

СТАНОВИЩЕ

НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

РОТАЦИОННА ТРОМБЕЛАСТОМЕТРИЯ КАТО МЕТОД ЗА ОЦЕНКА НА ХЕМОСТАЗНИТЕ ПРОМЕНИ И РИСК ОТ ВАРИКОЗНО КЪРВЕНЕ ПРИ БОЛНИ С ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

на

д-р КАМЕН ВАЛЕНТИНОВ ДАНОВ,

началник Отделение по гастроентерология в УМБАЛСМ „Пирогов“

от

проф. Илия Петров Лозев д.м.н,

началник Клиника по обща, коремна и съдова хирургия при МИ-МВР,
София

В изпълнение на заповед № РД-26-1707/09.10.2020г., ми бе представен за становище дисертационния труд и автореферат на д-р КАМЕН ВАЛЕНТИНОВ ДАНОВ, началник Отделение по гастроентерология в УМБАЛСМ „Пирогов“.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с член 10 и 11 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 32 от ППЗРАСРБ за придобиване на образователната и научна степен "Доктор" и включва всички необходими документи, оформени съобразно изискванията.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на 09.09.2020г. Обсъден, приет и насочен за защита с решение на Научен съвет от 23.09.2020г.

Чернодробната цироза е свързана с комплексни дефекти в хемостазата, които въвличат в различна степен началото на хемостазната каскада, коагулацията и фибринолизата. Смята се, че тези дефекти са причината за усложненията, свързани с кървене при пациентите с чернодробна цироза, а неясната връзка между рутинните тестове за коагулация и риска от кървене представляват проблем при преценката на поведението при тези пациенти. Концепцията за причинно-следствената връзка между стандартните тестове за коагулация, като PT, INR и aPTT и повишения риск от кървене е широко

застъпена теза сред клиницистите, но тя не се потвърждава, както в клиничната практика, така и при опитите за оценка на комплексната хемостаза.

При пациентите с чернодробна цироза се наблюдават промени в коагулацията във вътрешната система на кръвосъсирването, които не се установяват с рутинните тестове. По отношение на външната система на кръвосъсирване се наблюдава промени в коагулацията, които не се установяват с рутинните тестове, като промените са значително по-изразени при пациентите с епизод на кървене от варици на хранопровода. Може да се направи извод, че при пациенти с чернодробна цироза има промени в коагулацията, които остават скрити за рутинните тестове и тези промени са значително по-тежки при пациентите, които имат кървене от варици на хранопровода. Количественото определяне на известния коагулационен дисбаланс при чернодробна цироза е ключът към установяването на клинично полезна информация за определяне на риска от кървене при пациенти с чернодробна цироза. Различни нарушения се наблюдават при пациенти с епизод на кървене и такива без епизод на кървене. При варикозно кървене наличието на инфекция също причинява отклонения в коагулацията чрез генериране на ендогенни хепариноиди. Бъбречната недостатъчност и ендотелната дисфункция са други фактори, които допринасят за хемостатичния дисбаланс при циротично преустроен черен дроб. Друг механизъм, който се смята за важен в патогенезата на варикозното кървене при пациенти с чернодробна цироза, е порталната хипертония.

По-нататъшното усъвършенстване на познанията за молекулните механизми, участващи в регулацията на спланхникусовата и чернодробната циркулация, довеждат до появата на нови разбирания, които се основават на доказателства, показващи, че не само структурните механизми, но и вазоактивните компоненти и елементите на хемостазата имат съществено значение за комплексните патофизиологични механизми на повишения риск от варикозно кървене при някои болни от чернодробна цироза. Съвременната тенденция в изследването на риска от кървене, при пациенти с чернодробна цироза, се развиват в посока търсене на надежден показател или група показатели, които имат значима предиктивна стойност и могат да се използват за контрол на терапевтичното поведение. По тези проблеми у нас досега не са публикувани научни проучвания. Затова считам че дисертационния труд на д-р Камен Данов има научно-обобщаващ характер и изследователско-клинична насоченост.

Въведението на д-р К. Данов определя синтезирано научния обхват на

дисертацията и излага проблема, който той ще изследва в дисертационния труд, както и важноста му за научната област. В литературният обзор дисертанта представя научните постижения по темата на дисертационния труд в контекста на поставените в работата цел и задачи. Главният обект на дисертационния труд на д-р Данов - 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. В литературния обзор д-р Данов разглежда и дискутабилни по темата въпроси, които изискват по-нататъшно проучване, а са и обосновка на важноста на разглеждания в дисертацията проблем. Цитираните литературни източници са от последните години, като за отбелязване е и че много малко български автори са работили по проблема.

Целта на дисертацията е точно и конкретно формулирана, изведена от литературния обзор. Задачите са пет и са подчинени на целта.

Проучването на д-р Камен Данов е проспективно при пациенти хоспитализирани в УМБАЛСМ „Н. И. Пирогов“ и УМБАЛ „Александровска“ за периода 2013-2020 г. Изследвани са 108 пациенти. В първата група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод кървене от варици на хранопровода или пациенти, хоспитализирани по повод чернодробна цироза, при които е установен епизод на кървене от варици на хранопровода. Във втората група са включени пациенти, които са хоспитализирани по повод лечение на чернодробна цироза, нямат анамнеза за кървене от варици на хранопровода и кървене не е установено при ендоскопско изследване. В третата група са включени пациенти без чернодробна патология, без данни за варици на хранопровода и без данни за кървене от какъвто и да е произход.

При всички пациенти е изследвана хемостазата чрез определяне на протромбиново време в секунди и процентно съотношение, aPTT и INR. При всички пациенти е извършена ротационна тромбеластометрия на автоматичен анализатор ROTEM Sigma.

Извършени са изследвания в следните четири панела: EXTEM - рекомбинантен тъканен фактор и фосфолипиди за активиране на външна система и общия път на кръвосъсирване; INTEM - парциален тромбoplastин от

заешки мозък - каолиназа активиране на вътрешна система и общия път на кръвосъсирване; FIBTEM - рекомбинантен тъканен фактор, фосфолипиди и цитохалазин Д за подтискане на тромбоцитната функция; HEPTEM - парциален тромбопластин от заешки мозък - каолин и хепариназа за разграждане на хепарин.

Резултатите от проучването на д-р К. Данов показват значение на промените в хемостазата като важен фактор за варикозното кървене наред с традиционните разбирания за значението на порталната хипертония. Установяването на хиперкоагулационни нарушения не противоречи на разбирането за синусоидалната компонента на порталната хипертония. Различните проучвания показват, че синусоидалният компонент представлява от 30% до 40% от повишената интрахепатална резистентност. Хипотезата за множество микротромбози или състояние на „консумативна коагулопатия“, която засяга синусоидите, напълно се потвърждава в проучването на дисертанта.

Проучването на д-р Данов установява, че пациенти с чернодробна цироза имат нормални стойности на INR при леки промени в ротационната тромбеластометрия. Стойностите на INR нямат ясна корелационна връзка с наличието на кървене при пациенти с варици на хранопровода. Не се установява и корелационна зависимост между INR и стойностите в EXTEM, които точно показват състоянието на външната система на кръвосъсирването. В още по-малка степен се наблюдава връзка между стойностите на aPTT и стойностите на INTEM. При пациентите с епизод на кървене се наблюдават по-близки до нормата стойности на aPTT сравнено с пациентите с чернодробна цироза без епизод на кървене. Ако при екстремно високи стойности на INR може да се предполагат тежки нарушения на коагулацията и повишен риск от кървене от варици на хранопровода, то при aPTT такава зависимост не се установява. Броят на тромбоцитите се явява параметър, който показва връзка с наличието на кървене при пациентите с чернодробна цироза. При пациентите от група I се наблюдават по-ниски стойности на тромбоцитния брой, в сравнение с група II.

В обсъждането на резултатите от проучването на д-р К. Данов е извършен анализ на неговите резултати в контекста на литературните данни. Дисертантът показва и приносните моменти на неговия дисертационен труд.

Според дисертанта изследването на хемостазата при чернодробно болни има много аспекти и неговото проучване освен, че изяснява определени въпроси на чернодробната патология, дава насоки за още по-задълбочени

изследвания в тази област. Ротационната тромбеластометрия е метод, който е доказал своята ефективност при проследяването на коагулационните промени при пациенти със сърдечно-съдова патология, периперативни усложнения, вродени хемостазни дефицити и травматични коагулопатии. Неговото проучване показва, че методът има приложимост в оценката на чернодробната патология, за която се знае, че е съпътствана от множество промени в кръвосъсирването и нормалната функция на хемостазата.

Проученият материал е достатъчен по обем и позволява надеждна статистическа обработка с достоверни резултати. Подборът на пациентите и изследванията са реализирани по общоприетите стандартни методи.

Дисертационния труд е написан на 197 стандартни страници, от които 1 страница-заглавие, 1 страница-съдържание, 2 страници-използвани съкращения, 4 страници-въведение, 49 страници-литературен обзор, 1 страница- цел и задачи, 6 страници- материали, 3 страници- методи, 94 страници- резултати, 5 страници- обсъждане, 1 страница-заключение, 2 страници-изводи, 1 страница-приноси, 27 страници-библиография, 1 страница-публикации.

Дисертационният труд на д-р К. Данов е добре подреден и онагледен, четете се много леко. Стилизово издържан е и е без правописни грешки.

Д-р К. Данов е представил 4 научни публикации във връзка с дисертационния труд, като в тези публикации той е водещ автор.

След като се запознах в детайли с научния труд на д-р Камен Данов, смятам, че трудът е дисертабилен, новаторски и ще ползва гастроентеролозите от страната в тяхната ежедневна работа. Авторът има безспорни качества, доказани в дългогодишната и успешна клинична практика във водещи лечебни заведения. Дисертационният труд отговаря на изискванията, поради което си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Камен Данов образователната и научната степен „Доктор“.

12.10.2020 г.

Проф. д-р И. Лозев, д.м.н.

