

РЕЦЕНЗИЯ

от

Професор д-р Марио Станкев, дм

относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“ на тема: ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА ОБЩИЯ РИСК ПРИ ХИРУРГИЧНОТО ЛЕЧЕНИЕ НА КАРОТИДНИ СТЕНОЗИ по научна специалност сърдечно-съдова хирургия на д-р Наделин Красимиров Николов.

Д-р Наделин Красимиров Николов завършва МУ-София през 2003г. Започва работа като лекар-стажант в Национална Кардиологична Болница през 2004г. През 2007г. след успешно положен изпит е назначен за асистент в Клиниката по съдова хирургия и ангиология. През 2014 придобива специалност по съдова хирургия, а следващата година и по ендоваскуларна хирургия. Д-р Николов е член на Националното Дружество по Флебология и Ангиология; Българското Национално Дружество по Съдова и Ендоваскуларна Хирургия и Ангиология; Българска асоциация по гръдна, сърдечна и съдова хирургия; European society for vascular surgery; International Society of Endovascular Specialists.

Повече от десет години д-р Николов активно работи в сферата на екстракраниалната мозъчно-съдова патология като оперативния обем, посочен в дисертацията, е значителен. Той активно развива ендоваскуларните и хибридни техники за реваскуларизация в Клиниката по съдова хирургия и ангиология.

Дисертационният труд е представен на 105 стандартни страници и съдържа 25 таблици и 24 фигури. Библиографската справка е написана на 41 страници и включва 255 литературни източника – 18 на кирилица и 237 на латиница, като основните са датирани след 2012 година.

Съдържанието на дисертацията включва: Въведение - 2 стр., Литературен обзор - 40 стр., Цел и Задачи на проучването - 1 стр., Материал и Методи - 13 стр., Резултати (подредени в шест групи) - 16 стр., Обсъждане - 27 стр., Изводи (8-1стр), Приноси на автора (6-1стр.), Приложение (1) и Литература.

Дисертационният труд е правилно структуриран, съдържа всички задължителни части и отговаря на изискванията.

България е сред държавите с най-висока сърдечно-съдова заболяемост и смъртност в Европа, а исхемичният мозъчен инсулт е сред най-честите причини за инвалидизация и смъртност в нашата страна. Това е третата причина за смърт в Западна Европа и втора в глобален мащаб. Екстракраниалната каротидна атеросклероза, последвана от атеротромбоемболизъм, е причина за 20% от исхемичните инсулти.

Ползата от основните инвазивни методи на лечение – каротидната ендартеректомия (КЕА) и каротидното стентирание (КС), е доказана в множество големи многоцентрови

рандомизирани проучвания. Тепърва се очакват резултатите от нови клинични проучвания за мястото на съвременната медикаментозна терапия при тези пациенти. Много публикации сочат, че последната може да заеме почти равностойно място с инвазивните методики на лечение, особено при асимптомни пациенти. Хирургичното лечение на каротидните стенози, т.е. каротидната ендартеректомия, е „стара“ операция - повече от 60 години хирурзите по целия свят чрез нея предотвратяват мозъчни инциденти. Методиката при интервенцията постепенно се променя с една единствена цел – търсене на възможно най-безопасната процедура за пациента. Всички големи проучвания в тази област представят усложнения между 2% и 8%, тоест все още има място за усъвършенстване на избраната техника.

Както е известно, атеросклерозата е мултифокално заболяване. Това от своя страна представлява предизвикателство за съдовия специалист при лечението на пациенти с конкомитантно засягане на повече от един съдов басейн. Независимо от големия брой публикации все още няма единно мнение за терапевтично поведение именно при тях.

Литературният обзор е разделен в 11 секции като първата е исторически преглед на хирургичното лечение. Във втората част се разглеждат съвременните методи за диагностика на каротидната атеросклероза. Третата част е посветена на големите клинични проучвания за лечение на асимптомни и симптомни каротидни стенози и индикациите за оперативно, ендоваскуларно или медикаментозно лечение. Четвъртата част описва основните оперативни техники на дезоблитерация, а петата - използваната анестезия. Шестата част запознава с всички методи на интраоперативно мониториране на мозъчната перфузия. Седмата е особено актуална като засяга конкомитантните поражения в различни съдови басейни и тяхното третиране. Следващите части демонстрират ранните и късни усложнения от оперативната интервенция, както и подготовката и проследяването на пациентите в периоперативния период. Заключение на обзора завършва с решените и все още нерешени проблеми при хирургичното лечение на каротидните стенози и мястото на медикаментозната терапия в съвременното лечение на тази патология.

Целта на дисертацията е формулирана точно: да се проучат всички съвременни възможности за намаляване на общия риск при КЕА, както при изолирана каротидна патология, така и на фона на мултифокална атеросклероза (МФА). За постигане на целта са поставени 7 задачи. Първата и втората задачи са взаимосвързани и търсят оптималния и стандартизиран оперативен подход за лечение на естракраниална каротидна стеноза (ЕКС) при минимум усложнения. Задачи три и четири са също взаимосвързани и поставят цветното дуплекс скениране (ЦДС) като основен диагностичен метод при ЕКС. Задача пет е от особено значение в нашето съвремие на бурно ендоваскуларно лечение на атеросклерозата и търси отговор на въпроса пречат или помагат антиагрегантите при хирургичното лечение на ЕКС. Задачи шест и седем търсят взаимовръзката между ЕКС и най-честите рискови фактори за атеросклероза, пораженията в различните съдови басейни и най-важното - оформяне на алгоритъм за лечение както при изолирана каротидна патология, така и при МФА.

Материалът за проучването е наистина значителен – 1055 КЕА за период от 10 години. От този контингент авторът е отделил две групи. Първата е от 100 пациенти с цел да се установи диагностична стойност на ЦДС спрямо интраоперативната находка на хирурга и патохистология. Втората е от 850 пациенти като се търси връзката между предоперативната антиагрегантна терапия и периоперативните усложнения от интервенцията.

Оперативната техника при конвенционалната КЕА с използване на шънт е описана изключително подробно и в детайли като прави впечатление добавянето на нови елементи при операцията и изчистения хирургичен модел на реваскуларизация.

Изготвеният протокол за сравнение на ЦДС с патохистология и макроскопска оценка на плаката е пълен и достатъчен за целите на изследването. Методите за статистическа обработка са напълно достатъчни за реализиране на поставените цел и задачи на дисертационната работа.

Анализът на получените резултати е добре онагледен с таблици и фигури като статистическата обработка на данните ни предоставя възможност за някои много интересни изводи. Първата част на проучването ни предоставя пълна картина за основните рискови фактори за атеросклероза при изследвания контингент. От особено значение е фактът, че натрупването на рискови фактори увеличава вероятността за мултифокалност на атеросклеротичния процес. Както е видно, захарния диабет заема все по нарастваща роля в него. Изключително е интересно по какъв повод е открита ЕКС и кой метод на реваскуларизация е предпочетен като първи при МФА. Половината от пациентите имат съпътстваща периферна локализация на процеса, а 37% са и с белези на коронарно засягане. Анализът на периоперативните усложнения показва ефективността на използваната методика и наистина поставя съдовия център сред водещите в международен мащаб с 1.5% сърдечносъдова заболяемост и смъртност. Втората част на проучването анализира един особено актуален проблем при каротидната атеросклероза, а именно морфологията на плаката. Авторът е използвал това като основна опорна точка при съставянето на алгоритъма на поведение както при изолирана ЕКС, така и при МФА.

Третата част е може би с най-голяма практическа стойност за съдовите специалисти. Резултатите на фона на антиагрегантна подготовка на пациента показват ясно, че тя е много важен фактор за снижаване на периоперативния ембологенен риск без да увеличава риска от кървене при интервенцията. Показателен е процентът на ретромбоза с и без антиагреганти (0.28% към 1.4%) и риска от кървене (1.7% към 1.2%).

В обсъждането авторът анализира резултатите си съвсем точно и последователно. Правилно се достига до извода, че използваната оперативна техника на КЕА все още е златен стандарт при лечението на ЕКС. Използването на шънт е аргументирано и подкрепено с голям клиничен контингент. Все пак авторът съвсем основателно не

отхвърля селективното шънтиране като алтернатива на рутинното със съизмерими резултати. Всеки съдов хирург изгражда собствен модел на поведение с единствената цел да редуцира периоперативните усложнения до възможния минимум. От методите за изследване на нарушенията в мозъчната перфузия при клампажа и манипулцията върху каротидната бифуркация с най-голяма диагностична стойност е траскраниалната доплерова ехография (ТКД). Тази методика може да ни покаже предоперативно и поражения в интракраниалната съдова система, което само допринася за точната диагностика и вземане на решение за операция.

За сравнение на получените резултати се използват почти всички големи международни проучвания като основният акцент е върху едно от най-съвременните - CREST, където процентът периоперативна заболеваемост и смъртност е 2.3%.

Водеща е ролята на ЦДС като широко достъпен, бърз, евтин, изследващ анатомия и функция едновременно метод за изследване на процента стеноза и морфологията на плаката. Сравнителният анализ на ЦДС с референтен стандарт хистопатология и интраоперативна макроскопска оценка на плаката от двама хирурзи, прецизно обработен и отлично представен от автора, е съвременният начин да се докаже високата чувствителност и специфичност на това образно изследване. Авторът обръща специално внимание на морфологията на плаката и определянето ѝ като „нестабилна“. В нашето съвремие все по-често се обръща внимание не на процента стеноза, а на морфологията на каротидната плака. Така дори и по-нискостепенни стенози (50-60%), но причинени от „нестабилни“ биха били обект на внимание за съдовия хирург, докато „стабилни“ плаки 70% по-скоро биха били оставени на консервативно лечение.

Интересна част от обсъждането е отделена на оптималната медикаментозна терапия (ОМТ). Безспорно контролът на рисковите фактори за атеросклероза повлиява значително атеросклеротичния процес като авторът поставя ОМТ като равностоеен метод на лечение с КС и КЕА при асимптомни пациенти. Мощните статини и антиагрегантите заемат важно място в съвременното лечение и това е подкрепено с последните проучвания по този въпрос, особено това на Giannopoulos et al от ноември 2015г. То потвърждава ролята на оптималната медикаментозна терапия при пациентите с асимптомни каротидни стенози над 50%.

Последната част от обсъждането е посветена на един все още нерешен проблем – тайминга и стратегията на реваascularизация при МФА. Изолираната ЕКС все още е тема на дебати при асимптомните пациенти, авторът е цитирал наличието на 34 ръководства от 23 региона или държави на 6 езика. Безспорен факт е, че една част от тях са вече остарели с еволюцията на ОМТ и разбирането ни за морфологията на каротидната плака. Резултатите, които представя автора, и индикациите за КЕА на съдовия център показват, че пациентите са правилно диагностицирани и селектирани. Схематичният алгоритъм е особено полезен във всекидневната клинична практика и отразява всички съвременни разбирания за диагностика, стратификация на риска и лечение.

Изготвянето на алгоритъм за поведение при МФА е много амбициозна задача, с която авторът се е справил отлично. Прави впечатление, че са използвани почти всички съвременни публикации по темата. Ендоваскуларната терапия заема все по-голяма част в алгоритъма на лечение при тези пациенти. Както споменава и авторът, стратегията за реваскуларизация значително се промени през последните години като мястото на минималноинвазивните методики е все по-голямо. В алгоритъма пациентите се стратифицират според симптоматиката си, като се взема под внимание морфологията на каротидната плака. Опитът на центъра при конкомитантно засягане на каротидния и периферния басейни е безспорен и това си проличава от резултатите и изготвения алгоритъм. От особено значение е правилното лечение при пациентите с критична исхемия на крайника като тук проличава опитът на автора в периферната ендоваскуларна реваскуларизация.

С изводите си авторът демонстрира, че е постигнал целта на проучването, като те следват реда и отговарят на зададените задачи. Тук трябва да се отбележи, че с оглед мащаба на дисертационната работа авторът би могъл да изведе още изводи от нея.

Текстът е написан, спазвайки стандартите за оформянето на научен труд. Стилът е без излишни коментари, стегнат и показва, че авторът борави добре с научната терминология, има логично мислене и може да формулира ясно идеите си.

Трябва да се отбележи, че независимо от сравнително краткия си лекарски стаж (11 години) авторът е участвал в 100% от оперативните интервенции като първи асистент, а впоследствие и като оператор. Големият брой операции върху каротидната бифуркация несъмнено демонстрират, че авторът „плува в свои води“ в тази патология.

Напълно съм съгласен с предложените от автора възможности за снижаване на риска при хирургичното лечение на ЕКС, а именно: правилна селекция на пациентите, които наистина имат нужда от каротидна интервенция, най-вече тези без симптоматика; пред- и постоперативна антиагрегантна профилактика в комбинация с ОМТ (с акцент върху мощните статини); ендотрахеална анестезия и контрол на жизнените показатели; рутинно шънтиране със стриктен контрол на въвеждането, раздуването и проходимостта на шънта; конвенционална КЕА с фиксация на интима, постоянни промивки на дезоблитерираната повърхност и лачпластика. Естествено има и някои критични забележки към автора на проучването. Тъй като са цитирани единствено публикации и проучвания относно КС без автора да има собствен опит, следва последното да се отбележи към изготвените алгоритми. Друга критична забележка е, че ОМТ се поставя като равностоен метод на лечение главно според международни проучвания и публикации без да се споменава собствен опит. Независимо от това тези забележки не намаляват стойността и актуалността на дисертационни труд, а напротив - могат да бъдат база за бъдещи разработки на автора.

Приносителите, които предлага авторът, са безспорно изключително важни за съвременното лечение на ЕКС изолирано и на фона на МФА. Към оригиналните се отнасят връзката между предоперативната антиагрегантна профилактика и свързаните с нея ползи и

рискове и създадения алгоритъм на лечение при МФА. Потвърдителните са свързани с ролята на ЦДС в диагностиката на нестабилната плака, високата ефективност и надеждност на оперативната интервенция (КЕА) и връзката на каротидната атеросклероза с МФА и произтичащите от това усложнения. Машабът на включените в проучването каротидни интервенции е наистина впечатляващ и напълно сравним с множество международни проучвания и публикации по тази тема.

В заключение трябва да се отбележи, че проучването засяга един изключително актуален проблем на нашето съвремие. Въпреки, че КЕА е позната и доказана във времето манипулация върху каротидната бифуркация, все още има място за усъвършенстване на оперативната техника и добавяне на нови елементи в нея, били те чисто хирургични и/или медикаментозни. Дисертационният труд показва, че д-р Наделин Николов притежава необходимите теоретични и практични познания по специалността си. Получените резултати са ясни и компетентно анализирани като имат изключително значение както в теоретичен, така и в чисто практичен план.

Поради гореизложеното, давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“** на д-р Наделин Красимиров Николов.

София, 2015

проф. д-р Марио Станкев, дм

