изследване на биохимични маркери на ителната, фибринолитичната активност, коагулацията и кардиомицитната а с цел оценка на прогностичната им стойност за ранна стратификация на риска ст, повторен остър миокарден инфаркт (ОМИ) и рецидивираща ангина пекторис, лни с остър коронарен синдром без ST елевация (NSTEMI-ОКС), своевременно нциране на високорисковите болни с NSTEMI-ОКС и оптимизиране стратегията за е.

Проспективно са проучени 88 пациенти с остър коронарен синдром без елевация сегмента - 52 болни с нестабилна ангина пекторис (НАП) и 36 с ОМИ без ая на ST-сегмента, които са лекувани във Втора Клиника по Кардиология на Л „Д-р Георги Странски”, Плевен. Тези болни са селектирани според ащите и изключващи критерии на проучването, от хоспитализираните във Втора логична клиника 112 болни с NSTEMI-ОКС за шестмесечен период през 2008 и са проследени проспективно през 2008-2009 година. Основната комбинирана точка за наблюдение са големите неблагоприятни сърдечни събития - Major e Cardiac Events (MACE): рехоспитализация за нестабилна ангина петкорис, ен остър миокарден инфаркт, поява на сърдечна смърт.

Търси се констелация, която да даде комплексна оценка на вулнерабилната клонна към тромбобразуване, при болни с ОКС без ST-сегмент елевация

(нестабилна ангина пекторис и остър миокарден инфаркт без ST- сегмент елевация) като са използвани съвременни методи за изследване на: инхибитора на активатора на плазминогена тип-1(PAI-1) и интерлевкин-6 (IL-6) чрез ELISA-тест; С-реактивен протеин чрез имунотурбидиметричен метод с висока чувствителност (hsCRP). Прогностичната оценка на биохимичните маркери на възпалителната, фибринолитична активност и кардиомиоцитна некроза на 30-тия ден и до 6-тия месец, относно степента на риска от големи сърдечни усложнения (MACE): смърт, ОМИ и рецидивираща ангина пекторис е направена на базата на статистическа обработка на резултатите. Използваната от доц. Цекова методология демонстрира владеене и прилагане на модерните количествени и качествени методи на статистически анализ.

3. Резултати от собствени проучвания.

От включените в проучването 88 болни с NSTEMI-ОКС, 52 (59,1 %) са с НАП и 36 (40,9%) са с остър миокарден инфаркт без елевация на ST сегмента. Крайната комбинирана точка на проучването е появата на големи сърдечни усложнения (MACE): смърт от сърдечен произход, повторен ОМИ, хоспитализация за НАП, по време на болничния престой и непосредствено след това до 30-ти ден и за шестмесечен период след началната хоспитализация за NSTEMI-ОКС. В проучването пациентите са разделени на 2 групи: първа група (63 болни) без събития до 30-ти ден и до 180-ти ден - с благоприятен клиничен ход на заболяването и втора група (25 болни) с усложнен ход с възникване на големи събития (MACE): смърт, рехоспитализация за НАП, рехоспитализация за нефатален ОМИ.

Селективна коронарна ангиография след дехоспитализацията до 30 ден, е осъществена при 56 (64%) от пациентите. Стойности на hsCRP>0,03 mg/L са свързани, статистически достоверно, с по-голям брой коронарни артерии със сигнификантни стенози както и с по-голям брой имплантирани интракоронарни стентове ($p<0,05$)

Направена е стратификация на риска от смърт за шестмесечен период според GRACE risk model. В групата с нисък риск (GRACE risk score \leq 88) са 40 от болните (45,5%) ; с умерен риск (GRACE risk score 88-118) са 26 (29,5%); с висок риск (GRACE risk score>118) са 22 болни (25%) и е анализирана преживяемостта на болните за 6 месечен период. За шестмесечния период на проследяване са починали 6 от 88 пациенти (6,8%) . Преживяемостта е проследена и регистрирана до 189 дни (около 6 месеца), вероятността за преживяемост до 6 месеца е около 93%. С единичен и множествен кокс регресионен анализ е направена количествена оценка на установените, с метода на Каплан-Майер фактори, за рехоспитализация за НАП и ОМИ през шестмесечния период на проследяване. Анализираните са конвенционалните рискови фактори, клиничната характеристика, ЕКГ промените, нивото на тропонин и креатинфосфокиназата, серумния креатинин.

За оценка на фактори, оказващи влияние върху комбинираната крайна точка на проучването – MACE е приложен метода на Каплан-Майер, като оценката на наличието на влияние се извърши с предназначените за целта тестове Log Rank, Breslow и Tarone-Ware. При 25 (28,4%) от 88 пациенти са възникнали MACE. Със сигнификантно влияние по отношение на риска са следните фактори: женски пол, възраст над 65 год., Killip Class, ФИ, депресия на ST сегмента , КФК>180 U/l, повишен тропонин T, HsCRP, IL-6, PAI-1, наднормен креатинин. В разработката като маркери на възпалителната активност са изследвани: фибриноген, левкоцитен брой, hsCRP и IL-6. Проведеният анализ показва сигнификантно по-ниска средна преживяемост без

хоспитализиране за ОМИ при болните с по-високи нива на С-реактивния протеин - HsCRP >3 mg/l, спрямо болните с по-ниски стойности. Левкоцитният брой > 9x10⁹/l, фибриноген >4 g/l, понижените нива на АТ <80% не са показателни за степента на риска при болните с NSTEMI-ОКС. HsCRP и Tn имат независима адитивна предиктивна стойност при NSTEMI-ОКС и комбинираното им изследване подобрява стратификацията на риска. Рискът за възникване на MACE при нива на IL-6 >2,13 pg/ml нараства значително по-бързо и достига сигнификантно по-високи стойности.

Резултатите от анализа за влиянието на нивата на инхибитора на активатора на плазминогена тип 1 (PAI-1) върху честотата на рецидив на исхемия, повторен ОМИ както и върху смъртността за шестмесечен период, показват по-ниска средна преживяемост при болните без рецидив на исхемия при пациентите с по-високи нива на PAI-1 (PAI-1 > 14,09 ng/ml). Проведеният анализ показва сигнификантно по-кратък период свободен от събития при пациентите с PAI-1 > 14,09 ng/ml спрямо болните с по-ниски стойности. Пациентите с NSTEMI-ОКС и повишени нива на PAI-1 са с по-лоша прогноза и са с значимо по-висок риск от реинфаркт и смърт.

Разработен е прогностичен модел с оценка на самостоятелното и съвместно действие на установените в извадката фактори, които са свързани с повишен риск от смърт, ОМИ и рецидивираща исхемия (MACE), при NSTEMI-ОКС. Освен тропонина, четири от изследваните биохимични показатели са статистически достоверни прогностични фактори за възникване на MACE – креатинин (p=0,001), HsCRP (p<0,001), IL-6 (p=0,007) и PAI-1 (p<0,001). Във връзка с това са създадени четири прогностични групи: с нисък, с умерен, висок и много висок риск от големи усложнения (смърт, ОМИ, рецидивираща исхемия). Отношението на шансовете (OR) при 95% ДИ (OR) е: HsCRP >3 mg/l (OR=8,295); IL-6 >2,13 pg/ml (OR=5,267), PAI-1 >14,09 ng/ml (OR=7,543).

Доц. М. Цекова установява, че при комплексната оценка на биохимични маркери на възпалението, фибринолитичната активност, коагулацията, кардиомицитната некроза и отношението им към степента на риска от рецидивираща ангина пекторис, повторен остър миокарден инфаркт (ОМИ) и смърт при болни с NSTEMI-ОКС, С-реактивният протеин (hsCRP), интерлевкин 6 (IL-6), инхибиторът на активатора на плазминогена тип-1 (PAI-1) са с висока предиктивната стойност. Изследването на тези биохимични маркери при болни с остър коронарен синдром (ОКС) подпомага оценката на риска от усложнения и смърт. Резултатите от настоящото проучване относно прогностичното значение на изследваните маркери на възпалителна и фибринолитична активност при болни с NSTEMI-ОКС са обобщени в 9 извода.

Научно-теоретични приноси на дисертацията са:

- доказана е прогностичната стойност на показателите за по-висока възпалителна активност (HsCRP, интерлевкин 6) и на понижена фибринолитична активност (PAI-1) при болните с NSTEMI-ОКС.
- обособени са четири вида прогностични групи според установените предиктори за възникване на големи сърдечно съдови събития (смърт, нефатален ОМИ, рехоспитализация за НАП) при NSTEMI-ОКС.

- направена е аналитична оценка на влиянието на показателите HsCRP, интерлевкин 6 и PAI-1 върху възникването на MACE според 25, 50 и 75 перцентил.
- изследването на hsCRP и PAI-1 в рутинната практика би подпомогнало по-детайлната стратификация на риска както при болните с неповишен тропонин, така и при болните с повишен тропонин
- . определяне нивата на hsCRP и PAI-1, в контекста на общоприетите биохимични маркери при NSTEMI-ОКС, може да послужи като основание за различен терапевтичен подход при болните с повишени hsCRP и PAI-1, както и за разширяване на индикациите за ранна инвазивна стратегия при болните с NSTEMI-ОКС с негативен тропонин и повишени hsCRP и PAI-1 при хоспитализацията.

Смятам, че това са важни научни приноси на дисертационния труд. В дисертационния труд се проучва значим за клиничната практика проблем – стратификация на риска при болни с ОКС без елевация на ST сегмент, като се и дефинират 4 рискови групи, което е принос за клиничната практика.

Научна продукция свързана с дисертационния труд.

В списъка на доц. Цекова от 132 научни публикации, участия в български и международни научни форуми има 21 публикации, свързани с дисертационния труд, от които 3 са в чужди научни списания. Според официална справка за цитации, доц. Цекова има 11 цитирания в български и 2095 в чужди научни източници и индивидуален импакт фактор 14,084.

Заклучение

Като обобщена оценка преценявам, че дисертационният труд на доц. Цекова допринася за разрешаване на значим проблем в клиничната практика и има съществен оригинален теоретичен и приложен принос.

Дисертационният труд напълно покрива изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен за придобиване на научната степен „доктор на науките“. Дисертацията представлява цялостно научно изследване със съществени приноси. Убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят научната степен „доктор на науките“ на доцент д-р Мария Любомирова Цекова.

27.06.2012

Подпис:



(Проф.Хр. Кожухаров, д.м.н.)