

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.  
Професор по кардиология  
към Първа Катедра по вътрешни болести,  
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Със заповед № Р-109-367 от 08.08.23 г. на Ректора на Медицински Университет-Варна и с решение на научно жури с протокол 1/11.08.2023г., съм назначен да изготвя рецензия:

Относно: защита на дисертационен труд на тема:

### **„ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕХОКАРДИОГРАФСКИ МЕТОДИ ЗА РАЗМИТА СТРАТИФИКАЦИЯ, ОПРЕДЕЛЯЩА ОБЕМА НА ОПЕРАЦИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЯ“**

за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“  
на д-р **Даниела Стоянова Панайотова**

Научна организация: Катедра по сърдечно-съдова хирургия и ангиология,  
Факултет по медицина, Медицински Университет – Варна

Професионално направление 7.1. Медицина, Научна специалност  
„Кардиология“, докторска програма „Кардиология“

**Научен ръководител:** проф. д-р Светослав Георгиев, д.м. Медицински  
Университет, Варна

**Научен консултант:** проф. д-р Наталия Николова, ВВМУ „Никола  
Вапцаров“-Варна и Университет на Тасмания, Австралия

#### **Кратки биографични данни:**

Д-р Даниела Панайотова е родена в гр. Перник. От 1980-1986 г. е студент в Медицинска Академия-София. След това работи последователно като лекар в: Отделение по ВБ, МБАЛ-Перник, Клиника по Кардиология, IV-та Градска болница, София, Клиника по кардиология, ВМА, София, Клиника по кардиология II-ра Градска болница, София, Отделение по Кардиология, Адан болница, Кувейт, Клиника по кардиохирургия, УМБАЛ „Св. Марина“. През 1993 г. придобива специалност по Вътрешни болести, а през 1998 г. – специалност по Кардиология. През 2014 г. става магистър по Здравен мениджмънт. Има придобита квалификация по Експертно ниво по

ехокардиография: трансторакална ехокардиография, трансезофагеална ехокардиография, стрес-ехокардиография – 2013 г. От 2015-2020 г е председател, а от 2020 г. до момента член на Комисия за присъждане на експертно ниво по ехокардиография: трансторакална ехокардиография, трансезофагеална ехокардиография, стрес-ехокардиография към МУ-Варна. Преподавателската дейност започва през 2016 г. като хоноруван преподавател по кардиология, а от 2018 г. до момента е редовен асистент в Катедра по сърдечно-съдова хирургия и ангиология с преподаване по Вътрешни болести на студенти АЕО в МУ-Варна. През 2020 г. е зачислена като редовен докторант в Докторска програма по Кардиология на МУ-Варна. Д-р Панайотова е член на няколко професионални организации у нас и в чужбина.

Д-р Панайотова владее английски език.

Представената документация по конкурса за образователна и научна степен „Доктор“, обявен с решение на Факултетен съвет на Факултет Медицина, МУ-Варна с протокол 7/31.07.2023 г. е според изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС на Медицински Университет-Варна.

#### **Актуалност на темата**

Ишемичната болест на сърцето (ИБС) е едно от най-разпространените сърдечни заболявания в световен мащаб. Тя е честа причина за смърт и инвалидност в света, като за България е една от най-фаталните заболявания. Клиничното протичане е разнообразно и дълго време безсимптомно. От друга страна, ИБС е най-честата причина за внезапна смърт, особено при лица над 60 години. Често пъти тя се усложнява с вторична ишемична митрална регургитация (ВМР), която е резултат от промени в клапния апарат на митралната клапа, а не от промени в самата клапа. Прогнозата за пациентите с ВМР е по-лоша, отколкото при болни с ИБС, но без регургитация и от пациенти с първична МР. Оперативното лечение на болните с ИБС и ВМР включва и корекция на митралната клапа, заедно с оперативна реваскуларизация на коронарните съдове. Това усложнява протичането на оперативния процес, влошава постоперативния период и вещае по-неблагоприятна прогноза в сравнение с пациенти, при които е извършена само операция за аорто-коронарен байпас. Изборът на подходящи пациенти за комбинирана оперативна интервенция е труден по следните причини: 1) Традиционно класификацията на пациентите се прави количествено и няма конкретна мярка за това колко типичен е даден пациент за дадена група; 2) Групите не са хомогенни и тяхното сравнение е значително усложнено. А правилният подбор на пациентите в подходящата група има критично значение за успеха от операцията. Предлаганите досега начини за класификация не отразяват значението на т.нар. „аутсайдери“ и

затова е необходимо да се търсят нови алгоритми за рекласифицирани на болните с ИБС, които ще се нуждаят и от клапна операция.

Всичко това прави проблемът, разгледан в настоящия дисертационен труд, значим и дисертабилен.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд се съдържа в 170 стандартни машинописни страници. Библиографията обхваща общо 324 литературни източника, от които 5 на кирилица и 319 на латиница. Богато илюстриран е с 15 цветни и черно-бели фигури, 32 таблици и 42 математически формули, които информират достатъчно за разглежданите проблеми и са прегледни. Към дисертацията има и две приложения с общ обем 135 страници.

Дисертацията е структурирана в следния вид:

Въведение – 2 страници

Литературен обзор – 60 страници (35% от обема на дисертацията);

Цел и задачи – 1 страница;

Материал и методи – 65 страници (38%);

Резултати – 20 страници (12%)

Приноси на научния труд – 1 страница

Изводи – 2 страници

Списък с публикации – 1 страница

Приложения – 2 броя, общо 135 страници, с конкретни примери за приложение на алгоритмите за подбор на група за определен оперативен метод и таблици за изчисление на размити средни и определямне на индивидуални вероятности преди и след операция;

Книгопис – 18 страници

Считам, че структурата на разработката отговаря на общопритетите изисквания, с изключение на **липса на оформена дискуссионна част**.

### **Литературен обзор**

Написан е компетентно и показва отлично познаване на наличната информация по проблема. Книгописът включва 324 заглавия, от които 5 на кирилица и 319 на латиница.

В първата част е направен подробен анализ на проблема исхемична болест на сърцето – видове, патогенеза и рискови фактори (напр. захарен диабет). Особено подробно е разгледано мястото на възпалението като причина и последствие от ИБС, като са посочени интимните механизми на тази взаимовръзка.

Втората част от литературната справка е посветена на вторичната митрална регургитация (ВМР). Посочени са няколко дефиниции, които са споменати в литературата. Епидемиологичните данни сочат, че МР е втората по честота клапна лезия след аортната стеноза, като една трета до половината от случаите са на ВМР. Патофизиологията на развитието на

ВМР включва ремоделиране на лява камера и ляво предсърдие, които потенцират МР, а това, от своя страна, води до още по-значими промени в кухините и порочният кръг се затваря. Разгледани са различни класификации на МР – традиционната на Карпентие и някои по-нови предложения. Направен е преглед на диагностичните методи на ВМР, като е отделено значимо място на ехокардиографията в нейните два варианта – трансторакална и трансезофагеална, както и каква е ролята на стрес-ехокардиографията и деформационните техники в диагностичния алгоритъм. Посочени са предимствата на ядрено-магнитния сърдечен резонанс и традиционната сърдечна катетеризация.

Накрая са посочени основните методи на лечение на ВМР, както и ролята на образните методи перип- и постоперативно, при диагностика на усложненията и при определяне на прогнозата следоперативно.

Специално място е отделено на статистическите методи за подбор на пациенти и по-точно Размитите Буутстрап процедури. Подробно са изложени изграждането на извадките и на алгоритмите.

Богатият литературен материал е целево синтезиран, осмислен с вещина, зрялост и критичност. В края на литературния обзор са изведени изводи и неизяснените проблеми са добре систематизирани.

Като забележка мога да отбележа, че обемът на обзора може и да е по-малък, като се избегнат някои пропедевтични моменти при разглеждане на въпросите на ИБС и на ВМР, както и да се опрости статистическата част с математическите формули. Можело е да се посочат и други методи за стратифициране на риска.

### **Цел и задачи**

Ясно е дефинирана основната цел на дисертационния труд: използвайки подходящи ехокардиографски и клинични показатели да се подобри качеството и да се цифровизира сигурността при индивидуализирания избор на оперативно лечение (комбинирана АКБ операция плюс пластика на митралната клапа или изолирана АКБ операция), както и при диагностицирането на медицинското състояние (сравнително запазено или сравнително увредено) на пациенти с ИБС, усложнена с хронична исхемична митрална регургитация, чрез приложение на размити множества.

Във връзка с основните цели са представени и 5 конкретни задачи, свързани с обогатяването на базата данни на пациенти с ИБС и ВМР, подобряване на стратификацията на пациентите по метод на оперативно лечение и по тежест на състоянието с помощта на метода на размитите алгоритми, както и доказване на ползата от анулопластика при болни с ИБС в зависимост от индивидуалните показатели.

### **Материал и методи**

Дисертационният труд е основан на ретроспективния анализ на общо 169 участници, които представляват извадка от оперираните в Клиника по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ за периода 2007-2022 год. Всички болни са били с известна ИБС и значима вторична митрална регургитаци. Те са разделени в две групи: 85 (Група А) са с комбинирана интервенция – реваскуларизация + пластика на МК (ПлМК + АКБ) и 84 (Група Б) са само с изолирана реваскуларизация (АКБ). Прецизно са описани включващите и изключващите критерии. Броят на изследваните лица е сравнително голям, което е предпоставка за получаване на практически и статистически значими резултати.

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Панайотова, като клиничните данни за анамнеза, обективно изследване, лабораторни изследвания и рентгеново обследване са еднакво проведени при двете групи. Основно място е отделено на ехокардиографията като основен образен метод в дисертацията. Посочени са основните начини на измерване на размери и функция на сърдечните кухини и на митрална регургитация. Като помощна модалност е използвана и трансезофагеална ехокардиография с всички предимства на метода.

Създадената база данни разделя пациентите на още две подгрупи в зависимост от наличие на придръжаващи дравни състояния: А1 и В1 и А2 и В2. За всеки пациент са записани 20 идентификатора, 18 анамнестични и ехографски предоперативни параметри и 13 триточкови параметъра в три различни времеви интервала: изходно, рано след операция и късно след операция до 54 месеца.

Получените данни са обработени статистически с много богат набор статистически методи. Всъщност, основната тежест на дисертационния труд е в детайлно развитите статистически анализи, където си личи и ролята на научния консултант. Основно е използван методът на размитите средни и са изготвени различни размити алгоритми: основен и спомагателен, които поотделно за двете групи определят вероятността за принадлежност към определна група. Тук има известно смесване на методи и резултати. Например, подготвените алгоритми и създаването на размити извадки по същество представляват резултати от приложените статистически методи.

За сравнение са използвани и 8 класификатора, основаващи се на Байесов подход. Последните, обаче, не успяват да класифицират болните със същата прецизност. Като забележка може да се посочи, че не са приложени и други стандартни биостатистически методи за дискриминация на отделни групи, като дискриминативен, логистичен регресионен анализ, които да бъдат сравнени с метода на размитите средни. Това би обогатило работата в научно-дидактичен аспект.

## **Резултати**

Резултатите са представени последователно в няколко раздела:

- Примери за прилагане на двата алгоритъма, основен и спомагателен, с за идентифициране на пациентите, които са представени в Приложение 1. Начина на определяне степента на принадлежност на конкретния пациент към определена подгрупа води до индивидуализиране на подхода към оперативното лечение.
- Създаване на размити извадки за всички 57 признаци. За всяка група пациенти са създадени размити извадки без и с аутлайъри
- Дедуктивна статистика с размити псевдоконтролни групи. Псевдоконтролната група съдържа останалите участници, към които да се прилага само базово лечение според най-добрите практики на лекуващия лекар или екип. Изчислени са размити средни стойности на параметрите в експериментална и псевдоконтролна група.
- Чрез буутстрап тестове се определя статистическата разлика между двете групи.
- Категоризация на различията в даден показател между целевата и псевдоконтролната група в пет категории в зависимост от статистическата значимост на разликата между двете групи. Това става посредством описани три начина. Накрая, категоризацията се проверява чрез определени 15 правила.
- Оценка на анулоплатиката върху ИМР чрез псевдоконтролна група. В Приложение 2 са посочени ефектите на анулоплатиката върху степента на митралната регургитация и върху РФ. Новият размит метод (MFPCG) е приложен 4 пъти за решаване на 4 основни задачи.

Дискусия е много кратка, само в рамките на няколко изречения в края на резултатите и практически липсва. Тя посочва какво е новото в настоящата работа в сравнение с предходни подобни публикации.

**Изводите** са общо 4, но не са дефинирани поотделно, и са в съответствие с поставената цел и задачи. Друга забележка е че се смесват с дискусия и с насоки за бъдещи разработки, които не са свързани с настоящите резултати.

Изведени са 6 **приноси с оригинален характер**, които са с теоретична и научно-практическа стойност. Оригиначните приноси са свързани със създаването на алгоритми за идентифициране на пациенти в подгрупи, за правилно категоризиране с оглед на индивидуализация на подхода за лечение, както и с диоказване на ползата от анулоплатиката при болни с ИМР за прогнозата им.

Библиографията обхваща многостранно проблема за митралната регургитация и оперативното поведение при ИБС с ИМР. Прави добро впечатление, че болшинството заглавия са от последните 5 и 10 години.

Трябва да се отбележи добре написаният текст, с математически точен научен стил и добро оформление. Дисертацията е добре илюстрирана, включително с двете приложения, които допълват основния текст на дисертацията

Авторефератът е 51 страници, изготвен е според стандартите и коректно представя основните проблеми и резултати, разгледани в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 4 статии: 3 в международни научни списания и 1 в българско на английски език. Д-р Панайотова е трети автор в публикациите.

В заключение считам, че дисертационният труд, представен от **д-р Даниела Стоянова Панйотова**, на тема **„ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕХОКАРДИОГРАФСКИ МЕТОДИ ЗА РАЗМИТА СТРАТИФИКАЦИЯ, ОПРЕДЕЛЯЩА ОБЕМА НА ОПЕРАЦИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЯ“** притежава всички качества и **ОТГОВАРЯ НА ИЗИСКВАНИЯТА** на закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за приложението му в МУ-Варна, **ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА и НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**, поради което убедено давам **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка.

Варна  
22.09.2023 г.

  
/...../  
проф. д-р Йото Йотов, д.м.