

РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
“ДОКТОР” на тема: “ **Ендоваскуларно лечение на комбинирана периферно-
артериална и коронарна болест**”

Автор на дисертацията:

Д-р Ивета Георгиева Ташева- Димитрова, докторант на самостоятелна подготовка по професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма Кардиология към Катедра «Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести», Медицински Факултет, Софийски Университет «Климент Охридски».

Научни ръководители:

Проф. Д-р Иво Петров, дм

Проф. Лъчезар Гроздински, дмн

Научен консултант: Проф. Т. Донова, дмн

Член на Научното жури, изготвил становището –

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, Медицински Университет, гр София

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Софийски Университет «Климент Охридски», Медицински факултет. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Софийски Университет «Климент Охридски», № РК-038-485/01.08.2018 г.

Представеният комплект материали и документи от д-р Ивета Георгиева Ташева- Димитрова на хартиен и електронен носител е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и с правилата на Софийски Университет „Климент Охридски“, Медицински Факултет по процедура за придобиване на ОНС „доктор“.

Д-р Ивета Ташева- Димитрова е родена на 09.11.1970 год. Завършва Висшето си медицинско образование в МУ- София през 1996 год и започва своята професионална кариера като лекар през 1997 год в кардиологично отделение на МБАЛ Ямбол. От 1999 год до април 2002 год. е назначена към Катедра по Вътрешни болести, МУ София. Последователно работи в отделения по инвазивна кардиология в УНСБАЛ „Св.Екатерина“ (2002-2009г) София и УБ „Лозенец“ (2010г). За период от шест месеца през 2010г е завеждащ отделение кардиолог в НКБ, а от 2011 до 2014г е завеждащ отделение по инвазивна кардиология в МБАЛ Пазарджик. От 2012г до момента заема длъжността началник отделение инвазивна кардиология в „Сити Клиник УМБАЛ“, София.

През април 2002 год след успешно полагане на държавен изпит д-р Ташева придобива **специалност вътрешни болести** (008299/11.04.2002), а в началото на 2006г и по **кардиология** (010491/25.01.2006). Специалист по **инвазивна кардиология** става през 2010 год (0012/17.02.2010) , а по **ангиология** през 2019 год.

Д-р Ташева е изпълнила в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положила изпит за докторантски минимум по специалността и по методология на научното изследване.

Атеросклерозата е мултифокален процес, който засяга едновременно или последователно различни съдови области- коронарни или периферни съдове. При пациентите с ПАБ риска от сърдечно-съдова смърт или инсулт е еднакъв с тези с преживян МИ или ИМИ, но без ПАБ. В над 50% от случаите атеросклерозата протича безсимптомно или с дискретна симптоматика. Този риск (от сърдечна или мозъчна смърт) остава повишен дори и при асимптомните пациенти с ПАБ. Доказано е, че ниският ABI (ankle-brachial index) е тясно свързан с висока смъртност от сърдечно-съдови инциденти. При пациентите с критична исхемия с нисък ABI годишната смъртност е 25 %. Широкото разпространение на комбинираната коронарна и периферна съдова патология е потвърдено в големи международни проучвания. Сигнификантно коронарно засягане, в най-малко една артерия е докладвано при 60% от пациенти с тежка ПАБ. Резултатите са свързани с общите рискови фактори за атеросклероза- тютюнопушене, захарен диабет, дислипидемия, артериална хипертония и повишен С-реактивен протеин. С тютюнопушенето и диабета се наблюдава най-значима (два до четири пъти) корелация с периферната артериална болест.

Наличието на комбинирана патология на долните крайници и коронарната болест е свързано с почти удвояване на смъртността, в сравнение със самостоятелната изява на болестта. Едногодишният риск от сърдечно-съдова смъртност, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт или хоспитализация по повод атеротромботично събитие сред тези пациенти е 23,1% (в сравнение с 13-17% в самостоятелно заболяване). Периферното съдово заболяване се установява като по-важен предиктор за смъртност от предишен миокарден инфаркт или тежестта на ангина пекторис в CASS регистъра.

Към момента липсват достатъчно епидемиологични данни за симптомни пациенти с напреднала комбинирана атеросклероза. Настоящите препоръки за избор на реваскуларизационна стратегия при комбинирана ПАБ и КАБ не са категорични. Необходимо е да се изградят сигурни алгоритми за определяне етапността на процедурите (ендоваскуларни и/или съдово-хирургични) и съпътстващата медикаментозна терапия при тези пациенти. В България ендоваскуларното лечение на ПАБ е сравнително нова методика и няма публикувани данни за ефективността, безопасността и клиничните резултати. Въпреки данните от проучванията до момента за ендоваскуларно лечение на феморалните артерии, все още няма общоприет алгоритъм за избора на ендоваскуларен подход.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Ташева - "Ендоваскуларно лечение на комбинирана периферно-артериална и коронарна болест".

Литературният обзор като систематика и аналитичност при разглеждане на наличната информация представят докторанта като водещ експерт по проблематиката. Последователно са обхванати честотата на комбинираната коронарна и периферна атеросклероза сред изследваната популация, определен е клиничния профил и основните рискови фактори при пациенти с ПАБ и КАБ, подложени на ендоваскуларна терапия, доказва се ефективността на ендоваскуларното лечение на комбинираната КАБ и ПАБ чрез съвременните интервенционални техники и методи, изграден е алгоритъм за терапевтично интервенционално поведение при комбинирана КАБ и ПАБ според клиничния стадий, тежестта и характеристиките на таргетната лезия. От обзора под формата на заключение са изведени фактически предпоставките за проучването.

Целта на дисертационния труд е формулирана ясно и точно – оценка ефективността и безопасността на съвременното ендоваскуларното лечение на пациенти с комбинирана ПАБ и КАБ и да се създаде алгоритъм за лечение.

Оформени са следните задачи:

1. Да се изследва честотата на комбинираната коронарна и периферна атеросклероза сред изследваната популация.
2. Да се определи клиничния профил и основните рискови фактори при пациенти с ПАБ и КАБ, подложени на ендovasкуларна терапия.
3. Да се докаже ефективността на ендovasкуларното лечение на комбинираната КАБ и ПАБ чрез съвременните интервенционални техники и методи.
4. Да се изгради алгоритъм за терапевтично интервенционално поведение при комбинирана КАБ и ПАБ според клиничния стадий, тежестта и характеристиките на таргетната лезия.

По същество е проведено проучване, което представлява системен анализ на клиничния, рисковия профил и интервенционалното лечение на пациенти с клинично изявена ПАБ, които са системно скринирани чрез провеждане на СКАГ за наличие и на коронарна болест на сърцето. Включени са достатъчен брой пациенти (359), на възраст над 18г, след клиничен преглед, инструментална оценка (изчисляване на ABI, еходоплер) и клиничен стадий II и над II по класификацията на Fountain; оценени ангиографски по отношение на периферната артериална патология, а при индикации и чрез селективна коронарография и каротидография; пациенти подложени на интервенционално лечение на стенолично-тромботични процеси засягащи феморалната артерия.

Методиката на проучването е напълно достатъчна за постигане на докладваните резултати. Включва клиничен преглед, лабораторни изследвания и инструментални изследвания- ЕКГ, ЕхоКГ, ABI, ЕхоDoppler, селективна коронарна и периферна ангиография. Наличието на ретроспективна и проспективна част в проучването засилва значението на изследвания контингент пациенти и получени резултати. Осъществено е проспективно наблюдение на третираните пациенти за изява на големи сърдечно-съдови инциденти-MACE, смъртност и MALE.

Получените резултати са убедителни. Представени са ясно, точно - общо за изследвания контингент, както и по подгрупи, като дават възможност за проследяване и сравнение на данните. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи. Всяка глава завършва с обобщение на получените данни като докторантът прави успешен опит за тяхното интегриране в насока изграждане на работещ подход.

Основните **резултати** от работата на д-р Ташева могат да бъдат обобщени в следните насоки:

- Направеният анализ показва, че 80% от пациентите са с комбинирана ИБС и ПАБ, като от тях 70,5 % са с обструктивна КАБ и ПАБ. Всички пациенти са реваскуляризиращи ендovasкуларно. При 16.6% от пациентите с новооткрита ИБС е осъществена едномоментна коронарна и периферно-съдова интервенция поради критични стенози на коронарните и феморо-поплитеални артерии.
- При отчитане на непосредствения клиничен резултат от ендovasкуларното лечение (на стенолитичните и тромботични) съдови лезии се установява значимо подобрене на ABI индекса (от средно $0,56 \pm 0,19$ до $0,77 \pm 0,18$). Той остава значимо подобрен при краткосрочното и при дългосрочното проследяване. Не се установява разлика по отношение на ефективността на избраната ендovasкуларна техника (ПТА или стент) спрямо типа лезии (тромбоза или стеноза). Изчисляването на ABI е надежден метод, както за диагностицирането, така и за проследяването на пациенти с ПАБ. От пациентите с ПАБ и $ABI \leq 0,8$, най-голямата част (72,14%) са пациенти със средно и късо клаудикационно разстояние според класификацията на Fontaine–стадий IIb. При 11,7% от пациентите се открива критична исхемия- исхемична болка в покой- стадий III. Пациенти с улцерации или гангрена са около 13%- IV стадий на ПАБ.
- При 95,5% от третираните стенолитично-оклузивни лезии на феморалната артерия е постигната успешна реканализация, която води до клинично подобрене и значимо повишаване на ABI.
- Преобладават тромбозите като тип на третираната таргетна лезия при включените пациенти- (208 съдови лезии, 57,9%) и дългите лезии, над 15 см- при 296 пациента (82,5%). При 197 (54,9%) от третираните лезии има значимо калциево отлагане. Ендovasкуларното лечение на включените пациенти е с по-голяма техническа трудност поради естеството на третираните лезии. Това е от съществено значение за непосредствения процедурен успех и дългосрочни клинични резултати.
- При 98,1% от проведените процедури са без усложнения. Усложненията, свързани с третираната съдова лезия са с ниска честота (1,3%)- дисекация, тромбоза на стента, дистална емболизация. По-голяма част от усложненията са обратими при съответните терапевтични мерки. Пациенти със съпътстващи КАБ и ПАБ могат безопасно да бъдат подложени на перкутанни съдови интервенции. Едновременното третиране на лезии на артерии в различни съдови басейни обещава дълготрайни резултати.

- Установен е висок процент на запазена постпроцедурна проходимост на таргетната лезия, като този процент пада с до 10 към шестия месец. Установена е тенденция за по-добър краткосрочен резултат при третирането на стенотичните лезии в сравнение с тромботичните, като този резултат е силно зависим от избора на ендovasкуларна методика (ПТА с балон или стентирание). При отчитане на дългосрочния резултат (на 24 месец), е установено изравняване на процента проходимост при третираните стенози и тромбози (80,0% към 76,5%).

Заключението отговаря на получените резултати, същото се отнася и за направените изводи. **Приносите** на дисертацията са с подчертан научно-приложен характер, добре формулирани и са резултат от проучването.

Оценявам високо разработката на д-р Ташева в няколко направления:

- За първи път в България се прави анализ на честотата на пациенти с комбинирана ПАБ и ИБС, както и пълен, обобщаващ анализ на клиничната и инструментална характеристика на пациенти с комбинирана ИБС и ПАБ.
- Доказва се, че ендovasкуларното лечение е ефективно и безопасно при пациенти с комбинирана КАБ и ПАБ.
- Създаден е, за първи път в България, алгоритъм за диагностика и терапевтично поведение при високорискови пациенти с комбинирана ИБС и ПАБ, голяма част, от които са и асимптомни (поради клаудикацио и/или ЗД).
- За първи път в България е осъществено ендovasкуларно лечение на хронични, калцифицирани и дълги тромбози на бедрената артерия при пациенти с КАБ.
- Успешно е осъществено едноетапното ендovasкуларно лечение при критични пациенти с комбинирана КАБ и ПАБ, което при класически съдово хирургичен подход е с много висок риск.

По темата на дисертацията кандидатката е публикувала четири работи, приети и отпечатани. Общо има осем научни публикации в български списания, като едно е с IF.

В хода на научно-изследователската си дейност Д-р Ташева има осъществени многобройни научни участия в международни конгреси по инвазивна кардиология (общо 9) и национални форуми (общо 5), пряко свързани с научната специалност и с практическото ѝ приложение. На български и международни конгреси е представила 15 постера. Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална.

Считам, че разгледаната от докторантката тематика е сред важните въпроси на съвременната кардиология и съдова медицина и заслужава да бъде дообогатена и разширена в бъдеще. Особен интерес би представлявал ефекта върху модификация на основните рискови фактори и тяхното отношение към сърдечно-съдовата прогноза на посочения контингент пациенти, нещо което в настоящия етап считам за слабо застъпено в работата, а в големи серии, включително и SYNTAX проечването е фактор, който повлиява честотата на инцидентите. В допълнение, прецизирането на групата болни, нуждаещи се от едноетапна периферно-съдова и коронарна реваскуларизация би следвало да бъде значително по-комплексна преди рутинното и въвеждане в ежедневната практика в действащ алгоритъм за поведение. Посоченото не намалява достойнствата на работата на д-р Ташева, а демонстрира, че комбинираната атеросклеротична изява представя множеството нерешени въпроси в глобален аспект.

Заключение:

В заключение представената дисертация от **Д-р Ивета Георгиева Ташева- Димитрова** съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и надхвърлят изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На посочените основания гласувам положително и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да подкрепят защитата на докторска теза и предложат на Ректора на Софийски Университет „Климент Охридски“ **да присъди научната и образователна степен „доктор“** по научната специалност Кардиология, на **Д-р Ивета Георгиева Ташева- Димитрова**, Катедра «Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести», Медицински Факултет, Софийски Университет «Климент Охридски».



30.08.2019 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Медицински Университет, София