

РЕЦЕНЗИЯ

От Доцент **Андрея Прокопиев Андреев**, дм,
съдов хирург, МБАЛ „Тракия“ – Стара Загора

На предоставения дисертационен труд и автореферат по професионално направление “Медицина” и научна специалност „Сърдечно-съдова хирургия” с код 03.01.49, за придобиване на образователната и научна степен „доктор”

с Автор: **Д-р Елена Василева Горанова - Лазарова**, асистент в Клиниката по Съдова хирургия и Ангиология при Националната Кардиологична Болница (НКБ) – София

По тема: **„Биомеханична прогноза за определяне на риска от руптура при аневризми на абдоминалната аорта”**

С Научен Ръководител Професор **Марио Станкев**, дм

Д-р **Елена Василева Горанова - Лазарова** е асистент – хирург в Клиника по Съдова хирургия и Ангиология в Националната Кардиологична Болница (НКБ) в София, където работи от 1987г. до сега – близо 30г., като от 1992до 2004г. е републикански консултант. Тя завършва Медицински Университет в София през 1982г. с диплома за магистър–лекар и оттогава непрекъснато практикува лекарската професия, първоначално като участъков лекар (1982-1985г.), после като хирург в поликлиничен кабинет (1985-1986г.) в София. Д-р Горанова-Лазарова има придобити специалности по обща и по съдова хирургия. Тя има научна продукция с редица публикации в български и чуждестранни списания, участва с презентации на конгреси в Белград, Атина, Истанбул, Рим, Тимишоара, Женева, Мадрид. Д-р Горанова-Лазарова е организатор на 5-я Конгрес на Балканския Венозен Форум в София, съавтор е в изработването на Български гайдлайни за лечение на ДВТ, на ХВБ и на медицинските стандарти по съдова хирургия. Д-р Горанова-Лазарова е била Научен секретар на сп. Ангиология и Съдова хирургия 1995–2000г., вземала е участие в клинични проучвания. Тя е член на БНДСЕХА, на ESVS, на Научния съвет на Балканския венозен форум и негов Вицепрезидент от 2014г. до днес. Тя владее френски език отлично, английски и руски – свободно, има компютърни умения.

Темата на представения дисертационния труд **„Биомеханична прогноза за определяне на риска от руптура при аневризми на абдоминалната аорта”** е актуална. Досега общоприет основен критерий за оперативно лечение на асимптоматичните ААА бе

техният диаметър, лимитиран в границите 50-55мм. Но поради литературните данни за неруптурирани дългогодишни AAA с диаметър над 55мм., както и за близо 10% руптурирани малки асимптоматични абдоминални аортни аневризми (AAA), преценени по съвремените клинични методи като неподходящи за интервенция, е очевидно, че горепосоченият критерий не е достатъчно достоверен. Темата на д-р Горанова-Лазарова е и модерна, защото успява да съчетае биологичните параметри и тяхните изчисления, като ги обединява във физикомеханичен модел, с помоща на който математически точно да се предскаже опасността от руптура при асимптоматични аневризми и съответно те да бъдат насочени към своевременна радикална оперативна намеса. В съвремената литература подобни разработки има в други раздели на медицината, но по отношение на проблема с аневризмите на абдоминалната аорта (AAA), такава разработка, базирана на физико-механичното математическо моделиране със софтуерният продукт A4 CLINICS VASCOPS, у нас не е извършвана досега. А значението на своевременната резекция на AAA, спасяваща болния от руптура е, е известно, че често се равнява на спасен човешки живот.

Представеният дисертационен труд е с обем от 118 стандартни страници и е онагледен с 38 фигури и 20 таблици. Библиографията включва 188 цитирани заглавия, от които 13 на кирилица и 176 на латиница, като повечето от тях са от съвременни автори след 2000г., а 33 – след 2015г. Структурата на представеният труд е стандартна и съдържа следните части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, и заключение. Направени са 8 извода и са посочени 6 приноса.

Следвайки стила на класическата дисертационна разработка, Д-р Горанова-Лазарова започва своята с обширен Литературен Обзор, заемащ цели 44 стр., в който са разгледани подробно всички аспекти на AAA. Тази част би била от полза за специализантите по съдова хирургия, поради нейният изчерпателен обем и прецизна фактология. Съществен момент от обзора е разглеждането на теорията за риска и неговата оценка. Още тук този проблем е свързан с възможностите на математическото му моделиране с цел прецизното изчисляване на неговата вероятност. Очевидно за целта резултат може да се постигне само с компютър-базираните много бързи изчисления, базирани на софтуерни продукти.

След това начало в обзора логично следва връзката със съвременния биомеханичен анализ за определяна на риска от руптура на абдоминалната аневризма. Още от 2002г. в проспективното проучване на Филингер и съавт. става ясно, че разпределението на напрежението върху аортната стена зависи от редица фактори като формата и местата на прераздуване на аневризмата и др., а не само от диаметъра и. А всъщност именно върховото напрежение (PWS) на аортната стена и полът на пациентите се оказват най-важните независими предиктори за риска от руптура според споменатите автори. По-нататък в обзора се обсъжда и ролята на VASCOPS A4 CLINICS, софтуер създаден в

Австрия преди 10г. от биофизици и хирурзи, за прогнозиране на риска от руптура на ААА, който е използван успешно в практиката в Швеция и САЩ.

Поставената цел в дисертационния труд е точна и твърде амбициозна предвид трудностите при работа с биологични параметри, особено когато става въпрос за ретроспективно проучване. Изброените задачи определят отделните етапи към нейното реализиране, като някои от тях (например 5 и 6) са почти невъзможни за реализиране по принцип в хода на една ретроспекция.

В главата **Материал и методи** първоначално се уточнява, че проучването обхваща **98** пациенти на възраст от 58г. до 84г., при средна възраст 68.4г. Женският пол не дава възможност за достоверни изводи поради малкото пациенти, но особено важно е разделянето на тези пациенти според клиничния им статус при постъпването: асимптоматични 65.3% (**64** пациенти), симптоматични 13.3% (**13** пациенти) и руптурирали 21.4% (**21** пациенти) (Фиг. 11). Заслужава особено внимание обстоятелството, че всички болни са **хипертоници**, което би насочило към едно национално скринингово проучване на мъже, хипертоници над 60г., за ранно откриване на ААА, каквото е правено във Великобритания и Австралия. Към това се прибавя и това, че ААА с диаметър под 55мм. са предимно пациенти с 2-ра степен хипертония, а над 55мм. – с 3-та степен, показващо определена зависимост между тези показатели. Хипер-холестеролемия е налице при немалък % от болните, с по-високи стойности при тези с ААА диаметър над 55мм., без това да е статистически достоверно. Подобни са и данните за съпътстващ инфаркт, инсулт, ХБН и ХОББ, които също не дават достоверни статистически данни, с изключение на **сърдечната недостатъчност**, изведена като отделна патология от автора, която е статистически достоверно по-висока при пациентите с диаметър над 55мм.

Биомеханични стойности и тяхната обработка за оценка на риска е централната част на дисертацията, която следва. В началото винаги е прецизна КТ-ангиография на аневризмата, въз основа на която се прави компютърна реконструкция, следва команда за сегментиране и омрежване на аневризмата, вътрешния лумен и вътрелуменния тромб. Получените данни се включват в добре оформен протокол (Фиг. 21), като се добавят към вече наличната лична информация и геометрични данни (външен и вътрешен диаметър на ААА, обема и дебелината на тромба и др.). Следва компютърна автоматична обработка със софтуера VASCOPS A4 CLINICS, с помощта на който се получават важни данни, базирани на т. нар. краен елемент (FI). Тук, обаче, е важна и **табл. 6**, която показва, че оценени по обсъжданият софтуер е било възможно **само при 82 (83%)** от първоначалните **98** пациенти (която бройка е напълно достатъчна за статистическа обработка).

Направените изчисления определят тъй важните за оформяне на риска от руптура показатели, а именно Върхово напрежение на стената (**PWS - Peak Wall Stress**), Обем на вътрелуменния тромб (**ILT**) и Максималния риск от руптура на стената (**PWRR – Peak**

Wall Rupture Risk), като най-точна преценка за риска от руптура очевидно дава последния показател, чиито стойности варират от 0.45 до 1.0, като последната стойност според дисертанта е показател за предстояща руптура. Така в табл. 7 (AAA под 55мм.) са налице данни за Максималния риск от руптура на стената (PWRR) между 0.18 и 0.71, а в табл. 8 (AAA над 55 мм.) – между 0.41 и 1.0 (практическа руптура), като се има предвид, че стойност над 0.7 е налице много повишен риск от руптура. На Фиг. 29 се вижда корелацията между двата показателя – диаметър на AAA и PWRR ($R=0.759$, $p<0.05$), но последният показател е все пак математически точен. От друга страна, обаче, в групата с малките аневризми има 2 с PWRR над 0.6 и една с 0.71, т.е. те са с голям риск от руптура (13%!) независимо от диаметъра си. Нещо повече, при големите AAA с диаметър над 55мм. 30 AAA, според данни на дисертанта, са с PWRR под 0.5, т. е. нисък риск от руптура, независимо от диаметъра. Като резултат резултатите на дисертанта позволяват с помощта на биомеханичния анализ и изчисления максимален риск от руптура на стената (PWRR) „селектиране на 14% от болните с по-малки аневризми като заплашени от руптура и 15% от тези с по-големи, които не са заплашени от руптура”, което е от основно значение за или против решението за интервенция, различно от диаметъра на аневризмата! Подобни данни се получени и при изчисляване на риска от руптура на тромба във връзка с руптура на AAA, но те са твърде вариабилни с големи отклонения. Подобна корелация в различна степен се установява при сравняването на общия обем на аневризмата (критичен над 300мл.) и върховото напрежение на стената (PWRR), общият обем на вътресъдовия тромб и PWRR, както и индекса за руптура на тромба и върховото напрежение на стената (PWRR). Корелацията между последните величини е най-тясна и често руптурата на тромба се последва от руптура на AAA. Статистическите изчисления са правени по най-съвременни методи, което дава основание за тяхната достоверност.

Интерес представлява и структурният модел на аневризмата, представляващ сложна геометрична фигура, базирана на изчислени и специфични за пациента крайни елементи, особено предвид това, че той е оцветен различно в отделните си участъци, като в един цвят са оцветени тези с най-висок риск, а в друг – тези без голям риск.

На 88 стр. е представен изработеният от д-р Горанова-Лазарова **Алгоритъм за изследване и лечение на аневризми**. Това е естественият венец на цялата дисертационна разработка, който би трябвало да служи като ориентир в практиката на съдовите хирурзи. За съжаление, по наше мнение, в него има неясна логична схема, защото: 1. Насочването на асимптоматичните аневризми към биомеханичен анализ на риска и след това към ендоваскуларно лечение е нелогично, защото ако анализът покаже, че няма риск от руптура, защо да се извършва лечение и откъде накъде непремерно ендоваскуларно? 2. При симптоматичните аневризми отлагането на оперативната намеса независимо от резултата на биомеханичния анализ на риска би било грешка, която може да коства живота на пациента, а лекуващият хирург – на масата на прокурора, а остава неясно защо и тук се постулира операция и се отхвърля

ендоваскуларна намеса? Така, че този алгоритъм за мен е неприемлив в този му вид и би трябвало да се преработи преди утвърждаването му.

Следва важният раздел **Дискусия**, в хода на който на стр. 90 логично са дискутирани резултатите. На **стр. 91** се прави заключението, че различия в риска от руптура се установяват по отношение на показателя диаметър на AAA и PWRR в 15% при големите и в 14% при малките AAA, което става ясно от **фиг. 22 на стр. 65!** (25 стр. назад), а не от табл. 20 на същата страница, което е невъзможно, както е посочено в текста, за съжаление. Нещо повече, от **табл. 20 на 90стр.** (има и табл. 20 на 78стр!) става ясно, че изчисляване на върховото напрежение на стената - PWRR (което е същността на моделирането) е извършено на **79** пациенти, вместо на първоначално посочените **82?** По-нататък в дискусията се разглежда значителното съвпадение на максималният диаметър на AAA с PWRR и риска от руптура, които са представени на Фиг. 1 – за съжаление индикацията Фиг.1 е поставена под таблица, очевидно става въпрос за Фиг. 20 (или Фиг. 1 от приложената статия с колектив от БАН), които фигури наистина са потвърждение на твърдението на авторката, но в статията са посочени всичко **78** проучени пациенти? В тази глава много се дискутира върху ролята на вътрелуменния тромб (ILT), чието нарастване е от значение като предиктор на руптура на AAA, нещо което е установено и в литературата, но не е доказано статистически в проучването. В този аспект е твърдението на стр. 96, че става въпрос за „умерено важна позитивна корелация между тези 2 фактора“. На стр. 98 е отбелязано „С други думи, акумулирането на ILT в аневризмалния сак не води до създаване на защитен за стената пласт, който би я предпазил от спукване, както е отбелязано при (103, 129,158)“?? (липсва част от изречението, но вероятно става дума за изпуснати литературни данни; подобно изречение има и по-долу). Приемлива е, обаче, изразената по-долу теза на д-р Горанова – Лазарова, че обемът на ILT може да се вземе като „**спомагателен маркер**“, относно опасността от руптура, нарастваща с нарастването на обема на тромба. Все пак, трябва да приемем като правилно заключението, че върховото напрежение на стената (PWRR) е по-прецизен предиктор за руптура AAA от диаметъра, което се дължи на включването в биомеханичния анализ на множество индивидуални показатели – пол, възраст, коморбидност (вкл. арт. налягане), диаметър на AAA, дебелина на тромба, както и на създаденият индивидуален изотропен модел на аневризмалната стена, демонстриращ най-отслабената и част и др.

В продължение на дискусията по-нататък авторът отбелязва, че в резултат на проучването става ясно, че в **58% има съвпадение между 3 показателя**, насочващи към заплашваща руптура – диаметъра на AAA, PWS и PWRR, което е безспорна индикация за интервенция без забавяне. При големи AAA и нисък PWRR, с **противоречие между двата показателя, наблюдавано в около 15%** от случаите, е възможно „да се изчака с оперативното вмешателство“ според д-р Горанова-Лазарова. Това изчакване може да се използва за активно повлияване на придружаващите заболявания, според автора, и това е логично. Не се споменава, обаче, **до какъв диаметър на AAA може да се**

възприеме такава тактика, за какъв период от време и какъв контрол да се провежда междуременно?

Различие между горните показатели при малки AAA се установява в 14% от случаите, и в такива казуси PWRR е надеждният – статистически точен показател, на който е правилно да се доверим според дисертанта. Така, когато PWRR е над 0,6 е уместно да се има предвид потенциал за скорошна руптура на аневризма с размер под 55мм. диаметър и да не се изчаква, тъй като подобен дисбаланс е причинил руптура в 3 от 4-те подобни регистрирани случая в проучването. Това е много важно!

В изводите прави впечатление, че 1 и 6 извод са един и същи с различни думи, т. е. един и същи извод. Най-съществени са изводите 3, 4 и 5. Напълно подкрепям изводи 4 и 5, които показват същественото значение на резултатите от дисертационния труд за ежедневната практика. Извод 7 е свързан с направения алгоритъм, който по мое мнение, в тази му форма, е неприемлив.

Приносите на представения дисертационен труд са очевидни, добре оформени и значими. Внедряването на математическото моделиране в съдовата хирургия, доказването, че има по-точни предиктори за риска от руптура на AAA на базата на значимо ретроспективно проучване на голям брой пациенти с помощта на надежден протокол, надеждната статистика – това са все значими постижения, които подчертават безспорното значение на представения дисертационен труд.

За мен като съдов хирург най-важен момент е това математично моделиране при т. нар. малки асимптоматични аневризми (под 55мм.), чието руптуриране не е изключено и може да бъде смъртоносно, а съгласно фактора диаметър всички те днес се смятат за неподходящи за интервенция. Иначе големи аневризми, особено симптоматични или с т. нар. пъпкуване, безспорно трябва да бъдат срочно оперирани, независимо от други предиктори. Остана неясно, обаче, как е извършено математическото моделиране при руптуриралите 21 аневризми (Фиг. 11, стр. 46) и не беше ли по-правилно те да бъдат изключени от проучването?

Д-р Горанова-Лазарова е представила необходимите публикации, свързани с дисертацията, според изискванията на закона и Правилника на НКБ – София.

В заключение, като имам предвид гореизложеното от мен, независимо от отбелязаните по-горе недостатъци и редица стилни и правописни грешки, съм убеден, че представеният дисертационен труд има необходимите качества на една научно и практически издържана дисертационна работа, поради което си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на Д-р Елена Василева Горанова - Лазарова образователната и научна степен „ Доктор”.

София, 16.01.2017 г.

Рецензент: Доц. А. Андреев, дм

