

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. Д-р Маргаритка Иванова Бончева, дм,

Професор по клинична лаборатория към МУ-Варна, професор-началник на клинична лаборатория в УМБАЛ „Св.Екатерина“ЕАД – София, член на експертния съвет по медицинската специалност „Клинична лаборатория“ към МЗ със Заповед РД-01-133/09.05.2019г. на Министъра на здравеопазването.

Относно: Обявен конкурс в ДВ бр. 61 от 02.08.2019 г. за академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ по професионално направление "Клинична лаборатория" в МБАЛ "НКБ" ЕАД - София.

Конкурсът е обявен в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.1. „Медицина“ и научна специалност „Клинична лаборатория“.

Със заповед на Изпълнителния директор на МБАЛ "НКБ" ЕАД № 411 / 14.10.2019 г. съм определен за член на научно жури (НЖ) по процедура за придобиване на академичната длъжност „Доцент“ към МБАЛ "НКБ" ЕАД - София, на основание на Решение на Научния съвет на НКБ №8 / 01.10.2019г. На Първо заседание на НЖ от 16.10.2019г. съм определена да изгответя РЕЦЕНЗИЯ по конкурса.

На обявения в ДВ бр. 61 от 02.08.2019г. конкурс за академичната длъжност „Доцент“ към МБАЛ "НКБ", единствен кандидат е д-р Добринка Динева Савова, дм, главен асистент към отделение по лабораторна диагностика на НКБ.

За конкурса д-р Добринка Динева Савова, дм, е представила всички необходими документи, свързани с националните изискванията, определени в ЗРАСРБ и ПРЗРАСРБ, както и всички документи, съгласно чл.1 ал.4 от Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в НКБ.

1. Кратки биографични данни.

Д-р Добринка Динева Савова, дм е родена през 1965г. Средното си образование завършила през 1983г. в 18-то СОУ, София. Завършила медицина в Медицинска академия-София през 1990г. Придобива медицинската специалност „клинична лаборатория“ през 1997 година. През 2013 година защитава докторска теза на тема: „Мониториране на тромбоцитната активност чрез импедансна агрегометрия при лечение с клопидогрел и/или аспирин при високо рискови пациенти с коронарна артериална болест“ и придобива Образователна и научна степен „доктор“. Д-р Динева започва работа през 1991 година като научен сътрудник III-та степен към отделението по лабораторна диагностика на настоящата МБАЛ „НКБ“-София ЕАД. През 1997 година е повишена в научен сътрудник II-ра степен на същото работно място, а от 2010 година е научен сътрудник I-ва степен / съответно главен асистент на същото работно място. От 2011 година е началник на Клинична лаборатория на МБАЛ „НКБ“ ЕАД. Свидетели сме на едно постъпително, градивно професионално израстване, както в прям лабораторен, така и в научен и преподавателски аспект. Към момента д-р Динева има 28 години трудов стаж по специалността.

2. Научна дейност

Количествените критерии за научната продукция на д-р Добринка Динева Савова са както следва: Тя е автор и съавтор на общо 20 научни труда, от които:

-Дисертационен труд на тема: „Мониториране на тромбоцитната активност чрез импедансна агрегометрия при лечение с клопидогрел и/или аспирин при високо рискови пациенти с коронарна артериална болест“, защитен 2013 година.

-Монографичен труд на тема: „Биология на тромбоцитите, функционални тестове и приложението им в клиничната практика за оценка на тромбоцитния отговор“, издаден 2019 година.

-Научни статии, в които д-р Динева е автор и съавтор са общо 18. От тях, публикувани в чужди и български издания, които са реферираны и индексирани в Scopus – 5 статии. Публикации в чужди и български не реферираны списания с научно рецензиране или в редактирани сборници с публикации в пълен текст – 10 публикации. Публикувана глава от колективна монография – 3 публикации.

В 5 от публикациите, д-р Динева е първи автор, в 6 е втори автор, в 6- е трети автор и в 1 е четвърти автор. Не са налични публикации в списания с импакт фактор (IF) или в списания с импакт ранг (SCI/ImagoJournalRang – SJR).

-По данни на централната медицинската библиотека (ЦМБ) от 2019г. научните публикации на д-р Динева са цитирани общо 27 пъти. Две от тях са в чужди научни издания и 25 в български източници. Не са налични участия в научни проекти.

-Д-р Динева има общо 62 участия в научни форуми у нас и в чужбина. Участие с орални доклади – 22; участие с научни съобщения – 40. От тях 15 са на конгреси в чужбина и 25 на конгреси и конференции в България, с отпечатани резюмета в „Сборник резюмета“.

-Научните приноси от научно-изследователската работа на д-р Динева са значими в областта на кръвосъсирването и тромбоцитната агрегация. За това допринася работата и в болница с кардиохирургична и кардиологична профилираност. За първи път у нас, съгласно международните изисквания, е извършено валидиране на метода импедансна агрегометрия. При определяне на невъзпроизведимостта в серия и невъзпроизведимостта на отделните измервателни канали не са установени сигнificantни разлики, определените коефициенти на невъзпроизведимост (CV%) са до 12%. Въз основа на получените сигнificantно по-високи стойности на CV% при определяне на невъзпроизведимостта във време на 180-та минута, авторите не препъръзват изследване на тромбоцитна агрегация на апарат MULTIPLATE след 120-та минута от взимане на кръвта (A). Определени са референтните граници за ADP, ASPI и TRAP-тестовете за българското население от подбрана контролна група от 45 здрави доброволци на възраст от 18 до 68 години. Определените референтни граници за ADP, ASPI и TRAP-тестовете от здравата контролна група не изискват разделение по пол и възраст и са много близки до референтните граници, посочени от фирмата-производител (A). Значими са приносите от изследванията за оценка на отговора от приложението на антиагрегантна терапия при пациенти с коронарни увреди и последващи терапевтични намеси. При проследяване на дозово и времево зависимо тромбоцитно инхибиране от клопидогрел, при натоварваща доза от 300 мг и поддържаща от 75 мг, е установено, че се постига максимално устойчиво ниво на 5-тия

ден (72% - инхибиция на ADP- индуцираната тромбоцитна агрегация), която се запазва и до 30-тия ден (70%) (Г10,13). Принос е оценката на диагностичната надеждност на ADP-теста, чрез ROC анализ. Установена е обратна пропорционална корелация между ADP-теста и времето за настъпване на инстент тромбоза, т.е. по-висока остатъчна тромбоцитна активност е свързана с ранно настъпване на инстент тромбоза в периода до 14 дни от стентирането (А,В,Г3,Г4). Д-р Динева участва в едни от първите оценки у нас на *комбинираната антиагрегантна терапия*, както и в оценка на ефекта на различни лекарствени препарати с антиагрегантно действие. При пациенти с установени ниски стойности на тромбоцитна агрегация на фона на ДААТ е оценена честотата на пациентите с LPR и кървене при прилагането на P2Y12 рецепторни инхибитори – клопидогрел, празугрел и тикагрелор и е дефинирана разграничителна граница на ADP-индуцираната тромбоцитна агрегация за риск от настъпване на хеморагия. Увеличеният отговор към P2Y12 рецепторните инхибитори е дефиниран като ADP-тест <18 U. Антиагрегантната терапия при пациентите с хеморагия е индивидуализирана чрез намаляване на поддържащата доза, заменяне на един P2Y12 инхибитор с друг, с което се постига оптимално инхибиране и намаляване на кървенето. Индивидуализирането на антиагрегантната терапия води до намаляване на риска от повторна хеморагия, без увеличение на риска от исхемични събития, основано на измерената ADP-агрегация. Съществено преимущество при оптимизиране на терапията е стратегията за намаляване поддържащата доза на P2Y12 инхибиторите и аспирина, което се доказва със стойности на тромбоцитната агрегация в рамките на терапевтичния прозорец на инхибиране, преустановяване или намаляване на кървенето, както и липса на втори хеморагичен инцидент. Досега има проведени твърде малко проучвания с модификация на дозовия режим и последващо проследяване (А,В,Г4,Г13). Сравнена е степента на инхибиране на тромбоцитната агрегация при хронично лечение с ацетизал кардио 100 mg (Actavis), аспирин протект 100 mg (Bayer). Болните са със стабилна хронична коронарна болест на двойна антиагрегантна терапия – клопидогрел 75mg и аспирин. Пациентите са проследявани след 3-месечно лечение с последователно кръстосване на аспирин протект 100 mg, ацетизал кардио 100 mg и ацетизал кардио 75 mg. Измерването на тромбоцитната агрегация е извършено най-малко един месец след перкутанна коронарна интервенция. Наличието на регистриран у нас ацетизал кардио 75 mg (Actavis), постигнатото „желано“ прицелно инхибиране на тромбоцитната агрегация и ниската цена би имало клинични ползи по време на хроничната фаза на лечение на атеротромбозните заболявания. Индивидуалният отговор към аспирин протект 100mg и ацетизал кардио 100mg е напълно съпоставим, измерен чрез инхибираната тромбоцитна агрегация (Г4,Г12).

Изследването на периоперативните промени в тромбоцитната функция при пациенти подлежащи на хирургия под ЕКК са друг уникален принос в научната работа на д-р Динева. Изработени са разграничителни граници на ADP- и ASPI-тестовете за риск от кървене преди и след ЕКК. Предоперативно, стойности на ADP-теста под 44.0 U и ASPI-теста под 40 U най-добре корелират с кръвозагубата. В ранния постоперативен период, ниски стойности на ADP- и ASPI-тестовете под 22 U се асоциират с увеличено постоперативно кървене. Изследването на тромбоцитна агрегация с ADP тест, ASPI тест и TRAP тест са полезни за контрол на адекватна периoperативна хемостаза

(Г3,Г6). За първи път в България е извършено генотипизиране с цел установяване честотата на носителство на алела CYP2C19*2 „загуба на функция” и на алела CYP2C19*17 „повищена функция” и влиянието им върху фенотипния отговор при 104 пациента след ПКА. Установено е, че честота на алела CYP2C19*2 „загуба на функция” е по-висока в групата пациенти с висока остатъчна тромбоцитна агрегация (ADP-тест $72 +/- 11$ U) – 37% в сравнение с групата с адекватен тромбоцитен отговор (ADP-тест $22 +/- 8$ AU) - 16.7%, $P < 0.05$. Установена е диагностичната чувствителност на CYP2C19*2 генотипизирането 0.70 за предсказване на висока остатъчна тромбоцитна агрегация (HPR) или “слаб отговор” към клопидогрел. Носители на CYP2C19*2 алела „загуба на функция” са 70% от пациентите с HPR. Генотипизирането на CYP2C19*2 може да предскаже риска за изява на субоптимален отговор, но не замества количествените функционални тестове за определяне на тромбоцитния отговор (Г14).

Втора съществена област на научните разработки на д-р Динева е коагулацията. Изследват се промените в лабораторните хемостазни и хематологични тестове за оценка на коагулацията и фибринолизата и свързаното с тях постоперативно кървене при пациенти на кардиохирургията. Постоперативното кървене при 440 болни от отделението по сърдечна хирургия на НКБ се свързва със статистически значимо намаление на броя на тромбоцитите (с 44%), на фибриногена (с 31%), на антитромбин III (с 23%), на хемоглобин (с 20%), на Er (с 23%), на Hct (с 21%) и удължаване на PT с 3 секунди. Намаление на тромбоцитния брой под $65 \times 10^9/l$ и на фибриногена под 1.4 g/l е съпътствано с увеличено постоперативно кървене (Г6). Д-р Динева е новатор в мониторирането на терапията с нискомолекулни хепарини (HMX), чрез измерване на анти-IXa активността, при болни с ИБС и БТЕ. Коригираните дози достигат желания антитромботичен ефект (Г7). Д-р Динева участва в представянето на резултати от извършеното за първи път у нас мониториране на ниско молекулни хепарини при бременни с наследствени тромбофилни дефекти. Мониторирането на HMX е от полза в редките случаи на кървене и при високо рискови бременности с недостатъчен антикоагулантен отговор (Г2). Лабораторното мониториране на лечението на пациенти с орална антикоагулантна терапия с вит.К зависими антикоагуланти е друг принос в научните разработки на д-р Динева. Оценени са предимствата при определяне на PT (INR) в капилярна кръв с „Point of care” уреди за самоконтрол - Coaguchek S. При 147 болни на терапия със синтром са извършени успоредни измервания на PT (INR) в капилярна кръв с тестове Hepato Quick на Thrombotrack, тест-ленти на Coaguchek S и в цитратна плазма с хемостазен анализатор. Корелацията на INR между пробите от капилярна кръв и плазма е висока ($r=0.95$) и съответствува между методите много добро (MRD 8%) (Г9). За първи път у нас е извършено сравняване на антикоагулантния ефект на аценокумарол (Унифарм) и синтром (Novartis) при 53 амбулаторни пациенти. Общо са извършени 512 изследвания на PT (INR), от които 295 PT (INR) при 25 болни, получавали синтром и 217 изследвания на PT (INR) при 40 болни, приемали аценокумарол. Сравнени са осреднените индивидуални стойности на дозите на синтром и аценокумарол, зависимостта на дозите от теглото на болния, възрастта на болния и вътрeindivидуалните различия в антикоагулантния отговор. Дозите на прилагане на аценокумарол и синтром показват сходен профил. Постигнатата честота на INR в терапевтична област е 52% за аценокумарол (Г8). Д-р Динева има съществени

лабораторно-методични приноси. Тя има самостоятелно въведени валидирани с определена аналитична надеждност клинично-химични и имуно-турбидиметрични методи на анализаторите: AU 400, AU 480, Access-2 – Beckman Coulter; Адаптирана програма за коагулационни хромогенни и хронометрични тестове на хемостазните анализатори: Sysmex CS-2000i, Sysmex CS-2500 – Siemens, ACL TOP 500 – IL, STA Compact – Diagnostica Stago, Diatron – Diagon; Сравняване на резултатите на отделните тестове за PT, aPTT, Fib с реактиви и апарати на различни производители с оглед постигане на оптимална чувствителност на резултатите при пациенти, лекувани с орални антикоагуланти и хепарин; Въвеждане на тестове за оценка на периоперативно кървене на апарати MULTIPLATE и ROTEM.

Може да се обобщи, че д-р Динева е специализиран в лабораторната хемостазиология лекар. Тя е един от водещите специалисти в тази област на клиничната лаборатория. Научната и публикационна дейност на д-р Динева е тясно свързана с лабораторната и клинична практика в продължение на 28 години в УМБАЛ „НКБ“-София.

3. Учебно-преподавателска дейност

Учебно-преподавателската дейност на Д-р Динева е свързана с обучението на лекари-специализанти по медицинската специалност „клинична лаборатория“ и с обучението на студенти от 4-ти курс медицина, в рамките на модул „вътрешни болести“ – кардиология. За периода от 2014 до 2019 година тя има общо 1038 учебни часа теоретично-преподавателска ангажираност.

Изчисленията от Приложение 2 на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МБАЛ „НКБ“ - София, свързани с минималните национални изисквания за заемане на академичната длъжност „Доцент“, показват, че д-р Динева отговаря на изискванията във всички групи показатели. **Общият брой точки на д-р Динева са 577,3 , при минимален брой 400 точки.**

4. Диагностично-лечебна дейност.

Д-р Динева е Началник на Клиничната лаборатория в Отделението по Лабораторна диагностика на МБАЛ „НКБ“ – София. Като такава отговаря за организацията на повече от 30 специалисти персонал и реализацията на над 500 000 изследвания годишно. В лабораторията се внедрява и изпитва всяка нова апаратура, свързана с хемостазата и агрегацията. Като опитен специалист по медицинската специалност „клинична лаборатория“, тя осъществява консултантска дейност по отношение на диагностиката и оценка на терапията за пациентите от всички клиники на МБАЛ „НКБ“ – София, както и консултантска помощ в други столични болници.

5. Краткосрочни специализации и квалификационни курсове.

Д-р Динева е преминала следните обучения, след придобиване на основната медицинска специалност по „клинична лаборатория“, които са свързани с професионалното и научно развитие в годините:

1. Апликационен курс STA Compact - Diagnostica Stago – 20-27.03.1999 –
Париж, Франция

2. Курс за вътрешен одитор по ISO 9001:2001 – 17 – 19.04.2006 – София
3. Апликационен курс ACCESS 2 - Beckman Coulter – 26.02 – 02.03.2007, Нион, Швейцария
4. Апликационен курс ACL Elite – Instrumentation Laboratory – 18 – 21.02.2008 – Милано, Италия
5. 5-та международна среща - Platelets 2008 – 15 – 18.10.2008 – Уудс Хол – САЩ
6. Апликационен курс DxС 600/800 - Beckman Coulter – 02 – 07.11.2008 – Нион, Швейцария
7. Апликационен курс ACL TOP Family – Instrumentation Laboratory – 16 – 19.03.2009 – Милано, Италия
8. Апликационен курс DxI - Beckman Coulter – 02 – 07.04.2010 – Нион, Швейцария
9. Международна среща по венозен тромбемболизъм – 06 – 08.05.2010 – Милано, Италия
10. Апликационен курс хемостаза Q – Grifols – 05-09.02.2011 - Барселона, Испания
11. Апликационен курс AU 480/680 – 14-23.09.2011г - Мюнхен, Германия
12. Апликационен курс DxH – 03-08.03.2018г - Мюнхен, Германия

Д-р Динева владее много добре френски, английски и руски езици. Има достатъчна компютърна грамотност.

Като изкъкнат учен и уважаван колега в областта на клиничната лаборатория, д-р Динева е член на Българското Дружество по Клинична лаборатория (БДКЛ), а също така е член на AACCI, ISTH и член на БЛС.

Д-р Динева притежава следните награди:

- II-ра награда „Най-доброто от списание Българска кардиология” с подкрепата на образователен грант от Пфайзер на статия: Динева Д., Паскаleva I., Gacheva N., Bajcheva V., Georgiev B. Тромбоцитен отговор при лечение с клопидогрел и аспирин при пациенти с имплантирани коронарни стентове, оценен чрез импедансна агрегометрия на апарат Multiplate. 2011, сп. Българска Кардиология; том XVII, №2; стр. 16-25.
- II-ра награда на постер: Паскалева И., Динева Д., Стефанова И., Гочева Н., Байчева В., Георгиев Б. Остатъчна тромбоцитна активност, измерена чрез импедансната агрегометрия при болни след коронарно стентиране на терапия P2Y12 антагонисти и аспирин, VI Национална конференция по клинична лаборатория с международно участие.

6. Лични впечатления: Познавам кандидатката от началото на работата и в клиничната лаборатория на УМБАЛ „НКБ“-София. Д-р Динева се откроява със своята интелигентност, организираност, професионализъм, взискателност към себе си и отдаденост в преподавателската работа. Тя е последователна и задълбочена в изграждането на академичната си кариера; прекрасен, отзивчив и коректен партньор в работата.

Заключение.

Д-р Динева е изграден професионалист, учен и преподавател с профилираност в лабораторната хемостазиология. Нейната научна продукция, преподавателски умения и учебна натовареност, както и професионалния и път, отговарят на изискванията на

Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МБАЛ „НКБ“ – София и показват количествена и качествена достатъчност за заемане на академичната длъжност „Доцент“.

Препоръчвам на НЖ да гласува убедено с „ДА“ за заемане от Д-р Добринка Динева Савова, дм, главен асистент към отделение по лабораторна диагностика на МБАЛ „НКБ“ – София и началник на клинична лаборатория, на академичната длъжност „ДОЦЕНТ“ по професионално направление "Клинична лаборатория" в МБАЛ "НКБ" ЕАД - София.

Дата, 22.11.2019г.

Място: София

Подпис:.....