

До Председателя на Научното
жури, назначено със заповед
На Ректора на МУ - Варна

РЕЦЕНЗИЯ

От **проф. д-р Кирил Карамфилов Карамфилов, д.м.**,
Началник на Клиника по кардиология "Проф. Константин Чилев"
в УМБАЛ "Александровска" – София
Катедра Вътрешни Болести, Медицински Факултет
Медицински Университет София

на дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, за научна специалност „Кардиология“ и докторска програма „Кардиология“, утвърден за изготвяне на рецензия като член на Научно жури (Протокол № 1/1/11.08.2023 г.) по процедура съгласно Заповед N: P-109-367/08.08.2023 г. на Ректора на Медицинския университет – Варна.

„ПРИЛОЖЕНИЕ НА ЕХОКАРДИОГРАФСКИТЕ МЕТОДИ ЗА РАЗМИТА СТРАТИФИКАЦИЯ, ОПРЕДЕЛЯЩА ОБЕМА НА ОПЕРАЦИЯТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ИСХЕМИЧНА МИТРАЛНА РЕГУРГИТАЦИЯ”

на д-р Даниела Стоянова Панайотова

редовен докторант към Първа катедра по вътрешни болести,
Факултет Медицина при Медицински университет – Варна

Научен ръководител: проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м.
Научен консултант: проф. д-р Наталия Николова

Кариерен профил на докторанта

Д-р Даниела Стоянова Панайотова е завършила висшето си медицинско образование в Медицински университет (Медицинска академия) София през 1986 г. Започва работа в Отделение по вътрешни болести в гр. Перник, където работи до 1993 г. В периода 1993 – 94 г. преминава на работа в Кардиологично отделение в IV Градска болница в гр. София. От 1995 до 2001 г. работи в Клиника по кардиология на Военномедицинска академия гр. София, 2001 – 2002 г. е кардиолог в Клиника по кардиология на II Градска болница в София, след което от 2002 г. е в Кувейт, където в

периода 2004 – 2005 г. е кардиолог в Department of Cardiology, Adan Hospital. От 2005 г. до настоящият момент е кардиолог в Клиника по кардиохирургия към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. От 2016 г. е асистент по кардиология англоезично обучение към Катедра „Сърдечно-съдова хирургия и ангиология“, Факултет „Медицина“ на МУ – Варна.

Придобива специалност „Вътрешни болести“ през 1993 г., а специалност „Кардиология“ през 1998 г. От 2013 г. е сертифицирана за „Експертно ниво по ехокардиография“. Има магистърска степен по „Здравен мениджмънт“ от МУ – Варна придобита в периода 2012-2014 г.

Общо описание на представените материали

Представени са ми в електронен и печатен вариант дисертация и автореферат, които напълно отговарят на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото прилагане в Медицинския университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. Предоставени са ми и копия на 4 от свързаните с дисертационния труд публикации в електронен и печатен вариант, като една от публикациите е в списание с IF.

Значимост на темата:

Темата на дисертационния труд е актуална и дисертабилна. Независимо от приложението на най съвременното лечение на исхемичната болест на сърцето (ИБС) с методите на инвазивната кардиология, значима част от пациентите с остър инфаркта на миокарда (ОМИ) развиват вторична, исхемична митрална регургитация (ИМР). В публикуваните през последните години ръководства за лечение на исхемичната болест на сърцето и за лечението на клапните пороци на сърцето, няма напълно категорични данни и препоръки за необходимостта от оперативна корекция на значимата ИМР. Рандомизираните проучвания по темата включват сравнително малки групи от пациенти, а в болшинството от тях под „пластика на митралната клапа“ (ПлМК) се разбира само рестриктивна ринг анулопластика. Има препоръки за клапно протезиране при значима и високостепенна ИМР, въпреки наличните данни, че когато ПлМК е успешно направена по време на сърдечна операция за реваскуларизация и няма рецидив следоперативно, резултатите в средно- и дългосрочен период са по-добри от тези след протезиране на МК.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е представен на 170 стандартни машинописни страници и е структуриран в 6 основни раздела с допълнителни точки в повечето от тях и 2

приложения. Онагледен е с 15 цветни и черно-бели фигури, 32 таблици и 42 математически формули. Списъкът на цитираната литература включва 324 заглавия, от които 5 на български език и 319 на латиница (английски език). Основните раздели са: Увод – 2 стр.; Литературен обзор – 59 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материал и методи – 65 стр.; Резултати и приложението им – 20 стр.; Изводи и приноси – 4 стр.; Референции – 27 стр.; Допълнително има Приложение 1 – 94 стр.; Приложение 2 – 40 стр.

В **увода** дисертантът обосновава значимия медико-социален аспект на проблема - ИБС и свързаната с нея значима ИМР.

Литературният обзор включва 12 раздела, повечето от които имат подраздели. Подробно е описано съвременното състояние на проблема с ИБС усложнена с вторична МР. Детайлно са разгледани дефиницията на ИМР, механизмите на възникване и еволюция на това състояние. Основно внимание е отделено на ехокардиографската диагностика с всички възможности на съвременните ехокардиографски апарати. Акцент в диагностиката е предоперативната оценка на морфологията и функцията на митралния клапен апарат, интраоперативната пред- и следоперативна оценка на МК в светлината на възможностите за оперативно корекция и резултатите от нея, когато е предприета такава. Включени са и другите образни методи за прецизиране на диагнозата – КАТ и ЯМР. В частта за оперативното лечение на ИБС усложнена със значима ИМР са описани различните хирургични техники, техните положителни ефекти и недостатъци. Разгледана е и възможността за интервенционална, перкутанна корекция на митралната регургитация.

В последните раздели от литературния обзор се обобщават настоящото ниво на познаване на тематиката и дискутабилни страни на проблема в българската и чуждестранна литература. Обръща се специално внимание на съвременните методи за математическа обработка на данните и предимствата получени при приложението им.

На основата на литературния обзор д-р Панайотова прави изводи за нарастващата роля на ИБС и нейните усложнения в съвременния свят на увеличена продължителност на живота, респ. засягане на повече хора в напреднала възраст. Тенденцията вторичната МР да догонва и изпреварва дегенеративните клапни пороци следва да се отчита в дългосрочен план с оглед социалната значимост на това заболяване. Всеки пациент с ИБС, особено тези преживяли ОМИ следва да бъде проследяван клинично и чрез ехокардиография с оглед вероятността да развие ИМР, която без подходящо лечение

влошава прогнозата за продължителност и качество на живот. Все още липсват категорични данни за оптималното лечение на ИБС усложнена с ИМР – необходима е по-точна и детайлна оценка в кои случаи и в какъв обем пластиката на МК може да допринесе за по-добри следоперативни резултати.

Основната цел формулирана от дисертанта е: Използвайки подходящи ехокардиографски и клинични показатели да се подобри качеството и да се цифровизира сигурността при индивидуалния избор на оперативно лечение (комбинирано АКБ + ПлМК или изолирана АКБ операция), както и диагностицирането на медицинското състояние (сравнително запазено или сравнително увредено) на пациенти с ИБС, усложнена с хронична ИМР, чрез приложението на размити множества. Целта е ясно дефинирана и поставя ударението върху възможностите за успешен подбор на подходящо по обем оперативно лечение.

Поставените от дисертанта **5 задачи** са конкретни и пряко свързани с поставената цел. Бих подчертал амбицията да се приложат съвременни математически методи за да се прецизира разпределението на пациентите в съответната терапевтична група, като едновременно с това се актуализира базата данни съществуваща в Клиниката по кардиохирургия, където работи, както и да се докаже положителното влияние на пластиката на МК при включените в проучването пациенти.

Клиничният материал на дисертацията включва 169 пациенти с ИБС усложнена с хронична значима ИМР, оперирани в Клиниката по кардиохирургия на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода 2007 – 2022 г. Използвани са 6 критерия за включване и 7 критерия за изключване от проучването. При всички пациенти е извършена оперативна реваскуларизация (АКБ), а при 85 от тях реваскуларизацията е съчетана с ПлМК (ПлМК + АКБ). На тази база пациентите са разпределени в две основни групи – гр. А с комбинирана операция и гр. В с изолирана АКБ. Разпределението е основано на демографски, клинични и ехокардиографски критерии. Ехокардиографските параметри са описани детайлно и са измервани в три момента – предоперативно, в ранния следоперативен период (5 – 30 дни) и в отдалечен от операцията момент (проследяване 6 до 54 месеца). Тези изследвания са илюстрирани с ехокардиографски образи, собствен материал на д-р Панайотова. Разделянето на пациентите от двете основни групи А и В на подгрупи със сходно общо състояние (A_1 и B_1 , A_2 и B_2) дава възможност за сравнение между пациенти с относително запазено ($A_1 - B_1$), или относително увредено ($A_2 - B_2$) общо състояние. Това позволява да има

по-прецизна оценка на следоперативните резултати. Анализирайки 75-измерните записи за всеки пациент чрез сложните математически модели на „размитите множества“, д-р Панайотова с помощта на научния си консултант проф. Наталия Николова, предлага възможност за по-прецизна оценка на „степеня на принадлежност“ на всеки пациент към групата, в която е включен. Максималната степен на принадлежност е 1 – за пациентите, които са най-подходящи за съответната група, а минималната е 0 – за пациентите, които не са подходящи. При степен на принадлежност под 0.5 се счита, че пациентът е гранично подходящ/неподходящ и следва да се търсят допълнителни критерии за оптималният метод на лечение. В приложение 1 към дисертацията са дадени примери с реални или фиктивни пациенти, така че всеки, който се интересува да може да види как се прилагат на практика 6-стъпковият основен алгоритъм за разпределение в гр. А и гр. В, 6-стъпковият спомагателен алгоритъм за разпределение в подгр. А₁ и подгр. А₂ и 7-стъпковият спомагателен алгоритъм за разпределение в подгр. В₁ и подгр. В₂.

В този раздел на дисертацията е направено сравнение, илюстрирано с таблици, за качествата и достоверността на резултатите постигнати с предложените в дисертацията размити стратификационни алгоритми и Бейсови класификатори, в които са въведени аналогични данни (15 дискретни и 12 непрекъснати дискретизирани признака).

Резултати и обсъждане: д-р Даниела Панайотова илюстрира и анализира резултатите от проучването си. Разделът е структуриран в три глави, всяка с допълнителни подраздели. Първата част касае създаването на пълна система от примери за приложението на основният и двата спомагателни размити алгоритми за разпределението на пациентите в съответните групи и подгрупи, което определя и обема на оперативната интервенция – комбинирана (ПлМК + АКБ) или изолирана (АКБ) реваскуларизация. Втората част касае начина, по който се формират „размити извадки“ от пациенти характеризирани със степени на принадлежност над 0.5 и под 0.5 към всяка група и подгрупа. Пациентите със степен на принадлежност под 0.5 имат по-малко сходство с основните характеристики на групите и подгрупите, респ. по-малка тежест при определянето на основните характеристики на групите. При тези пациенти е важно да се намери оптималното по вид и обем лечение, като това може да включва допълнителни, по-комплексни оперативни методи. Третата част касае прилагането на дедуктивни статистическите методи и сравнение на резултатите при използването им.

Въведен е методът на „псевдо-контролни групи“ – когато истинска контролна група не може да бъде създадена поради етични и професионални съображения. Този метод позволява да бъдат сравнявани групи с относително сходни характеристики, каквито в дисертацията са подгрупите А₁ и В₁, или А₂ и В₂. В тази част на дисертацията е направена оценка на ефекта от комбинираната операция (ПлМК + АКБ) чрез прилагане на метода с „размити псевдо-контролни групи“, даден детайлно в приложение 2. Чрез интегралните параметри „регургитационна фракция“ в % и „степен на митрална регургитация“ в 8-степенна скала е оценен ефекта на комбинираната операция при пациентите от всяка от подгрупите А₁ (сравнително запазено общо състояние) и А₂ (сравнително увредено състояние).

Изводи от направеното проучване:

В заключителния раздел са направените 4 извода, които следват логично от цялостния материал и изложението му, проведените статистически анализи и интерпретация на данните.

- Алгоритмите приложени в дисертацията изчисляват само максималния от четири възможни коефициента, който предопределя класификацията на пациента към дадена подгрупа;
- Ако максимумът на степента на принадлежност μ е по-малък от 0.5, пациентът се счита за аутлайер и не участва в следващите изчисления. Така може да се оценят по-адекватно характеристиките на подгрупата;
- Въз основа на различните степени на принадлежност може да се създаде различна стратификация на пациентите в групи и подгрупи, а оттам и различна препоръка за лечение;
- За целите на проучването е решено, че четири подгрупи са подходящ баланс между постигнатата хомогенност в подгрупите и размера на получените подгрупови извадки.

Изводите потвърждават научно-практическата стойност на поставената цел и задачите за постигането ѝ. Дават насока за подобряване на работата при определяне на обема на оперативната интервенция при пациенти с ИБС усложнена с хронична значима исхемична митрална регургитация.

Приноси:

1. За пациенти с ИБС усложнена с ИМР е създаден 6-стъпков размит алгоритъм (МА), който за индивидуален пациент идентифицира степените на

принадлежност към две нехомогенни групи: А (АКБ и корекция на митрална клапа) или В (изолирана АКБ).

2. Създадени са два условни размити алгоритъма за хомогенизираща стратификация на всяка от групите А и В. Ако МА е класифицирал пациент в група А с пълна сигурност, то 6-стъпковият условен размит алгоритъм ААА изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни подгрупи по медицински статус: А₁ (сравнително запазен) или А₂ (сравнително увреден). Ако МА е класифицирал пациент в група В с пълна сигурност, то 7-стъпковият условен размит алгоритъм ААВ изчислява условните степени на принадлежност на пациента към две хомогенни подгрупи по медицински статус: В₁ (сравнително запазен) или В₂ (сравнително увреден).
3. Алгоритмите МА, ААА и ААВ са организирани в диагностично-стратифицираща система, която за индивидуален пациент с ИБС усложнена с ИМР определя подгрупата (А₁, А₂, В₁ или В₂) на пациента и неговата абсолютна степен на принадлежност към тази подгрупа.
4. Създадена е пълна система от 49 примера за всички възможни комбинации от изходи на алгоритмите МА, ААА и ААВ, която онагледява по медицински разбираем начин приложението на създадените размити алгоритми. В практически план подобна система улеснява и персонализира вземането на решения за подхода към комплицирана медицинска ситуация, каквато е ИБС усложнена с хронична значима ИМР.
5. Чрез размития метод на псевдо-контролната група, статистически е доказано положителното влияние на анулопластиката върху интегралните параметри регургитационна фракция и степен на митрална регургитация.

Принос за работата в институцията, в която работи д-р Панайотова е допълването и разширяването на съществуващата в ККХ база данни на пациенти с ИБС усложнена с хронична значима ИМР.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Неговото съдържание съответства на дисертационния труд.

Заклучение - Дисертационният труд на д-р Даниела Панайотова е обстойно проучване върху значим клиничен материал, който касае важните, актуални и не напълно изяснени важни въпроси за обема на оперативното лечение при пациенти с ИБС усложнена с хронична вторична митрална регургитация. Предлаганите алгоритми

за стратификация на пациентите в групи и подгрупи съобразно общото и кардиологичното им състояние могат да формализират и улеснят вземането на решение за необходимостта от комплексна оперативна интервенция, като Приложение 1 може да помогне в този процес и на по-широк кръг от лекари. Показатели даваща степента на принадлежност на конкретния пациент към съответната група и подгрупа могат да послужат за отправна точка на бъдещи проучвания.

На базата на всичко изложено дотук, актуалността и важността на изследваните проблеми, считам, че дисертационния труд на д-р Панайотова отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“. Давам своята **ПОЛОЖИТЕЛНА** оценка и предлагам на Уважаемото Научно жури да гласува положително за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Даниела Стоянова Панайотова по научната специалност „Кардиология“.

23 септември 2023 г.

Гр. Варна

Рецензент:

Проф. д-р Кирил Карамфилов, д.м.

