

Рецензия

от Проф. Д-р Иван Томов Груев, дм,

Зам. Директор по медицинската дейност, НМТБ "Цар Борис III"-София

за дисертационния труд на Д-р Елица Рашкова Герова - Мицич

на тема: „Мултифокална атеросклероза - диагностични и прогностични маркери в различните съдови басейни“, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Ангиология“, научно звено: Клиника по ангиология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Рецензията е изготвена въз основа на заповед на Изпълнителния директор и прокуриста на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД № 15-05-71/04.04.2022г.

Декларирам, че във връзка с настоящия труд нямам конфликт на интереси и не установявам данни за плагиатство.

Д-р Елица Рашкова Герова – Мицич е редовен докторант по докторска програма „Ангиология“, в Клиника по ангиология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. Завършила е езикова гимназия в гр. Пловдив и МУ –София. Има придобита специалност по ангиология. Работила е в УМБАЛ Софиямед и „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Сърдечно- съдовите заболявания (ССЗ) са водеща причина за смърт в световен мащаб. В Европа ССЗ са причина за над 4 милиона смъртни случая годишно и причиняват съответно 42% и 51% от смъртните случаи сред мъжете и жените . В България този процентът е още по-висок – над 60% и за двата пола! Атеросклерозата е **мултифокален процес** , т.е. развива се навсякъде в тялото – като почти едновременно или последователно засяга сърдечните, мозъчните, висцералните и периферните артерии. Ето защо откриването на прогностични маркери, които да могат да се прилагат в субклиничния стадий на атеросклеротичния процес, биха могли да идентифицират високорисковите пациенти и да оптимизират профилактиката и ранното им лечение.

Дисертацията е добре структурирана и онагледена. Състои се от : 170 страници, онагледен е с 90 таблици и 19 фигури. Включва следните раздели: Съдържание – 3 стр., Използвани съкращения и символи-2 стр; Въведение и литературен обзор – 21 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 17 страници; Собствени резултати и обсъждане – 98 страници; Изводи и препоръки– 3 стр.;Библиография – 19 страници; Приложение – 4 стр. Библиографската справка съдържа 208 литературни източници, от които 15 на кирилица и 193 на латиница.

Литературният обзор е обширен и изчерпателен.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана: изследване на мултифокалността на атеросклерозата като патологичен процес с оглед установяване и предлагане на прогностични и диагностични ултразвукови маркери.

Поставени са 6 задачи:

1. Да се изследва честотата на мултифокалната атеросклероза при болни с периферна атеросклероза.

2. Да се определят клиничните характеристики и рисковия профил на пациентите с периферна и мултифокална атеросклероза

3. Да се изследват с УЗ методи морфологичните (ДИМК, плаки, стенози) промени на каротидните и периферните артерии (феморалните, стъпалните артерии и абдоминалната аорта) при пациенти с периферна атеросклероза.

4. Да се определи взаимовръзката между атеросклеротичните рискови фактори и данните от ултразвуковите морфологични промени на каротидните и периферните артерии при пациенти с мултифокална изява на атеросклероза.

5. Да се анализират морфологичните промени на каротидните, феморалните, стъпалните артерии и абдоминалната аорта и да се оценят като маркери и предиктори за атеросклероза.

6. Да се разработи и предложи комплекс от диагностични и прогностични маркери за оптимизиране на скрининга и диагностиката за мултифокална атеросклероза

Материал и методи

Настоящото проспективно проучване включва общо 240 участници във възрастовия диапазон 32-91 години, постъпили в Клиниката по Съдова хирургия към УМБАЛ „Софиямед“ в периода м. юли 2017 г. до м. юли 2020 г. При всички пациенти, включени в проучването, са изследвани за наличие на рискови фактори за атеросклероза (артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, консумация на алкохол, индекс телесна маса, дислипидемия, фамилна обремененост) и преживени реваascularизационни интервенции.

Осъществени са компютър томографска ангиография от ренални до стъпални артерии, цветно-кодиране дуплекс скениране (ЦКДС) за морфологичните промени (дебелинина интима медия- ДИМК, плаки, стенози, тромбози) на каротидните, феморалните, стъпалните артерии, диаметър на абдоминалната аорта и измерване на АВІ.

Пациентите са разделени на четири групи, както следва:

I група – контролна – пациенти с рискови фактори, без изява на атеросклероза. В групата са включени общо 40 изследвани – 31 мъже и 9 жени, на възраст от 32 до 91 год.

II група – пациенти само с хронична артериална недостатъчност на крайниците (ХАНК) – изявена атеросклероза в един басейн. Включени са 127 пациенти: 93 мъже и 34 жени, на възраст от 41 до 88 год., средна възраст – 67,89 год. За оценка на степента на ХАНК се приложи Класификация по Fontaine. В нашето проучване пациентите с I ст. и II ст. на ХАНК са обединени в обща подгрупа.

III група – тази група е разделена на две подгрупи в зависимост от обхвата на атеросклеротичния процес, ангажирайки два басейна едновременно .

IIIa гр. - болни с ХАНК и придружаваща ги каротидна атеросклероза. IIIб гр. – болни с ХАНК и коронарна атеросклероза (ИБС).

IV група - пациенти едновременно с ХАНК и с ИСБ и с МСБ, която обхваща 35 човека и съставлява 16% от всички пациенти

В условно наречена за удобство V група са включени 120 пациента с ХАНК (от II, III и IV групи, описани по-горе), които са преживели реваascularизация на лезии на артерии на долни крайници и са на терапия със статини и фибрати са наблюдавани 2 г.

Статистически методи: Данните за изследваните пациенти са обработени с IBM SPSS Statistics v.23. За ниво на значимост при всички проверки е избрано $p < 0,05$. Всички

изводи са достоверни с вероятност от 95% и възможност да не са верни с вероятност от 5%. Използвани са най-съвременните методики за анализ на параметри в биостатистиката.

Резултати:

В резултат на получените данни е разработен комплекс от диагностични и прогностични маркери за оптимизиране на скрининга и диагностиката за мултифокална атеросклероза. Комплексът включва:

- ❖ Рискови фактори за мултифокална атеросклероза:
 - Възраст > 68 години
 - Артериална хипертония
 - Захарен диабет
 - Дислипидемия
 - Затлъстяване (BMI > 27)
 - Тютюнопушене
 - Фамилна обремененост
- ❖ Ултразвукови методи за диагностика:
 - Големи находки
 - Измерване на ABI < 0,9
 - Наличие на стенози и/или тромбози на каротидни артерии
 - Наличие на стенози и/или тромбози на феморални артерии
 - Малки находки
 - Наличие на плаки на каротидни артерии
 - Наличие на плаки на феморални артерии
 - Задебеляване на ДИМ на каротидни артерии > 1 мм
 - Задебеляване на ДИМ на обща феморална артерия > 1 мм
 - Дилатация и аневризма на абдоминална аорта.

На базата на установените резултати и статистически зависимости е разработен алгоритъм за оптимизиране на диагностиката и терапевтичното поведение при пациенти с мултифокална атеросклероза, който има голямо практическо значение.

Изводи въз основа на получените резултати- 17 на брой:

1. При пациентите с ХАНК се установява висока честота (55%) на мултифокална атеросклероза. Засягане в две области (ХАНК и ИБС/ХАНК и МСБ) се диагностицира при 40,4%, а в три (ХАНК и ИБС и МСБ) - при 14,6%.
2. Рисковият профил пациенти за предикция и развитие на атеросклеротичния процес се определя от следните фактори: мъжки пол, възраст над 65 години, наличие на АХ, ЗД, фамилна обремененост, физическо натоварване, дислипидемия. Рисковият пациент е мъж на средна възраст 68 г. с ХАНК, АХ, фамилна обремененост. При наличието на тези фактори се установява риск от развитие на мултифокален атеросклеротичен процес.
3. Първите пет рискови фактора при всички пациенти са фамилна обремененост, артериална хипертония, мъжки пол, тютюнопушене и алкохол. За преживелите ИМИ и ОМИ най-важни количествени фактори са LDL и HDL, а за пациентите с висок ДИМ на СА и FCA – възрастта и нивото на холестерола.
4. Захарният диабет е рисков фактор за ХАНК и неговата тежест и продължителност е свързана с по-напреднал стадий на съдово засягане.
5. При болните с ХАНК се установяват патологични структурно-функционални промени в следните ултразвукови параметри: ДИМ ICA_b, ДИМ ICA, ДИМ FCA, наличие

на плаки, стенози, тромбози на каротидни и феморални артерии, $ABV < 0,9$, като белег и маркери на мултифокален атеросклеротичен процес.

6. Между нивата на ABV и вероятността за преживяване на ИМИ съществува обратна връзка – колкото по-ниски са нивата на ABV , толкова по висока е вероятността за развитие на ИМИ. Когато ABV достигне нива от 0.2 тогава вероятността за развитие на ИМИ става над 50%.

7. При пациенти с ХАНК се установява стеноза на аоилиачен сегмент в почти 1/3 от пациентите. Тромбоза на аортоилиачен сегмент се диагностицира в малко повече от 1/10. При пациентите с МСБ, тромбозата на аорто-илиачния сегмент се диагностицира често (20%) от тези без МСБ (9,2-9,7%). Тромбозата на аорто-илиачния сегмент може да се използва като предиктор за МСБ.

8. Установена е тромбоза на феморопоплитеален сегмент в почти половината от изследваните пациенти. Стеноза на феморопоплитеален сегмент двустранно се установява значително по-рядко. Наблюдава се тенденция за по-голяма честота на тромбоза на феморопоплитеален сегмент при пациентите с ИБС (58,5%) в сравнение с тези без (45,2%), както и при пациентите с МСБ (57,0%) спрямо с тези без (44,0%). Значимата връзка между тромбозата във феморопоплитеалния сегмент и ИБС и/или МСБ може да бъде предиктор за мултифокална атеросклероза (МСБ и/или ИБС).

9. Важен фактор при определянето на възможността за развитие на атеросклеротичния процес в мозъчно-съдовия басейн при пациенти с ХАНК е установената статистически значима обратно пропорционална връзка между ДИМ на СА и ABV - колкото ABV е по-нисък, толкова се увеличава ДИМ на СА, най-често на $CCAbif.$ и ICA .

10. Пациентите с високи нива на ДИМ най-често са мъже на възраст между 69 и 70 години, употребяващи алкохол и цигари, с индекс на затлъстяване 26-27, с фамилна обремененост и артериална хипертония, както и наличие на III-ти стадии на ХАНК. С нива на холестерол от 5.60-5.70, триглицериди 1.9-2.0, HDL 1.3-1.4 и LDL 2.9.

11. Установената право пропорционална връзка между ДИМ на СА и FCA с компонентите на липидния профил и основно с триглицеридите - колкото са по-високи стойностите на триглицеридите, толкова ДИМ се повишава на CCA , $CCA bif.$, ICA , FCA може успешно да се използва при проследяването на пациента и за правилна преценка за терапията.

12. Анализът потвърждава, че за ДИМ на СА, се установена статистически значима патологична разлика в нивата на ДИМ между пациентите с и без МСБ.

13. Установената статистически значима връзка между нарастването на ДИМ на СА и наличието на клинична/асимптомна коронарна атеросклероза се определя като важен фактор за предикция на коронарната атеросклероза.

14. Наличието на плака или стеноза на КА повишава релативния риск от поява на ХАНК, ИМИ или ИБС.

15. Установени са по-високи нива на фибриноген и патологичен липиден профил при по-тежка атеросклероза (по-ниски стойности на ABV или мултифокално засягане). Тези показатели могат да се използват като маркери за атеросклеротичния процес.

16. При лечение със статин или фибрат процентът на нежеланите съдови инциденти при групата с МСБ е управляем, намалявайки резидуалния риск при пациенти с атерогенна дислипидемия и хипертриглицеридемия.

17. При по-агресивна вторична профилактика със статин, антиагрегант и АСЕ инхибитор, каквато е терапията в IV група, се установява редукция в прогресията на атеросклеротичния процес.

Препоръчваме броят им да се намали и да се обобщят.

Приноси (според формулировката в дисертационния труд) – 7 оригинални и 5 потвърдителни:

С оригинален характер:

1. На базата на задълбочен анализ на резултатите от клинични, лабораторни и инструментални методи на пациенти с ХАНК, е установен техният рисков профил и предпоставките за провеждане на скрининг и профилактика.
2. При болните с ХАНК са установени патологични структурни промени в следните ултразвукови параметри: ДИМ ICA_б, ДИМ ICA, ДИМ FCA, наличие на плаки, стенози, тромбози на каротидни и феморални артерии, ABI < 0,9, като белег и маркери на мултифокален атеросклеротичен процес.
3. Структурните промени във всички артерии (каротидни, илиачни, феморални, стъпални) при болни с ХАНК са определени като подходящи маркери за установяване на мултифокална атеросклероза.
4. Установена е ефективността на комбинираното прилагане на ехографските маркери за оптимизиране на скрининга и диагностиката на мултифокалната атеросклероза.
5. Предложен е комплекс от диагностични и прогностични маркери за оптимизиране на скрининга и диагностиката на мултифокална атеросклероза
- задебеляване на ДИМ над 1 мм, плаки на каротидни и/или феморални артерии, стенози и/или тромбози на каротидни и/или феморални артерии, ABI под 0,9, дилатация и аневризма на абдоминална аорта.
6. На базата на установените резултати и статистически зависимости е разработен алгоритъм за оптимизиране на диагностиката и терапевтичното поведение при пациенти с мултифокална атеросклероза.
7. Предложените прогностични маркери, прилагани в субклиничния стадий на атеросклеротичния процес, допринасят за идентифициране на високорискови пациенти и за оптимизиране на профилактиката и ранното им лечение.

С потвърдителен характер:

1. Потвърждава се, че класическите рискови фактори за ХАНК са от основно значение за развитието на мултифокална атеросклероза – мъжки пол, над 68 годишна възраст, артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, фамилна обремененост, дислипидемия.
2. Първите морфологични промени в артериалната стена могат да бъдат визуализирани чрез B-mode ултрасонография. Потвърждава се, че този неинвазивен метод е един от най-добрите за установяване на ранните стадии на атеросклероза, тъй като е лесно приложим, апаратурата е налична на много места, а резолюцията му е по-добра от тази на ядрено-

магнитния резонанс и КТ.

3. Доказано е, че наличието на плака или стеноза на КА допринася за повишаване на риска от поява на ХАНК, ИМИ или ИБС в граници от 4-8 %.
4. Установено е, че при прием на статин или фибрат нежеланите съдови инциденти са управляеми, като се намалява резидуалния риск при пациенти с атерогенна дислипидемия и хипертриглицеридемия.
5. По-агресивната вторична профилактика със статин, антиагрегант и АСЕ инхибитор при високорискови пациенти допринася за по-слаба прогресия на атеросклеротичния процес.

Приносителите също могат да се обобщят в по-малка бройка.

Асоциирани с дисертацията публикации: представени с 5 публикации, в 3 от които Д-р Герова е първи автор.

Заклучение: Дисертационният труд на Д-р Елица Рашкова Герова - Мицич представлява задълбочено проучване на мултифокалната атеросклероза и диагностичните и прогностични маркери в различните съдови басейни. В хода на изложението докторантката показва задълбочено познаване на научната литература, както и добри възможности за събиране, анализиране и обобщаване на получените резултати. Особено високо оценявам създадения практически алгоритъм за оптимизиране на диагностиката и терапевтичното поведение при пациенти с мултифокална атеросклероза. Направените препоръки не намаляват стойността на така предложения дисертационен труд, който напълно покрива критериите на закона за развитие на академичния състав на РБ и правилника на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Ето защо препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на Д-р Елица Рашкова Герова - Мицич

15.06.2022 г.

Гр. София

Проф. Иван Томов Груев дм