

Рецензия за ОНС „Доктор“

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р-8880
08. 10. 2021
г.

от Доц. Д-р Николай Лъчезаров Лазаров, д.м., Катедра Акушерство и Гинекология;
МФ, Тракийски Университет, Стара Загора
Началник АГ-клиника при УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“ АД, Стара Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление „Медицина“,
по докторска програма Кардиология (шифър 03.01.47)
Автор: Д-р Долина Генчева Генчева
Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Тема:

**„ОЦЕНКА НА ПРОМЕНИ В СЪРДЕЧНАТА СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ ПРИ
БРЕМЕННИ ЖЕНИ С ПРЕЕКЛАМПСИЯ И ГЕСТАЦИОННА ХИПЕРТОНИЯ“**

Научни ръководители:

Проф. Д-р Федя Николов, д.м.

Проф. Д-р Екатерина Учицова, д.м.

Научен консултант: Доц. Д-р Красимира Христова, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г. и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията

- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Докторантът е приложил 3 публикации, индексирани и реферирани в международна база данни SCOPUS, от които 1 бр. в чуждестранно списание, има 4 участия с презентации в международни форуми и участва в един научен проект.

Представяне на докторанта

Докторантката Долина Генчева Генчева е завършила средното си образование в Английска езикова гимназия Пловдив, гр. Пловдив с отличен успех през 2008 г.

През 2014 Получава Висше образование по **Медицина** в Медицински Университет - Пловдив, с отличен успех, и награда „Златен Хипократ“

В периода 2015 - 2019 специализира Кардиология към Медицински Университет Пловдив, база за специализация УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив, Клиника по Кардиология

Клиничен стаж:

от 02.2015 до 02.2016 - Лекар-ординатор в Клиника по Кардиология, УМБАЛ “Св. Георги” ЕАД, Пловдив

от март 2015 до май 2019 - Лекар-специализант в Клиника по Кардиология, УМБАЛ “Св. Георги” ЕАД, Пловдив

от 01.2017 - Асистент към Първа Катедра Вътрешни болести, с. Кардиология към Медицински Университет – Пловдив

от 06.2019 и по настоящем - Лекар, специалист по Кардиология, Клиника Кардиология УМБАЛ “Св. Георги” ЕАД, Пловдив

от 16.12.2021 - Докторант свободна подготовка към Първа Катедра Вътрешни болести, Медицински Университет – Пловдив

Преподавателски стаж:

✓ Практически упражнения по Кардиология на студенти по медицина, обучение на български и английски език;

✓ Практически упражнения на стажант-лекари по време на Преддипломен стаж по Кардиология;

✓ Лекции към основен теоретичен курс за специализанти по Кардиология към Първа Катедра Вътрешни болести, с. Кардиология, МУ-Пловдив

✓ Представяне на клиничен случай и модерирание на научните сесии в рамките на международен конгрес World Cardiology and Cardiologist Meeting 11-12 септември 2018г по проект Докторант - 2

Научна дейност: Докторантът е приложил 3 публикации, индексирани и реферирани в международна база данни SCOPUS, от които 1 бр. в чуждестранно списание, има 4 участия с презентации в международни форуми и участва в един научен проект.

2. Актуалност на тематиката

Хипертензивните заболявания са по настоящем, все още сред най- честата патология на бременността. От друга страна, наличието на хипертония и преекламписия при предходна бременност е основен рисков фактор за появяването им в последваща такава. Освен това тези жени са и с по-висок риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания и диабет в следствие през техния живот. Търсенето и доказването на органични и функционални изменения на сърцето при преекламписия и хипертония на бременността и в този смисъл значението им като рисков фактор за различна сърдечно съдова патология след бременността би могло да има важно клинично-приложно изражение. Точно това е едно от основните достойнства на настоящия дисертационен труд.

3. Познаване на проблема

Литературният обзор е базиран на 278 публикации, от които 8 на кирилица и 270 на латиница. Този брой от автори е добра предпоставка за подробно запознаване с тематиката на дисертационния труд. В обзорната част на дисертацията подробно са изложени теориите за възникването, патогенезата и клиничното значение на хипертонията и преекламписията, както са разгледани ръководни правила за превенция на ССЗ, включващи Хипертонията при бременни и преекламписията като основни рискови фактори. Всичко това свидетелства за подробно и задълбочено запознаване с детайлите на този интердисциплинарен проблем, и е предпоставка за извършване на компетентно проучване, и обективна достоверност на заключенията.

4. Методика на изследването

Извършено е проспективно, моноцентрово, клинично-епидемиологично проучване в периода от 15.08.2018г. до 15.01.2020г. Проучването е проведено на територията на две от катедрите на Медицински Университет Пловдив - Първа Катедра Вътрешни болести, секция Кардиология и Катедра по Акушерство и Гинекология. В проучването са взели участие 123 бременни жени, разделени в три групи.

Информацията е събрана чрез анкетна карта обхващаща достатъчно количество необходимите фактори, съответстващи на плана на проучването. Взета е венозна кръв на всички пациентки в деня на ехографския преглед.

Методите на изследването включват:

Физикални методи: Анамнеза, Физикален статус, Електрокардиограма, Ехокардиографско изследване.

Лабораторни методи:

Лабораторните методи включват две категории:

1. Рутинни лабораторни изследвания
2. Тестове за определяне нива на специфични биомаркери

Статистически методи за обработка и анализ на получените данни:

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) и MedCalc Version 14.8.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза е прието $p < 0.05$.

Използвани са 14 статистически методи, тестове и анализи, даващи възможност за правилно прецизиране и подбор на информацията от данните и предполагат адекватна интерпретация на резултатите и висока статистическа достоверност на изводите.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е с достатъчен обем, съдържа 197 стандартни печатни страници и е добре онагледен с 24 фигури, 66 таблици и 3 приложения. Литературният обзор е базиран на 278 публикации, от които 8 на кирилица и 270 на латиница, добре подреден в ясно дефинирани раздели, и предоставя подходяща основа за детайлно и систематизирано изследване на проблема.

Анализът на литературния обзор е подробен и набелязва основните направления, в които се движи проучването. В него авторката ни запознава със структурата и клиничната значимост на хипертензивните заболявания на бременността в света, представя основните промени в сърдечно-съдовата система през бременността и ехографската им оценка и ни запознава с биомаркерите, включени в изследването. За целта е направено разглеждане и обсъждане на достатъчен брой мащабни проучвания, анализи и метаанализи, пряко и косвено свързани с тематиката. Също така, като естествен преход към същината на проучването, авторката презентира някои нерешени и недоизяснени въпроси.

Целта на проучването е ясно и точно формулирана. Поставените задачи дават възможност за един добър анализ на структурните и функционалните промени на сърдечно-съдовата система при жени с гестационна хипертония и прееклампсия, както и за прогнозиране на бъдещото им здравословно състояние, базирано на комбинация от ехографски параметри и биомаркери.

В проучването са включени 123 бременни жени на средна възраст $29,93 \pm 5,71$ години, в диапазона 18-43 години, разделени в 3 групи:

- Група 1 (с гестационна хипертония) – 36 (29,3%);
- Група 2 (с прееклампсия) – 37 (30,1%);
- Контролна група – 50 (40,7%).

Включващите и изключващите критерии са внимателно и коректно подбрани.

Достатъчно подробно и изчерпателно са въведени факторите и параметрите за сравнение между трите групи.

Резултатите са презентирани по последователно-систематизиран начин, добре онагледени чрез фигури и таблици. Зададените параметри и фактори са достатъчно.

Предположението, което дисертантката прави като обобщение, при обсъждането на общите показатели, че би имало известни ползи за акушеро-гинекологичната практика при включване на фамиленост за артериална хипертония като редовен въпрос при снемането на анамнезата на жени в ранна бременност е правилно. Подобна “позитивна“ анамнеза би трябвало да се взема предвид при оценката на бременността като потенциално рискова и да е свързана с по-насочено проследяване.

Тревожен е фактът, че българките са сред най-често пушещите бременни в света. Неглижирането на множеството негативни ефекти на този вреден навик, особено за бременни е наистина белег за ниско ниво на осъзнатост и информираност.

Разделът „Зависимости“ представлява основата на Дисертационния труд, на която се базират основната част от заключенията, изводите и приносите. Прави впечатление наблюдението, че стойностите на GLS на ЛК не се влияят значимо от стойностите на хемоглобин, количество белтък в урина, общ белтък и албумин в серум, пикочна киселина, паритет, максимално измерено систолно и диастолно налягане, гестационната възраст, в която за пръв път е отчетено повишено АН, както и времето от откриване на повишено АН момента на изследването. Това дава възможност да се открият като статистически достоверни фактори, определящи рискът от възникването на абнормен стрейн на ЛК, наличието на прееклампсия, гестационна хипертония и на актуален $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$.

Също така в заключенията на раздел „Зависимости“ се прави интересно предположение, че е възможно някои биомаркери за сърдечно-съдова патология да носят информация и за отражението на хипертензивните усложнения върху плода и потенциално да се използват за прогнозиране на изхода на бременността.

Изводите са 8 на брой, ясно формулирани, в синтезиран вид отразяват анализирани резултати. Откриването на достоверно изразени промени в ехографски оценената структурата и функция на сърцето практически изпълнява първоначално поставената цел на дисертационния труд. Не може да не се обърне внимание, че близо половината от жените с рисков профил за развиване на прееклампсия и гестационна хипертония са пушачки или имат неблагоприятен BMI. За съжаление голяма част от жените днес приемат за нормално да пушат по време на бременността си и да се хранят нецелесъобразно. Резултати, подобни на тези, направени от Д-р Генчева, трябва да бъдат огласявани с просветна цел!

Доказването на прееклампсия, гестационна хипертония и $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ като независими предиктори на възникването на абнормен GLS на ЛК е друго достойнство на дисертационния труд.

Извод № 8 показва някои много интересни **взаимовръзки**, като например между високите стойности на PIGF с по малко изразени ехографски промени. Също така и, че при прееклампсия по-високите стойности на NT-proBNP отговарят на по-добри показатели за левокамерна систолна (GLS) и диастолна функция. Това са заключения, които биха могли да имат клинична и прогностична стойност.

Приноси на дисертационния труд

Дисертационният труд на Д-р Долина Генчева притежава научно-теоретични приноси и приноси с потвърдителен и приложен характер.

Приноси с предимно научно-теоретичен характер

1. Оригинален принос за България е идентифицирането на прилагани в клиничната практика ехокардиографски параметри, които показват различия между групите с гестационна хипертония, прееклампсия и контроли.

2. За първи път у нас са проучени дискриминационните способности на описаните биомаркери за отличаването на бременни пациентки с гестационна хипертония и прееклампсия от здрави нормотензивни бременни.

3. Извършен е обстоен анализ и са установени зависимости между ехокардиографските параметри и петте биомаркера при бременни жени с гестационна хипертония, прееклампсия и нормотензивни.

Приноси с предимно приложен характер

1. Създадени са входен документ за генериране на база данни и база данни „Бременни жени с гестационна хипертония/прееклампсия“.

2. Обхваната е млада популация с наличие на ранен, полово-специфичен рисков фактор за сърдечно-съдови събития, което позволява по-нататъшно ѝ проследяване и контрол на другите рискови фактори с цел първична превенция.

3. Доказано е преимущество на глобалния лонгитудинален стрейн, базиран на спекъл трекинг, спрямо измерваните класически параметри, като по-чувствителен за откриването на промени в систолната функция и на двете камери при тази популация от жени.

4. На базата на наблюденията за ехокардиографски и биомаркерни различия могат в последствие да се изградят модели за прецизиране и прогнозиране на сърдечно-съдов риск при такива популации

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът е приложил 3 публикации в списания, реферирани в международна база данни СКОПУС, има 4 участия с презентации в национални и международни форуми и участва в един научен проект, всички свързани пряко с темата на дисертационния труд. Дисертантката сама е събирала и обработвала данните на включените в проучването пациентки

Критични забележки:

Нямам критични забележки

Препоръки:

1. Изработване на алгоритъм с предиктивна стойност винаги има клинично-приложно значение. Може занапред научната разработка да продължи в тази посока.

7. Автореферат

Авторефератът отговаря на изискванията за обем, структура и удобно, и лесно достъпно презентира съдържанието на основните резултати, заключения и изводи в дисертацията в синтезиран вид.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантката Долина Генчева Генчева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Кардиология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Д-р Долина Генчева Генчева в докторска програма по “Кардиология“

29.09. 2021 г.

Изготвил рецензията:

Доц. Д-р Николай Лазаров, д.м.