

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема

**„ Сравнителен анализ между класически и модифицирани кристалоидни кардиоплегични разтвори“**

представен за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“

в научна област 7. Здравеопазване и спорт,

професионално направление 7.1. Медицина,

научна специалност „ Обща Хирургия “

Автор: д-р Георги Йорданов Стоицев

Научен ръководител: доц. д-р Васил А. Гегусков д.м.

**Рецензент:** Доц. д-р Владимир Борисов Корновски, д.м.

МБАЛ „Сърце и мозък“ – гр. Бургас; Университет „Проф. д-р Асен Златарев“ – гр. Бургас

Определен за външен член на научното жури със Заповед № 2109/25.07.2023

на Ректора на МУ-Плевен и за рецензент на представения труд с решение на научното жури

### **I. Представяне на докторанта**

Д-р Георги Стоицев е дипломиран магистър по медицина, с призната квалификация - лекар, от Медицински факултет на Медицински университет – София.

Със заповед № 2951/27.11.2018 г. е зачислен за задочен докторант (държавна поръчка) по научната специалност „ Обща Хирургия “ ,към катедра „Хирургически болести” при Медицински Университет – Плевен, с научен ръководител доц. д-р. Васил А. Гегусков д.м и тема на дисертационния труд „ Сравнителен анализ между класически и модифицирани кристалоидни кардиоплегични разтвори “.

Авторът има призната специалност по „Кардиохирургия“ от 02.2018 г., към МУ-София. От 2009 г. до сега, д-р Стоицев работи като лекар в клиника по Кардиохирургия на УМБАЛ “Св. Анна“ АД-София. Владее английски и руски език, притежава добра компютърна грамотност.

Дисертационният труд е представен за обсъждане пред разширен състав на първичното звено, което е насочило труда за защита. Със заповед № 1563/05.06.2023 г. докторант Георги Стоицев е отчислен с право на защита.

Д-р Георги Стоицев е редовен член на Български лекарски съюз и Българско дружество по Кардиохирургия.

## **II. Актуалност на научната тематика**

Темата на представения ми за рецензия дисертационен труд е в областта на кардиохирургичните заболявания, като по специално протекция на миокарда по време на отворени оперативни интервенции. По същество миокардната протекция е есенциална за позитивният изход от провеждането на оперативната процедура, като в основата си тя се базира на кардиоплегичния разтвор, посредством който се поддържа виталността на кардиомиоцитите по време на глобалната сърдечна исхемия в условията на сърдечен арест. Липсата на единадушие в научните среди, във връзка оптимално ефективен кардиоплегичен разтвор е предпоставка за провеждане на множество проучвания по темата, което потвърждава актуалността на проблема.

Една от съвременните тенденции в миокардната протекция е разработената от проф. дел Нидо кардиоплегия насочена за целите на детската кардиохирургия. Базирайки се на отличните резултати на този протективен разтвор, все по често този метод се използва и при възрастни пациенти в световен мащаб. Множеството проведени проучвания при възрастни пациенти потвърждават доказаните резултати и успешно налагат метода в практиката. Представената в дисертационния труд нова модификация на кардиоплегията няма аналог до сега в научната литература. Този аспект на предложения дисертационен труд го определят като актуален, навременен и значим.

## **III. Структура и характеристика на дисертационния труд**

Представеният ми за рецензиране Дисертационен труд е написан на 146 страници и е структуриран в следните основни раздели: Увод, Литературен обзор (61 стр.), Цел и задачи (1 стр.), Материали и методи (9 стр.), Резултати (46 стр.), Обсъждане (5 стр.), Изводи (1 стр.), Приноси (1 стр.), и Библиография. Онагледен е с 32 таблици и 41 фигури. Библиографията на дисертацията включва 170 заглавия от които 1 на кирилица и 169 на латиница. По-голямата част от цитираните източници са съвременни, отпечатани през последните години в реферирани и цитируеми издания.

Заглавието на труда отразява точно и пълно проблематиката на темата.

Съдържанието е пълно, информативно и отразява структурата на представения труд.

**Уводът** въвежда в тематиката на дисертацията и очертава рамката на поставените проблеми.

**Литературният обзор** е построен последователно, като обхваща в пълнота проблематиката на дисертационния труд. Същият е изключително богат на информация, като започва с епидемиологията на сърдечните заболявания, за да премине в задълбочено разглеждане на физиологията на сърдечния мускул.

Разгледани са: функционална морфология на сърцето, проводна система, структура на миоцита, електрофизиологични особености на кардиомиоцитите и метаболизъм на миокарда.

Специално внимание обръщам на Раздел 3 от литературния обзор, в който докторантът прави преход към миокардната протекция. В този раздел на обзора той прави исторически преглед на развитието на миокардната протекция, за да разгледа в последствие техниките за миокардна протекция. Задълбочено е разгледал биохимичната активност на кардиоплегичните разтвори, като постепенно е насочил темата към съвременните тенденции при кардиоплегичните разтвори. Разгледаната актуалност на проблема аргументира целта и задачите на дисертационния труд, които са логично изведени след него.

В главата „Цел и задачи“ д-р Стоицев поставя ясно формулирана цел на научния труд за проследяване на качествата на миокардната протекция при две групи пациенти, анализирайки ефективността, надежността и евентуалните недостатъци на двата кардиоплегични разтвора. За постигането на целта на дисертационния труд, са поставени три добре описани конкретни задачи.

Разделът „Материали и методи“ коректно и точно представя използваните ресурси, методи и изследвания. Обект на изследванията са общо 267 пациенти, които са подложени само на един от двата типа оперативна интервенция в периода януари 2016 г. до септември 2021 г. Пациентите са разделени на две кохорти, въз основа на вида на кардиоплегията, прилагана при всеки вид оперативна интервенция по отделно. Проучване е извършено в клиника по сърдечна хирургия към УМБАЛ „Св. Анна” гр. София.

Дефинирани са включващите и изключващите критерии, което е определящо за дизайна на подобно изследване, както и показателите, по които е събирана информация и извършвано изследването.

Разгледана е разработката, приложението и състава на модифицирана дел Нидо кардиоплегия.

За статистическа обработка данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3., като и Excel на Office 2021. Авторът е приложил единадесет статистически методи, чрез които е постигнал качествен анализ на изследвания въпрос.

Получените експериментални резултати са представени в самостоятелен раздел „Резултати“.

Първият подраздел (Описателна статистика) представя разпределението на пациенти подложени на определен тип оперативна интервенция спрямо използваният кардиоплегичен разтвор.

Вторият подраздел (Обща характеристика на групите) разглежда предоперативните характеристики на пациентите при двата типа интервенция спрямо използваната кардиоплегия.

Следващия подраздел изследва зависимостта между времето на клампаж и необходимостта от допълнителна доза кардиоплегия, уместно разглежда количеството кардиоплегия необходимо за оперативните интервенции.

В четвърти подраздел (Сравнителен анализ на терапевтичните групи по изследваните количествени и категорични интра- и постоперативни характеристики) се дава яснота относно необходимостта от инотропна подкрепа, честота на използване на IABP, новопоявило се предсърдно мъждене, новопоявил се миокарден инфаркт, новопоявил се инсулт, престой в интензивно отделение, болничен престой, смъртност, бъбречни и исхемични ензимни маркери за отделните групи.

В следващия подраздел се сравнява оперативният достъп, вида на използваната протеза (биологична/механична ) и средният размер на протезите при пациентите подложени на аортно клапно протезиране. Съвсем уместно впоследствие се сравнява средния брой на дисталните анастомози и честотата на незавършени анастомози при пациентите подложени на коронарна хирургия с цел достоверност на изследването. В следващия подраздел авторът изследва зависимостта при пред- и постоперативните фракция на изтласкване, креатинин и креатининов клирънс между двете групи кардиоплегия.

При осми подраздел (Изследване на динамика на креатининфосфокиназа и креатининфосфокиназа МВ фракция пред- и следоперативно, при двете групи кардиоплегия) д-р Стоицев отлично е разгледал исхемичните ензимни маркери в динамика, като е посочил тяхното развитие във времето.

В следващите два подраздела (Определяне зависимостта на креатининфосфокиназа на 24 час след извеждане в интензивно отделение, от предоперативната креатининфосфокиназа, креатининфосфокиназа при извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата) и (Определяне зависимостта на креатининфосфокиназа МВ24 от креатининфосфокиназа МВ предоперативно, креатининфосфокиназа МВ след извеждането в интензивно отделение и времето за клампаж на аортата) е посочил зависимостта на креатининфосфокиназа и креатининфосфокиназа МВ на 24 постоперативен час от времето на клампаж.

Направеното „Обсъждане“ (самостоятелен раздел на дисертационния труд) обобщава, анализира и коментира получените експериментални резултати в контекста на данните от литературния обзор.

Оформените **изводи** са групирани от докторанта в три групи; общи , при коронарна реваскуларизация и при аортно клапно протезиране. От първата група изводи се посочва общите сигнификантни разлики и при двата типа оперативни интервенции, като при другите две групи характерните само за едната от тях.

Изведените четири на брой **приноси** съответстват и точно отразяват проучването.

#### **IV. Публикации**

В подкрепа на дисертационния труд, д-р Г. Стоицев е приложил общо 3 научни публикации, като две от тях са реферирани от Scopus или Web of Science. Той е първи автор на всички публикации, което свидетелства за водещата му роля при провеждането на проучването.

Те съответстват на тематиката на дисертационния труд и са напълно достатъчни за покриване на наукометричните изисквания и на Правилника на МУ-Плевен.

#### **V. Автореферат**

Отговаря напълно на изискванията, вярно отразява съдържанието на дисертационния труд и в съкратен вид представя получените резултати и изведените приноси на дисертационния труд.

#### **VI. Препоръки, забележки и въпроси**

Изключително добро впечатление прави стегнатото изложение в хода на цялата работа, логическата последователност и връзка между отделните раздели и научната обосновааност на извършените изследвания и получените резултати.

По съществува на работата, ползваните методи, получените резултати и тяхната интерпретация нямам забележки. От страна на техническото оформление на дисертационния труд бих отбележил наличието на малки технически и езикови грешки.

Отбелязвам липсата на част от съкращенията изведени в отделната глава, независимо от това че са пояснени правилно в текста.

Направените бележки по никакъв начин не влияят на изцяло положителното ми становище, а са свързани единствено с протокола на рецензиране на труда.

Нямам въпроси по представения дисертационен труд.

#### **VII. Заключение**

Представеният труд е резултат от значителни по обем проучвания на наличната научна литература. Представената дисертация отговаря на условията от Законът за развитие на академичния състав, Правилникът към него и този на Медицински университет – Плевен.

Определям д-р Стоицев като отдаден на работата си задълбочен и критичен специалист и въз основа на представения дисертационен труд, изпълнените законови и нормативни изисквания давам положителна рецензия и ще гласувам с убеденост за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР”.

29/09/2023

Рецензент: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Доц. д-р Владимир Борисов Корновски, д.м

# **REVIEW**

of a dissertation on

## **"Comparative analysis between classical and modified crystalloid cardioplegic solutions"**

submitted for the award of the educational and scientific degree "DOCTOR"

in scientific area 7. Health and Sport,

Professional field 7.1. Medicine,

scientific specialty " General Surgery "

Author: Georgi Jordanov Stoitsev

Scientific supervisor. Prof. Vassil V. Gegouskov Ph.D

**Reviewer.** Assoc. Prof. Dr. Vladimir Borisov Kornovski, PhD

Heart and Brain Hospital - Burgas; University "Prof. Dr. Asen Zlatarev" - Burgas Appointed as external member of the scientific jury by Order No. 2109/25.07.2023

of the Rector of Medical University-Pleven and as a reviewer of the submitted thesis by decision of the scientific jury

### **I. Introduction of the PhD student**

Dr. Georgi Stoitsev is a graduate in medicine, with a recognized qualification - doctor, from the Medical Faculty of the Medical University - Sofia.

By order № 2951/27.11.2018 was enrolled as a part-time PhD student (state order) in the scientific specialty "General Surgery" at the Department of Surgical Diseases at the Medical University - Pleven, with scientific supervisor Assoc. Ph. Vassil A. Gegouskov Ph.D. and the topic of the dissertation " Comparative analysis between classical and modified crystalloid cardioplegic solutions ".

The author has a recognized specialty in "Cardiac Surgery" since 2018 at Medical University-Sofia. Since 2009 until now, Dr. Stoitsev has been working as a doctor at the Cardiac Surgery Clinic of the University Hospital "St. Anna" Sofia. He has been a Cardiac Surgeon at St. Anna's Hospital, Sofia. He is fluent in English and Russian, has good computer literacy.

The dissertation was presented for discussion to an extended panel of the primary unit that directed the thesis for defense. By order No. 1563/05.06.2023 doctoral student Georgi Stoitsev was dismissed with the right to defend.

Dr. Georgi Stoitsev is a regular member of the Bulgarian Medical Association and the Bulgarian Society of Cardiac Surgery.

## **II. Relevance of the scientific topic**

The topic of the dissertation submitted for review is in the field of cardiac surgery, specifically myocardial protection during open surgical interventions. In essence, myocardial protection is essential for the positive outcome of the surgical procedure, and it is fundamentally based on the cardioplegic solution by which cardiomyocyte viability is maintained during global cardiac ischemia in the setting of cardiac arrest. The lack of consensus in scientific circles regarding an optimally effective cardioplegic solution is a prerequisite for conducting numerous studies on the topic, which confirms the relevance of the problem.

One of the current trends in myocardial protection is the cardioplegia developed by Prof. del Nido aimed for the purpose of pediatric cardiac surgery. Based on the excellent results of this protective solution, this method is increasingly used in adult patients worldwide. The numerous studies performed in adult patients confirm the proven results and successfully establish the method in practice. The new modification of cardioplegia presented in this thesis has no analogue in the scientific literature. This aspect of the proposed dissertation defines it as relevant, timely and significant.

## **III. Structure and characteristics of the dissertation**

The Dissertation submitted to me for review is written in 146 pages and is structured in the following main sections: Introduction, Literature Review (60 pages), Aim and Objectives (1 page), Materials and Methods (9 pages), Results (45 pages), Discussion (6 pages), Conclusions (1 page), Contributions (1 page), and Bibliography. It is illustrated with 32 tables and 41 figures. The bibliography of the thesis includes 170 titles of which 1 in Cyrillic and 169 in Latin. Most of the cited sources are contemporary, printed in recent years in refereed and citable journals.

The title of the work accurately and completely reflects the issues of the topic.

The content is complete, informative and reflects the structure of the work presented.

**The introduction** introduces the subject of the dissertation and outlines the framework of the problems posed.

**The literature review** has been constructed in a coherent manner, covering the issues of the thesis in full. It is extremely rich in information, beginning with the epidemiology of heart disease to move into an in-depth discussion of cardiac muscle physiology.

Functional morphology of the heart, conduction system, myocyte structure, electrophysiological features of cardiomyocytes and myocardial metabolism are discussed.

I pay special attention to Section 3 of the literature review, in which the PhD student makes a transition to myocardial protection. In this section of the review, he provides a historical

overview of the development of myocardial protection in order to subsequently review myocardial protection techniques. He has thoroughly reviewed the biochemical activity of cardioplegic solutions, gradually moving the topic to current trends in cardioplegic solutions. The topicality of the problem discussed justifies the aim and objectives of the thesis, which are logically derived after the thesis.

In the chapter "**Aim and Objectives**", Dr. Stoitsev sets a clearly formulated aim of the scientific work to follow the qualities of myocardial protection in two groups of patients, analyzing the effectiveness, reliability and possible disadvantages of the two cardioplegic solutions. To achieve the aim of the thesis, three well described specific tasks were set.

**The Materials and Methods** section correctly and accurately presents the resources, methods and research used. A total of 267 patients who underwent only one of the two types of surgical intervention between January 2016 and September 2021 were the subject of the studies. Patients were divided into two cohorts based on the type of cardioplegia administered in each type of surgical intervention separately. The study was performed at the Cardiac Surgery Clinic at "St. Anna" hospital, Sofia.

The inclusion and exclusion criteria are defined, which is determinant for the design of such a study, as well as the indicators by which the information was collected, and the study was carried out.

The development, application, and composition of a modified del Nido cardioplegia are discussed.

For statistical processing, the data were entered and processed with the statistical package IBM SPSS Statistics 25.0. and MedCalc Version 19.6.3. as well as Excel of Office 2021. The author applied eleven statistical methods to achieve a qualitative analysis of the research question.

The obtained experimental results are presented in a separate **Results** section.

The first subsection (Descriptive Statistics) presents the distribution of patients undergoing a particular type of surgical intervention relative to the cardioplegic solution used.

The second subsection (General characteristics of the groups) discusses the preoperative characteristics of patients in both types of intervention relative to the cardioplegia used.

The next subsection explores the relationship between the timing of clamping and the need for an additional dose of cardioplegia, appropriately examining the amount of cardioplegia required for the surgical interventions.

The fourth subsection (Comparative analysis of treatment groups by the quantitative and categorical intra- and postoperative characteristics examined) provides clarity on the need for inotropic support, frequency of IABP use, new-onset atrial fibrillation, new-onset myocardial infarction, new-onset stroke, intensive care unit stay, in hospital stay, mortality, renal and ischemic enzyme markers for individual groups.



The following subsection compares the surgical access, the type of prosthesis used (biological/mechanical ) and the average prosthesis size in patients undergoing aortic valve replacement. Appropriately, the average number of distal anastomoses and the incidence of incomplete anastomoses in patients undergoing coronary surgery are subsequently compared for the purpose of study reliability. In the next subsection, the author investigated the relationship in pre- and postoperative ejection fraction, creatinine and creatinine clearance between the two cardioplegia groups.

In section eight (Investigation of the dynamics of creatinine phosphokinase and creatinine phosphokinase MB fraction pre- and postoperatively, in both groups of cardioplegia), Dr. Stoitsev has excellently reviewed the ischemic enzyme markers in dynamics, indicating their evolution over time.

In the next two subsections (Determination of the dependence of creatinine phosphokinase at 24 h after ICU admission, on preoperative creatinine phosphokinase, creatinine phosphokinase at ICU admission, and aortic clamp time) and (Determination of the dependence of creatinine phosphokinase MB24 on creatinine phosphokinase MB preoperatively, creatinine phosphokinase MB after ICU admission, and aortic clamp time) indicated the dependence of creatinine phosphokinase and creatinine phosphokinase MB at 24 postoperative hours on clamp time.

The "**Discussion**" (a separate section of the dissertation) summarizes, analyze and comment on the experimental results obtained in the context of the data from the literature review.

The **conclusions** formed were grouped by the PhD student into three groups; common , in coronary revascularization and in aortic valve replacement. From the first group of findings, the overall significant differences in both types of surgical interventions are indicated, with the other two groups characteristic of only one of them.

The four **contributions** listed are consistent with and accurately reflect the study.

#### **IV. Publications**

In support of the dissertation, Dr. Stoitsev has attached a total of 3 scientific publications, two of which are referred by Scopus or Web of Science. He is the first author of all publications, attesting to his leading role in conducting the study.

These correspond to the subject of the dissertation and are fully sufficient to meet the scientific-metric requirements and the Regulations of MU-Pleven.

#### **V. Abstract**

Fully meets the requirements, faithfully reflects the content of the dissertation and presents in a concise form the results obtained and the contributions of the dissertation.

#### **VI. Recommendations, comments and questions**

The concise presentation throughout the work, the logical sequence and connection between the individual sections and the scientific validity of the research and the results obtained make an extremely good impression.

I have no comments on the substance of the work, the methods used, the results obtained and their interpretation. In terms of the technical layout of the thesis, I would note the presence of minor technical and linguistic errors.

I note the absence of some of the abbreviations listed in the separate chapter, although they are explained correctly in the text.

The remarks made in no way affect my entirely positive opinion, but relate only to the protocol of the review of the work.

I have no questions about the submitted dissertation.

## **VII. Conclusion**

The presented work is the result of a considerable amount of research of the available scientific literature. The submitted thesis meets the conditions of the Law on the Development of Academic Staff, the Regulations thereto and those of the Medical University - Pleven.

I define Dr. Stoitsev as a dedicated, thorough and critical specialist and on the basis of the presented dissertation, the fulfilled legal and regulatory requirements I give a positive review and will vote with conviction for the award of the educational and scientific degree "DOCTOR".

29/09/2023

Reviewer: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Assoc. Prof. Dr. Vladimir Borisov Kornovski, PhD