

# **РЕЦЕНЗИЯ**

**НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД „КЛИНИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ  
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА  
ПОСТТРОМБОЕМБОЛИЧНА ПУЛМОНАЛНА ХИПЕРТОНИЯ  
(СТЕРН)”  
НА Д-Р ВАЛЕНТИНА ДИМОВА ДИМИТРОВА**

**ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН  
„ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА” ПО НАУЧНАТА СПЕЦИАЛНОСТ  
„БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ”, ШИФЪР 03.01.17**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ДОЦ. Д-Р ДИАНА ПЕТКОВА, Д.М.  
НАУЧНИ КОНСУЛТАНТИ: ДОЦ.Д-Р ЙОТО ЙОТОВ, Д.М. И  
ПРОФ.Д-Р РУДОЛФ ШПАЙХ, MD, DSC**

Д-р Валентина Димова Димитрова е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен “доктор по медицина” със заповед на Ректора на МУ Варна № Р-109-16 от 22.01.2016 г. Темата на дисертационния труд е „Клинични и прогностични характеристики на пациенти с хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН)”.

Дисертантката е представила: протокол за проведен изпит за докторантски минимум (от 30.08.2016 г.); протокол от Катедрен съвет на Катедрата по вътрешни болести към Медицинския факултет на МУ Варна с положително мнение за провеждане на защита (№3 от 21.11.2017 г.); заповед на Ректора на МУ Варна за отчисляване с право на защита и определяне на Научно жури (№ Р-109-445 от 18.12.2017); декларации за оригиналност и достоверност и заявление до Ректора на МУ Варна.

## **Професионална квалификация**

Д-р Валентина Димитрова се е дипломирала като магистър по медицина в Медицинския Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна през 1995 г. Била е лекар ординатор в ЦСМП Шумен и във Вътрешно отделение на Транспортна болница Варна. От 2000 г. е на работа в Клиниката по белодробни болести, Интензивно отделение, на УМБАЛ “Св.Марина” Варна, най-напред като лекар ординатор, а от 2011 г. като лекар асистент.

Д-р Димитрова има две специалности – вътрешни болести (2002 г.) и пневмология и фтизиатрия (2006 г.). Придобила е и квалификация за високоспециализирана дейност по бронхоскопия (2010 г.). В годините след това е посещавала работни семинари по интерстициални болести, бронхология, спирометрия, презентационни умения, академично преподаване.

Участвала е в един проект към МУ Варна. Преподава по белодробни болести на студенти по медицина. Има 20 публикации, от които три са свързани с дисертацията и. Владее руски и английски езици и има необходимата и компютърна грамотност.

## **Коментари върху дисертационния труд**

### **Актуалност на проблема**

Темата на дисертацията е актуална. Смята се, че един от всеки 25 пациента с остра БТЕ ще развие хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония. Според насоките на ESC/ERS за диагноза и лечение на БТЕ е наложителна програма за проследяване на симптомните пациент през първата година.

Ранното диагностициране, оптималното лечение и компетентното проследяване на тези рискови болни остава нерешен проблем в ежедневната практика на специалистите по пулмология, кардиология, ангиология, кардиохирургия и образна диагностика. Самият факт, че е необходим мултидисциплинарен екип, предопределя високия риск за неуспех на това начинание у нас.

### **Проблемът с белодробната тромбоемболия (БТЕ) в научните разработки в България**

В последните 30 години в България се появиха няколко дисертации и свързани с тях публикации:

1. Доц.Златка Янкова, Белодробен тромбоемболизъм - следклинично протичане и прогноза. 1986 г., с акцент върху следклиничното проследяване и прогнозата при пациенти преживели БТЕ (дисертация). Тя създава и клиничен модел за тежест на емболията и корелацията му с прогнозата.
2. Доц.Асен Златев. Клинико-диагностични проблеми при белодробната емболия, 1996 г. (дисертация), с акцент върху честотата на предразполагащите фактори и клиничното протичане.
3. Доц.Петър Иванов, Генетични варианти на фактори предразполагащи към тромбофилия и значението им за ранно развитие и повторна изява на дълбока венозна

тромбоза и белодробен тромбоемболизъм, 2009 г. (дисертация) Клинична оценка на влиянието на тромбофилията за изява на ДВТ и БТЕ (първични и рецидив).

4. Д-р Елена Викентиева, Тромбофилия – клинични, имунологични и генетични проучвания, 2011 г. (дисертация), наследствената тромбофилия през погледа на имунолога.
5. Доц. Росен Петков – постери от 2006 и 2013 г. за неинвазивна оценка на деснокамерната функция.
6. Доц. Наталия Стоева. Клинико-епидемиологични характеристики на белодробната емболия в зависимост от тромботичния товар. 2016 г. (дисертация) – оценка на тромботичния товар с оглед избора на антикоагулантна (фибринолитична) терапия.

Следователно до този момент в наши условия липсва съвременен задълбочен анализ на хроничната посттромбоемболична пулмонална хипертония (ХПТЕПХ).

### **Структура и оформление на дисертационния труд**

Дисертационният труд е оформен структурно според общоприетите изисквания към подобен род научни разработки. Написан е на 129 страници и съдържа 25 таблици и 35 фигури.

### **Литературен обзор**

Обзорът включва 156 референции, от които 4 са на кирилица и 152 на латиница. Добре е структуриран, като представя в логична последователност, кратко, стегнато, но много разбираемо съвременните познания за ХПТЕПХ. Поднесената информация не се отклонява от предварително определените цел и задачи на труда.

### **Цел и задачи**

Дисертантката си поставя за цел да установи честотата на ХПТЕПХ и да направи анализ на рисковите фактори, които тласкат пациента, преживял остър инцидент на БТЕ да развие ХПТЕПХ. Освен това е потърсена прогностична оценка (краткосрочна и дългосрочна).

Задачите са разгърнати следвайки поставените цели. Предвидена е комплексна оценка на проследяваните пациенти с ХПТЕПХ: честота, рискови и прогностични фактори, качество на живот, преживяемост. Като последна задача е поставено изработването на алгоритъм за диагноза и уточняване.

## Материал и методи

Проучването се състои от 2 части. Първата част включва **ретроспективен** анализ на пациенти с остра (n=497) и рецидивираща БЕ (n=80), лекувани в Клиниката по пулмология на УМБАЛ “Св.Марина” Варна. Втората група се състои от пациенти с преживяна остра (n=32) или рецидивираща БЕ (n=20), **проспективно** проследени за прояви на пулмонална хипертония и десностранна сърдечна недостатъчност след поне шест месечно лечение с антикоагуланти.

Привествам използването на този подход от дисертантката. Така е осигурена стабилна база за проспективния анализ и постигането на целта – идентифицирането на пациентите с ХПТЕПХ.

Всички пациенти са подписали информирано съгласие и декларация за конфиденциалност преди включване.

Използваните методи са съвременни и с високо ниво на достоверност за оценката. Те включват: анкетен метод, обективно изследване, оценка задуха и на качеството на живот, шест минутен тест с ходене, индекс за оценка на коморбидитета (индекс на Charlson), лабораторни изследвания, вкл. NT pro BNP, ехокардиография и КТ пулмоангиография. Приложените статистически методи позволяват достоверност на получените резултати.

## Резултати

Резултатите са детайлно и достъпно представени, като са използвани възможностите на приложените статистически методи. Графиките и таблиците добавят яснота и нагледност към писмената информация.

Пациентите от **ретроспективната** група с **остра БЕ** са на средна възраст 64 години с преобладаване на мъжете. Малко над 40% са починали до края на периода на наблюдение. Най-важният рисков фактор при тези пациенти е дълбоката венозна тромбоза (ДВТ). При пациентите с **остра БЕ** клинично преобладава задуха, а от лабораторните изследвания са видни високите стойности на Д-димера.

Високо е и нивото на несъответствие между клиничните симптоми, насочващи към немасивна БЕ и резултата от КТ пулмоангиографията (КТПА) за масивна БЕ. Фибринолиза е проведена само при 16,5% от всички случаи като при над 50% от общата група е имало КТ данни за масивна БЕ. От друга страна според резултатите на проучването фибринолизата при масивна БЕ не води до статистически значимо повлияване на смъртността.

При пациентите с **рецидивираща БЕ** тласъкът се е появил на фона на провеждано лечение с антикоагулант (почти в 44% това е синтром). Основни рискови фактори за рецидив са метаболитните болести (увеличен риск с 26%), захарният диабет тип 2 и имобилизацията за повече от 4 дни. Една трета от пациентите са се представили с клиника на масивна БЕ, а при 50% данните от КТПА са били за масивна БЕ.

При част от болните ЕхоКГ-та оценка е била непълна (не по протокол). При лекуваните с фибринолиза пациенти с масивна рецидивираща БЕ са намерени статистически значимо по-високи стойности на систолното налягане в АП и големина на дясната камера.

Индексът на Charlson за коморбидности е със средна стойност над 3 единици, както при пациентите с остра БЕ, така и при тези с рецидивираща. Средната му стойност е 3 пункта по-висок при починалите. Чрез линеен регресионен анализ е показана ролята на ДВТ и ИБС като водещи рискови фактори, както за появата, така и за леталния край при остра БЕ и рецидивираща БЕ. Деснокамерната дисфункция и налягането в АП са свързани с преживяемостта (краткосрочна и дългосрочна) след рецидивираща БЕ.

Сред втората група болни, проследени **проспективно** (след остра и след рецидивираща БЕ), основен рисков фактор е ДВТ. Преобладават лекуваните с новите орални антикоагуланти. Една трета от пациентите са били с масивна БЕ. Тук към клиничните характеристики и използваните при първата група диагностични методи се добавят: оценка на задуха със скалата mMRC; шест минутния тест с ходене; измерване на NT pro BNP; оценка на кръвните газове. Ехокардиографските измервания са правени в динамика. Налице е статистически значима линейна корелация между стойностите на NT pro BNP с два ЕхоКГ показателя – размера на дясната камера и систолното налягане в АП.

Направена е оценка и на качеството на живот с въпросника SF-36 Health Survey. Налице е статистически значима разлика между болните с нормално и повишено налягане в АП.

### **Пациенти с ХПТЕПХ**

След прилагането на горните изследвания сред пациентите в проспективната група са открити 8 болни на средна възраст 73 г. Така установената честота на ХПТЕПХ е 1,39%. Те са с умерена до тежка ПАХ, дилатирани десни кухини и подтисната деснокамерна помпена функция (средно систолно налягане в АП 68 mm Hg, при 22 mm Hg сред останалите от проспективната група). Значима е

разликата и в останалите ЕхоКг показатели. При над половината от тези пациенти рисковите фактори са ДВТ, сърдечна недостатъчност и предсърдно мъждене. За тях е характерен висок среден Charlson index – 3,6. Половината са били с клиника на масивна БЕ. Установени са високи стойности на задуха чрез mMRC скалата (>4). Стойността на NT pro BNP е 20 пъти над тези при останалите болни от проспективната група. Контролната КТ пулмоангиография е показала характерните признаци на ХПТЕПХ сред болните с ПАХ. Тези пациенти дават и значимо по-ниска оценка на качеството си на живот спрямо другите от проспективната група.

### **Обсъждане**

Обсъждането следва описанието на резултатите. Дисертантката интелигентно представя тълкувание на своите резултати на фона на публикуваните в световната литература данни. Оттук тя извежда и 13 извода, които напълно съответстват на целта, задачите, получените резултати и обсъждането. Д-р Димитрова предлага и алгоритъм за диагноза и проследяване на пациентите с ХПТЕПХ.

Тя е посочила и 5 приноса, които аз приемам.

Представеният дисертационен труд е израз на системен труд и задълбочена подготовка от страна на дисертантката. Бих искал посланията от тази дисертация към пулмолози, кардиолози и ОПЛ за разширяване на оценката на болния със задух да намерят трайно практическо приложение.

Естествено работата върху такъв голям материал през толкова години за идентифициране на една все още трудна за доказване болест, не на последно място и заради необходимостта от мултидисциплинарен подход, крие рискове от слабости. Би могло представянето на резултатите да бъде по-подредено и насочващо четящия. Освен това представеният алгоритъм подлежи на допълнително обсъждане в по-широк кръг, преди да се предложи на практикуващите лекари.

Смятам, че дисертационният труд на д-р Валентина Димитрова отговаря на критериите за присъждане на научна и образователна степен „Доктор по медицина”. Предлагам на почитаемото жури да гласува положително.



Доц.д-р Явор Иванов,д.м.  
Началник на Клиниката по пневмология и  
фтизиатрия,  
УМБАЛ „д-р Георги Странски” Плевен ЕАД  
01.03.2018 г.

