

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Федя Николов, д.м.

Ръководител Първа катедра по вътрешни болести към Медицински университет – Пловдив

Относно: дисертационен труд на доц. д-р Мария Негрева, д.м., доцент по кардиология към Първа катедра по вътрешни болести, УС по кардиология, Медицински университет „проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, за присъждане на научна степен „доктор на науките“ на тема: „Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система“

Със заповед на Ректора на Медицински университет – Варна, №Р-109-216от 20.05.2022 г.съм определен да изготвя становище, което е съобразено с изискванията на ЗРАС в Република България и Правилниците на МОН и МУ-Варна за неговото приложение.

1. Кратки биографични данни:

Доц. д-р Мария Негрева завършва Медицински университет – Варна през 2006 год.ОКС магистър по специалност медицина. Същата година е назначена като ординатор в Първа клиника по кардиология, където работи и до момента. През 2008 год. печели за асистент по кардиология, а през 2016 – за доцент по кардиология. През 2013 год. придобива специалност „Кардиология“, а през 2015 год. защитава ОНС “Доктор” по научна специалност “Кардиология”. Доц. Негрева е съавтор в написването на 5 ръководства за студенти и специализанти. Ръководител е на двама докторанти по кардиология.

2. Структура на работата– съдържа задължителните елементи за дисертационен труд, които са балансирани по обем и логично подредени:

- Съдържание – 2 стр.
- Въведение – 2 стр.
- Литературен обзор – 70 стр.
- Цел и задачи – 2 стр.
- Материал и методи – 15 стр.
- Резултати и дискусия – 80 стр.
- Изводи – 2 стр.
- Приноси – 3 стр.
- Книгопис – 28 стр. – библиографската справка съдържа 577 източника, от които 572 на латиница и 5 на кирилица. Почти половината от тях (242 от цитираните източници) са публикувани през последните 10 години.
- Илюстрирана е с 24 таблици и 69 фигури.

3. Оценка на актуалността на проблема

Дисертационният труд на доц. д-р Мария Негрева разглежда особена актуална тема, представяща ранните отклонения в коагулационна и фибринолитична система, свързани с клиничната изява на кратките епизоди пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност ≤ 24 часа. Значимостта ѝ се определя от следните факта:

- Пароксизмалното предсърдно мъждене има висок тромбоемболичен потенциал и остава една от основните причини за остър исхемичен мозъчен инсулт, въпреки кратката си продължителност и често леката си;
- Адекватната антикоагулантна терапия остава ключова за тяхната ефективна превенция;
- Перипроцедурният тромбоемболичен потенциал на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене е все още дискутабилен и постпроцедурната антикоагулация при тях остава нерешен проблем, дори в последните Европейски препоръки за лечение на предсърдното мъждене;
- В светлината на съвременните представи за коагулация, точните механизми на тромбоемболизация при предсърдно мъждене остават неуточнени.

4. Литературен обзор

Литературният обзор е подробен и логично подреден, така че ясно да очертава необходимостта от проведеното изследване и решаването на поставените задачи.

Доц. Негрева дискутира антикоагулантния подход при пароксизмално предсърдно мъждене в дългосрочен план, като очертава безспорната роля в него на оценъчната скала CHA₂DS₂-VASc score, както и съвременните тенденции за възприемане времевата характеристика на епизода като фактор, имащ значение за тромбоемболичния потенциал на заболяването. Представя нерешените аспекти на антикоагулантната профилактика след остро възстановяване на синусов ритъм. Данните от клиничните и експериментални проучвания върху коагулационна и фибринолитична система, основните компоненти на хемостазния дисбаланс при предсърдно мъждене, са анализирани в светлината на поставената тема. От направената литературна справка са изведени и възможностите на хемостазните показатели като прогностични за изява на самото заболяване и тромбоемболичните инциденти, свързани с него.

5. Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана. Решаването на поставените задачи дава възможност тя бъде изцяло постигната. Прецизирането на задачите идва след основно познаване на класическите и съвременни представи за коагулационния баланс от кандидата, което е видно от представените данни за структурата и нормалното функциониране на двете системи в литературния обзор.

6. Материал и методи

Правят впечатление следните факти:

- прецизното селектиране на пациентска и контролна група за максимална клинична достоверност на резултатите;
- едновременното изследване на голям брой показатели, общо двадесет (четирнадесет коагулационни показатели, шест показатели на фибринолизата), взаимно допълващи се;
- многокомпонентността на направения статистически анализ.

7. Резултати и дискусия

Резултатите са значими, достатъчно информативни и позволяват да се направят посочените от доц. Негрева изводи. Те в пълнота отразяват коагулационния статус на пациентите при кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене. Безспорно показват наличие на хиперкоагулабилитет при значимо активиране на системите на коагулация и фибринолиза. Представят и специфични особености на стъпилия коагулационен дисбаланс, а именно участие в него на FXII и FXI, налична ендотелна дисфункция и увреда, както и понижена активност на основните инхибитори на фибринолитичната система PAI-1 и $\alpha 2$ -антиплазмин. За първи път са представени данни относно влиянието на тромбоемболичната рискова характеристика на пациента, дефинирана чрез утвърдената скала CHA₂DS₂-VASc score, върху коагулационния статус като директно са сравнени стойностите на изследваните хемостазни показатели между пациенти с нисък тромбоемболичен риск (CHA₂DS₂-VASc score = 0 при мъже и 1 при жени) и тези с повишен риск (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 при мъже и ≥ 2 при жени). Представена е обективно и зависимостта на коагулационната и фибринолитична активност от времевата характеристика на епизода чрез модели на логистична регресия. С помощта на ROC анализ и Cox регресия хемостазните показатели са представени и от гледна точка на тяхната предиктивна способност за изява на предсърдно мъждене и тромбоемболични инциденти, свързани с него.

8. Оценка на приносите

Представено е първо по рода си проучване, в което едновременно и детайлно са представените системите на коагулация и фибринолиза при кратките (продължителност ≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене в изчистен клиничен модел на пациентска и контролна група.

Добре изграденото методологично изследване дава възможност за оформяне на приноси както с фундаментален характер относно патофизиологичните механизми на нарушен коагулационен баланс, така и с приложен характер, свързани с оптимизиране антикоагулантната профилактика при заболяването и предоставяне възможности за нови проучвания насочени към прогнозиране изявата на заболяването и неговите тромбоемболични инциденти.

9. Критични бележки към дисертационния труд

Доц. Негрева критично отбелязва основното ограничение на дисертационния труд – еднократното изследване на хемостазните показатели, предопределено от поставената цел. Това не позволява прецизиране продължителността на постпроцедурна антикоагулация от собствени резултати.

Идеалният вариант на проучването, би било да се изследва клиничната полза от направените изводи, но това надхвърля далече целта на дисертационния труд.

10. Наукометричен анализ на дисертационния труд

По всички показатели са надхвърлени минималните изисквания на МУ-Варна за придобиване на НС „Доктор на науките“. Доц. Негрева представя 10 пълнотекстови научни публикации, свързани с дисертационния труд. В реферирани и индексирани списания са публикувани 5 статии, две от тях в списания с импакт фактор. В 7 публикации е първи автор, а в 3 публикации – втори автор. Представени са и 3 резюмета от международни конгреси, две от които публикувани в списания с импакт фактор. Открит са 8 положителни цитирания на представените публикации в чужди бази данни и от чужди автори. Общият импакт фактор на доц. Негрева във връзка с научните публикации, касаещи дисертационния труд, е 51.465.

11. Заключение

Представените по-горе факти, свързани с настоящия дисертационен труд „Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система“ показват, че той има оригинален характер, кореспондира напълно с поставените цел и задачи. Това ми позволява да дам положителна оценка на дисертационния труд и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да бъде присъдена на доц. Д-р Мария Негрева, д.м., доцент по кардиология към Първа катедра по вътрешни болести, УС покардиология към Медицински университет – Варна, научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност Кардиология, професионално направление 7.1. Медицина, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт.

30.05.2022

С уважение:

/проф.д-р Федя Николов, д.м./

