

СТАНОВИЩЕ

От доцент д-р Детелина Вълчкова Луканова, дм, началник на Отделение по ангиология при МБАЛ „Национална Кардиологична Болница” София, член на научното жури въз основа на заповед № 365/24.10.2016г. на Изпълнителния директор на МБАЛ «НКБ» ЕАД.

за предоставения дисертационен труд и автореферат на тема:

„Биомеханична прогноза за определяне на риска от руптура при аневризми на абдоминалната аорта”

за придобиване на образователната и научна степен «Доктор» по професионално направление «Медицина», научна специалност «Сърдечно-съдова хирургия», 03.01.49

Автор на дисертацията: д-р Елена Василева Горанова Лазарова, асистент в Клиника по съдова хирургия при МБАЛ „Национална Кардиологична Болница” София

Научен ръководител: професор д-р Марио Станкев, дм.

Аневризма на абдоминалната аорта (ААА) е всяко патологично разширение на коремната аорта над 3 см., дължащо се на локална слабост на артериалната стена. Тя е относително рядко заболяване и се среща предимно при мъже пушачи на възраст 50-79 години. Случаите на руптура на ААА са между 5 и 10 на 100 000 души годишно. Това е тежко животозастрашаващо състояние, което е свързано с 90% смъртност без лечение и 10-50% смъртност при оперативна интервенция. При оценката на морталитета при пациенти с ААА, обаче, случаите на смърт по повод на руптура са нищожно малко в сравнение със смъртта по повод на друго съпътстващо заболяване.

В клиничната практика максималният диаметър на аневризмалния сак се използва като основен показател за определяне на риска от руптура като граничната стойност е 50-55 мм. Множество проучвания – аутопсионни и клинични, доказват, че този диаметър не може да се приеме като абсолютно точен и единствен предиктор за този риск. Докладвани са случаи с руптурирали

малки аневризми като се смята, че честотата е 10-15%. Има и ААА с диаметър над 50 мм., които никога не руптурират. Това води до разработване на панели от различни рискови фактори и биомаркери като възраст, наследственост, пол, хипертония, тютюнопушене, дислипидемия и др., които биха дали по-комплексна оценка на риска от руптура.

В последните години няколко научни изследвания показаха, че рискът от руптура на ААА зависи от допълнителни геометрични и биомеханични фактори като индивидуалната геометрия на аневризмата, специфичните качества на увредената аортна стена и вътрелуменния тромб (ILT). От гледна точка на биомеханиката до руптура на ААА се стига, когато напрежението на аортната стена надвиши здравината ѝ в определен участък. Това е причината да се търсят и разработват софтуеърни програми, които на базата на контрастната компютъртомографска ангиография и индивидуалните данни на пациента чрез специфични за него модели на крайния елемент (FE), вземайки предвид наличието на вътрелуменен тромб, да изчислят максималното напрежение на стената (PWS) и върховият риск от руптура на стената (PWRR).

Комбинацията от тези параметри, диаметъра на аневризмата и рисковите фактори най-прецизно ще персонифицира риска от руптура при всеки индивидуален пациент и ще позволи да се вземе максимално информирано решение за неговото лечение.

Ето защо убедено смятам, че темата на представения дисертационен труд на д-р Горанова - Лазарова е изключително интересна, актуална и с голямо практическо приложение в ежедневната клиничната практика. Прогнозата на риска от руптура се осъществява благодарение на обработка на данните, получени от геометрични и механични детерминанти за ААА, базирани на компютъртомографската ангиография и индивидуалните данни на пациента. Предназначението на тази прогноза е да обогати цялостната диагностична картина като подаде допълнителна информация за потенциалната прогресия на ААА. Тя добавя още един важен независим инструмент в ръцете на съдовия специалист за прогнозиране на риска от руптура при пациентите с аневризма на абдоминалната аорта, който ще им даде по-голяма увереност при вземане на решение за оперативно или ендоваскуларно лечение и най-подходящия времеви интервал за него.

Дисертационният труд е написан на 117 стандартни страници и съдържа 21 таблици (има две Табл. 20!) и 38 фигури. Трудът е добре структуриран като

съдържа всички необходими компоненти: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, дискусия, изводи, приноси, библиография и приложение. Библиографската справка включва 189 източника, от които 13 са на кирилица и 176 - на латиница.

Проучването е ретроспективно и без контролна група, което не позволява да се оцени големия потенциал на методиката - биомеханичен анализ на риска, имаща за цел минимизиране на риска от руптура на ААА. Целта на изследването е точно и добре формулирана, а задачите очертават отделните етапи в него. Задача №6 «При констатиране на разлики да се оцени чувствителността на новия метод.» е невъзможно да бъде изпълнена в условията на такова ретроспективно проучване.

В последните 10 години в клиничната практика широко се използва диагностичния софтуер А4Clinics (VASCOPS GmbH, Graz, Austria), базиран на анализ на крайния елемент. Именно тази иновативна методика използва дисертантът. Всички анализи са проведени от автора. По-комплицираните случаи, трудно поддаващи се на обработка, са анализирани със съдействието на проф. Gasser чрез виртуална интернет връзка. Работният протокол е добре структуриран и съдържа всички данни, необходими за статистическа обработка. Пациентите са разделени в две групи: с диаметър на ААА <55mm и диаметър на ААА >55mm.

И тук възниква проблемът с изчисляването на максималното напрежение на стената (PWS), върховия риск от руптура на стената (PWRR), обема на аневризмалния сак и риска от руптура на вътрелуменния тромб (RRILT) при вече руптурирали аневризми (по 3 в двете групи – общо 6). Не са нужни задълбочени познания по геометрия и механика на флуидите, за да е ясно, че за руптуриралите вече аневризми не могат да бъдат изчислени с точност биомеханичните показатели за риска от руптура. В това ретроспективно изследване 21 пациенти са с вече руптурирали ААА и този факт е направил невъзможен биомеханичния анализ при по-голямата част от тях, а при останалите той е неточен.

Пациентите, включени в това проучване, са 98 и са преминали през Клиника по съдова хирургия и ангиология към МБАЛ „Национална кардиологична болница“ за три години – от януари 2013 г. до декември 2015 г. Трудно е да се ориентираме в точната им бройка. Демографският показател възраст е отчетен при 82 пациенти (Табл. 1), а останалите показатели, както и придружаващите заболявания – при 98. Става ясно, че математическото моделиране е успешно при 82 пациенти и неуспешно – при 16. В Приложението към дисертационния труд

са налице данните от протоколите само на 79 пациенти (не 82) като 23 от тях са с аневризми с диаметър под 55 mm, а 56 – с диаметър над 55 mm. Тази бройка намираме в Табл. 8,13 и 20, но в Табл. 6,10 и 11 тези с диаметър над 55 mm са 59, а в Табл. 12 те са 52. На стр. 95 четем „В допълнение, не може да се оцени и факторът пол, поради ниския брой на пациенти жени (шест жени спрямо седемдесет и двама мъже).”, т.е. обработени са данните на 78 пациенти.

Не е коректно авторът да разглежда артериалната хипертония самостоятелно извън групата на придружаващите заболявания, а за дислипидемия или хиперхолестеролемия да се използва термина „холестеролемия”.

В глава Резултати пациентите са разпределени в 4 групи на базата на максималния диаметър на ААА и върховият риск от руптура на стената. В група 1 са 14,3% от „всички”, а в група 2 са 13%, но колко пациенти има в тях? В група 3 са 21 пациенти (21% от всички пациенти). Тук става ясно, че резултатът е отнесен към общата бройка 98 пациенти. Обаче при 16 от тях не е изчислен върховият риск от руптура на стената (PWRR) и съпоставката му с диаметъра може да се направи само за представените с пълни данни (метрични и биомеханични) в Приложението 79 пациенти. В група 4 са 25% от всички изследвани, но отново не е ясно колко са пациентите в нея.

В Алгоритъма за диагностика и лечение на ААА прави впечатление, че при симптоматични хемодинамично стабилни пациенти (АН >80mmHg) се предлага биомеханичен анализ на риска, което е абсолютно ненужно. Авторът се съгласява с тази теза в главата Дискусия на стр. 101, където подчертава, че при симптоматичните и руптуриралите аневризми има съвпадение между метричните и биомеханичните показатели за риска от руптура. Лечението на ААА не е обект на настоящия дисертационен труд и не би трябвало да се включва в Алгоритъма, но ендоваскуларното лечение може да се приложи при всички случаи – асимптоматични, симптоматични и руптурирали аневризми.

Таблица 20 на стр. 91 (защото има и Табл. 20 на стр. 78!) е изпълнена лошо технически и не може да онагледява добре взаимовръзката между диаметъра и върховият риск от руптура на стената. Тя е в основата на извода, че индексът за риск от руптура е по-чувствителен показател от диаметъра, който е напълно необоснован. Не е коректно да се прави този извод на базата на това, че „максимален риск от руптура – PWRR над 0,5 има в двете групи, което като показател го прави по-чувствителен от диаметъра ($p \leq 0,0001$).” *Чувствителност* на теста е относителният дял на разпознатите единици с

наличие на признака от всички единици с наличие на признака, а *специфичност* - относителният дял на разпознатите единици с отсъствие на признака от всички единици с отсъствие на признака. Изчисляване на тези параметри не намираме никъде в дисертационния труд. Това е невъзможно да се направи в условията на ретроспективно изследване, което сравнява двата показателя (максимален диаметър и върхов риск от руптура на стената) в една кохорта пациенти, използвайки за референтен стандарт диаметъра на аневризмата.

На стр. 94 намираме препратка към Фиг. 1 с текст: „Например, едно по-детайлно вникване в показаното на фиг. 1 разкрива относително по-голям брой на PWRR при случаи на ААА с максимален диаметър (точки по графиката), които попадат в групата с по-висок риск от руптура в зоната на ААА около максималния ѝ диаметър (графично е представена между двете непрекъснати удебелени линии).” Такава Фиг. 1 не намираме в дисертационния труд, но тя, заедно с текста към нея, съществува в статията по темата, публикувана в брой 9 от 2016 г. на сборника ”Доклади на Българската академия на науките”.

Изводите се различават по брой в дисертационния труд (7) и автореферата към него (9). Ако се придържаме към дисертационния труд, неприемливи са изводи 1 и 6, които имат еднакъв смисъл: стойностите на биомеханичните показатели имат по-висока чувствителност и специфичност от диаметъра на ААА. Изводи 2 и 3 изтъкват потенциала на биометричните параметри като предиктори на руптура, независимо от максималния диаметър на ААА. Много важни са изводи 4, 5 и 7, които демонстрират практическата приложимост на методиката в ежедневната клинична практика в помощ на медицинския екип за вземане на решение за лечението на пациентите с ААА.

Приносителите очертават мястото на биомеханичния анализ в комплексната оценка на риска от руптура на ААА в съвременната съдова хирургия, което несъмнено ще минимизира рисковете и ще подобри прогнозата при тези пациенти.

В Библиографията откриваме неточности, разностилие и фактически грешки. В референция 2 не намираме темата на дисертационния труд на доц. Дреновски. Референция 3 е презентация на автора на Национална конференция, а не статия, и не може да бъде включена в библиографията. Референции 188 и 189 са цитирани като статии на хартиен носител, но са описани и с електронния им индекс.

В дисертационния труд са налице грешки в терминологията като част от тях са стилистични, напр. „размерът на диаметъра на аневризмата”, но други са фактически – „абдоминална аневризма” (стр. 45,89,98,106) вместо аневризма на абдоминалната аорта и „спукване на аортната стена” (стр. 98) вместо руптура. Използвани са множество термини за ултразвуковото изследване на ААА като сонография, цветна ултрасонография, дуплекс Доплер сонография, дуплекс-Доплер, ехо доплер, Доплер ултразвуково сонографско изследване, УЗДИ и т.н. Редно е да се уеднакви и прецизира терминологията.

Стилът на дисертационния труд на места е разказан и се отдалечава от научния с дълги неясни изречения. Авторът не винаги се придържа към сегашно историческо време (стр. 45, 46, 49 и др.). В текста намираме имена на чуждестранни автори, които са изписани на кирилица (стр. 5, 6, 34, 76, 80), а името на кардиохирурга DeVakey е изписано като DeBeckey (стр. 23) или ДеБейки (стр. 5). Откриваме и съкращения, което е недопустимо за научен труд: ср. стойност, прагова с-ст, коеф. на значимост, макс. диаметър, стат. значима и др.

Д-р Горанова – Лазарова е представила 2 участия в научни форуми и общо 3 публикации в научни списания: 2 - в български и 1 - в чуждестранно. Според Изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“ на Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ „НКБ” ЕАД докторантът трябва да представи минимум 4 отпечатани реални публикации в научни списания или сборници, 3 от които у нас и 1 в чужбина.

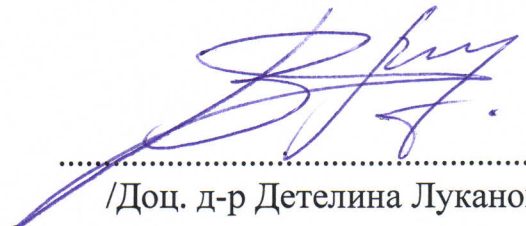
Темата на представения дисертационен труд на д-р Горанова - Лазарова е изключително иновативна, актуална и с голямо практическо приложение в ежедневната клиничната практика, в което успях лично да се убедя. Комплексната оценка на риска от руптура на аневризмите на абдоминалната аорта на базата на максималния диаметър, рисковите фактори и биомеханичните показатели има потенциал да оптимизира терапията и да минимизира рисковете от нея. Най-голямо приложение новият метод ще намери при аневризми с малък диаметър и висок риск от руптура.

В заключение смятам, че представеният дисертационен труд показва, че докторантът д-р Горанова Лазарова притежава теоретични знания и професионални умения по научна специалност Сърдечно-съдова хирургия,

но не демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Предвид всичко гореизложено давам своята отрицателна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат, и предлагам на почитаемото научно жури да не присъди образователната и научна степен 'доктор' на д-р Елена Василева Горанова Лазарова.

19.01.2017 г.



.....
/Доц. д-р Детелина Луканова, дм/