

**РЕЦЕНЗИЈА**  
**НА ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА СО НАСЛОВ**  
**„ВРЕДНОСТА НА ГЕОМЕТРИСКАТА РЕКОНСТРУКТИВНА ХИРУРШКА**  
**МЕТОДА ВО ЛЕКУВАЊЕТО НА ПОСТИНФАРКТНАТА АНЕВРИЗМА**  
**НА ЛЕВАТА КОМОРА НА СРЦЕТО“ ПРИЈАВЕНА НА ФАКУЛТЕТ ЗА**  
**МЕДИЦИНСКИ НАУКИ, УНИВЕРЗИТЕТ „ГОЦЕ ДЕЛЧЕВ“ – ШТИП**

Со Одлука донесена на 29. седница на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 – Факултет за медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев“ во Штип од 10.11.2020 година, формирана е Комисија за оценка и одбрана на докторската дисертација со наслов „Вредноста на геометриската реконструктивна хируршка метода во лекувањето на постинфарктната аневризма на левата комора на срцето“ пријавена и изработена од кандидатот д-р Жан Митрев, во состав:

- проф. д-р Андреја Арсовски - претседател
- проф. д-р Милка Здравковска - член, ментор
- проф. д-р Јорг Бабин Ебел - член, екстерен ментор
- проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил - член
- проф. д-р Билјана Илиевска-Попоска - член.

Комисијата во наведениот состав го разгледа доставениот материјал и го поднесува следниов

**ИЗВЕШТАЈ**

Докторската дисертација со наслов „Вредноста на геометриската реконструктивна хируршка метода во лекувањето на постинфарктната аневризма на левата комора на срцето“ од кандидатот д-р Жан Митрев претставува самостоен оригинален научноистражувачки труд, изработен на 218 страници, со фронт и проред според пропозициите за изработка на докторски труд, согласно со Правилникот за трет циклус студии на УГД. Во дисертацијата, во воведниот дел се прикажани вкупно 11 слики, 21 шема, 1 табела и 4 графикони. Во поглавјето Резултати се презентирани вкупно 71 табела и 75 графикони. Трудот ги содржи следниве поглавја: Резиме на македонски и на англиски јазик, Вовед, Мотив, Цели на истражувањето, Материјал и методи на работа, Резултати, Дискусија, Заклучоци и Литература.

Во поглавјето **Вовед**, кандидатот презентира податоци за инциденцата и преваленцијата на морбидитетот и морталитетот од кардиоваскуларните заболувања кај нас и во светот, со посебен осврт на миокардијалниот инфаркт. Ненавремената дијагностика и третман на коронарната болест води до настанување на срцева слабост и левокоморна аневризма. Честотата на настанување на аневризматско проширување на левата комора изнесува 10% од вкупниот број на пациенти заболени од коронарна болест. Кандидатот изложува историски податоци, при што наведува дека терминот аневризма датира од 1580 година, а го дал Guillaume de Baillon кој прв забележал проширување на срцето, додека вршел патохистолошка анализа на починат пациент од перикардитис. Во воведот е дадена анатомијата на левата комора, функционалната анатомија на срцевиот мускул и коронарните артерии, како и дефиниција и етиолошка класификација на аневризмата на левата комора. Прикажан е патохистолошки наод и локализацијата на левокоморната аневризма. Локализацијата на ЛВА е директно поврзана со местото на оклузија на коронарниот крвен сад. Според досегашната литература, ЛВА претежно е лоцирана на предниот ѕид на срцето (85%), поретко на задниот ѕид (5-10%) и најретко странично, во пределот на сливното подрачје на маргиналната гранка на циркумфлексната артерија. Опишани се патофизиолошките механизми (инфарктна експанзија, инфарктна екстензија и коморно реструктурирање (remodelling), функционалните промени поврзани со ремоделирањето, клиничкото влијание и хемодинамичките промени, како и главните компоненти на

коморното ремоделирање (кардијалните миоцити, фибробласната пролиферација, колагената пролиферација, апоптозата). Кандидатот ги елаборира параметрите преку кои се врши следење на кардијалното ремоделирање и детерминиращки фактори на левокоморното ремоделирање. Детално се опишани клиничката слика и дијагностичките критериуми, конзервативниот третман, како преживувањето. Во ова поглавје, кандидатот ги презентира и аневризмектомите според Жатен (Jatene aneurysmectomy) и според Кули (Cooley aneurysmectomy – endoaneurysmorrhaphy).

Воведувањето на директната аневризмектомија и циркуларната вентрикулопластика, како нова техника во кардиохирургијата за лекување на пациентите со левовентрикуларна аневризма по прележан миокарден инфаркт, која кај пациентите по оперативниот зафат ќе овозможи подобар и поквалитетен живот, претставуваат главен **мотив** за изработка на оваа студија.

**Целите** кои се поставени за истражување и изработка на докторската дисертација се јасно дефинирани:

1. Да се определи дали по директна циркуларна реконструкција доаѓа до значителен пораст на ЕФ (истисната фракција);
2. Да се определи влијанието на ЛВ аневризмектомија на срцевите волумени, како и дали намалувањето на коморните волумени се одразува на ударниот волумен на левата комора;
3. Да се одреди влијанието на директната аневризмектомија и циркуларната вентрикулопластика во однос на функционалниот статус на пациентите;
4. Да се одреди типот и фреквенцијата на појавување на хируршките и постоперативните компликации;
5. Да се евалуира и процентуално да се утврди раното постоперативно преживување.

Кандидатот за изработка на докторската дисертација ја поставува следната работна хипотеза: „Пациентите со исхемична дилатативна кардиомиопатија и левокоморна аневризма имаат подобар постоперативен тек доколку се оперативни третирани со бајпас-хирургија и левокоморна аневризмектомија, имаат подобра хемодинамика, помала потреба од медикаменти и се со подобар квалитет на живот од оној што го имале предоперативно“.

Во поглавјето **Материјал и методи на работа** е даден дизајнот на студијата и направен е опис на пациентите кои се вклучени во истражувањето. Студијата е клиничка ретроспективно-проспективна („follow up study“), спроведена во периодот од 1.1.2006 до 1.1.2020 година во Клиничката болница „Жан Митрев клиника“ во Скопје. Во истражувањето (според критериумите за вклучување и исклучување) се вклучени 150 пациенти со левовентрикуларна аневризма по прележан миокарден инфаркт, оперативни лекувани во кардиохируршкиот центар „Жан Митрев“ во Скопје. Според сите параметри од интерес за исполнување на поставените цели на студијата, пациентите кои се вклучени во истражувањето се следени предоперативно, интраоперативно, како и по оперативниот третман во контролни точки на мерење по 1, по 3, по 6 и по 12 месеци. Добиените податоци се анализирани со соодветни параметарски и непараметарски тестови за зависни и независни примероци.

Во поглавјето **Резултати** кандидатот сите добиени податоци од интерес ги прикажува прегледно и систематизирано во 71 табела и 75 графикони, со јасно интерпретирање на направените анализи. Во истражувањето се вклучени 150 пациенти со тешка коронарна болест, со голема аневризма на ЛВ, дијагностицирана со трансторакална и трансезофагеална ехокардиографија, оперирани во Клиничката болница „Жан Митрев клиника“ во Скопје. По стернотомијата, кај пациентите со исхемишка болест на срцето стандардно е применувана тотална артериска ревакуларизација. Потоа со инспекција е маркирано аневризматски променетото ткиво и правена е инцизија на врвот од аневризмата,

па резот е продолжуван по граничната линија со здравиот миокард. За да се обезбеди геометриска реконструкција, поставуван е длабок циркуларен шев од пролен во здравиот миокард, а потоа е намалуван отворот од отстранетата аневризма на 1 cm. Продолжениот шев од пролен е поставуван преку два перикардни стрипа за да се доближат рабовите од останатиот отвор на аневризмата. Во случаи кога бил зафатен и септумот, инцизијата е продолжувана долж задниот ѕид и повторно е поставуван длабок циркуларен шев, со што комплетно е исклучуван дискинетициниот септум. Крајниот продолжен шев е поставуван над перикардните стрипови, за дефинитивна хемостаза. Во текот на студијата се следени следниве варијабли: предоперативните клинички, ангиографски и ехокардиографски наоди, како и податоците во текот на процедурата. Како краен клинички исход, следени се раниот морталитет ( $\leq 30$  дена) и доцното преживување. Среден период на следење е 5,8 години (најмалку 0, најмногу 13,8 години). Регистрирани се следниве значајни хемодинамички подобрувања: намалување на EDV од 257,49 на 153 ml, ESV од 182 на 80 ml, пораст на EF од 26,0% на 39,0%, и на CI од 1,9 на 3,2. Сите пациенти се оперирани со топла кардиоплегија. Средно време на интубација било  $9 \pm 2,3$  h, средна доза на катехоламини  $0,03 \sim \mu\text{cg/kg/min}$ , просечен престој во болница  $10 \pm 4,6$  дена. Стапката на рана смртност изнесува 2,3% (4 пац.). Напреднатата возраст, историјата за вентрикуларни аритмии, трисадовната коронарна болест, како и применетата техника на линеарна реконструкција се независни ризикфактори за ран и тотален морталитет. Ниската ЛВБФ е поврзана со редуцирано долговремено преживување, но не го зголемува ризикот од оперативната техника. Полот не влијае на преживувањето, но присуството на дијабетес, предоперативната тежина на симптомите, постоењето на задна левокоморна аневризма и несоодветната реваскуларизација се поврзани со лош клинички тек.

Според добиените резултати од истражувањето, директната циркуларна реконструкција на левата комора обезбедува реконструкција на нормалната геометрија на левата комора, без употреба на туѓо тело, со максимална ресекција и отстранување на невијабилниот миокард. Во комбинација со тотална реваскуларизација и валвуларна реконструкција обезбедува подобрување на клиничката слика на пациентот, со добар клинички исход. Оваа процедура резултира со помалку аритмии по применетата хирургија, помала хемодинамичка нестабилност во споредба со техниките на Colley и Dor.

Во поглавјето **Дискусија** кандидатот исцрпно ги образложува добиените резултати и ги споредува со податоци од достапната литература која е од интерес за истражувањето. Целта на оперативната техника е да се коригираат димензиите и геометријата на левата комора, за да се намали тензијата и амплитудата на парадоксалните движења на аневризматски променетиот дел и да се подобри систолната функција, а со тоа и квалитетот на живот на пациентите. Кандидатот смета дека ДЦР-техниката има голема предност во однос на другите техники зашто дозволува отстранување и на поголемо парче фиброзно ткиво, при затворање на аневризмата не се користи туѓ материјал туку директно се затвора нејзиниот отвор, а сутурната линија се поставува во здраво мускулно ткиво. На ваков начин се овозможува реконструирање на нормалната геометрија на левата комора, се внимава на правилностите на елиптичност и спиралната хеликална структура на срцевиот скелет. Фактот дека циркуларниот шев на затворање се поставува во здраво ткиво овозможува да се спречи дополнително пропаѓање на левата комора во постоперативниот период (под влијание на силите на затегнување) и подобри ехокардиографски и хемодинамички параметри на левата комора во долговременото следење. Отсуството, пак, на перикарден пач како туѓо тело ја намалува појавата на тромбогеност и емболиски настани како компликација во постоперативниот период, а од друга страна и склоноста кон аритмии што во испитуваната група се движела од 4,5% застапеност кај мажите, до 5,4% кај жените.

По спроведувањето на истражувањето и по направените анализи, кандидатот ги дава следниве **заклучоци**:

- Во испитувањето се вклучени 150 пациенти со просечна возраст  $59,39 \pm 9,13$  години; најмладиот на возраст од 27 години, а најстариот на 79 години.
- Возраста има слабо влијание во однос на раната смртност на пациентите, но анализата

на доцната смртност покажа дека пациентите на возраст под 50 години имаат подолг век на преживување до 88%, наспроти оние над 50 години чијшто век на преживување е до 57%.

- Во однос на полот, доминираат пациенти од машкиот пол со застапеност од 82,67%, т.е. жени 11,33%. Не беше утврдена статистички значајна разлика во коморбидитетите меѓу двата пола. Кај жените доминира трисадовната болест, додека кај машкиот пол подеднакво се застапени двосадовна, трисадовна и повеќесадовна коронарна болест.
- Во однос на предоперативниот квалитет на живот, просечен EuroSCORE за 150-те пациенти изнесуваше  $16,08 \pm 6,43$ . Пациентите со EuroSCORE над 15 имаат значително пониска стапка на преживување (45% на 150 месеци).
- Коморбидитетите, посебно хипертензијата, дијабетот, хиперлипидемијата, претходни миокардни инфаркти, претходен мозочен удар, хроничната бубрежна инсуфициенција, имаат влијание врз постоперативниот клинички исход на пациентите.
- Во анализата за подобноста од ДЦР техниката се земени резултатите од 150-те пациенти кај кои е применета само комбинација на бајпас-хирургија и левокоморна аневризмектомија. Пациентите што беа и со дополнителна митрална и трикуспидна инсуфициенција беа исклучени од оваа студија, за да се избегне загадувањето на статистичките анализи во однос на појава на постоперативни компликации и морталитет кои директно се поврзани со дополнително влошената состојба на пациентот со појава на митрална и трикуспидна инсуфициенција.
- Процената на подобноста на хируршката техника покажа дека самата хируршка техника нема несакани ефекти врз функцијата на останатите органи кај нашата група на испитаници. Кај пациентите не беше утврден значаен пораст на уреата и креатининот, ниту пак пад на тромбоцитите. Покачените вредности на трансaminaзи корелираат со должината на машината за екстракорпорална циркулација и не отстапуваат од стандардните хируршки техники.
- Процена на бенефитот на хируршката техника е направена преку евалуација на хемодинамичките параметри од направените инвазивни мерења на одделот за интензивно лекување, каде што е добиен значаен пораст на индексот на ударниот минутен волумен над  $2,3 \text{ l/min/m}^2$ .
- Ехокардиографските анализи покажаа дека оваа техника доведува до значително подобрување на левокоморните перформанси, намалување на крајнодијастолниот, крајносистолниот волумен, со значителен пораст на пумпната сила на левата комора. Подобрувањето на систолните перформанси е воочливо веднаш во постоперативниот период, додека подобрување на дијастолната контрактилност се утврди од анализите на контролните прегледи.
- Добрата контрола на крвниот притисок овозможува намалување на периферниот васкуларен отпор со соодветно наголемување на минутниот волумен на срцето.
- Анализата на постоперативните компликации покажа дека при ДЦР-техника значително помалку се застапени малигните аритмии со околу 9%, наспроти 14%-16% објавено во поголем број студии.
- Појавата на срцева слабост по ДЦР-техниката и потребата за интрааортна балон-пумпа во постоперативниот период беше помалку изразена при ДЦР-техниката до 14%, што е значително помалку отколку во објавените анализи за линеарната реконструкција и Dog-техниката.
- Сите пациенти биле поставени на стандардна медикаментна терапија за срцева слабост, со тенденција за намалување на дозата на диуретици во постоперативниот период.
- Во постоперативното водење кај пациентите со ДЦР не е забележана појава на тромбогени ефекти.
- Трансторакалната и трансезофагеалната ехокардиографија се независни методи за дијагностика и следење на пациентите во постоперативниот период.
- ДЦР е техника што обезбедува реставрирање на нормалната морфологија на левата комора, ги доведува димензиите на левата комора до нормала, го намалува тензиониот сиден стрес и ја подобрува прокрвеноста на миокардот, спречувајќи го колапсот

на капиларното корито. На ваков начин, по применета ДЦР е овозможено побрзо закрепнување на миоструктурата на миофибрилите и повраток на контрактилноста на миокардот, а со тоа и враќање на нормалните хемодинамички параметри на левата комора.

- ДЦР како техника има голема примена, посебно за третманот на исхемиичната левокоморна слабост, особено во земји каде што трансплантацијата на срце сè уште не е добро етаблирана.

Како **користена литература**, д-р Митрев цитира 125 референци од кои најголемиот број се од понов датум, што говори за актуелноста на истражуваната проблематика.

#### **Научен придонес на докторската дисертација**

Директната циркулаторна реконструкција на левата комора е хируршки метод кој овозможува волуменско растоварување на димензиите на левата комора, намалување на сидниот стрес, подобрување на хемодинамичките параметри на левата комора. Во однос на претходно постоечките техники за левокоморна аневризектомија, како што се техниката на Cooley, Dog има предности што овозможува реконструкција на левата комора дури кога аневризмата е инкорпорирана во меѓукоморната преграда, не се користи туѓо тело и нема можност за дополнителна тромбогеност, овозможена е добра иригација во зоната на ЛАД и превенција на аритмиите. Затоа авторот смета дека оваа техника би требало да го најде своето место во секојдневната клиничка практика.

#### **Исполнетост на законските услови за одбрана на докторатот**

Д-р Жан Митрев во периодот 2017-2020 година има објавено како автор и коавтор шест научни труда во реномирани списанија со фактор на влијание (impact factor) и поголем број на трудови во списанија со меѓународен уредувачки одбор.

### **ЗАКЛУЧОК И ПРЕДЛОГ**

Комисијата за оценка и одбрана ја разгледа докторската дисертација со наслов „Вредноста на геометриската реконструктивна хируршка метода во лекувањето на постинфарктната аневризма на левата комора на срцето“ од кандидатот д-р Жан Митрев и донесе заклучок дека истата претставува самостојна научна работа со оригинални и значајни резултати. Студијата врз основа на содржината, обемот и квалитетот на научната работа ги исполнува сите условите за изработка на докторска дисертација.

**Врз основа на изложеното, Комисијата има чест и задоволство да му предложи на Наставно-научниот совет на докторски студии на Кампус 3 да ја прифати позитивната рецензија на докторската дисертација со наслов „Вредноста на геометриската реконструктивна хируршка метода во лекувањето на постинфарктната аневризма на левата комора на срцето“ од кандидатот д-р Жан Митрев и да му одобри јавна одбрана на истата.**

#### **РЕЦЕНЗЕНТСКА КОМИСИЈА**

**Проф. д-р Андреја Арсовски, претседател, с.р.**

**Проф. д-р Милка Здравковска, член, ментор, с.р.**

**Проф. д-р Јорг Бабин Ебел, член, екстерен ментор, с.р.**

**Проф. д-р Љубица Георгиевска-Исмаил, член, с.р.**

**Проф. д-р Билјана Илиевска-Попоска, член, с.р.**