

СТАНОВИЩЕ

от

ПРОФЕСОР Д-Р ИВАНКА ДИМИТРОВА ПАСКАЛЕВА, Д.М.
МБАЛ "НАЦИОНАЛНА КАРДИОЛОГИЧНА БОЛНИЦА" - София
Началник Медико-диагностични лаборатории с кабинет за антикоагулантен контрол и лечение

като член на научното жури, съгласно Заповед № Р-109-216/20.05.22 г на Ректора на МУ "проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна по процедура за защита на дисертационен труд на тема:

„ПАРОКСИЗМАЛНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ - РАННИ ОТКЛОНЕНИЯ В КОАГУЛАЦИОННА И ФИБРИНОЛИТИЧНА СИСТЕМА“

за придобиване на образователна научна степен „Доктор на науките“ в област на висше образование: 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1.Медицина, научна специалност – Кардиология, на доцент д-р Мария Негрева, д.м.,

Настоящото становище е съобразено с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото прилагане, както и с Правилника за развитие на академичния състав в МУ "проф. д-р Параскев Стоянов" – Варна. По процедурата за защита доцент д-р Мария Негрева е представила всички необходими материали и документи.

Обща характеристика на дисертационния труд - актуалност на проблема

Представеният дисертационен труд на горната тема е посветен на съвременно направление в кардиологията – промени в хемостазния баланс при най-честата сърдечна аритмия, предсърдно мъждене, свързани с повишаване на риска от образуване на тромби, тромбоемболизация и нейните усложнения като мозъчносъдови и периферни артериални инциденти. Редица важни патофизиологичните механизми и антикоагулантни подходи в това направление продължават да са широко отворени за комплексни научни изследвания и дискусии.

Дисертационният труд е разработен основно в Медицински Университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, Медицински Факултет, Първа катедра по вътрешни болести, Учебен сектор по кардиология (от 2010 година досега). Основните лабораторни изследвания, свързани с дисертационния труд са проведени съвместно с Национална специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – София, Направление по хемостазеология ((активност FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXII, плазминоген, α 2-антиплазмин; активност и нива на vWF; плазмени нива на Д-димер) и медико-диагностична лаборатория „Липогард“ – София ((плазмени нива на TF, FPA, F 1+2, витронектин, FVIII и t-PA, както и активност на FXI и PAI-1). Налице е аналитичен поглед върху изучаваните клинични характеристики и лабораторни резултати, който е довел до задълбочена оценка на ролята на активиране на коагулацията и нарушена фибринолиза при пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност на епизода ≤ 24 часа.

Дисертационният труд е оформен в 215 страници и е онагледен с 69 фигури и 24 таблици. Текстът е представен в единадесет подразделени части – въведение, литературен обзор, цел и задачи на проучването, материал и методи, резултати и дискусия, изводи, научни приноси, използвана литература, публикации и участия в

научни форуми, свързани с дисертационния труд, забелязани цитирания, свързани с дисертационния труд, справка за импакт фактор.

Литературният обзор обобщава информация от 577 съвременни и класически източници. Фокусът е върху няколко ключови аспекта на предсърдното мъждене – тромбоемболичен риск, антикоагулантна профилактика и клиничен подход в дългосрочен план, перипроцедурни решения при кардиоверсия, протромбозни промени при предсърдно мъждене, структура и нормално функциониране на коагулационна и фибринолитична система, ранни маркери на коагулация, фибринолитични показатели.

Въз основа на представените данни е направено обобщение на състоянието на проблема. Отчита се, че в голяма част от проучванията се работи с ограничен набор от показатели, често анализирани едностранно (коагулация или фибринолиза), почти винаги в коморбидни групи пациенти. Изследванията са главно при пациенти с персистираща и перманентна форма на ПМ, а данните при пароксизмално ПМ са недостатъчни, особено при кратките епизоди (≤ 24 часа) на заболяването. Съществува неяснота върху точния времеви прозорец, когато трябва да се оценяват тези отклоненията в коагулационния баланс, оптималните разграничителни стойности, както и ефекта във времето на взетото решение въз основа на динамиката на промените. Неуточнена остава необходимостта от постпроцедурна антикоагулация при много ниско рискови пациенти (CHA₂DS₂-VASc score 0 за мъже или 1 за жени). Неизяснена е предиктивната стойност на коагулационни и фибринолитични показатели за изява на пароксизмално ПМ, както и на тромбоемболични инциденти.

Убедително е изведена целта на работата - комплексно проучване върху коагулационна и фибринолитична система в ранните часове (първите 24 часа) от клиничната изява на пароксизмално ПМ. Оформянето на 9 задачи за постигане на поставената цел на дисертационния труд показва висока компетентност и дава завършен вид на дисертационния труд. Те включват изследване на редица показатели на външния път на коагулация (плазмени нива на TF и активност на FVII), на вътрешния път на коагулация (коагулационни фактори XII, XI, IX, VIII), на общия път на коагулационна каскада (фактори на протромбиназен комплекс - FX, FV, FII); плазмен гликопротеин vWF; ранни маркери за активиране на коагулация и образуване на тромбин и фибрин - Д-димер, нива на F1+2 и FPA; основни регулатори на фибринолиза: плазминоген, t-PA, PAI-1, $\alpha 2$ -антиплазмин и витронектин. Получените резултати по тези задачи да се използват за характеризиране на различия между група с пароксизмално ПМ и контролна група, за търсене на връзка на тромбоемболичната рискова характеристика на болните, дефинирана от CHA₂DS₂-VASc score, и изследваните коагулационни и фибринолитични показатели, както и за оценка на възможната корелационна зависимост на стойностите на изследваните хемостазни показатели от продължителността на епизода.

Дизайнът на изследването е създаден на базата на поставената цел и формулираните задачи за постигането ѝ, като са формирани две групи за изследване - болни и контроли, изравнени по демографски и клинични характеристики, обхванати в периода от октомври 2010 до май 2012 г. Клиничната оценка на всеки участник е извършена въз основа на налична медицинска документация, подробно снета анамнеза, физикален преглед, електрокардиограма, лабораторни изследвания и трансторакална ехокардиография, както и задължителен минимум рутинни лабораторни изследвания - кръвна картина, ASAT, ALAT и креатинин - изследвани при пациентите при прием в болницата, а при контролите - до две седмици преди включването им в изследването. Пациентите са наблюдавани за изява на артериален тромбоемболичен инцидент

(исхемичен мозъчен инсулт, транзиторна исхемична атака или системен тромбоемболизъм) чрез годишни медицински прегледи до края на м. декември 2020 г.

Анализ на научните и научно-приложните постижения на кандидата, съдържащи се в представения дисертационен труд

Дисертационният труд на доцент д-р Мария Негрева включва редица научни и научно-приложни приноси. Най-висока оценка давам на многостранното охарактеризиране на коагулационния и на фибринолитичния статус на болните в ранните етапи на пароксизмално предсърдно мъждане (PAF). Именно тази група резултати приемам за солиден принос на доцент д-р Мария Негрева в изследваната научна област. Съобщена е висока коагулационна активност през първите 24 часа, респективно първите 6 часа, от пароксизмално предсърдно мъждане (повишена активност на FII, FVIII, FIX и FXII), на протромбинов фрагмент F1+2, фибринопептид А и Д-димер като косвени маркери за засиленото образуване на тромбин и фибрин. Поради това приема, че още при най-ранните си прояви пароксизмалното предсърдно мъждане може да се разглежда като прокоагулагулантно състояние независимо от добре известните традиционни рискови фактори, оценявани чрез CHA2DS2-VASc score. Представените резултати за ранен протромботичен фенотип дават основание на автора да препоръча „своевременна перипроцедурна антикоагулация“ за ограничаване на тромбемболичен риск. Намерената значима активация на FXII и FXI могат да насочват към нови персонализирани подходи за антикоагулация при специфични групи пациенти с ПМ. При PAF са налице и данни за променена фибринолитична активност като някои автори описват образуване на „по-плътна компактна фибринова мрежа“, резистентна на лизиране, свързана с увеличен тромбемболичен риск. В извършеното изследване през първите 24 часа се наблюдава повишени стойности на плазминоген и t-PA, които се асоциират с най-висока прогнозна вероятност за появата на PAF въз основа на проведен логистичен регресионен и ROC анализ. От друга страна плазмени нива на TF, FVIII и витронектин биха могли да бъдат значими предиктори за изява на исхемичен мозъчен инсулт. В интерпретацията на получените резултати доцент д-р Мария Негрева е критична и отбелязва, че тези резултати в ранните часове на пароксизмално предсърдно мъждане, предполагат и тяхното изследване в динамика.

Представени публикации, включени в процедурата

Основните резултати от дисертационния труд са публикувани в пет работи в престижни международни списания като Minerva Cardiol Angiol, Cardiol Res, JAFIB, Arch Med Sci Atheroscler Dis, Medicine (Baltimore). Колективите, представили тези работи са с водеща роля на доцент д-р Мария Негрева, която неизменно е първи автор в подреждането на участниците. В тези работи, преминали през критериите на независими рецензенти, са отразени значителна част от резултатите в дисертационния труд. В представената справка за импакт-фактора на публикациите, свързани с дисертационния труд е изчислен общ импакт-фактор 51,465, от който 3,151 е импакт-факторът на публикации в пълен текст и 48,314 е този на публикувани резюмета от две научни прояви в и European Heart Journal - участия в Конгреси на ESC през 2017 и 2018 година в Барселона и Мюнхен. Представена е справка за забелязани 8 цитирания на четири работи от публикациите под ръководството на доцент д-р Мария Негрева. Извън публикациите в издания с импакт-фактор доцент д-р Мария Негрева има 5 статии в нереферирани списания с научно рецензиране, три работи отразени в публикувани резюмета от международни конгреси в реферирани и индексирани списания, една работа представена в резюме в нереферирано списание с научно рецензиране и други седем участия в конгреси, симпозиуми и конференции, материалите от които не са публикувани в периодични издания.

Считам, че научните трудове на доцент д-р Мария Негрева представят нейният значителен принос във важна област на кардиологията, изучаваща механизмите на коагулационни промени в хемостазния баланс при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене.

Препоръки

Препоръчвам настоящата работа в бъдеще да продължи с изследване на динамиката на системата с включване на групи пациенти със стабилно възстановяване на синусов ритъм или персистиране на ПМ.

Заклучение

Докторският труд на доц. д-р Мария Негрева се явява новаторски за България, по отношение оценка ролята на активиране на коагулацията и нарушенията на фибринолитичната система при пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност на епизода ≤ 24 часа, което води до по-точна преценка на тромбемболичния риск и очертава промени в клиничните стратегии.

След като се запознах с представените в процедурата дисертационен труд и придружаващите го научни трудове и въз основа на направения анализ на тяхната значимост и съдържащи се в тях научни и научно-приложни приноси, потвърждавам, че представеният дисертационен труд и научните публикации към него, както и качеството и оригиналността на представените в тях резултати и изводи, отговарят на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и Правилника на МУ „професор д-р Параскев Стоянов“ – Варна, за придобиване от кандидата на научна степен „Доктор на науките“. Въз основа на гореизложеното, препоръчвам на научното жури да присъди на доцент д-р Мария Негрева д.м. научна степен „Доктор на науките“ в научната област 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина. Научна специалност - Кардиология.

01 юни 2022 г.


проф. д-р Иванка Димитрова Паскалева, дм