



До Председателя на Научното жури,
назначено със Заповед
№ РК 36 – 1057 от 20.06.2018 год.
на Ректора на МУ – София
проф. д-р Виктор Златков

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Теменуга Донова, дмн
Клиника по Кардиология
УБ „Лозенец“
МФ при СУ „Св. Климент Охридски“

Относно

дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”
на тема: **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ
РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“**

Автор на дисертацията: **Д-р Даниела Георгиева Василева**

Научен ръководител: **Доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм**

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС),
Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за
придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София.

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Даниела Василева е завършила медицина в МУ София през 2012 год. От 06.03.
2013 год., след успешен конкурсен изпит е зачислена за редовен докторант в област
на висше образование 7, по професионално направление 7.1 Медицина и докторска
програма Кардиология към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
(КПВБ), Отделение по кардиология. След избирането ѝ за асистент към същата

Катедра (м. август 2014 год.) д-р Василева преминава в задочна форма на докторантурата си. Със Заповед на Ректора на МУ – София № РК 36 – 914/18.05.2018 год. е отчислена с право на защита със срок до една година, считано от 06.03.2018 год. На 01.03.т.г. д-р Василева е представила Дисертационния труд на Вътрешна защита пред Катедрения съвет на КПВБ (Протокол № 003/01.03.2018 год.). След направени критични бележки, препоръки и изказвания членовете на Катедрения съвет са гласували единодушно д-р Василева да бъде допусната до официална защита на дисертационния труд.

Член е на Дружеството на кардиолозите в България.

Структура на дисертацията

Дисертацията е съобразена с изискванията на правилника на МУ- София и е представена на 118 страници, онагледена с 37 фигури и 16 таблици. Съдържа:

- Въведение и литературен обзор – 42 стр.
- Цел, задачи, материал и методи, статистически анализ - 6 стр.
- ▲ Резултати, обсъждане и заключение – 50 стр.
- Изводи и приноси – 3 стр.
- Библиография – 10 стр. (134 литературни източници: 37 - на кирилица и 97 - на латиница)
- Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд – 1 стр.

Актуалност на дисертационната тема

Метаболитният синдром /МС/, определящ се от комбинирани рискови фактори, действащи и прогресиращи заедно е „модерната епидемия“, както за развитите индустриални страни, така и за развиващите се. Наличието на МС удвоява риска от развитие на ССЗ и прави 4x по-висок риск от възникване на ЗД тип2. От особено значение за съвременната медицинска наука и практика са проучванията за оценката на кардио-метаболитния риск при пациенти с преметаболитен синдром (ПреМС), където данните са значително ограничени, недостатъчни и поради това тези пациенти са определени като ниско рискова група.

4

Всичко това определя актуалността на избраната дисертационна тема от д-р Василева и необходимостта от нови допълнителни и допълващи изследвания за точна прогностична оценка при тези групи пациенти. Темата е интердисциплинарна, засягаща многообразието на сложни и различни патогенетични механизми в областта на МС и ПреМС.

Литературният обзор представя подробно литературните данни и анализи, свързани с историческите и епидемиологични изследвания за МС и ПреМС, данните за България, Европа и света. Показва задълбочените познания на дисертанта за изследваните кардио-метаболически рискове, връзките и зависимостите между тях и стандартните сърдечно-съдови рискови фактори.

Завършва с десет извода, обобщаващи решените и нерешени проблеми при изследваните пациенти с МС и ПреМС.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е формулирана точно и ясно – сравнителен анализ на кардио-метаболическия риск при пациенти с МС и ПреМС чрез оценка на:

- СС рискови фактори
- Допълнителни маркери за СС риск (оментин и копептин)
- Оценка на нивата на коронарен артериален калциев сбор (КАКС)

Определени са четири основни задачи съобразно поставената цел.

Материал и методи:

Включени са общо 253 лица, разделени в две основни групи.

В първата група са изследвани 82 индивида, при които са изследвани нивата на биомаркерите копептин и оментин. Те са разделени в следните 3 подгрупи - контролна (n=23), пациенти с преметаболически синдром (n=26) и болни с метаболитен синдром (n=33).

Във втората група са включени 171 индивида, при които чрез КТ е изследван коронарният артериален калциев скор. Те също са разгледани в 3 подгрупи: контроли (n=28), пациенти с ПреМС (n=66) и пациенти с МС (n=77).

Подробно и пълно са описани методите на изследване: клинични, лабораторни и образни – КТ на сърце.

Статистическата обработка на получените резултати е извършена със съвременни методи с помощта на статистически пакет SPSS 18.0 в пълен обем от различни видове анализи, методи за проверка на хипотези, включително и изследване за чувствителност и специфичност чрез ROC криви.

Резултати

Получените резултати са анализирани и обобщени последователно за:

- Демографска и клинична характеристика на изследваните пациенти
- Нива на оментин и копептин – корелационни анализи
- ▲ - Нива на КАКС – сравнителни анализи

Дисертантът установява различни комбинации от рискови фактори (РФ) при двете изследвани групи, като с най-висока честота е тази на АХ и дислипидемия.

Заклучението за липса на убедителни литературни данни за рисковия профил на пациентите с ПреМС, определя липсата на препоръки за първична профилактика при тях.

Резултатите за изследваните биомаркери (копептин и оментин) за ССР при двете групи показват важни констатации:

- ▲ - Средните плазмени концентрации на оментин в групата с МС и ПреМС, значимо са понижени с възрастта, имат негативни корелации с LDL-С и позитивни с HDL-С. Тези резултати дават основания на дисертанта да направи заключението, че този биомаркер може да се приложи за преоценка на кардио-метаболитния риск при пациентите с ПреМС и че той не е по-нисък в сравнение с този при пациентите с МС.
- Подобна съизмеримост на другия важен биомаркер – копептин, е намерен и при двете групи с МС и ПреМС, което предполага повишаване на кардио-

метаболитния риск чрез общ патогенетичен механизъм, независим от абдоминалното затлъстяване

Тези резултати отново правят убедително заключението, че пациентите с ПреМС не са ниско-рискова група и с този биомаркер може по-точно да се оцени степента на кардио-метаболитния риск и нещо повече – може да се направи нова стратификация на риска и насочване към по-ранна първична профилактика.

Нивата на КАКС показва хетерогенност на двете изследвани групи – с МС и ПреМС. Това се доказва и при пациентите със ЗД тип 2. Тези резултати насочват към по-прецизна оценка на ССР извън традиционите общоприети РФ и включването и на този маркер – КАКС, като по-надежден и по-обещаващ за точната класификация на риск/прогноза и по-ранна първична профилактика.

Наличието на ЗД тип 2 в групата с МС, и при тази с ПреМС е свързано със значимо по-високи стойности на КАКС в сравнение с пациентите без диабет. Особено интересни са данните, че пациентите със ЗД тип 2 при ПреМС са значително хетерогенна група по отношение нивата на КАКС – 1/2 от тях са с КАКС > 400 АЕ, 1/3 - с КАКС 100-400 АЕ, а с нисък КАКС (0-100 АЕ) - 16.7%.

Извършеният ROC анализ показва, че при ПреМС: възраст > 70.5 год. се асоциира с нива на КАКС > 100 АЕ, докато при тези с МС най-важни предиктори за степен на КАКС > 100 АЕ са: талия > 109.5 см (мъже), както и възраст над 73 год.

В раздела „Обсъждане“ дисертантът анализира:

- Собствените резултати съобразно последователността на уточнените четири задачи
- Прави сравнителна оценка с литературните данни, като показва много добри познания за изследвания контингент патологични групи
- Обобщава в заключение всяка отделна част от проведения сравнителен анализ
- Проява критичност към получените собствени резултати, като определя необходимостта от по-голям брой изследвани пациенти за по-коректни изводи и допълнителни проследявания за потвърдението им

Това се отнася преди всичко за групата пациенти с ПреМС, където наличните данни за рисковия им профил са недостатъчни.

Получените резултати от изследване на нивата на КАКС и проведения ROC анализ в изследваните групи с МС и ПреМС са позволили на докторанта да изгради алгоритъм за поведение при тези пациенти с възможности както за диагностична оценка, така и за терапевтично поведение.

От проведеното проспективно изследване и обработените резултати дисертантът прави обобщение в 7 извода.

Във връзка с дисертационния труд д-р Василева е изпълнител на Изследователски проект № 28 – Д/2014 год. с входящ № 437/16.01.2014 год. на тема „Изследване на оментин и копептин като маркери за ранна диагностика при пациенти с метаболитен и преметаболитен синдром“ с научен ръководител доц. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм. С този проект д-р Василева участва в конкурс Млад Изследовател 2014 – Докторанти на МУ – София.

Оценката от СМН при МУ – София за изпълнението на Изследователския проект е висока, както за извършената научно-изследователска дейност, така и за приноси на получените резултати за оформяне на дисертационния труд и реализираната разработка върху процеса на научната подготовка на докторанта.

Приноси на дисертацията

Приносите от дисертационният труд могат да се определят като оригинални и такива с потвърдителен характер.

Оригинални приноси са:

За първи път у нас:

- се анализират биомаркерите оментин и копептин при пациенти с МС и ПреМС за оценка на кардио-метаболитния риск
- чрез сравнителен анализ се доказва, че изследваните биомаркери оментин и копептин при пациенти с ПреМС не ги определя в ниско-рискова група и при тях е показано да бъдат включени в програма за първична профилактика

- 4 - установяването, че пациентите с ПреМС не са хомогенна група според оценката на КАКС, както и при тези със ЗД тип 2, което изисква рекласификация, съобразно този критерий
- създаването на алгоритъм за диагностика и терапевтично поведение при пациенти с ПреМС и МС, съобразно изследвания КАКС

С потвърдителен характер приноси са:

- доказва се, че оментин и копептин са важни, полезни и допълнителни биомаркери за оценка на кардио-метаболитния риск при пациентите с МС и ПреМС. Изследваният биомаркер копептин е допълнителен важен показател за оценка на СС риск при пациентите с МС
- 4 - Оценката на КАКС е важен скринингов метод за установяване на субклинична атеросклероза при безсимптомни пациенти с МС

Критични бележки и препоръки

Дисертантът д-р Василева се е съобразила с по-голяма част от направените критични бележки и препоръки на Вътрешната защита. Допълнително могат да се направят и следните такива:

1. На стр. 49 и стр. 55 в дисертационния труд в „Материал и методи“ и таблици групата с МС мъже е отразен брой 30 вместо 20
2. Описанието на табл.6 се отнася за табл.7 (крит. бележки 1 и 2 са технически)
3. В раздел „Резултати“ първата част „Резултати от изследване на нивата на оментин и копептин“ не отговаря напълно на анализирания резултати, тъй като са разгледани и анализирани подробно демографски, лабораторни и клинични характеристики на изследваните групи - здрави контроли, МС и ПреМС
4. Не е направено обсъждане на създадения алгоритъм за поведение при пациенти с ПреМС и МС, съобразно изследвания КАКС, който е представен като приложение към дисертационния труд

В съответствие с препоръчителните качествени и количествени изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ д-р Василева има:

• Три отпечатани реални публикации в научни списания в България, където е първи автор и една на английски език в международно списание с ISI импакт фактор

Два публикувани абстракта на XIV Национален конгрес по кардиология 2-5.10.2014 год. и един е представен на международна конференция за Кардио-Метаболитен Синдром, февруари 22-25.2018, Венеция, Италия

На предстоящия XV Национален конгрес по кардиология м.октомври, Албена, д-р Василева ще представи научен доклад на тема „Ролята на КАКС за оценка на ССР при жени с МС и ПреМС“

В заключение:

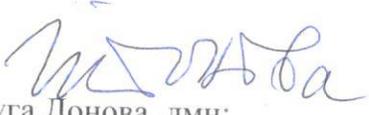
Дисертационният труд **„СРАВНИТЕЛЕН АНАЛИЗ НА КАРДИО-МЕТАБОЛИТНИЯ РИСК ПРИ МЕТАБОЛИТЕН И ПРЕМЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ“** за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ е изпълнен съобразно изискванията в Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-София.

Дисертантът д-р Василева показва много добри познания в областта на избраната научна тема с подробно проследяване и обобщаване на данните, както от българските, така и от значителния брой международни публикации. Това определя възможността за прецизност, компетентност и критичност при анализиране на получените резултати за точни заключения и логичност в обсъжданията. Особено ценни с изразена научна и научно-практическа стойност са анализите и заключенията за групата с ПреМС, което насочва вниманието, както на кардиолози, така и на ендокринолози към ранна оценка и профилактика на ССР. Създаденият алгоритъм за диагностика и терапевтично поведение при пациентите с МС и ПреМС, съобразно нивата на КАКС определя също неговата голяма практическа полза. Отправените критични бележки не са съществени и не променят изразената научна

и научно-практическа стойност на дисертационния труд с уточнени ценни, оригинални и потвърдителни приноси.

Това ми дава основания да предложа на уважаемите членове на КС при КПВБ „проф. Ст. Киркович“ на Мед. Факултет, МУ – София, да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”, научна специалност- Кардиология 03.01.47, на д-р Д. Василева, асистент в КПВБ „проф. Ст Киркович“,

20.08.2018 год.


проф. д-р Теменуга Донова, дмн: