

# СТАНОВИЩЕ

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на тема:

**„ МУЛТИФОКАЛНА АТЕРОСКЛЕРОЗА - ДИАГНОСТИЧНИ И ПРОГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ В РАЗЛИЧНИТЕ СЪДОВИ БАСЕЙНИ “**

**Автор на дисертацията :** Д-р Елица Рашкова Герова - Мицич – докторант редовна подготовка в клиниката по кардиология, Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД

**Научен ръководител :** Проф. Д-р М, Станева д.м.

**Автор на становището :** Проф.. Д-р К. Карамфилов д.м., Началник клиника по кардиология към УМБАЛ „Александровска“, Катедра по Вътрешни Болести, МФ, МУ София.

**Член на жури** за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“, определено със заповед на Изпълнителния директор и Прокуриста на „Аджибадем Сити клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД № 15-05-71/04.04.2022 г

**Професионална биография :** Д-р Герова е родена 1988, завършва средно образование в ЕГ „Иван Вазов“ гр. Пловдив. . От 2014- до сега е лекар в Отделение по съдова хирургия УМБАЛ „Софиямед“ , гр. София. Д-р Герова придобива специалност по „Ангиология“ през 2020 г.

Член е на Европейското дружество по съдова хирургия и на Българското дружество по съдова и ендоваскуларна хирургия и ангиология, както и БЛС.

**Оценка на актуалността на темата :** Разработваната от Д-р Герова тема е удачно подбрана по отношение на актуалност и практическа полза. Атеросклерозата представлява хронично прогресиращо възпалително и дегенеративно заболяване на артериалната система. Една от основните характеристики на процеса е неговата мултифокалност, няма съдов басейн който да е пощаден от развитие на атеросклероза. Колкото повече съдови територии са засегнати толкова по високорисков е пациента и по лоша е неговата прогноза. В болшинството от случаите клиничната изява на атеросклерозата настъпва с развитие на острите и исхемични и тромботични усложнения. Ето защо значителни усилия са насочени в ранната диагностика на пациентите с атеросклероза

Бурното развитие на образните методи доведе до по доброто разбиране на атеросклеротичните промени на съдовете, което от своя страна до значително подобряване на диагностиката. Все още обаче липсва пълноценен модел интегриращ клинични, образни и лабораторни данни, който да може да бъде използван като скринингов в реалната клинична практика, да предвижда развитието на атеросклероза и да има прогностична стойност. Ето защо задълбоченото изследване на мултифокалността на атеросклерозата и ролята на диагностичния ултразвук, е актуално и има съществено практическо приложение.

**Структура на дисертационния труд** : Дисертационният труд на д-р Герова е написан на 170 страници и е онагледен с 90 таблици и 19 фигури. Структуриран е по следния начин : **Съдържание** – 3 стр., **Използвани съкращения и символи** - 2 стр **Въведение и Литературен обзор** – 21 стр., **Цел, Задачи** – 1 стр, **Материали и методи** – 17 стр., **Собствени резултати и обсъждане** – 98 стр, **Изводи и Препоръки** – 3 стр., **Библиография** – 19 стр **Приложение** – 4 стр. От тези данни се вижда че дисертационния труд е структуриран оптимално, при добър баланс между частите му.

Използвани са общо 208 литературни източници, от които 15 български и 193 чуждестранни. Подредени са по азбучен ред.

**Литературен обзор** : В рамките на 21 страници литературен обзор задълбочено са разгледани патогенезата и различните форми на атеросклерозата със засягане на различните съдови басейни. Авторката демонстрира много добро познаване на литературата по въпроса. На базата на литературният обзор дисертантката извежда много важни изводи като преход към методиката на проучването както и обобщава решенията и спорните въпроси в областта.

**Методика на проучването - Цел, задачи, материали и методи** : Базирайки се на задълбочения и обобщен литературен обзор, изводите от него и решенията и нерешени въпроси са изведени предпоставките за проучването. Д-р Герова формулира точно и ясно **Целта** на проучването – Изследване на мултифокалността на атеросклерозата като патологичен процес с оглед установяване и предлагане на прогностични и диагностични ултразвукови маркери.

За реализирането на тази цел са поставени 6 задачи, осъществени изцяло:

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

За решаване на поставените задачи са използвани достатъчен брой пациенти – 240 разпределени в пет групи. 1ва група контролна, 2ра група само с ХАНК, 3та група с ангажиране на два басейна едновременно (съответно А – ХАНК и каротиди и Б – ХАНК и коронарни), 4та група – три басейна, условно наречена 5та група – ХАНК с реваскуларизация (съставна част от общата група от 200 пациента), която е проследена 2 години.

Прави впечатление изключително задълбочената и пълна образна диагностика в изследваната популация.

**Резултати и дискусия :** Представените резултати са убедителни. Представени са ясно и точно – както за целия изследван контингент, така и за отделните групи. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи, използвайки специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 23.

Резултатите потвърждават данни от предходни проучвания при пациенти с атеросклероза по отношение на зависимостта на риска от неблагоприятни събития с увеличаване на броя засегнатите съдови басейни. Ясно се идентифицират рисковите фактори водещи до развитие на атеросклеротичния процес. При пациенти с развита атеросклероза се описват специфичните ултразвукови и лабораторни параметри сочещи за повишен риск. Идентифицирана е ясна асоциация между стойностите на АВІ и вероятността за преживяване на ИМІ. Важни са и резултатите за честотта на разпределение на тромбози на периферната артериална система. Резултатите от медикаментозното лечение при тези високорискови пациенти ясно очертават значението на агресивното липидопонижение и антиагрегация.

Едно от съществените достъжения на този дисертационен труд са изготвените **Комплекс** от диагностични и прогностични маркери за оптимизиране на скрининга и диагностиката за мултифокална атеросклероза и **Алгоритъм** за оптимизиране на диагностиката и терапевтичното поведение при пациенти с мултифокална атеросклероза.

**Изводи и Препоръки** –на базата на дисертационния труд са формулирани следните 17 извода отговарящи на получените резултати.

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 структурнофункционални промени в следните ултразвукови параметри: ДИМ ICA<sub>б</sub>, 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.
6. Между нивата на ABI и вероятността за преживяване на ИМИ съществува обратна връзка – колкото по-ниски са нивата на ABI, толкова по висока е вероятността за развитие на ИМИ. Когато ABI 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 по-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 ABI - колкото ABI е по-нисък, толкова се увеличава ДИМ на СА, най-често на CCA<sub>bif.</sub> 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 СА, СА 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 АВІ 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.

**Приноси** – отразени са в Автореферата на дисертационния труд, и са разделени в две групи - с **оригинален** и **потвърдителен** характер :

**С оригинален характер:**

1. На базата на задълбочен анализ на резултатите от клинични, лабораторни и инструментални методи на пациенти с ХАНК, е установен техния 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<sub>b</sub>, ДИМ ICA, ДИМ FCA, наличие на плаки, стенози, тромбози на каротидни и феморални артерии, АВІ < 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, АВІ 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 В-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.

**Автореферат** – отразява точно всичко написано в дисертационния труд.



**Публикации:** Във връзка с дисертационния труд авторът представя 5 публикации и научни съобщения в национални списания издания и престижни международни научни форуми – изпълняващи минималните национални критерии.

**Забележки :** Могат да бъдат отправени следните забележки, без това да намалява стойността на научната разработка :

- Едни от съкращенията са на кирилица, а други на латиница.
- В текста са използвани чуждици.
- Публикации са само в български издания

**Заключение :** Оценявам високо работата на Д-р Герова поради актуалността и навременността на извършеното проучване и основно по отношение на опита за решаване на много важен проблем – идентификация на диагностични и прогностични маркери при пациентите с мултифокална атеросклероза. Представените резултати от проучването и разработената дисертация са принос в българската научна литература.

Представената дисертация от Д-р Елица Рашкова Герова - Мицич отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ .

**Препоръчвам на членовете на уважаемото Научното жури да гласуват положително и присъдят научната и образователна степен „ДОКТОР“ на Д-р Елица Рашкова Герова – Мицич.**

17.06.2022

София

.....  
Проф. К. Карамфилов, д.м.

