

СТАНОВИЩЕ

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 ST СЕГМЕНТА ”

представен за публична защита пред научно жури за присъждане на научна степен „Доктор на науките” по професионално направление „Медицина”, специалност „Кардиология”, код 03.01.47.

Автор: доцент д-р Мария Любомирова Цекова, д.м., ръководител на Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски” - Плевен

Изготвил становището: доц. д-р Елина Трендафилова, дм,
Началник на ОСК към КК, МБАЛ „НКБ” ЕАД - София
Избрана за изготвяне на становище на представения дисертационен труд от членовете на Научно жури, пред което ще бъде проведена публичната защита.

Служебен адрес: София 1309, ул. „Коньовица” № 65, МБАЛ „НКБ” ЕАД - София
e-mail: elitrendafilova@abv.bg

Не съм открила пропуски в приложената от доц. Мария Цекова документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилник за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в Медицински университет - Плевен. Нямам конфликт на интереси, който да е предизвикан от участието ми в настоящото научно жури. Нямам общи научни трудове с докторанта сред представените към дисертацията такива.

Данни от професионалната биография:

Доц. Цекова завършва медицина през 1977 г., от 1979 г. и до момента работи в Медицински университет – Плевен като преминава всички етапи на професионално израстване от асистент до доцент и ръководител Втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Д-р Георги Странски” - Плевен. Доц. Цекова има над 30 години стаж като лекар и преподавател, притежава специалности по вътрешни болести и ревмокардиология и е уважаван и ерудиран кардиолог, с многостранни интереси и богат клиничен, организационен и преподавателски опит.

Преценка на представения дисертационен труд:

Представеният за проучване от докторанта проблем е изключително актуален за съвременната теория и практика в кардиологията. Острият коронарен синдром без персистираща СТ сегмент елевация е сред най-честите причини за хоспитализация в България и е заболяване с висока смъртност и социална значимост, като същевременно включва болни с различна степен на риск и различна прогноза. Съществуващите днес различни модели за оценка на риска оставят голяма „сива” зона сред пациентите с умерен и нисък риск, при които се налага допълнителна оценка с включване на различни рискови маркери – напр. за оценка на вулнерабилността на плаката и на тромбогенността, но

тяхното значение все още не е напълно ясно и тези маркери отсъстват от международните препоръки за диагноза и лечение на пациенти с остър коронарен синдром.

Дисертационният труд е представен на 253 страници текст, онагледен е с 59 таблици и 94 фигури. Библиографската справка съдържа 238 литературни източника, от които 17 на кирилица и 221 на латиница, като повечето са от последните години. Обзорът е съвременен, построен логично, в него се описват съвременните модели за оценка на риска при пациенти с ОКС без СТ елевация и произтичащите от това различия в лечението и прогнозата. Задълбочено са анализирани наличните публикации на водещи европейски специалисти относно допълнителните маркери на риска – hsCRP, IL-6, PAI-1 и АТ III и тяхната прогностична стойност.

Научната хипотеза на докторанта е, че допълнителните маркери за оценка на риска ще допринесат за откриването на болни с висок риск, които по досегашните модели за оценка на риска попадат в „сивата” зона на умерения и нисък риск. През последните години липсват епидемиологични проучвания за разпространеността и тежестта на пациентите с ОКС в България и за тяхната прогноза и в това отношение тази дисертация се явява ценно допълнение към нашите познания за това заболяване.

Целта на дисертацията е ясна и точна. Основните задачи за постигането ѝ са добре формулирани и отговарят на поставената цел. Статистическите методи са съвременни и правилно използвани, анализирани са достатъчен брой параметри, което позволява да се направят ясни и конкретни изводи.

Материалът и методите съответстват на поставените цели и задачи и са коректно подбрани. Ясно са формулирани включващите и изключващите критерии и те са съобразени с целите и задачите на дисертацията. Анализирани са данните на 88 болни, хоспитализирани по повод на ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация, проследени по отношение на усложнения и смъртност в продължение на 6 месеца. Малкият брой пациенти се обуславя от цената на допълнителните изследвани маркери, което е пречка за тяхното рутинно използване не само у нас. Анализирани са класическите маркери на риска (тропонин, кратинин, холестерол, клас по Killip, ФИ, левкоцити, тромбоцити, фибриноген, СТ-сегмент депресия и др.) в комбинация с изследваните нови маркери за възпаление и вулнерабилност на плаката – hsCRP и IL-6, както и маркерите за оценка на тромбогенност – PAI-1 и АТ III, както и терапията с кардиопротективни медикаменти в контекста на големи усложнения и смъртност.

Авторът доказва добрата близка и по-лошата далечна прогноза на пациентите с ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация и необходимостта от правилна стратификация на риска с оглед по-агресивно поведение при тези с висок и умерен риск. Потвърждава се по-лошата прогноза на жените с ОКС (предимство на дисертацията е високият процент включени жени – почти 40 %), на болните с прояви на сърдечна недостатъчност (Killip > I клас и ФИ < 50 %), на пациентите с по-висок общ холестерол (не е анализиран LDL-холестерол), с по-висок креатинин (не е изчислявана функцията на бъбрека чрез креатининов клирънс или eGFR), на болните с повишен тропонин и СТ депресия. Авторът потвърждава протективната роля на бета-блокери, на ACE-инхибиторите и на нискомолекулните хепарини, като не е анализирана ролята на терапията със статини.

Новите маркери за възпаление, анализирани в острата фаза на заболяването – hsCRP и IL-6, са независими предиктори за лоша далечна прогноза по отношение на големи усложнения и смъртност. Маркерите за тромбогенност (PAI-1 и АТ III) се анализират задълбочено за първи път у нас по отношение на близката и далечната прогноза при пациенти с ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация, а данните от световната литература са противоречиви. Доказва се независимата лоша предиктивна стойност на повишения PAI-1, но не и на АТ III както по отношение на близката прогноза, така и в дългосрочен аспект.

Особено ценно в дисертацията е разработването на предиктивен модел, включващ новите маркери на риска успоредно с класическите такива. Този модел не е доказан в независима популация пациенти, но би могъл да има важно практическо значение в допълнение към съществуващите модели при избора на поведение и терапия.

Изводите са 9 на брой, логично и правилно формулирани, следват данните от резултатите и статистическия анализ.

Приноси на дисертацията:

Авторът представя пълно проспективно клинично-епидемиологично проучване, което дава данни за честотното разпределение на демографските, клинични и лабораторни данни на болните с ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация в България.

Анализирани са факторите, оказващи влияние върху преживяемостта при болните с неблагоприятен ход на заболяването, при които са настъпили големи усложнения (смърт, ОМИ, хоспитализация за рецидивираща исхемия) – както сред класическите маркери на риска, така и сред новите биохимични маркери, анализирани в дисертацията. Показателите на възпалителната активност (hsCRP, IL-6), и кардиомиоцитната некроза като фактори за риск при болни ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация са проучвани, но показателят за фибринолитичната активност (PAI-1) в комбинация с маркерите на възпалителна активност (IL-6, hsCRP) се прилага за първи път у нас за стратификация на риска при тези болни.

Обособени са четири нови прогностични групи според установените предиктори за възникване на големи сърдечно съдови събития (смърт, нефатален ОМИ, рехоспитализация за НАП) при болни ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация и са направени препоръки относно стратегията за лечение.

Препоръчвам тези нови прогностични групи за оценка на риска да се валидират в независима група пациенти с ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация в допълнение към класическия GRACE модел с ясното съзнание за трудното финансово и парктическо обезпечаване на такъв проект.

Публикации по темата на дисертацията:

Доц. Цекова има 19 публикации в медицинската периодика като резюмета, пълни тестове, монографии и 2 научни проекта, финансирани по европейска програма от МОН, в които доц. Цекова е главен изследовател. В 10 от тях е първи автор. Три от публикациите са на английски и 22 – на български език. Две от статиите са под печат. Има 4 участия в научни форуми у нас и в чужбина.

Доц. Цекова е научен ръководител на трима дисертанта.


В заключение:

Представеният дисертационен труд на доц. д-р Мария Любомирова Цекова „Прогностична стойност на биохимични маркери на възпалителната, фибринолитичната активност и кардиомиоцитната некроза при болни с остър коронарен синдром без елевация на ST сегмента” е актуален и научно подкрепен анализ на факторите на риска, свързани с лоша близка и далечна прогноза при тези пациенти, като потвърждава научната хипотеза за допълнителното значение на маркерите на възпаление и тромбогенност в процеса на оценка на риска и избора на терапия и поведение. За първи път у нас се анализират показатели на фибринолитична активност в съчетание с маркери на възпаление и класическите маркери на риска. За първи път новите маркери са включени в модел за комплексна оценка на риска при хетерогенната група болни с ОКС без персистираща СТ-сегмент елевация. Дисертацията почива на солидната теоретична

подготовка на автора, на добре планираното и проведено проспективно клиничко-епидемиологично проучване, на пълния и компетентен научен и статистически анализ на резултатите и логично следващите ги изводи и предложени нови рискови групи.

С убеденост препоръчам на членовете на Научното жури да оценят положително 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”** и удостоят доц. д-р Мария Любомирова Цекова с научната степен „Доктор на науките”, професионално направление „Медицина”, специалност „Кардиология”, код 03.01.47.

25. 06. 2012
София

Изготвил становището: 
/доц. д-р Елина Трендафилова, дм/