

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Катерина Димитрова Витлиянова, дм, Катедра „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински Факултет, СУ Св. Климент Охридски“, София, член на научно жури и официален рецензент - Заповед № 1148 от 22.05.2018 г. на Ректора на МУ - Плевен

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в професионално направление 7.1. Медицина – научна специалност 03.01.47 “Кардиология”

на тема:

„Проучване на клиничното и прогностично значение на липопротеин А и А>G полиморфизма в LPA-локуса при пациенти с аортна калцификация и стеноза и взаимодействието им с други рискови фактори”

На д-р Весела Димчева Томова,

докторант на самостоятелна подготовка (Заповед на Ректора N2338/18.11.2016 г) към Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, сектор „Кардиология“, Факултет „медицина“
Медицински университет – Плевен

Научен ръководител:

Проф. д-р Мария Любомирова Цекова, д.м.н.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:

Д-р -р **Весела Димчева Томова** е родена през 1965 г.. Медицина завършва през 1989 г. в Медицински Университет, Плевен, след което работи като лекар. От 1991- 2008 г. е избрана последователно за асистент, старши асистент и главен асистент към Катедра „Вътрешни болести и терапия“ – Медицински университет – Плевен; от 2011-2015 г е асистент по кардиология

към Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“ – Медицински университет – Плевен. От 2011 до 2015 г. заема длъжността Началник на Отделение за интензивно лечение по кардиология към Втора клиника по кардиология, УМБАЛ “Д-р Г. Странски” – МУ – Плевен. От 01.05.2015 г. и понастоящем д-р Томова е Началник Вътрешно отделение, УМБАЛ „Света Марина“ – Плевен.

През 1998 г. придобива специалност Вътрешни болести, а през 2007 г. – специалност Кардиология. Д-р Томова е провела следдипломни обучения по Ехокардиография (експерно ниво) и доплерова сонография, както и специализации в Италия (Милано).

Значимост на темата: Темата е изключително актуална и значима като се има предвид фактът, че калцифициращата аортна клапна болест (CAVD) е третото по честота сърдечно-съдово заболяване на зрялата и напредналата възраст (след артериалната хипертония и исхемичната болест на сърцето) и втората по важност причина за кардиохирургични интервенции в страните от Европа и САЩ (след аорто-коронарния бай-пас). CAVD е заболяване с висока социална значимост, на фона на данните за застаряване на населението, неблагоприятната прогноза, и продължителна субклинична прогресия (средно 7-8 години). Липсата на достатъчно данни по проблема е допълнително в подкрепа на значимостта на темата. Въпреки многобройните проучвания върху болестта и рисковите фактори, липсва сигурен модел, предсказващ появата ѝ. Не е открит и точният механизъм на нейната еволюция (на генетично и биохимично ниво), и няма ефективен начин на лечение, освен аортното клапно протезиране, в стадия на високостепенна симптомна аортна стеноза. Няма открити до момента средства за профилактика на калцифициращата аортна клапна болест.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд е написан на 227 страници.

Дисертацията е добре балансирана в 9 глави и включва въведение (2 страници), литературен обзор (68 страници), цел и задачи (2 стр.), материал и методи (18 стр.), собствени резултати (48 стр.), обсъждане - дискусия (41),

изводи и приноси (5 стр.). Онагледена е с 29 таблици и 37 фигури. Библиографията включва 270 литературни източника, от които 11 са на кирилица и 259 на латиница, като 163 (56%) от всички са публикувани през последните 10 години, а 85 (30%) - през последните 5 години.

Литературен обзор Разгледани са **патоморфологичните** особености и **етиопатогенетични** хипотези на аортната клапна калцификация и значението ѝ за съвременното общество. Посочени са основните **рискови фактори** за развитието на заболяването в три основни направления – конвенционални, генетични и роля на липопротеин (а). Особено интересна част от обзора представляват представените модели за оценка на риска от проява и прогресия на аортната клапна калцификация и стеноза, в контекста на актуалните Препоръки за лечение на клапните заболявания на сърцето (версия 2012 г.), разработени от Европейското дружество по кардиология (ESC) и на Европейската асоциация по сърдечна и гръдна хирургия (EACTS). Изводите от проведения преглед на литературата, ясно дефинират липсата на проучвания с ДНК-генотипиране на пациенти с аортна клапна калцификация и стеноза в България, както и липсата на ясно становище относно каузалната връзка с някои демографски показатели, коморбидности и вредни навици.

Подчертава се, че въпреки многобройните проучвания върху рисковите фактори, влияещи върху възникването и прогресията на калцифициращата аортна клапна болест, няма изработени единни критерии за прогностична оценка.

Не е напълно изяснено взаимодействието между генетичния полиморфизъм, повишените плазмени нива на Lp (a) и други рискови фактори за инициацията и прогресията на CAVD. Не са детайлно проучени новите (описани през последните години) етиопатогенетични фактори за аортна клапна калцификация, склероза и стеноза, свързани с генетични полиморфизми и с повишено плазмено ниво на Lp (a), както и не е ясно как те си взаимодействат с „класическите“ маркери за висок сърдечно-съдов риск. Акцентира се върху липсата на единен общоприет алгоритъм за клинично поведение и проследяване при лица с повишен риск от развитие на CAVD.

Цел и задачи: основната цел и свързаните с нея 7 задачи са логично продължение на литературния обзор и са ясно, и точно формулирани. Задачите съответстват на поставената цел на проучването и позволяват нейното постигане. Те отразяват неяснотите за мястото на ДНК-генотипиране на A/G полиморфизма (rs10455872) в интрон 25 на гена, кодиращ липопротеин (a) при пациенти с аортна клапна калцификация и стеноза. Подчертана е необходимостта от изследването на връзката между генетичния полиморфизъм, плазмените нива на Lp(a) и другите рискови фактори за формиране на аортна клапна калцификация и стеноза, както и за нейната тежест. За постигане на формулираната цел е включена и необходимостта от провеждане на количествена оценка на факторите, влияещи върху риска за развитие на калцифицираща аортна клапна болест.

Методи и изследвани лица

Проведеното проучване е с характер на проспективно, болнично базирано. За целите на дисертацията са изследвани 156 пациенти, разделени в 3 групи: 42 пациенти (контроли) с морфологично и функционално нормална аортна клапа, оценена по ехокардиографски критерии; II група – „междинна“: 30 пациенти, при които са налице ехокардиографски данни за калцификация на аортната клапа, но без формирана клинично значима аортна стеноза. III група - таргетна: 84 пациенти с аортна клапна калциноза и формирана калцифицираща аортна стеноза, доказана ехокардиографски и в част от случаите потвърдена с инвазивен метод на изследване. Дефинирани са ясни критерии за включване, както и изключващи такива. Определени са ясно категориите на изследваните фактори. Приложен е широк спектър от методи – клинични, инструментални, инвазивни, лабораторни (биохимични и ELISA), както и ДНК – анализ на генетичните варианти. **Приложените статистически методи и обхванатият контингент пациенти позволяват получаването на статистически достоверни резултати.**

Резултати Резултатите са представени в 9 основни раздела, като е направена детайлна характеристика и анализ на изследваните групи пациенти. Подчертана е разликата в РФ, респективно етиопатогенезата на коронарната

болест и аортната стеноза, като са установени сигнификантните, предсказващи фактори за развитие на калцифицираща аортна стеноза - **възраст, плазмено ниво на Lp(a) и липса на обезитет. Особено ценен е резултатът относно дефинирането на прагова стойност за всеки един от изследваните РФ, над която над която рискът от прогресия на аортната склероза и калцификация към хемодинамично значима стеноза нараства значимо.**

Подробно е разгледана връзката на факторите възраст, обезитет, общия холестерол, LDL - холестерол и артериална хипертония (АХ) с изследваното заболяване.

Резултатите от проведеният генетичен анализ установяват ролята на носителството на поне един G-алел на rs10455872 в LPA-гена за риска от появата на CAVD - около 4,3 пъти по-висок, в сравнение с неносителите (AA-генотип). **Не се установява статистически значима разлика между лицата с CAVD, без и с аортна стеноза, по отношение на носителството на G-алела. Важен резултат от изследвания генетичен полиморфизъм е установяването на ролята му в отключването на заболяването, но не и в неговата прогресия.** Въз основа на получените резултати са определени три основни рискови групи за поява на калцифицираща аортна стеноза, въз основа на 3 показателя: **плазмено ниво на Lp(a) – под или над 21 mmol/l, възраст – под или над 66 години и индекс на телесна маса – под или над 30.** В допълнение АХ се наблюдава в по-висока степен при пациенти с CAVD без стеноза, в сравнение с пациенти с калцифицираща аортна стеноза, както и по-високи серумни нива на общия холестерол в групата с CAVD.

Изводи: Направените изводи, 11 на брой са пълни и обобщават подробно представените резултати и отговарят на поставените цел и задачи от дисертанта. От особен интерес е заключението, че **рисковите фактори за развитие на калцифицираща аортна стеноза се различават от тези за появата на съдова атеросклероза и в частност на коронарна болест, което потвърждава различната етиопатогенеза на двете заболявания.** Основно заключение от проведеното изследване е наличието на сигнификантна връзка

между генетичния полиморфизъм и развитието на калцификация на левите сърдечни клапи (комбиниран показател, включващ наличие на CAVD и/или калцификация на митралния клапен пръстен).

Приноси

Дисертационният труд на д-р Томова допринася с научно-теоретични -1, научно-методични -2 и научнопрактически - 8 приноси в развитието на научното търсене в областта на аортната калцификация и стеноза. Съгласна съм напълно с направените изводи и приноси, посочени от дисертанта.

Бих искала да подчертая, че за първи път в България е извършено комплексно изследване на рисковите фактори при пациенти с калцифицираща аортна клапна болест, включващо ДНК-генотипиране на A/G полиморфизма и измерване на плазменото ниво на Lp (a), като е осъществен сравнителен анализ с контролна група пациенти без CAVD.

Установено е, че в българската популация носителството на G-алела (в хомоили хетерозиготна форма) увеличава вероятността за аортна клапна калцификация повече от 4 пъти в сравнение с носителите на AA-генотип.

Като особено ценен принос бих искала да отбележа възможността за използване на плазменото ниво на Lp(a) като предиктор на решението за аортноклапно протезиране (AVR) при пациенти на възраст 66+ години с аортна клапна калцификация и умерена стеноза (непокриваща EchoКГ-критерии за AVR), на които предстои сърдечна операция по друг повод (напр. хирургична интервенция върху митралната клапа, аорто-коронарен байпас, операция на аневризма на асцендентната аорта и др.).

Нещо повече за първи път се поставя въпроса за възможността от специфична Lp (a) - понижаваща терапия като превенция на еволюцията на хемодинамично незначимата клапната склероза и калцификация към високостепенна аортна стеноза. В тази връзка откриването на ефикасен медикамент за профилактика на CAVD би променило генерално прогнозата на това често срещано и тежко сърдечно заболяване в глобален мащаб.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри. Не съм открила пропуски в приложената от д-р Весела Димчева Томова документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ,

ПЗЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академични длъжности в МУ-Плевен

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд

Във връзка с разработената тема са направени 3 публикации в пълен текст, две от които са написани на английски език. Една от публикациите е в чуждо списание. По дисертационния труд са изнесени 3 научни съобщения на наши научни форуми. **Научната активност е достатъчна според изискванията, но считам, че дисертантката има потенциал и материал по темата, който позволява по-голям брой публикации.**

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Весела Димчева Томова третира един изключително актуален проблем в кардиологията – етиология, патогенеза и възможности за превенция на аортната клапна калцификация и стеноза, решаването на който би имал голям клиничен и социално-икономически ефект. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са достатъчно точни, изчерпателни и ясно формулирани. Дисертационният труд е оригинална разработка на дисертанта. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Весела Томова отговаря на всички изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“. Предлагам на уважаемото жури да гласува положително за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ на д-р Весела Димчева Томова.

28.05. 2018 г.

Рецензент:

София

доц. д-р Катерина Витлиянова, дмн