

## РЕЦЕНЗИЯ

От Доц. д-р Васил Димитров Велчев, д.м.,

Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Св. Анна“ – София,

избран за член на научното жури (Протокол №2/06.07.2023г.) за присъждане

на образователна и научна степен „Доктор“ въз основа на решение на

Академичния съвет на МУ-Плевен и определено със Заповед

№2106/25.07.2023 на Ректора на МУ-Плевен

Относно дисертационен труд на д-р Георги Георгиев Манчев, докторант задочна форма на обучение в професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност „Обща хирургия“, към Катедра по хирургически болести, Факултет по медицина, Медицински Университет – Плевен,

На тема: Церебрална протекция при хирургия на аортни дисекции тип А.

Научен ръководител: Доц. д-р Васил Атанасов Гегусков, д.м.

Представените от д-р Георги Манчев документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи, са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ по Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Плевен.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

**Актуалност на темата:**

Острата аортна дисекация на торакалната аорта е критично състояние с висока смъртност, дори след оперативно лечение. Голяма част от пациентите след оперативната интервенция развиват различни усложнения, които са временни или постоянни. Хирургичният стрес за пациентите е огромен, но неминуем. Честотата на остра дисекация на аортата нараства през последните две десетилетия от една страна поради по-коректна и навременна диагностика, и от друга страна поради зачестяване на рискови фактори в популацията като артериална хипертония и атеросклероза, както и заради увеличената продължителност на живота. Напредъкът на медицинските технологии и усъвършенстването на хирургичните материали, както и прецизирането на оперативните техники, са намалили значително честотата на постоперативните усложнения. Въпреки това честотата им при острата дисекация е висока. Инсултът и мозъчните увреждания са едни от най-честите с обща честота, надхвърляща 30%, и със значително отрицателно влияние върху възстановяването на пациентите. Полагането на усилия за тяхното намаляване би било от ключово значение за изхода от оперативното лечение. Предвид гореизложеното смятам, че темата на дисертацията на д-р Георги Манчев е актуална в местен и международен план.

### **Структура на дисертационния труд**

Дисертацията се състои от 228 стандартни печатни страници и включва всички изискуеми раздели в съответния обем: Увод – 2 страници; Литературен обзор – 85 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материали и методи – 22 страници; Резултати – 34 страници; Обсъждане – 21 страници; Изводи – 2 страници; Заключение – 1 страница; Присноси – 1 страница; Библиография, включваща 526 заглавия на латиница, от които 3 са на

български автори. Дисертационният труд е онагледен с 41 фигури и 22 таблици.

Представените ми от докторанта дисертация, автореферат и съпровождащите ги документи отговарят на Закона за развитие на академичния състав на Република България и на Правилника за неговото приложение в Медицински Университет – Плевен. В допълнение получих четири публикации, две от които по темата на дисертационния труд и една от тях в международно реферирано списание с импакт фактор.

### **Познаване на тематиката**

Представянето на литературния обзор е изчерпателно и систематично, като проучени както класически статии, така и такива от последните години, които показват последните тенденции по темата. Наред с резюмирането на острата аортна дисекция като заболяване са разгледани и видовете неврологични усложнения. Описаната класификация на неврологичните усложнения е актуална и се използва в разработката. Детайлизирани са както патофизиологичните, така и клиничните аспекти на мозъчните увреждания, като е извършен плавен преход към методиките за защита на главния мозък. Обсъдени са предимствата и недостатъците на всеки метод. Така оформения литературен обзор представлява добра основа за разбиране на клиничното проучване на д-р Манчев.

**Целта** на дисертационния труд е добре дефинирана и е подкрепена с 6 конкретни задачи за постигането ѝ.

**Клиничният контингент** включва 120 пациенти, оперирани по повод остра аортна дисекция за периода 2010-2022 година. На пациентите е извършено протезиране на възходящата аорта с или без протезиране и на аортната дъга,

като при някои пациенти са извършени и други кардиални процедури. Проучването е ретроспективно, като пациентите не са рандомизирани, но в условията на остра аортна дисекация това не винаги е възможно и също така не е етично. Методите на хирургично лечение в двете групи – терапевтичната и контролната, са ясно описани, както и методите за протекция на главния мозък от исхемични поражения. Точно дефинирани са първичните и вторичните крайни показатели, чрез които да се разреши поставеният от автора проблем. Трябва изрично да се подчертае, че това е „noninferiority“ проучване, т.е. отговаря се на въпроса, дали селективната мозъчна перфузия негативира отрицателните ефекти на циркулаторния арест, така че резултатите да са сходни с пациентите без циркулаторен арест. Това би разрешило дилемата, дали пациентът с дисекация да се оперира на отворена или на клампирана аорта. Статистическите методи са правилно избрани, така че да негативират липсата на рандомизация, доколкото е възможно това.

## **Резултати**

В раздела резултати извършва обширен обобщаващ и сравнителен анализ по голям брой параметри. Предоперативната клинична характеристика на пациентите от двете групи е описана в раздела „Материали и методи“. Тя е приблизително еднаква, което дава надежност на получените резултати. Резултатите до голяма степен са представени в табличен и графичен вид. Освен сравнителния анализ са търсени и конкретни независими прогностични фактори на крайните показатели – смърт и неврологични усложнения. Кулминацията е в обследването на циркулаторния арест с добавъчна селективната мозъчна перфузия. Анализът демонстрира, че този метод не увеличава нито смъртността, нито честотата на неврологичните усложнения спрямо пациентите без циркулаторен арест. Следователно авторът

доказва, че циркулаторният арест с мозъчна перфузия може безопасно и ефективно да се прилага при всички пациенти с остра аортна дисекация.

## **Обсъждане**

В обсъждането на резултатите авторът прави сравнителен анализ с референтни групи пациенти от големи международни бази данни. Стига се до заключение, че като цяло изследваната група не се различава по клинични и периперативни характеристики от други серии пациенти, както и че резултатите от оперативното лечение острата дисекация в България не се различават съществено от тези в САЩ и Европа. Автори търси обосновка на сигнификантните различия в някои характеристики между двете групи, като се търсят възможни причинно-следствени връзки. В заключителната точка 6.1 на раздела „Обсъждане“, наречена „Със или без ХЦА/САМП?“ авторът резюмира и утвърждава постигнатата цел на проучването и като допълнение се обсъждат някои конкретни параметри на селективната мозъчна перфузия, които имат отношение към следоперативните резултати. Не без значение е обсъждането на статистическата оценка на дългосрочната преживяемост.

Авторът прави 14 извода от получените резултати, като изводи 12 и 14 са есенцията на разработката и могат да послужат като препоръки за прилагането на циркулаторен арест със селективна мозъчна перфузия.

В раздела „Приноси“ авторът докладва, че това е първото известно на него подобно проучване в рамките на страната и смята, че постигнатите резултати могат да послужат като препоръка за приложение на метода при всички пациенти с това заболяване без увеличен риск от неврологични усложнения и смърт.

## **Заключение**

Дисертационният труд на д-р Георги Манчев „Церебрална протекция при хирургия на аортни дисекации тип А“ представлява задълбочен анализ върху важна и клинично значима тема от сърдечната хирургия. Целта на изследването е постиганата чрез изпълнение на поставените задачи. Това позволява на автора да формулира изводи с научно-приложен характер, които са оригинален принос за територията на страната и допринасят към световната литература. С разработката си докторантът показва, че може да води самостоятелни научни изследвания, да постига резултати и да формулира заключения. Представените материали са оригинални и не се установява плагиатство.

Представената работа отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ и предвид гореизложеното заслушава да бъде приета. Ето защо давам „Положителна“ оценка и предлагам на почитаемото жури също да гласува положително за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Манчев.

05.10.2023г.

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

/Доц. Васил Велчев/

## **REVIEW**

By Associate Professor Vassil Dimitrov Velchev, MD, PhD

Department of Cardiology, St. Anna University Hospital,

Elected as a member of the Scientific Jury (Protocol No.2/06.07.2023) for awarding an educational and scientific degree “Doctor” on the basis of a Decision of the Academic Council of Medical University – Pleven and Order No.2106/25.07.2023 of the Rector of MU - Pleven

About a dissertation of Dr. Georgi Georgiev Manchev, a part-time doctoral applicant in the professional field 7.1 Medicine, scientific discipline “General surgery” at the Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven.

Topic: Cerebral protection in surgery for acute aortic dissection type A.

Scientific mentor: Associate professor Vassil Atanassov Gegouskov, MD, PhD

The materials provided by Dr. Georgi Manchev – a dissertation, abstract and complementary documents, meet the requirements for obtaining the educational and scientific degree “Doctor” according to the Law on Development of the Academic Staff of Republic of Bulgaria and the Rules for development of the academic staff in MU – Pleven.

I declare no conflict of interest with the candidate.

### **Relevance of the topic**

The acute aortic dissection is a critical condition with high mortality even after operative treatment. A large proportion of patients develop various complications

after the operation some of which are temporary and some permanent. The surgical stress to the patient is huge although inevitable. The incidence of acute aortic dissection increases in the last two decades because of more correct and timely diagnosis but also because of higher prevalence of risk factors in the population such as arterial hypertension and atherosclerosis as well as prolonged life expectancy. The advances in medical technology and improvement in surgical materials as well as the sophistication of surgical technique all contributed to significant reduction of postoperative complications. Nevertheless the incidence of complications in acute aortic dissection is still high. Stroke and various brain injuries are quite prevalent with a rate exceeding 30%, and prominent negative impact on patients' recovery. Making effort for reducing their incidence would have a key effect on the postoperative outcome. Considering these facts I think that the topic of Dr. Manchev's dissertation is relevant in both local and international aspect.

### **Structure of the dissertation**

The dissertation comprises 228 standard typewritten pages and contains all required sections of the respective volume: Introduction – 2 pages; Literature review – 85 pages; Aim and tasks – 1 page; Materials and methods – 22 pages; Results – 34 pages; Discussion – 21 pages; Deductions – 2 pages; Conclusion – 1 page; Contributions – 1 page; Bibliography – 526 titles, 3 of which belong to Bulgarian authors. The dissertation is illustrated with 41 figures and 22 tables.

The materials presented to me by the doctoral applicant – dissertation, author's abstract, and all complementary documents correspond to the Law on development of the academic staff of the Republic of Bulgaria and the Rules for its applications in the Medical University of Pleven. In addition I received four publications, two



of which encompassing the topic of the dissertation and one of them published in international journal with an impact factor.

### **Knowledge on the topic**

The unfolding of the literature review is thorough and systematic. Both classic and fundamental papers as well as works from the past several years showing the latest tendencies are reviewed. Along the summary of acute aortic dissection as a disease entity, the main types of neurologic complications are described. The classification of neurologic complications is contemporary and it is used in the current work. The pathophysiological as well as the clinical aspects of the neurologic complications are scrutinized and a smooth transition to the methods of cerebral protection is made. The advantages and drawbacks of each method are described. The so formed literature review represents a good basis to understand Dr. Manchev's clinical study.

**The aim** of the dissertation is well defined and is supported by 6 particular tasks for its achievement.

**The clinical population** includes 120 patients operated for acute aortic dissection over the period of 2010-2022. Each patient underwent replacement of the ascending aorta with a vascular prosthesis with or without arch replacement and some patients also required additional cardiac procedures. The study is retrospective and the patients are not randomized, but in the case of acute dissection of the aorta this is most often not possible nor ethical. The methods of surgical treatment in the two groups – the therapeutic and control, are clearly portrayed as well as the method for brain protection against ischemic injury. The primary and secondary outcome variables are clearly defined and serve to solve the author's tasks. It must be explicitly noted that this is a “noninferiority” study, i.e. it

answers the question whether the selective cerebral perfusion buffers the negative effects of circulatory arrest so that results in this group are similar to those without circulatory arrest. This answer could solve the dilemma whether a patient with aortic dissection should be operated on open or closed aorta. The statistical methods are correctly chosen and to some degree compensate for the lack of randomization.

## **Results**

In the Results section a detailed summary and comparative analysis is undertaken encompassing a great number of parameters. The preoperative clinical characteristics of the patients from both groups are described in the section “Materials and methods”. They are virtually similar which gives reliability of results. To a great extent the results are presented in tables and charts. Apart from the comparative analysis independent predictors of the primary outcomes – operative mortality and neurologic morbidity, are sought. The culmination is the workup on circulatory arrest with complementary antegrade cerebral perfusion. The analysis shows that this method does not increase neither mortality nor the rate of neurologic complications relative to patients without circulatory arrest. Thus the author proves that the circulatory arrest with antegrade brain perfusion can be safely and effectively applied in all patients with acute aortic dissection.

## **Discussion**

In his discussion the author makes comparative analysis to similar patient groups from large international databases. He concludes that the studied group does not differ in overall clinical and perioperative characteristics from other patient groups and the results of operative treatment of acute aortic dissection in Bulgaria does not differ significantly from those in Europe and the United States. The author tries to

reason the significant differences in some characteristics between the two studied groups as possible cause-and-effect relationships are sought. In the conclusion subsection 6.1. “With or without HCA/ACP?” the author summarizes and confirms the resolved purpose of the study and in addition some individual parameters of the antegrade brain perfusion procedure are discussed in relation to their effect on postoperative results. No less informative is the discussion about the results of long-term survival.

The author formulates 14 deductions from his results as numbers 12 and 14 are considered the essence of the study as they may serve as recommendations for the application of circulatory arrest with antegrade cerebral perfusion.

In the “Contributions” section the author states according to his knowledge that this is the first such study within the country and suggests that his results could serve a guideline for the application of the method in all patients with acute aortic dissection type A with no additional risk for neurologic complications or death.

## **Conclusion**

The dissertation of Dr. Georgi Manchev titled “Cerebral protection in surgery for acute aortic dissection type A” represents a thorough analysis on a clinically significant topic in the area of cardiac surgery. The aim of the study is achieved through completion of the tasks. This allows the author to formulate deductions of scientific and practical nature which have genuine contribution in Bulgaria and contribute knowledge to the world literature. With his work the doctoral applicant proves that he could lead personal scientific studies, achieve results, and forms conclusions. The materials presented to me are authentic and no plagiarism is detected.

The dissertation corresponds to the requirements for awarding the educational and scientific degree “Doctor” and considering the above-mentioned it deserves to be accepted. That is why I give “Positive” evaluation and propose to the respected jury to also vote positively for awarding the educational and scientific degree “Doctor” to Dr. Georgi Manchev.

05.10.2023

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

Sofia

/Assoc. prof. Vassil Velchev/