

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Мария Любомирова Цекова, д.м.н.

Ръководител катедра Пропедевтика на вътрешните болести

към Медицински Университет – Плевен,

Началник на Втора клиника по кардиология,

УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен

Относно

представения за публична защита научен труд 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", разработен от д-р Весела Димчева Томова за присъждане на научно-образователна степен "Доктор" по научната специалност „Кардиология“, шифър 03.01.47.

Данни за професионалното развитие на докторанта

Д-р Весела Димчева Томова е родена на 07.06.1965 г. в гр. Плевен. Завършва средно образование в Гимназия с преподаване на руски език "В. Каравасилев" - гр. Плевен през 1983 г. и висше образование – медицина във ВМИ – Плевен през 1989 година. Д-р Томова има две признати специалности: „Вътрешни болести“ от 1997 г. и „Кардиология“ от 2007 г. Работила е последователно като асистент, ст. асистент и гл. асистент в Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“ на МУ – Плевен; била е Началник на Интензивно отделение в СБАЛ по кардиология – Плевен и във Втора клиника по кардиология, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен. От 2015 г. до настоящия момент е Началник Отделение по вътрешни болести в УМБАЛ „Св. Марина – Плевен. Завършил е следните

курсове за високоспециализирани дейности: ехокардиография – експертно ниво; доплерова сонография – експертно ниво. Има множество участия в обучителни курсове и научни форуми у нас и в чужбина. Член е на БЛС, на Дружеството на кардиолозите в България (колективен член на European Society of Cardiology) и на Българската сърдечно-съдова асоциация.

Значимост на темата

В икономически развитите страни калцифициращата аортна стеноза е втората най-честа причина за кардиохирургични интервенции след аорто-коронарния бай-пас и третото по честота сърдечно заболяване на зрялата възраст, след артериалната хипертония и ИБС. От някаква форма на склероза и калцификация на аортната клапа са засегнати 21-29% от хората над 65-годишна възраст, а при 2-7% се развива клинично значима аортна стеноза.

- Не е изяснена в детайли етиопатогенезата на аортната калцификация, склероза и стеноза; не са ясни механизмите, поради които само при част от засегнатите лица процесът еволюира необратимо към клапа обструкция.

- Няма открит метод за първична или вторична профилактика.

- Единственото каузално лечение на тежките форми е аортното клапно протезиране.

- Консервативното (медикаментозно) лечение на високостепенната аортна стеноза е нискоефективно – при неоперирани симптомни пациенти смъртността между третата и петата година е над 50%.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Томова е структуриран съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане. Той е написан на 227

страници, онагледен е с 29 таблици и 37 фигури. Библиографията съдържа 270 литературни източника: 11 на кирилица и 259 на латиница. Авторите са цитирани коректно в текста на дисертацията.

Обзор

Д-р Томова поставя дискуссионните въпроси в увода. Литературният обзор разглежда редица съвременни клинични проучвания, които касаят молекулярния профил, рисковите фактори, изследванията за геномни предиктори и прогностичната оценка на калцифициращата аортна клапна болест. Специално място е отделено на липопротеин (а), като авторката е направила задълбочен преглед на неговата структура и функции, както и на предполагаемата му роля за аортната клапна калцификация и склероза. Разгледани са последните проучвания върху полиморфизмите в LPA-гена, плазменото ниво на липопротеин (а) и асоциацията им с калцифициращата аортна стеноза.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд и свързаните с нея 7 задачи са ясно и точно формулирани. Основната цел е да се проучи връзката между генетичния полиморфизъм rs10455872, плазмената концентрация на Lp(a) и други рискови фактори, потенциално асоциирани с аортната клапна калциноза и стеноза, както и да се формират рискови групи. Те са изключително важни от гледна точка на ранното откриване на заболяването – в стадий, при който едно бъдещо медикаментозно лечение може да се окаже ефективно.

Методи и изследвани лица

Клиничният контингент включва 156 пациенти, лекувани във Втора клиника по кардиология и в СБАЛ по кардиология – Плевен за период от 1 година (май 2015 г. - април 2016 г.), разпределени в три групи: с аортна

стеноза, с аортна клапна калцификация и склероза без значима обструкция и с ехографски нормална аортна клапа. Разгледани са основните клинични характеристики на пациентите, осъществени са биохимични изследвания на общоприетите маркери за повишен сърдечно-съдов риск. Специално място е отредено на извличането на ДНК и генотипирането, което е описано детайлно, както и на плазмената концентрация на Lp(a), която е изследвана при всички пациенти по ELISA-метод. Обработката на данните е направена със съвременни статистически методи, анализирани са достатъчен брой показатели, което позволява да се направят достоверни изводи.

Резултати

Направен е подробен анализ на демографските и клинични характеристики на пациентите с калцифицираща аортна клапна болест. Анализирани са особеностите в измерените плазмени нива на Lp(a) при отделните подгрупи – нещо, което в България се прави за първи път. Извършена е отделна оценка на връзката между наличието на калцифицираща аортна клапна болест (като качествен показател), нейната тежест (оценена по степента на клапна обструкция), rs10455872-полиморфизма и концентрацията на Lp(a), както и с останалите изследване фактори за повишен сърдечно-съдов риск. Заслужава особено внимание фактът, че трите сравняеми групи не показват съществени различия в клиничните си характеристики по отношение на ИБС, захарен диабет, повишена кръвна глюкоза на гладно, тютюнопушене, хиперхолестеролемия и др. Убедително е доказана сигнификантна зависимост между повишеното плазмено ниво на Lp(a), по-голямата възраст, липсата на обезитет и развитието на калцифицираща аортна стеноза, докато генетичният полиморфизъм се оказва асоцииран с висока вероятност за инициация на аортна клапна склероза, но не и с

прогресията ѝ към клинично значима стеноза. За път е дефинирана прагова стойност на $Lp(a)$, над която рискът от появата на калцифицираща аортна стеноза нараства скокообразно и многократно. Значимите фактори за поява на аортна стеноза са основа за обособяване на три прогностични групи, съответно с нисък, умерен и висок риск за развитие на аортна стеноза, както и за изработването на алгоритъм за поведение при пациенти с калцифицираща аортна клапна болест. Формулираните изводи и приноси в края на дисертационния труд съответстват на представените резултати.

Наукометрични критерии

Във връзка с разработената тема е представена 1 публикация в чужбина, 2 публикации в пълен текст в български списания, както и 2 научни съобщения и 1 презентация на национални научни форуми.

Заключение

Представеният дисертационен труд е оригинален и актуален. Той съдържа съществени научни приноси и отговаря на критериите за присъждане на научно-образователната степен „Доктор”. Препоръчвам на членовете на Научното жури да го подкрепят с положителен вот.

Подпис:



(Проф. д-р М. Цекова, д. м. н.)

27 май 2018 г.