

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м.

Ръководител катедра по Вътрешни болести,
Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

относно **ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**
за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“

на тема: „ПРОГНОЗА И ПРОГНОСТИЧНИ ФАКТОРИ ПРИ
АОРТНО КЛАПНО ПРОТЕЗИРАНЕ ПО ПОВОД НА АОРТНА
СТЕНОЗА“

от д-р Явор Димитров Пейчев, асистент към катедра „Вътрешни болести“, УС по кардиология на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, кардиолог към клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, за присъждане на научна и образователна степен „ДОКТОР“ в област на Висшето образование „Здравеопазване и спорт“ – шифър 7., Професионално направление „Медицина“ – шифър 7.1., Научна специалност „Кардиология“ – шифър 03.01.47.

Въз основа на Заповед № Р-109-106/21.02.2018 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна съм избран за член на научното жури по защитата на дисертацията на д-р Явор Димитров Пейчев и съм определен да представя **становище**.

Сведения за процедурата

Докторантът е зачислен на самостоятелна подготовка за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“ със Заповед № Р-109-55/28.03.2014 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна с научни ръководители проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м. и доц. д-р Пламен Георгиев Панайотов, д.м.

Вътрешната защита е проведена на 24.03.2017 г. пред катедрения съвет на Катедра Вътрешни болести, с председател проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м., като е гласувано положително решение относно готовността за защита – протокол от катедрен съвет № 2/24.03.2017 г.

Докторантът е отчислен със Заповед № Р-109-111/24.04.2017 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, с право на защита.

Настоящия състав на Научното жури по защитата на дисертационния труд на д-р Явор Димитров Пейчев е определен със Заповед № Р-109-88/12.02.2018 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Не са открити пропуски в приложената от д-р Явор Димитров Пейчев документация, спазени са изискванията на ЗРАС в Република

България, ППЗРАС в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински Университет – Варна.

Нямам конфликт на интереси, които да са предизвикани от участието ми в настоящото научно жури.

Професионални данни за дисертанта

Д-р Явор Пейчев е завършил медицина през 1988г. в Медицински Университет – Варна.

От 1988 г. до 1990 г. работи като общопрактикуващ лекар към МБАЛ – Русе.

От 1990 г. е назначен с редовен конкурс за асистент по кардиология към Катедрата по Вътрешни болести на Медицински Университет – Варна.

През 2005 г. назначен като кардиолог в новооткритата клиника по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, като продължава да преподава като асистент по кардиология към Катедрата по Вътрешни болести на МУ – Варна.

Има придобити специалности по „Вътрешни болести“ (1994г.) и по „Кардиология“ (1997г.). През 2013г. придобива правоспособност по ехокардиография – експертно ниво. Провеждал е специализации по проблемите на ритъмната патология в Медицински Университет – Фрайбург, Германия и по проблемите на кардиопулмоналната ресусцитация в Мичигански Щатски Университет, Мичиган, САЩ.

Участвал е в международните мултицентричните клинични проучвания CONVINCЕ, HERO-2, TRIUMPH, ESTEEM, CORONA.

Основните научни интереси на д-р Явор Димитров Пейчев обхващат болестите на оперираното сърце, аортната клапна стеноза, електрокардиологията, ехокардиографията, ритъмната патология и сърдечната недостатъчност.

Подготвен е за самостоятелна работа във всички основни области на неинвазивната кардиология, в т.ч. и болестите на оперираното сърце в техните различни клинични аспекти – периперативни, спешни и хронични.

Владее писмено и говоримо английски и руски език. Притежава компютърна грамотност с добро владение на Microsoft Word, Microsoft Excel, Microsoft Power Point, Internet и SPSS.

Актуалност на дисертационния труд

Калцификационната аортна клапна стеноза е хронично заболяване с прогресиращ ход. Нейната честота нараства неотклонно с напредването на възрастта. При болните в напреднал стадий на заболяването с клинично изявена симптоматика, смъртността към втората година надминава 50%, ако не се предприеме своевременно лечение. Калцификационната аортна стеноза е най-честата причина за клапно протезиране в Европа и САЩ. В 70% от случаите то се провежда при пациенти на възраст над 65 години.

Това е свързано със значително по-големи разходи за здравни грижи, каквито са необходими при застаряващото население.

Познаването на прогнозата и прогностичните фактори при хирургично аортно клапно протезиране стават още по-актуални днес, когато в клиничната практика навлизат методите на транскатетърната имплантация на аортна клапа (TAVI/TAVR).

Обект на дисертацията

Обект на дисертационния труд на д-р Пейчев е представяне и обобщаване на данни относно прогнозата и прогностичните фактори при хирургично аортно клапно протезиране по повод на калцификационна аортна стеноза, за 10 годишен период при болни, оперирани в клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Явор Пейчев е написан на 199 страници и е онагледен с 13 таблици и 75 фигури. Част от фигурите са представени в литературния обзор.

Библиографската справка съдържа 277 литературни източника, подредени по азбучен ред, от които 9 са на кирилица и 268 – на латиница. От всички цитирани 277 литературни източника, 132 (47,7%) са публикувани през последните 10 год., а 17% - през последните 5 години. В библиографската справка не са регистрирани литературни източници, които не са отбелязани в текста. В автореферата са включени една от таблиците и 47 от фигурите. Езикът е научно издържан.

Литературен обзор

Изложението е представено на 56 страници. Той е съвременен, логично построен и разглежда диференцирано лечебния подход по отношение на различните категории пациенти с клапна аортна стеноза. В обзора са представени съвременните виждания по отношение на прогнозата и прогностичните фактори след аортно клапно протезиране при пациентите с аортна клапна стеноза, както и нерешените и дискуссионни въпроси свързани с този проблем. Изхождайки от нерешените и дискуссионни проблеми, авторът обосновава целите на дисертационния труд.

Цел и задачи

Целите на дисертацията са правилно и точно формулирани:

- (1) определяне на прогнозата и
- (2) проучване на основните фактори, определящи прогнозата

след хирургично аортно клапно протезиране при пациенти с високостепенна, калцификационна чиста аортна стеноза, без коронарна болест на сърцето, лекувани в клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна през периода юни 2005 – юни 2013 г.

Основните задачи, за постигане на поставените в дисертацията цели, при хирургично аортно клапно протезиране по повод на чиста аортна стеноза са формулирани точно и ясно:

(1) Анализ и оценка на *общата смъртност* през ранния, късния и интермедиерния следоперативен период;

(2) Анализ и оценка на *функцията на преживяемостта* през ранния и късния следоперативен период, на базата на емпирични данни, като се отчита цензурирането – метод на Kaplan-Meier;

(3) Изследване на влиянието на някои от *факторите на демографско-антропометричния профил*, в дългосрочен план;

(4) Изследване на влиянието на някои от факторите на *сърдечната коморбидност* – предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност и артериална хипертония, върху функцията на преживяемостта;

(5) Изследване на влиянието на някои от *факторите на несърдечната коморбидност* – хронично бъбречно заболяване, захарен диабет, мозъчносъдова болест, анемия и язвена болест, върху функцията на преживяемостта в дългосрочен план;

(6) Изследване на влиянието на някои *статистически значими фактори от демографско-антропометричния профил, сърдечната и несърдечната коморбидност, действащи в съвкупност*, върху преживяемостта в дългосрочен план, с използването на Cox регресионния модел за пропорционалност на рисковете.

Набелязаните задачи спомагат за правилен подход при подбора на приложените методи за постигане на целта на дисертацията, както и за очертаване на изводите и приносите в дисертационния труд на д-р Пейчев.

Пациенти и методи

В дисертационния труд на д-р Пейчев са представени и се анализират резултатите от едно клинично проучване. То е замислено и проектирано от автора като обсервационно, проспективно и едноцентрово.

Критериите за участие на пациентите в проучването са формулирани ясно и недвусмислено и са две групи – включващи и изключващи критерии.

Подборът на включващите и изключващи критерии е извършен с оглед максимално елиминиране влиянието на коронарната болест и на придружаващата клапна сърдечна патология върху краткосрочната и отдалечена прогноза след аортно клапно протезиране при болните с изолирана, хемодинамично значима, чиста аортна стеноза.

В проучването са включени 157 болни, отговарящи на предварително дефинираните включващи и изключващи критерии. Тяхното наблюдение е извършвано амбулаторно и е с продължителност от 2 до 10 години. При всеки един от болните хирургичното лечение - първично аортно клапно протезиране е проведено в условия на екстракорпорално кръвообращение.

Главното (основното) клинично събитие след протезиране на аортната клапа, което се проследява и анализа, е общата смъртност, категоризирана като – ранна, късна и интермедиерна.

При всеки от починалите болни е правена диференциална диагноза по отношение на основната и директната (непосредствената) причини за смърт. Анализът на причините за смъртността след аортно клапно протезиране е построен върху основната, а не директна причина за фаталния изход.

Статистическа обработка на резултатите

За целите на проучването са използвани описателна статистика (относителен дял, централна тенденция и статистическо разсейване), параметрични показатели за оценка на статистически хипотези (t-критерий на Student-Fischer), сравняване на относителни дялове (пропорции) (χ^2 -тест), анализ на зависимости (корелационен, точково-бисериален и Cox регресионен модел за пропорционалност на рисковете), анализ на преживяемостта по метода на Kaplan-Meier.

За определяне на статистическата достоверност между кривите на Kaplan-Meier при анализа на преживяемостта, е използван Log-rank тест (тест на Peto-Mantel-Haenszel), както и алтернативните тестове – тест на Breslow (generalised Wilcoxon) и тест на Tarone-Ware. Статистическа достоверност е приемана при стойност на индекса за значимост " p " < 0,05.

Резултати

Обсъждането на резултатите е направено едновременно с представянето им, в хода на изложението. Прави впечатление тяхното отлично онагледяване. Получените резултати кореспондират на предварително поставените цели в дисертационния труд.

Представен е сравнителен анализ на смъртността при оперирани и неоперирани пациенти, от който ясно се вижда тенденцията към намаляване на смъртността при пациентите лекувани с хирургично аортно клапно протезиране, в сравнение с медикаментозно лекуваните болни.

Направен е задълбочен анализ на причините за смърт след аортно клапно протезиране поотделно, за ранния, късния и интермедиерния следоперативен период. Въз основа на анализа на смъртността по причини са поставени на обсъждане и се предлагат съответни мерки в диагностичен и лечебен план, за превенция и допълнително намаляване на смъртността.

Обсъжданите мерки са различни за ранния, късния и интермедиерния следоперативен период и дават възможност за фокусиране на вниманието на проследяващите лекари върху наистина важните проблеми през съответния период.

Направена е аналитична оценка на функцията на преживяемостта през ранния и късния следоперативен период. Анализът е направен на базата на емпирични данни, като е взето под внимание цензурирането, с прилагане на метода на Kaplan-Meier. Представена е хипотезата за стадиране на ранния и късния следоперативен период по отношение на преживяемостта с описване на отделни фази в развитието на преживяемостта след аортното клапно протезиране.

Изрично и критично е отбелязано, че тези хипотези са изградени само върху изследваната кохорта от пациенти в настоящото проучване и, че не могат да се екстраполират върху други популации от оперирани пациенти.

В дисертационния труд е изследвано индивидуалното влияние на някои отделни променливи върху функцията на преживяемостта - *фактори на демографско-антропометричния профил* (възраст, пол и индекс на телесната маса), *фактори на сърдечната коморбидност* (предоперативно предсърдно мъждене, фракция на изтласкване на лявата камера, систолно артериално налягане и средно артериално налягане) и *фактори на не-сърдечната коморбидност* (хронично бъбречно заболяване, захарен диабет, мозъчносъдова болест, анемия и язвена болест). За всяка една от изброените променливи са построени криви на преживяемост по метода на Kaplan-Meier и са селектирани само онези, за които се установява статистическа достоверност ($p < 0.05$) – *демографски* (възраст), *сърдечна коморбидност* (предоперативно предсърдно мъждене, фракция на изтласкване на лявата камера, систолно артериално налягане и средно артериално налягане) и *несърдечна коморбидност* (хронично бъбречно заболяване ≥ 3 степен, анемия и улкус).

Данните, представени в дисертационния труд показват, че риска от летален изход в групата болни с анемия е около 2,7 пъти по-голям спрямо риска в групата без анемия ($p=0,033$). Аналогични са разсъжденията за другите категорийни променливи, изследвани в Cox регресионния модел – улкус [(Exp(B)=2.071, $p=NS$)] и предоперативно предсърдно мъждене [(Exp(B)=2.125, $p=NS$), но при тях не се достига статистическа достоверност. По отношение на останалите показатели – възраст, фракция на изтласкване на лявата камера, систолно артериално налягане и средно артериално налягане, стойността на HR е неутрална, около 1,0.

Резултатите от Cox регресионния анализ следва да се интерпретират с внимание поради неголемия брой на пациенти и наблюдавани събития в общата група и в изследваните подгрупи. Независимо от това ограничение, явно анемичният синдром, има съществено значение за следоперативната прогноза при болните с аортна стеноза, индицирани за аортно клапно

протезиране. Тази теза подлежи на допълнително изследване и уточняване в отделно клинично проучване.

Анализът на резултатите, представен в дисертационния труд, е формулиран синтетично под формата на 15 извода.

Приноси

Авторът на становището признава следните приноси на дисертацията:

Научни приноси с оригинален характер

1. За първи път у нас е извършено проучване върху прогнозата на болните с калцификационна аортна стеноза след хирургично аортно клапно протезиране, като проспективното проследяване на оперираните пациенти достига 10 години.
2. Анализът и интерпретацията на клиничните данни са направени върху „чист“ от хемодинамична и клинична гледна точка модел. Касае се за клиничен модел на изолирано пресорно (тензионно) обременяване на лявата камера поради обструкция на камерното изтласкване (клапна аортна стеноза) с патологично висок насрещен товар (afterload mismatch) и хипертрофия на лявата камера.
3. Анализът на основните причини за смърт след хирургично аортно клапно протезиране по повод на чиста аортна стеноза дава основание за:
 - рedefиниране на понятието „основна причина за смърт“ (което е удобно за анализ и документиране на терминални събития, post factum) с въвеждане на термина „следоперативна коморбидност с висок риск от летален изход“ (което би дало възможност за диагноза, лечение, стратифициране на риска и превенция преди настъпване на терминалното събитие, ante factum);
 - класифициране на следоперативната коморбидност с висок риск от летален изход по нозологични категории.
4. Анализът на причините за смърт след аортно клапно протезиране, през интермедиерния следоперативен период дава основание да се предложи промяна в протокола за следоперативно наблюдение с въвеждане на допълнителни контролни прегледи на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец, вместо извършваните на сегашния етап два рутинни прегледа в рамките единствено на първия месец след аортно клапно протезиране.

Научни приноси с потвърдително значение

1. Поставя се на обсъждане хипотезата за прогностичната стойност на систолната функция (дисфункция), при пациентите с чиста аортна стеноза и диастолна сърдечна недостатъчност. Възможно е, диагностичните категории, използвани сега – сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване (HFpEF) и сърдечна недостатъчност с намалена фракция на изтласкване (HFrEF), да не

отразяват съвсем точно подлежащия патофизиологичен механизъм на сърдечна недостатъчност при конкретния пациент.

2. Обособяването на клиничната констелация [*аортна стеноза + хипертонична болест*], като високорискова за възникване на неблагоприятни събития след аортно клапно протезиране, дава основание да се изведат, като приоритет пред личните лекари и кардиолози грижите за ранна диагноза и ефективното медикаментозно лечение на хипертоничната болест при болните с калцификационна аортна стеноза.
3. Въведени в практиката са съвременните специфични категории и свързаните с тях нозологични единици, формулирани в препоръките на STS, за докладване на интра- и следоперативни клинични събития, свързани със сърдечните клапни операции/интервенции – смъртност (mortality), болестност (morbidity) и последици от болестни събития (consequences of morbid events).

Публикациите, свързани с темата са 5 пълнотекстови, в специализирани медицински списания, 1 глава в монография и 2 съобщения на български форум.

Заклучение

Дисертационен труд на д-р Явор Димитров Пейчев отразява много актуален, добре замислен и реализиран, въпреки трудностите, свързани с проспективните студии и впечатляващ с прецизната си статистическа обработка труд, който ще има отражение в реалната клинична практика.

Считам, че разработката покрива изцяло изискванията за дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен "доктор" и това ми дава основание да гласувам **положително** за присъждане на тази степен на д-р Явор Димитров Пейчев.

Варна

14.04.2018г.



Проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.