

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Никола Григоров д.м.н.

На дисертационния труд на д-р Камен Данов от Отделение по Гастроентерология при УМБАЛСМ „Н.И. Пирогов“ на тема „Ротационна тромбеластометрия като метод за оценка на хемостазните промени и риск от варикозно кървене при болни с чернодробна цироза“ за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в областта Висше образование 7; Здравеопазване и спорт; професионално направление 7,1 Медицина; научна специалност Гастроентерология.

Процедурата е спазена според Правилника за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България. Дисертантът представя собствени научни и научно-практични резултати в сферата на клиничната медицина, доказал задълбочени теоритични знания и практични умения в Отделението по Гастроентерология на УМБАЛСМ „НИ Пирогов“.

Въведението определя научния обхват и по-обширно от обичайното излага проблема, който предстои да бъде решаван в дисертационната разработка. Хемостазата и рутинните тестове за диагностиката ѝ при компенсирана и декомпенсирана чернодробна цироза са представени чрез общовъзприети концепции с цитирани автори (необичайно и неприето в тази част на дисертацията). Схемата на кръвосъсирването и част от съжденията биха стояли по-добре в литературния обзор.

Обзорът започва с модерна трактовка на порталната хипертония, която се приема за главен, според някои, за единствен фактор за варикозно кървене при абнормен портален градиент. Обсъдена е връзката между синусоидалните ендотелни клетки и стелатната реакция, която стартира и поддържа фиброгенезата, интрахепаталната циркулация

(сложен придобит механизъм), оста черен дроб- бъбреци, новите внушения за повишено тромбообразуване в хода на болестта, загуба на фенестрация на клетъчно ниво и мембранни деструкции на хепатоцитите, промяна в молекулярните фенотипи на синусоидите, стартиране на неоангиогенеза на ниво синусоиди и други феномени на клетъчно и ултраклетъчно ниво. Доказаните патогенетични механизми промениха представите за процеса на цирозирането и дадоха надежда за надграждане на лечебната стратегия чрез вазоактивни медикаменти, отбременяващи периферната съдова, синусоидална резистентност. Обсъждайки циркулаторните нюанси при цирозирание в състояние на периферна резистентност и спланхникова дилатация (роля на NO), д-р Данов акцентира върху двете основни теории (back и forward flow), които са две страни на една монета, а не предпочитана даденост. Мойсей Фолкман, вижда колатералната мрежа като ангиогенетичен процес, който, обаче, е следствие на променените клетъчни взаимодействия и сигнални пътища. Патогенезата на порталната хипертония не е напълно дешифрирана относно ролята на артериалната и портална система в утилизацията, значението на т.нар „първо преминаване“ на метаболитите, на адренергичната вазомоторна регулация, на сърдечния обем, на сензорните неврони, на обема на дилататорните пептиди и други непроучени механизми. Сигурно е, че порталният ток се контролира от спланхниковите артериоли и по-слабо от съдовите интрахепатални структури. Тази част на обзора е задълбочен, изчерпателен профил на основния синдром при цирозирание и работна база в дисертационния труд.

Главният обект на дисертацията- хемостазата (първична и вторична) в норма и патология и в частност при компенсирани и декомпенсирани форми на цирозата е разгледан детайлно, в контекст на съвременната трактовка на сложния патогенетичен механизъм. Хемостазата коректно е представена като фактор, който зависи от генерирането на тромбин (коагулационни фактори и тромбоцити), фибриногенов субстрат и стабилитет на съсирека. Д-р Данов демонстрира широки познания за процесите на кръвосъсирването, базирани на изчерпателна информация от публикуваните източници в тази област. Той не прави библиографско изброяване на авторски материали и теоритични дискусии, а се насочва към авторитетни разработки, които оспорват и променят съществуващи концепции. Процесите на първичната и вторична хемостаза са обсъдени в критичен контекст при компенсирани и декомпенсирани цирози: количествени и качествени промени на тромбоцитите (миелосупресия, нарушен синтез на тромбопоетин, сегментация, повишена деструкция, но и интраваскуларна дисеминирана коагулация), роля на стелатните клетки,

загуба на регулаторен контрол. Тромбоцитопенията може да се дължи на клетъчно изчерпване при запазена продукция, което в известна степен противоречи на всеобщоприетата ултимативна роля на хиперспленалната тромбоцитопения.

Механизмът на вторичната хемостаза при цироза с промяна на про- и антикоагулантно ниво е друг обсъждан феномен при който се наблюдава неочакван абнормалитет при последните. Процесът се усложнява и предполага друг модел на тромбоцитното участие при напредналите цирози.

Следва презентация на стандартните тестове за коагулация и мястото им при доказването и стадирането на чернодробните заболявания-диагностичната им, включително прогностична стойност и недостатъци. Представени са т.нар. високоеластични тестове за коагулация, измерващи целия процес – от старта на фиброобразуването до крайния продукт, както и алтернативните коагулационни методи.

Тромбеластометрията, като метод за оценка на еластичните свойства на съсирека, даващ информация в реално време за качество и кинетика, е представена в детайли - от основните принципи (схеми и фигури), извеждане на параметрите, диагностични предимства, възможности и ограничения, до стандартизация на методиката.

Следва корелация на конвенционалните коагулационни тестове с ползваните високоеластични параметри по отношение на фибриногена, актуалната функционална тромбоцитна стабилност, фибринолизата. На места се повтарят вече обсъждани патогенетични механизми.

Кървенето от варици на хранопровода, стомаха и порталната гастропатия са основни усложнения на порталната хипертония с процент смъртност. Синдромът зависи пряко и косвено от медикаментозната и ендоскопска превенция. Рискът е свързан преди всичко с повишеното налягане в порталния басейн- над 12 mmHg, корелиращ с повишен 7 - 10 mmHg портосистемен градиент (HVPG), спланхниковата вазодилатация, пониженото налягане на v.azygos, условно приетите и неприети бактериална транслокация от ГИТ и мукозно ерозиране. Превенцията се осъществява чрез неселективна β -блокада, комбинацията с α - блокери за постигане на спланхникова вазоконстрикция (при варикозни възли над 5 mm.), ендоскопско лигиране и склеротерапия (няма сигнификантна разлика) и проследяване във времето през 1 година, тъй като порталното налягане се повишава ултимативно с около 20-25% през 1,5 - 2 години в хода на цирозата. Тази информация е важна и е свързана с темата на

дисертацията, по-точно с обогатяване на панела за превенция на риска от кървене.

Обзорът завършва с практически умения при работа с апаратурата.

Литературният обзор на д-р Данов е изчерпателен, със задълбочено познание на сложната материя, която стои в основата на дисертацията. В него се посочват разногласия, повдигат се въпроси, които нямат еднозначен отговор и изискват допълнителни проучвания. Той служи като обосновка за стойността на дисертацията и по-точно какви са очакванията за нейния научен и научно-практичен принос.

Целта на дисертацията е точно формулирана. В основата стои съвременен, по-точно осъвременен метод на ротационната тромбеластометрия за оценка на хемостазата и в частност на риска от варикозно кървене при цирозирание.

Задачите са свързани с оценка на диагностичните параметри на метода от тяхната стойност като самостоятелни критерии до включването им в диагностичен алгоритъм.

Клиничното проучване ползва голям брой пациенти (108) със строго определени включващи и изключващи критерии относно болестния процес (цирозирание) и графично представени групи с и без епизоди на кървене, ниво на хемоглобина, коморбидност, контрола.

Ротационната тромбеластометрия в четири панела, извършена при всички пациенти, дава следните показатели: време на съсирване, време на сформирание на съсирека, максимална здравина (устойчивост) на съсирека, тромбодинамичен потенциал.

За обработка на резултатите е използван респектиращ пакет, който включва 10 статистически методи.

Резултатите започват с данните на трите групи (цироза без, с кървене и контрола) на конвенционалните хемостазни тестове, брой на тромбоцитите (актуалност), CRP, Leu (инфламация), и продължават с перфектно представяне чрез множество графики на параметрите CT и CFT, A10, 20, 30, MCF, TPI и пр. на метричните тестове INTEM, EXTEM, FIBTEM, HEPTM. В динамика се акцентират някои по-важни метрични показатели, които определят самостоятелна диагностичност.

Тази част на дисертацията отговаря напълно на завършен научен труд.

Обсъждането на резултатите е отворено към проблемите, които създава чернодробното цирозизиране по отношение на хемостазата, чрез дефекти, влияещи на коагулацията и фибринолизата. Рутинните тестове са незадоволителни за определяне на риска от усложнения – кървене. Д-р Данов поставя ротационната еластометрия чрез изведените ѝ параметри за надежден надграждащ метод, който информира прецизно за коагулацията респ. риска от кървене. Аргументите му са убедителни и се базират на перфектно проведеното клинично проучване. Той си позволява да включи нарушената хемостаза в патогенезата на кървенето от варици, което противоречи на абсолютизираната роля на порталното налягане. Д-р Данов потвърждава концепцията за т.нар. микротромбозна синусоидална „консумативна коагулопатия“. Дали тук е връзката с броя на тромбоцитите, която следва да се обсъжда в сложен контекст, предстои да се докаже.

Като компонент на хемостазата, *фибринолизата* с цялата си сложност от баланса на инхибитори и активатори, се променя при циротично болните. Тя е активирана, което прави съсирека нестабилен. При малка група болни с чернодробна цироза, обаче, се наблюдава нейна намалена активност в резултат на комплексни етиопатогенетични компоненти, които са налице при всички етапи на хемостазата. Това прави проблемни рутинните тестове, за разлика от по-големите възможности на тромбеластометрията.

Допълнително изчисляваният **индекс на тромбодинамичен потенциал (TDI)**, ползващ всички параметри на тестовете за оценка на вътрешната и външна система на кръвосъсирване е в състояние да предвиди риска от кървене, показващ значима разлика при стационарна цироза и кървене от варици, т.е. показва общата тенденция на хемостазата в хода на цирозата. *Тази част на дисертацията затваря кръга приноси на еластометрията в хода на циротичния процес от теоритична (участие на хемостазата в целия ѝ обем, а не детайли от нея) и практична (превенция на кървенето) гледна точка.*

Заклучението е добре формулирано. То отговаря на постигнатите резултати от клиничното проучване и на обсъждането им в предишната глава.

Изводите са адекватни, с конкретна насоченост, без да прехвърлят прага на компетентност, постигнат от проведеното клинично изследване. Би следвало да бъдат по-конкретни, а не ненужно описателни.

Литературата включва 254 добре подбрани статии и автори, със по- слабо българско участие (виждане на дисертанта) с изключение на

свързаните със статистическата обработка. С малки изключения са изписани правилно, подредени по азбучен ред, а не предпочитаното номериране според текста на дисертацията.

Д-р Камен Данов е изграден специалист по Гастроентерология, консултант и експерт. След успешна университетска кариера, той утвърждава организационно и кадрово новосъздаденото Отделение по гастроентерология в УМБАЛСМ „Пирогов“ като негов първи ръководител. Клиничната му дейност включва рутинни и авангардни методи за диагностика и лечение при редица заболявания, приоритетно в сферата на гастроентерологията (горна и долна ендоскопия) и хепатологията (абдоминална ехография). Притежава завидна информираност, която го определя като напълно изграден професионалист с научна насоченост. Влизайки в необичайната сфера на практичната иновативна медицинска наука, д-р Данов приема предизвикателството на изследовател и го отстоява успешно.

Дисертационният труд на д-р Камен Данов е качествен продукт на мотивиран лекар, притежаващ сериозен капацитет знания. Той представя в пълен обем един обновен, почти непознат за лекарите-гастроентеролози и интернисти диагностичен метод в рядко обсъжданата, проблемна и непълно разгадана сфера на хемостазата в чернодробната патология.

Самооценката на дисертанта чрез изведените изводи е коректна, но според мен е недостатъчна. Д-р Данов влиза в дискусия и успява да убеди теоритично участието на хемостазните промени в комплексната патогенеза на порталната хипертония и по-точно на нейните животозастрашаващи усложнения. Той приема, че успоредно със сложните хемодинамични промени при цирозирание, настъпва и критична преустройство/абнормалитет на целия хемостазен процес, първоначално дискретен, по-късно демонстративен, чиято информация му дава детайлният анализ на еластометрията, при неубедителност на конвенционалните тестове.

Въвеждането на еластометрията в ежедневната практика без подготовка и интерпретация на данните, едва ли ще промени диагностичния и лечебен алгоритъм. Използването ѝ в контекст на

клиниката, стадирането и проследяване на цирозата в естествения ѝ ход, като хронично прогресираща болест, ще обогати знанията и най-вече превенцията на критичните усложнения. За това предстоят допълнителни наблюдения и критични обсъждания на болни с различни етиологични форми на цирозирне, в различен стадий на болестта. Защото в клиничната практика навлизат нови методи с обещаващи претенции, но тя, клиниката е съдник за ефективността им. Ето защо на този етап д-р Данов е пионер на една обещаваща методика, която принципно се очакваше от специалистите.

Затова дисертацията има определени приноси с **теоритично, научно и научно-практично значение**. Тя включва високо ниво теоритични знания по проблема, перфектно извършена изследователска дейност с нюанси на иновативност и професионален анализ на получените резултати, който предопределя рутинно използване в клинични условия на ротационната тромбеластометрия.

Дисертационният труд на д-р Камен Данов „Ротационна тромбеластометрия като метод за оценка на хемостазните промени и риска от варикозно кървене при болни с чернодробна цироза“ отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“.

28 септември 2020 г.

Подпис:



(Проф. Н. Григоров)