

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,
Кардиологично отделение към Клиника по пропедевтика на вътрешните
болести “Проф. д-р Ст. Киркович” – УМБАЛ “Александровска”,
Медицински Университет – София

Относно: дисертационен 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“

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Кардиология“ (код 03.01.47) на д-р Весела Димчева Томова - Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“, сектор „Кардиология“, факултет „Медицина“ на МУ - Плевен.

Дисертацията е написана на 227 страници, от които 74 страници-литературен обзор; 24 страници - цел, задачи, материал и методи; 86 страници – резултати и обсъждане; 4 страници - изводи и приноси; 16 страници – библиография.

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е особено актуална, както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. През последното десетилетие се утвърди становището, че калцифициращата аортна клапна болест (КАКБ) и съдовата атеросклероза не са просто две изяви на един и същ патологичен процес (въпреки някои сходства в морфологичните промени и рисковите фактори за възникването им), а две заболявания с различна патогенеза и еволюция. Ето защо вниманието на изследователите е насочено към търсене на биохимични и генетични фактори, влияещи върху развитието на КАКБ, особено на полиморфизми в гени, кодиращи различни етапи от калциево-фосфорната и липидната обмяна, както и синтезата на медиатори на възпалението.

2. Молекулата на Lp(a) има няколко важни свойства, които биха могли да стимулират развитието на аортна клапна калцификация:

а) Lp(a) участва в репаративните процеси на тъканите при механична увреда, но при определени обстоятелства този механизъм надхвърля компенсаторната си роля и се превръща в патологичен;

б) частиците Lp(a) в комплекс с окислени фосфолипиди могат да активират възпалителни процеси при ранните клапни лезии;

в) Lp(a) вероятно е способен да индуцира клапна калцификация, която е преобладаващата биологична характеристика на КАКБ, вкл. чрез повишаване на оксидативния стрес.

3. Проучванията относно ролята на генетичните полиморфизми в LPA-локуса, плазмените концентрации на Lp(a) и връзката им с КАКБ до момента не са провеждани в България.

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че авторът задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса. Ще отбележа само някои основни изводи, които произлизат от обзора:

1. Изследванията върху генетичната предиспозиция за появата и прогресията на КАКБ са разнопосочни и до известна степен противоречиви.

2. В литературата липсват данни за „прагова“ концентрация на Lp(a), свързана с еволюцията от субклинична КАКБ до хемодинамично и клинично значима аортна клапна стеноза.

3. Няма изработени единни критерии за прогностична оценка на аортната клапна калцификация.

4. Не са достатъчно проучени механизмите на взаимодействие между генетичния полиморфизъм, повишените плазмени нива на Lp(a) и „традиционните“ рискови фактори за висок сърдечно-съдов риск.

5. Липсва общоприет алгоритъм за клинично поведение и проследяване при лица с повишен риск от развитие на КАКБ

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Оформянето на целта и задачите произтича от изводите на направения обзор.

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати. Изследвани са проспективно общо 156 пациенти на средна възраст 70.7 ± 7.8 години, постъпили във Втора клиника по кардиология на УМБАЛ “д-р Георги Странски” – Плевен и СБАЛ по кардиология – Плевен през периода май 2015 – април 2016 г. Пациентите са разделени в три групи:

I гр. – контроли: 42 пациенти с морфологично и функционално нормална аортна клапа (ЕхоКГ оценка)

II гр. – „междинна”: 30 пациенти с ЕхоКГ данни за аортна клапа калцификация, но без клинично значима аортна стеноза

III гр. – таргетна: 84 пациенти с аортна клапа калциноза и ЕхоКГ (при 88.5% и с инвазивни) данни за ниско-, средно- или високостепенна калцифицираща аортна стеноза.

За оценка на степента на аортната стеноза са използвани критериите, препоръчани в Ръководството за поведение при пациенти с клапни сърдечни заболявания на АНА/АСС от 2014 година.

При всички пациенти са извършени:

1. Анамнеза, клиничен преглед, ЕКГ, анализ на биохимични показатели (серумна глюкоза, общ холестерол, LDL-C, HDL-C, триглицериди, креатинин), количествено определяне на серумните нива на Lp(a) със „сандвич“ ELISA-метод

2. Трансторакална ЕхоКГ по стандартна методика според препоръките на Европейската асоциация по ЕхоКГ: калцификацията на аортната клапа е оценена качествено, като всяко наличие на калциеви отлагания върху клапните структури е прието за патологично. При ЛК систолна дисфункция (ФИ < 50%), нисък ударен обем (< 35 ml/m²) и високостепенна митрална регургитация, т.е. при очаквани разлики между изчислена и действителна площ е извършвано директно планиметрично измерване на аортния клапен отвор в систола.

3. ЕхоКГ образи на аортната клапа в лява парастернална позиция по късата ос са фотографирани и обработени със специализиран софтуер „PICASSA 3” за визуализиране на т.нар. „топлинна карта”, която дава възможност за: (1) по-ясно диференциране на огнищата на склероза и калцификация, (2) количествена оценка на клапните калцификати и (3) анализ на еволюцията на КАКБ при всеки отделен пациент.

4. Генетичен анализ в Университетска лаборатория за научни изследвания, МУ – Плевен, включващ три етапа:

I. Изолиране и съхранение на ДНК от всичките 156 участници в проучването;

II. ДНК – генотипизиране на A/G полиморфизма (rs 10455872) в интрон 25 на гена, кодиращ липопропротеин(а) с TaqMan - метод, базиран на платформата PicoReal 96 – Real-time PCR) и

III. Използване на независим потвърждаващ метод – High Resolution Melting Analysis (HRMA) на алелна дискриминация

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез статистически пакет SPSS 23.0.

Използвани са: дескриптивен анализ за количествени показатели, тест на Колмогоров-Смирнов и Shapiro-Wilk за проверка вида на разпределението; еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки при нормално разпределение; тест на Mann-Whitney и Kruskal-Wallis за значимост на разлики между групите при данни, отклоняващи се от нормалното разпределение; непараметрични методи за сравнение на качествени променливи; ROC анализ за определяне на прагови стойности на количествени показатели. Статистическа значимост се приема при $p < 0.05$.

Характеристика на резултатите и обсъждането:

Особено важни резултати според мен са следните:

1. В изследваната популация пациенти факторите, които се асоциират в най-значима степен с развитието на КАКБ, са: **възраст, плазмено ниво на Lp(a) и липса на обезитет**, т.е. различни от общоприетите рискови фактори за съдова атеросклероза, което потвърждава тезата за различна етиопатогенеза на двете заболявания.

2. При пациентите на **възраст > 66 години** рискът от развитие на аортна стеноза нараства трикратно, като всяка добавена година над 66 г. увеличава риска с 10%.

3. Установява се нелинейна зависимост между плазменото ниво на Lp(a) и риска от прогресия на аортната калцификация до хемодинамично значима стеноза: при концентрация на **Lp(a) > 21 mg/dl** този **риск нараства над 50 пъти**.

4. **Обезитетът е с негативна предсказваща стойност за КАКБ:** лицата с КАКБ без стеноза и с ИТМ > 30 имат около 70% по-нисък риск от прогресия към хемодинамично значима аортна стеноза в сравнение с тези с ИТМ < 30.

5. Изследваният **генетичен полиморфизъм rs10455872** в интрон 25 на гена, кодиращ Lp(a), **играе по-скоро роля в отключването на КАКБ**, отколкото в нейната прогресия. Установява се сигнификантна зависимост между този генетичен полиморфизъм и наличието на КАКБ и/или калцификация на митралния клапен пръстен.

6. **Липсва статистически значима разлика в нивата на LDL-C** между подгрупите с КАКБ със и без стеноза, т.е. този показател не може да се използва в прогностичен модел за предсказване на риска от аортна

стеноза (още повече при висок процент пациенти от всички групи, които са на лечение със статини).

7. Не се открива сигнификантна разлика в честотата на: захарен диабет, тютюнопушене, плазмен креатинин между лицата с различна по тежест КАКБ.

Резултатите са подходящо онагледени с 29 таблици и 37 фигури.

Съгласен съм със справката за изводите и приносите на дисертационния труд.

Заклучение:

За първи път у нас е извършено комплексно изследване на рисковите фактори при пациенти с КАКБ, включващо ДНК-генотипизиране на A/G полиморфизма (rs10455872) в интрон 25 на LPA-гена и измерване на плазменото ниво на Lp(a), като е осъществен сравнителен анализ с контролна група без КАКБ.

Особено ценни в научно-практически аспект според мен са данните, свързани с:

(1) обособяване на 3 прогностични групи за нивото на риск (нисък, среден и висок) от развитие на КАКБ със стеноза на базата на 3 показателя: възраст, обезитет и плазмено ниво на Lp(a)

(2) създаване на клиничен алгоритъм в 4 стъпки за ранно откриване и проследяване на лица с риск от развитие на калцифицираща аортна клапа стеноза

(3) установяване на „прагова плазмена концентрация” на Lp(a), над която рискът за аортна стеноза рязко нараства - с препоръка за включване на този показател в обсъждането за аортно клапа протезиране при пациенти на възраст > 66 г. с умерена калцифицираща аортна стеноза, на които предстои сърдечна операция по друг повод.

Препоръчвам убедено на членовете на Научното жури да гласуват с **положителен вот** за присъждане на образователна и научна степен **“Доктор”** по научна специалност 03.01.47 **“Кардиология”** на **д-р Весела Димчева Томова** - Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология”, сектор „Кардиология”, факултет „Медицина” на МУ - Плевен.

28.05.2018 г.

Подпис:

Доц. д-р Николай Рунев