

## **СТАНОВИЩЕ**

**проф.д-р Снежанка Томова Тишева - Господинова, дмн, FESC**

**Ръководител на Катедра“Кардиология, пулмология и  
ендокринология“-МУ Плевен**

**Относно дисертационния труд “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 получаване на образователната и научна степен „Доктор“-научна специалност-03.01.17-кардиология**

**Дисертант: Д-р Весела Димчева Томова**

### **I. Процедура по защитата:**

Със заповед на Ректора на Медицинския университет – Плевен 1148 /22.05.18 съм определена за вътрешен член на научното жури, като следва да изготвя становище на дисертационния труд на д-р Весела Димчева Томова - за придобиване на образователната и научна степен „доктор“ 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 ” по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина и научна специалност-03.01.47 „Кардиология”. Нямам общи трудове и конфликт на интереси с дисертанта.

### **II. Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Терминът „Калцифицираща аортна клапна болест“ (CAVD) обхваща всички форми на калцифицираща аортно клапно заболяване: калций по аортната клапа (aortic valve calcium - AVC), идентифициран чрез компютър-томографско (СТ) изследване; аортна склероза (aortic sclerosis) – задебеляване, уплътняване и калцификация, установена чрез ехокардиография, както и клиничното заболяване аортна стеноза (aortic stenosis) – манифестиращо се с обструкция на кръвотока в ЛК-изходен тракт. Социалната значимост на CAVD се определя от редица фактори: висока честота; CAVD е болест на зрялата и напредналата възраст; заболяването е с недоизяснена патогенеза и няма превенция; процесът на прогресираща клапна обструкция е необратим; при консервативно (медикаментозно) лечение прогнозата е лоша и ефективното лечение на тежката аортна стеноза се свежда единствено до клапно протезиране. Към 2017 г., в световен мащаб годишно се извършват 275 000 протезирания на аортната клапа, като се очаква към 2050 г. броят им да се увеличи многократно.

Тези факти определят актуалността и значимостта на разглеждания проблем.

### **III. Структура на дисертацията:**

Дисертационният труд е написан на 227 машинописни страници и включва: съдържание, съкращения, въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение, изводи, библиография и списък на публикациите свързани с дисертационния труд. Библиографският списък съдържа общо 270 литературни източника, от които 11 на кирилица и 259 на латиница. Трудът е онагледен с 29 таблици и 37 фигури. Считаю, че структурата на работата е логична.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието му напълно съответства на дисертационния труд.

Има 3 публикации по темата - 2 в български и една в чуждоезиков периодика с IF. Има и 3 презентации на български форуми.

#### **1. Литературен обзор**

Литературният обзор е подробен и задълбочен. Специално трябва да се отбележи, че мнозинството от цитираните източници са публикувани за периода 2010-2016г. Изложението е логично структурирано, стегнато и конкретно.

Обзорът представя авторката като отлично информиран, критично настроен и задълбочен изследовател. Д-р Томова показва умело анализиране на достъпните източници и представяне на спорните и недобре изяснени въпроси. Особено важно е, че литературният обзор завършва с критичен анализ по проблемите, който позволява на д-р Томова да формулира научно-обоснованата цел на представеното проучване.

#### **2. Цел и задачи и методология на проучването:**

Целта е ясно формулирана и напълно съответства на съвременните научни търсения в това направление - изследвайки носителството на rs10455872 полиморфизма в интрон 25 на гена, кодиращ липопротеин (a) и плазмените нива на Lp(a), да бъде проучена връзката им с развитието на аортна клапна калциноза и стеноза, както и да се установи взаимодействието им с други рискови фактори и да бъдат формирани рискови групи.

**Задачите**, които са поставени са конкретни и реалистични. Те са 7 и са добре дефинирани и адекватни за решаване на поставената цел.

#### **3. Материал и методи:**

Проведено е проучване с проспективен характер върху достатъчен брой болни. Изследваният клиничен контингент включва 156 пациенти, лекувани във Втора клиника по кардиология на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен и в СБАЛ по кардиология – Плевен, за периода от месец май 2015 до месец април 2016 г. (1 година). Изследователският проект е одобрен от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при МУ-Плевен.

Пациентите са разделени в три групи: I група – контроли: 42 пациенти 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 аортна стеноза, доказана чрез ехокардиографски критерии и в по-голямата част от случаите – потвърдена с инвазивен метод на изследване. Анализът е проведен на приложени документални, клинични, лабораторни, инструментални и статистически методи.

#### 4. Резултати от проучването:

Резултатите следват поставените задачи и са логично изведени. Резултатите от проведените изследвания са ясно онагледени с таблици и фигури.

Въз основа на това са оформени три рискови групи по отношение възникването на калцифицирана аортна клапа със стеноза:

- *Група с нисък риск* - имащи стойности на серумното ниво на Lp(a) < 21 mg/dl, имащи BMI  $\geq$  30 и възраст под 66 години;
- *Група със среден риск* – имащи стойности на серумното ниво на Lp(a) < 21 mg/dl и/или BMI < 30, и/или възраст 66+ години;
- *Група с висок риск* - имащи стойности на серумното ниво на Lp(a)  $\geq$  21 mg/dl и/или BMI < 30, и/или възраст 66+ години.

Установена е „прагова стойност“ на Lp(a) – 21 mg/dl, над която рискът за възникване на калцифицирана аортна клапна стеноза нараства около 35 пъти (в индивидуален план) и 46 пъти (в групов план) в сравнение с лицата с по-ниски стойности. Доказва се, че при пациенти на възраст над 66 години рискът от развитие на калцифицираща аортна клапна стеноза е около 3 пъти по-висок спрямо по-младите, като рискът нараства с около 10% за всяка следваща година (в индивидуален план) и около 21% за всяка следваща година (в групов план).

От формираните три рискови групи най-голям интерес представлява групата с висок риск: пациенти на възраст 66+ години, със серумно ниво на Lp(a)  $\geq$  21 mg/dl и с BMI < 30. При тези пациенти шансовете за изява на CAVD с прогресия до хемодинамично значима аортна стеноза са много големи.

Въз основа на тези резултати е създаден алгоритъм за ранно откриване на пациенти, застрашени от развитие на калцифицираща аортна клапна стеноза, базиран на демографски, клинични и лабораторни критерии. Алгоритъмът е насочен към високорисковите пациенти и се осъществява в четири стъпки.

#### 5. Изводи и приноси:

В заключението са обобщени най-важните резултати от проучването. Дисертационният труд завършва с единадесет малко разводнени изводи. Авторката оформя осем приноса – правилно разделени по характера си, които приемам.

#### IV. Критични бележки:

1. Броя на изводите може да бъде редуциран и те да бъдат представени в по – синтетичен вид, от което дисертационният труд би спечелил.

**V. Заключение:**

Дисертационният труд на д-р Весела Томова по своята актуалност и мащабност отговаря на научните критерии за докторска дисертация. Авторката доказва уменията си да разработва и анализира научен при това собствен клиничен материал с характерните за нея оригиналност и логика в разсъжденията. Направената критична бележка не променя добрите ми впечатления от дисертацията. Това ми дава основание да предложа на уважаемото Научно жури да гласува позитивно за присъждане на образователната и научната степен „ доктор” на д-р Весела Димчева Томова.

27.05.2018

Плевен

Автор: Проф. д-р Снежанка

Гишева, дмн

