

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Красимира Кисьова, д.м.н., МУ-Варна

Относно: дисертационен труд на д-р Валентина Димова Димитрова

На тема: "Клинични и прогностични характеристики на пациенти с хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН)".

За присъждане на научната и образователна степен

„Доктор по медицина“

По научната специалност: "Пневмология и фтизиатрия"

Д-р Валентина Димитрова е родена на 25.07.1970 г. През 1989 – 1995 год. завършва магистърска степен по медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна. През 2002 год. придобива специалност „Вътрешни болести“, а през 2006 год. – специалност „Пневмология и фтизиатрия“ През 2000 - 2011 год. работи като лекар ординатор в Клиника по белодробни болести и Интензивно респираторно отделение, УМБАЛ „Св. Марина“. От 2011 - 2014 год. работи като лекар – асистент в Клиника по белодробни болести, УМБАЛ „Св. Марина“. През 2014 - 2017 год. практикува като лекар - асистент, Клиника по белодробни болести, ОИЛНВ, УМБАЛ „Св. Марина“, Медицински университет – Варна.

Квалификации (2009-2017)- 7, включително и диплом по ВСД-бронхология, както и курс по спирометрия.

Ръководи занятия по учебни дисциплини: пулмология

Публикации: 20, от които 3 във връзка с дисертационния труд.

Участие в проекти: 1 (по фонд „Наука“ към Медицински университет Варна) “Прогностични биохимични маркери при пациенти с белодробен тромбоемболизъм“

Членство в научни организации: БЛС, БДББ, ERS.

Владее английски и руски език

Оценка на актуалността

Преди повече от 25 години БТЕ се визираше като трудна за диагноза и лечение болест и като причина за смъртност. Дори във водещи клиники в света след аутопсия неразпознатите причини за смърт се оказват различни форми на БТЕ (над 75) %. Благодарение на навлизането на нови технологии и методи за диагноза и лечение на БТЕ, преживяемостта на болните се удължи значително и възникна проблемът за прогнозата на тези болни, както и за диагнозата на последващите усложнения (от които РАН с хай-сериозна прогноза)..

Симптомите на РАН често са неспецифични и появата им е дискретна, което забавя поставянето на диагнозата. Последните

постижения на науката са довели до по-големи възможности за ранно диагностициране и въвеждането на нови терапии.

РАН е рядко срещано, прогресивно и фатално заболяване, което се характеризира с повишено средно белодробно артериално налягане. Експертния борд по РАН, актуализира дефицията и класификацията на 5-я световен симпозиум в Ница, 2013г. Определя хемодинамичните показатели при пациенти с РАН средно белодробно артериално налягане (mPAP) по-голямо от 25 mm Hg или 30 mm Hg след натоварване, пулмо капиллярно налягане (PCWP) по-малко или равно на 15 mm Hg и белодробното съдово съпротивление (PVR) по-голямо от 3 Wood units измерени при дясна сърдечна катетеризация (ДСК).

Преобладаващата причина за повишаване на PVR е загуба на съдовото напречно сечение поради ремоделиране.

Прогнозата на РАН е лоша със смъртност приблизително 15% в рамките на 1 година въпреки провежданата таргетна терапия. Предиктори за лоша прогноза включват: напреднал функционален клас, лош физически капацитет, измерен чрез шест минутен тест с ходене (6MWT) или кардиопулмонални тест упражнения, високо налягане в дясното предсърдие (RA), значителна дяснокамерна (RV) дисфункция, нисък сърдечен индекс, повишени нива мозъчен натриуретичен пептид (BNP). СТЕРН е свързана със значима заболеваемост и смъртност, ако не се лекува своевременно. Ранното диагностициране и насочване на операбилните пациенти подобрява дългосрочната преживяемост и прогноза, поради това че белодробната ендартеректомия (PEA) възстановява хемодинамиката. СТЕРН трябва да се търси в диагностичния алгоритъм при всяко представяне на пациент с ПХ. Ранното откриване на СТЕРН има важно значение, тъй като това е единствената подгрупа ПХ, която може да бъде потенциално излекувана след хирургично лечение. Търсенето на СТЕРН трябва да бъде неразделна част от диагностичната оценка на пациенти с необяснима ПХ.

Натриуретичните пептиди са маркер за сърдечна дисфункция, но не са специфични единствено за сърдечните заболявания. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишено систолно налягане в АП, повишено средно налягане в дясната камера и повишено белодробно съдово съпротивление, отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера. NT pro BNP е важен прогностичен маркер с клинична значимост при диагностициране и проследяване на пациенти със СТЕРН.

Ето защо дисертантката е избрала NT pro BNP като значим маркер за поставяне на диагноза и проспективното проучване. Затова дисертационната тема *"Клинични и прогностични характеристики на пациенти с хронична посттромбоемболична пулмонална хипертония (СТЕРН)"* е особено актуална, навременна, малко осветлена в литературата и изборът ѝ прави чест на нейните научни ръководители. Темата СТЕРН е трудна, трудоемка, мултидисциплинарна и изисква много последователен гъвкав координиращ подход при осъществяването и верифицирането.

Дисертационният труд е правилно структуриран. С достатъчна яснота са представени съвременните възгледи за етиологията, патогенезата, клиничната картина и лечението на БТЕ и СТЕРН.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана.

Шестте задачи, които си е поставила докторантката са насочени към детайлно изследване на пациенти с БТЕ. Проучването е проведено върху представителна извадка от пациенти с БТЕ- ретро и проспективни. Изборът на изследователските методи в дисертационния труд е съобразен с целите на проучването и са достъпни за клиничната практика (вкл. и СТЕРН- ед. цена на теста- 50 лв). Резултатите са обработени с адекватни и съвременни статистически методи.

Оценка на резултати

РАН е едно тежко, опустошително и инвалидизиращо пациента заболяване характеризиращо се с диспнея и ограничение на физическия капацитет. Ако не се контролира ефективно прогресира бързо до десностранна сърдечна недостатъчност и води до преждевременна смърт.(14) Лечението на РАН се е променило значително през последното десетилетие това се дължи отчасти на напредъка в знанията за патофизиологията на това заболяване и наличие на медикаменти, които са насочени към известните вече разстройства в процеса на патофизиологията. Крайните цели на терапията са: да се удължи продължителността на живота на болни с РАН като същевременно се подобрят симптомите и качеството на живот.

За оценка на функционалното състояние на пациенти с РАН един от основните инструменти, както и в клинични проучвания проследяващи ефекта от провежданото лечение с утвърдени или нови таргетни медикаменти е шест минутния тест с ходене (6MWT). Той е независим предиктор за преживяемост. Това е лесен за управление, евтин и добре възпроизводим метод.

ДСК е най точния, полезен и поставящ окончателна диагноза метод. Измерва директно средно и систолно налягане в AP, PVR, PCWP. Независимо дали, кога и как се провежда за оценка прогресията на заболяването или отговора към провежданото лечение се използват ДСК и ехокардиография както е посочено и в препоръките на American Thoracic Society (ATS).

Д-р Валя Димитрова коректно и задълбочено проследява основните клинични и функционални показатели като формулира и критерии за включване и изключване от проучването. Прилага анкетен метод и оценява анкетната карта на клиничните симптоми. Прави се оценка на: качеството на живот (въпросник SF 36, които не е орган- и болест- специфичен, но дава възможност за субективна оценка на качеството на живот); на тежестта на диспнеята по скалата на (модифицирана скала (mMRC); физически капацитет. Изследва се индекс на коморбидност на Charlson (CCI); КГА; определя се нивото на NT pro BNP (един неизследван до сега показател и малко осветлен в литературата); ЕхоКГ; СТРА.

Статистическите методи са надеждни, съвременни и осигуряват достоверност на получените резултати.

Направеното ретроспективно проучване обобщава резултатите и наблюденията върху 497 пациенти с остър и рецидивиращ БЕ в последните седем години, а наред с това проспективно са изследвани и проследени 80 пациенти за прояви на десностранна сърдечна недостатъчност и белодробна хипертония в резултат на СТЕРН.

Установява се, че средната възраст при жени с остър БЕ е по – голяма от тази на мъжете. В двете ретроспективни групи боледуват по – често мъжете. Острият БЕ е по - чест при пациенти над 65 год., а рецидивиращият БЕ при болни на възраст между 40 – 65 год. Най – важният рисков фактор за възникване на БЕ е ДВТ, която е по - честа при мъжете с остър БЕ и при пациенти с рецидивиращ БЕ. Този рисков фактор не е свързан с формата на клинична изјава на емболизма.

Други рискови фактори за остър БЕ са имобилизация за повече от 4 дни, онкологично заболяване, абсолютна аритмия, хирургична или ортопедична операция, травма и др. Рискът от възникване на масивна БЕ е два пъти по - голям при наличие на имобилизация за по - вече от 4 дни. Профилът на рисковите фактори при рецидивиращия БЕ включва ДВТ и абсолютна аритмия. Четири пъти по - висок риск има за рецидивиращ БЕ при наличие на метаболитни заболявания и 1,6 пъти по - висок риск при наличие на ДВТ. Препоръчително е търсенето на различни нарушения на кръвосъсирването и тромбофилии особено при млади пациенти тъй като това има значение за

Клиниката на БЕ е добре позната и известна. Най – честите клинични симптоми са задух, гръдна болка, кашлица, синкоп и кръвохрак в ретроспективната група. Синкопът и хипотонията са по - чести при мъже и възрастни над 65 год., а кашлицата и кръвохрака по - чести при жени и млади пациенти. Д - димера като абсолютна стойност е по - висок при пациенти с масивна БЕ. Не винаги клиничното протичане на острият и рецидивиращ БЕ съответства на тежестта на установените оклузии при СТРА. Има несъответствие с ранг от 16 до 50%.

Селектирането на пациенти подходящи за фибринолиза трябва да става внимателно поради риск от сериозни усложнения. Подходящи за тромболиза са пациенти с клиника на масивна БЕ с хемодинамична нестабилност с най - висок риск от рецидив или смърт. Средните стойности на размера на ДК и систолно налягане в АП са статистически значимо по - високи при пациенти с масивна БЕ, които са лекувани с фибринолиза в нашата група. Честотата на рецидивите не е свързана с приложението на тромболитик при остър БЕ. Мъжкият пол е рисков фактор за възникване на рецидивиращ БЕ и може да бъде определящ за продължителността на антикоагулантната терапия.

ДК дисфункция по време на остро събитие е лош прогностичен белег за ранна смъртност по време на хоспитализацията при пациенти с рецидивиращ БЕ в изследваната група.

Фактори корелиращи със смъртността при пациенти с остър БЕ са ДВТ, ИБС, МИ, СН, АА, МСБ, ЗД и онкологично заболяване, докато при пациенти с рецидивиращ БЕ това са ДВТ, ИБС, МИ, СН, АА. Лечението с Sintrom намалява риска от смърт с 35%, а с Dabigatran намалява риска от смърт с 22%.

При наличие на клинични симптоми на СТЕРН след преживян остър или рецидивиращ БЕ е препоръчително търсенето на белези за остро или хронично дяснокамерно обременяване на ЕКГ, изследване на NT pro BNP и при необходимост ехокардиография.

Проспективната група включва пациенти преживяли остър и рецидивиращ БЕ, провеждали антикоагулантно лечение повече от 6 мес. Профилът на основните рискови фактори в проспективната група включва ДВТ, абсолютна аритмия и онкологично заболяване. Той е сходен с този при пациенти с рецидивиращ БЕ. Основните клинични симптоми, за които активно са разпитвани пациентите са тези на СТЕРН. Оценка на степента на диспнеята може да се направи с mMRC скалата и тази на Borg. Шестминутния тест с ходене дава обективна оценка на физическия капацитет на пациента с оплаквания от задух при усилие. В проспективната група се установява положителна висока статистически значима корелация между mMRC/ скалата на Borg и оценката на задуха в покой или при усилие според пациента. На второ място между скалите за оценка на задуха и NT pro BNP също се установява значителна положителна статистически значима корелация. От ехокардиографските показатели в проспективната група пациенти се установи положителна статистически значима корелация между размера на ДК, систолно налягане в АП и стойностите на NT pro BNP и отрицателна незначима корелация с TAPSE. NT pro BNP не може да бъде самостоятелен скринингов тест за СТЕРН, но нивата му са независим предиктор за смъртност.

Според 2015 ESC/ERS „Guidelines for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension“ BNP и NT pro BNP са посочени като единствените маркери широко използвани в световните центрове по ПХ, а също така и при клинични проучвания. Нивото на NT pro BNP корелира със степента на миокардна дисфункция и предоставя информация както в момента на поставяне на диагнозата, така и в периода на проследяване за оценка на ефекта от провежданото лечение или след направена хирургична операция. NT pro BNP се счита за силен предиктор на прогнозиране на преживяемостта.

NT pro BNP идентифицира пациентите с повишен риск от усложнения и оценява краткосрочната и дългосрочна преживяемост. Определянето на плазмените му нива дава възможност за мониториране на ефектите от лечение в смисъла на тяхното прогностично значение. Ниско плазмено ниво или стабилно понижаване на NT pro BNP може да бъде ценен маркер за успешен контрол на заболяването и терапевтичния режим. Нивото на NT pro BNP корелира положително с повишено налягане в АП, повишено средно налягане в дясната камера и повишено PVR,

отрицателна корелация се наблюдава с фракцията на изтласкване на дясната камера.

В проспективната група се установява слаба отрицателна статистически незначима корелация между нивата на NT pro BNP и 6MWT (Pearson Correlation $r = -0,288$; $p = 0,08$), значителна положителна статистически значима корелация между скалата mMRC и нивата на NT pro BNP (Pearson Correlation $r = 0,5$; $p = 0,001$), умерена положителна статистически значима корелация между скалата на Borg и нивата на NT pro BNP (Pearson Correlation $r = 0,498$; $p = 0,001$). При пациенти с високи нива на NT pro BNP се измерват по ниски резултати от 6 MWT. Тези болни дават по - висока оценка като абсолютна стойност от mMRC и скалата на Borg (диспнея).

Наблюдаваните разлики в средните стойности на параметрите на КГА при проспективната група по време на остър или рецидивиращ БЕ и контролните измервания са статистически значими за SaO_2 ($t = -6,294$; $p < 0,0001$) (фиг.19), за Pa O_2 ($t = -8,15$; $p < 0,0001$) и за Pa CO_2 ($t = 0,41$; $p < 0,0001$).

При анализ на коморбидностите се установява статистически значима разлика в честотата на артериалната хипертония в проспективната група в сравнение с ретроспективната група (за остър БЕ $p = 0,04$ и за рецидивиращ БЕ $p < 0,001$), докато по отношение на останалите сърдечно съдови заболявания, мозъчно съдова болест и ХОББ не се установява статистически значима разлика в двете групи (фиг.9, фиг.20). Относителният дял на коморбидностите в проспективната група е сходен с този при пациенти с рецидивиращ БЕ. Захарният диабет е по - често срещан при пациенти с остър БЕ и проспективната група.

Оценката на качеството на живот е все по - важна в грижата за пациенти с хронични заболявания, включително и ПХ. Качеството на живот по всички изследвани домейни е статистически значимо оценено с по - нисък скор при пациенти с повишено систолно налягане в АП в сравнение с останалите участници в проспективната група. От проучването могат да се обобщат, че повишеното внимание в търсенето на СТЕРН може да доведе до скъсяване на времето до поставяне на диагноза от момента на поява на симптомите. Рецидивиращият БЕ, ДВТ и големите перфузионни дефекти са рискови фактори за появата на СТЕРН. Ехокардиографското изследване е скринингов метод за ранно обективизиране на клиничните симптоми на персистираща ДК дисфункция и повишено систолно налягане в АП при пациенти след остър или рецидивиращ БЕ. Средните стойности на систолното налягане в АП при пациенти със СТЕРН и починали с рецидивиращ БЕ са сходни, затова считаме че този показател може да бъде прогностичен по отношение на дългосрочната преживяемост. Това се отнася и за нивата на NT pro BNP, които са 20 пъти по - високи при пациенти със СТЕРН в сравнение с проспективната група. Установява се значителна положителна статистически значима корелация между нивата на NT pro BNP и систолното налягане в АП и размера на ДК. В тази група NT pro BNP корелира със скалите за оценка на задуха при усилие и в покой

mMRC и Borg. При пациенти със СТЕРН систолното налягане в АП, ехокардиографските показатели за ДК дисфункция, NT pro BNP и 6MWT са прогностични фактори за дългосрочна преживяемост.

Като пожелание звучи заключението, че СТРА и V/Q сцинтиграфия са методи на избор от образните изследвания за обективизиране на СТЕРН. Диагностицираните пациенти с вероятна СТЕРН трябва да бъдат насочвани към специализирани референтни центрове за извършване на ДСК и вземане на решение за хирургично лечение. РЕА е единствения начин за лечение, който е одобрен при операбилни болни и подобрява прогнозата на тази група пациенти.

Изводите произтичат логично от проведеното изследване и отговарят на поставените задачи.

Приноси: Без да са разделени на оригинални и научно приложни за мен са оригинални- освен, че осветляват проучена или малко известна патология, която се свързва с вторичната БХ но и с произтичащите за практиката дейности. Дефинираният алгоритъм е практическо ръководство за последователност на дейности, изследвания и лечение с оглед на ранната смърт при рискови пациенти. Д-р Валя Димитрова заслужава адмирация за създадения регистър на пациенти с остър и рецидивиращ БТЕ. Включването на NT pro BNP като достоверен маркер за СТЕРН бих оценила като изключително постижение, запълващо ниша в диагнозата СТЕРН у нас.

Заключение

Считам, че така очертаната оригинална и научно приложна стойност на творчеството на д-р Валя Димитрова е пример как от един малко разработван и труден проблем като БТЕ и последващ СТЕРН може да се направи една съвременна, актуална и интересна дисертация. Работила съм с д-р Валя Димитрова и я познавам като отличен клиницист, инвазивен интензивен пулмолог, сериозен изследовател, на които може да разчита. Впечатлена съм от умението и да съчетава детайлно разработените т.нар. стандартни изследвания за БТЕ с въвеждането на нов маркер (NT pro BNP) за скрининг и диагноза на СТЕРН.

Убедена съм, че дисертационният труд на д-р Валя Димитрова напълно удовлетворява изискванията на закона за развитие на академичния състав на Република България и МУ-Варна предлагам на членовете на почитаемото жури да присъдят на д-р Валя Димитрова научната и образователна степен „Доктор“

Рецензент:

Проф. Д-р Красимира Кисьова, дмн