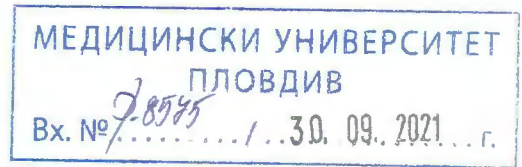


СТАНОВИЩЕ



Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен “ДОКТОР” на тема: **“Оценка на промени в сърдечната структура и функция при бременни жени с преeklampсия и гестационна хипертония ”**

Автор на дисертацията:

Д-р Долина Генчева Генчева, докторант свободна подготовка, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма Кардиология към Първа Катедра Вътрешни болести, Медицински Университет – Пловдив

Научни ръководители:

Проф. Д-р Федя Николов, д.м.

Проф. Д-р Екатерина Учикова, д.м.

Научен консултант:

Доц. Д-р Красимира Христова, д.м.

Изготвил становището –

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, Медицински Университет, гр София, член на научното жури определено със заповед на Ректора на МУ-Пловдив

Становището е изготвено 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 (ПУРПНСЗАД) в Медицински Университет Пловдив.

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на научна и образователна степен «доктор» и правилника на МУ – Пловдив. Не установявам плагиатство при прегледа на предоставените ми за изготвяне на становище дисертационен труд, автореферат и публикации, свързани с дисертационната разработка.

Декларирам липсата на общи научни разработки с докторанта и потенциален конфликт на интереси.

По данни на Световната здравна организация хипертонията е най-честото усложнение на бременността в съвременния свят. Засегнати са около 4-10% от всички бременни. Жените с хипертонични усложнения на бременността са с доказано по-висок риск от развитието на артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, мозъчно-съдова болест, захарен диабет, венозна тромбемболична болест и дори с по-висока смъртност от сърдечно-съдови заболявания. Този риск е завишен в първите няколко години след бременността, а също и в по-късна възраст. Въпреки това ролята на преекламписията и другите форми на хипертония при бременността като дългосрочен рисков фактор е често пренебрегвана и проследяване след края на бременността обикновено не се осъществява.

В хода на редица проучвания на жени с преекламписия и гестационна хипертония са установени и отклонения в сърдечната структура и функция, които са изразени в различна степен – оценени ехокардиографски и чрез употребата на различни биомаркери. Тези промени обикновено са асимптомни, но въпреки това те, както и високото кръвно налягане, могат да персистират известно време след края на бременността и да се повторят при следваща бременност.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Генчева- **“Оценка на промени в сърдечната структура и функция при бременни жени с преекламписия и гестационна хипертония ”**

Структура на дисертационния труд:

Дисертацията на Д-р Генчева е написана на 197 стандартни страници, от които:

1. Заглавна страница – 1
2. Съдържание - 1
3. Акроними – 2
4. Литературен обзор - 36
5. Цел, задачи – 1
6. Материали и методи - 17

7. Собствени резултати – 74

8. Обсъждане - 36

9. Изводи и приноси – 3

10. Приложения - 3

11. Литература – 13

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 35:10:55%. Дисертацията съдържа общо 24 фигури, 66 таблици и четири приложения. В книгописа са включени 278 източника, от които 9 на кирилица и 270 на латиница. По-голяма част от цитираните заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани три научни статии в списания с импакт фактор и индексирани и реферирани в международна база данни списания, като фрагменти от дисертационния труд са докладвани на 4 национални и международни форума. Д-р Генчева е участвала като главен изследовател в проект финансиран по линията на МУ-Пловдив, както и на международен проект докторант 2. На база изложеното, публикационната активност на докторантката е оптимална и покрива критериите за придобиване на научна и образователна степен доктор.

Характерни особености на труда:

Темата на дисертацията **“Оценка на промени в сърдечната структура и функция при бременни жени с прееклампсия и гестационна хипертония ”** е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема, актуалност в настоящия момент и проекция в бъдещето. По същество е проведено мащабно епидемиологично и клинично-инструментално и лабораторно проучване имащо за цел да даде отговор на въпроса дали наличието на прееклампсия и гестационна хипертония е дало отражение върху определени ехокардиографски параметри и биомаркери, свързани със сърдечната структура и функция и в каква степен. Това би подобрило възможностите за проследяване на жените, както по време на бременността, така и след износването ѝ, както и да

прогнозира съществуването на повишен риск от възникването на сърдечно-съдови заболявания при една част от тях в по-дългосрочен план.

Данните за пациентите са събирани проспективно, в периода от 15.08.2018г. до 15.01.2020г, като за клинична база са използвани две от катедрите на Медицински Университет Пловдив - Първа Катедра Вътрешни болести, секция Кардиология и Катедра по Акушерство и Гинекология. Това е първото у нас по-задълбочено проучване за установяване характеристики на състоянията преекламписия и гестационна хипертония, при което са използвани съвременни ехокардиографски методики и биохимични показатели с оглед установяване на зависимости и потенциална проекция кои от тях биха имали прогностично значение в дългосрочен план.

Литературният обзор като систематика и аналитичност при разглеждане на наличната информация представят докторанта като водещ експерт по проблематиката. Последователно са обхванати значимост на хипертоничните състояния, свързани с бременността, патогенеза на преекламписията и рискови фактори, сърдечно-съдов риск при преекламписия и гестационна хипертония, ръководни правила. Проследени са промени от страна на сърдечно-съдовата система в майчиния организъм по време на бременност, като основен акцент е поставен върху ехокардиографската им оценка, биомаркери при преекламписия и гестационна хипертония. В края на литературния обзор данните са систематизирани, което прави добро впечатление. От обзора под формата на заключение са изведени фактически предпоставките за проучването.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно – Да се изяснят промените в сърдечната структура и функция при жени с преекламписия и гестационна хипертония за прецизиране оценката и прогнозата на здравното състояние.

Оформени са следните задачи:

1. Да се анализират данни за пациентки с преекламписия, гестационна хипертония и здрави бременни, касаещи анамнеза, включително акушерска,

рискови фактори и фамилност за сърдечно-съдови заболявания, физикален статус, лабораторни изследвания.

2. Да се анализират ехокардиографски параметри, даващи информация за сърдечна морфология, систолна и диастолна функция при жени с прееклампсия и гестационна хипертония и да се сравнят помежду им и спрямо тези при нормално-протичаща бременност.

3. Да се определят и сравнят серумните концентрации на определени биомаркери (NT-proBNP, Галектин-3, hs-CRP, IL-6, PlGF) за сърдечна, ендотелна и плацентарна дисфункция при жени с изследваните патологии и при здрави контроли.

4. Да се определи дали за изследвания контингент са налице зависимости между:

4.1. Някои ехокардиографски показатели (глобален лонгитудинален стрейн на лява камера) и показатели от общ характер;

4.2. Биомаркерите и показателите от общ характер;

4.3. Ехокардиографските показатели и биомаркерите.

Методиката на проучването по отношение изследваните неинвазивни показатели и възприети дефиниции е подходяща с оглед надеждност и достоверност на докладваните резултати и включва клинични (анамнеза и физикален преглед), инструментални, лабораторни и статистически методи на изследване. Водеща в оценката е трансторакалната ехокардиография, като за правилното записване на ехокардиографските образи и извличане на параметри от тях са следвани инструкциите от актуалните препоръки за ехокардиография, ендорсирани от European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) и American Society of Echocardiography (ASE). Аализирани множество показатели на ЛК систолна и диастолна функция, Глобален лонгитудинален стрейн на ЛК (GLS на ЛК), ляво предсърдие и включване на дясното сърце в процеса. Величините, за които в ръководните правила е препоръчано индексирание, са индексирани според телесна площ. Извън рутинните лабораторни показатели са

изследвани следните биомаркери Галектин-3, Интерлевкин-6, Високочувствителен CRP, PlGF, NT-proBNP.

Получените резултати са убедителни и представени ясно, точно - общо за изследвания контингент, както и по подгрупи, като дават възможност за проследяване и сравнение на данните. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи.

Основните **резултати** от работата на д-р Генчева могат да бъдат обобщени в следните насоки:

1. Установява се силна корелация между ВМІ и BSA, като се препоръчва използването на индексирани стойности на ехографските параметри, за да се избегне влиянието на ВМІ, който е характерно по-висок при хипертензивните усложнения на бременността.

2. За изследвания контингент групата на ГХ показва повече статистически значими сходства с групата на ПЕ отколкото с контролите по оценка на голяма част от ехографските параметри. Между двете хипертензивни групи - ПЕ и ГХ, не се наблюдават съществени различия по отношение на глобален лонгитудинален стрейн на ЛК, както и за голяма част от параметрите за диастолна функция.

3. Не при всички жени с хипертензивна патология са налице структурни или функционални сърдечни промени. Същевременно не всички жени с прееклампсия или гестационна хипертония развиват сърдечно-съдовите заболявания, за които са рискови. Резултатите от това проучване дават възможност за прецизиране на риска вътре в самите групи с хипертонични състояния на бременността, като позволяват да се обърне специално внимание на жените с най-изразени промени.

4. По отношение на левостранните параметри: се наблюдава значима разлика само в индексирания обем на ЛП между хипертензивните и нормотензивните бременни; по-изразена ЛК хипертрофия и ремоделиране, като за общата патологична група преобладава концентричното ремоделиране на ЛК; Налице са значими разлики по множество показатели за систолна и

диастолна левокамерна функция между жени с хипертензивна спрямо нормотензивна бременност с данни за по-влошена ЛК функция при разглежданите патологии;

5. По отношение на десностранни параметри: се наблюдава разлика между средните стойности на индексирания обем на ДП между групата на ПЕ и ГХ, както и значимо по-високи стойности на проксимален и дистален диаметър на изходящ тракт на ДК за двете патологии спрямо нормотензивните бременни; Налице са значими разлики при показатели за систолна и диастолна деснокамерна функция между жени с хипертензивна спрямо нормотензивна бременност, отново с данни за по-влошена ДК функция при патологиите;

6. Жените с гестационна хипертония за по-голямата част от ехокардиографските параметри и биомаркерите PIGF, Galectin-3, Interleukin-6 и hs-CRP показват статистическо сходство с имащите преекламписия, т.е. липсата на регистрирана протеинурия вероятно не обуславя по-благоприятна сърдечно-съдова реакция към хипертензивната бременност.

7. Нивата на NT-proBNP са по-високи при преекламписия, сравнено с гестационна хипертония, а на hs-CRP са по-високи при сравнение на ГХ с контролите, но не и на ПЕ с контролите, което може да предположи различия в подлежащите патофизиологични механизми.

8. От извършения корелационен анализ: PIGF има най-много корелации с ехокардиографските параметри, като по-високите стойности отговарят на по-малко изразени промени; Изолирано за групата на преекламписия по-високите стойности на NT-proBNP отговарят на по-добри показатели за левокамерна систолна (GLS) и диастолна функция; За останалите биомаркери по-високите стойности в голямата си част определят по-изразени структурни и функционални промени

Заключението отговаря на получените резултати, същото се отнася и за направените изводи. **Приносител** на дисертацията са с подчертан научно-приложен характер, добре формулирани и са резултат от проучването.

Считам, че разгледаната от докторантката тематика е сред важните въпроси на съвременната хипертензиология и кардиология и заслужава да бъде дообогатена и разширена в бъдеще. По своя характер това е едно от първите за нашата страна по-систематично докладване на резултати чрез създаване на база данни „Бременни жени с гестационна хипертония/пreeклампсия“. 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. 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.

Убеден съм, че тематиката на докторантурата и обемът свършена работа значимо надхвърля законовите изисквания за успешна защита на докторантска теза. Особено силно поздравявам сполучливия опит данните да бъдат систематизирани и представени с максимално подходящи статистически методи на обработка, както и обобщението на данните в края на всяка глава.

В заключение представената дисертация от Д-р Долина Генчева Генчева съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен “ДОКТОР”. Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания гласувам положително и предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на Ректора на МУ - Пловдив да присъди научната и образователна степен „доктор” по докторска програма кардиология на Д-р Долина Генчева Генчева

15.09.2021 г.


Проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.
Медицински Университет, София