

## РЕЦЕНЗИЯ

От Доцент **Андрея Прокопиев Андреев**, дм, съдов хирург, МБАЛ „Тракия” – Ст. Загора

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

С Автор: **Д-р Наделин Красимиров Николов**, главен асистент в Клиниката по Съдова хирургия и Ангиология при Националната Кардиологична Болница (НКБ) – София

По тема: **„Възможности за намаляване на общия риск при хирургично лечение на каротидните стенози”**

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

Д-р Наделин Николов завършва Медицински Университет в София през 2003г. с диплома за магистър – лекар и оттогава непрекъснато практикува лекарската професия като член на колектива на Клиниката по Съдова хирургия и ангиология при Националната Кардиологична Болница (НКБ) в София. В началото той работи като стажант-лекар, но от 2006г. с конкурс е асистент по съдова хирургия в същата Клиника. Пак в същата Клиника през 2015г. е назначен за завеждащ Операционния блок. През 2014г. Д-р Николов придобива специалност по Съдова хирургия след успешно завършване на курса на обучение и взет с отличие изпит за специалност. През 2015г., след изкарана успешно специализация по Ендоваскуларна периферна хирургия Д-р Николов получава Свидетелство за Ендоваскуларна хирургия. Д-р Николов е специализирал и ендоваскуларна хирургия в болница Сан Рафаеле в Милано, Италия; извършване на съдов достъп в Мариенхоспитал в Щутгарт, Германия и по извършване на каротидно стентирание в Клиниката по кардиология в Скопие, Македония. Твърде млад, днес Д-р Николов е член на редица реномирани дружества свързани със съдовите заболявания – БНДСЕХА, Националното дружество по Флебология и Ангиология, Българската асоциация по гръдна, сърдечна и съдова хирургия, Българската сърдечна и съдова асоциация, ESVS, Balkan Venous Forum, International Society for Endovascular Specialists! Нещо повече, своите широки научни интереси Д-р Николов доказва и с активното си участие в големи международни проучвания като REMEDY, TALECRIS и EUCLID от 2008г. до сега. Владейки перфектно английски език и с много добра компютърна грамотност, д-р Николов непрекъснато следи съвременната литература по проблемите на съдовите болести, което е голямо предимство. Възможностите си като съдов хирург Д-р Николов е доказал на практика, бидейки шеф екип във водеща клиника по съдова хирургия и ангиология в страната. Нещо повече, в своята професионална дейност той неведнъж доказва качества като комуникативност, умение за работа в екип и способност за справяне със стресови ситуации.

Темата на дисертационния труд „Възможности за намаляване на общия риск при хирургичното лечение на каротидни стенози” и днес е актуална поради непрекъснатото нарастване на броя на пациентите с мозъчен инсулт вследствие екстракраниална каротидна атеросклероза в нашата страна, поставяйки я по този показател на незавидното първо място в Европа. Публикациите по този проблем не са малко, но те не дават напълно ясна картина за рисковете и тежките придружаващи усложнения довеждащи до сериозна инвалидизация и огромни икономически загуби за системата.

Представеният дисертационен труд е с обем от 105 стандартни страници, съдържа 1 приложение и е онагледен с 24 фигури и 25 таблици. Библиографията включва 255 цитирани заглавия, от които 18 на кирилица и 237 на латиница, като повечето от тях са от съвременни автори след 2000г. Трудът 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 Николов започва своята с обширен Литературен Обзор, заемащ цели 46 стр., в който са разгледани подробно всички аспекти на Каротидната Ендартеректомия (КЕА). В началото е направен прецизно точен исторически преглед на появата и развитието на тази рискована оперативна намеса от 1953г. насам, засягайки ролята на ДеБейки, Исткът, Кули, Райтел и други лидери в тази хирургия. Съвсем правилно, веднага след това, д-р Николов се насочва към най-съвременната диагностика на стенотичните атеросклеротични промени в каротидната бифуркация, тъй като тя стои в основата на прецизирането на индикациите за интервенция, които са много важни за лечебните резултати. И тук веднага на преден план излиза въпросът за профилактичното извършване на интервенцията, най-дискутабилният и до днес проблем по отношение на избора на лечение – Оптимална Медикаментозна Терапия (ОМТ) или интервенция, и кога? Д-р Николов в детайли описва становищата за критична стеноза, налагаща оперативна намеса при асимптоматичните стенози според двете големи международни проучвания – американското (NASCET) и европейското (ECST) и определените от тях формули за тази цел. Подхождайки с критичен анализ, авторът подчертава, че двата метода на изчисление дават голяма разлика в крайния резултат, надминаващ понякога 20%, и че това е причина за липсата на необходимата прецизност, както при поставянето на индикациите за интервенция, така и при сравняването на оперативните резултати. И веднага след това Д-р Николов навлиза в същината на проблема за индикациите за интервенция, на първо място при симптоматичните каротидни стенози, при които пациентът е прекарал Транзиторна Ишемична Атака (ТИА), РИНД (реверзибилен инсулт) или фугасна амавроза. За целта се обсъждат сравнителните резултати на споменатите многоцентрови изследвания – NASCET и ECST с тези от на оптималната медикаментозна терапия – очевидно е превъзходството на интервенцията, надминаващо с 16% резултатите от ОМТ по отношение на предпазване от неврологичен инцидент за 5г. период. Съвсем правилно

се подчертава и обстоятелството, че при нискостепенните стенози с гладки и стабилни хомогенни плаки, резултатите са в полза на ОМТ и оперативната намеса води до неоправдан риск. Наред с това авторът разглежда и важният проблем с определянето на момента на интервенцията, считан днес за оптимален в срок от 2 седмици от поставянето на диагнозата; отчита се и необходимостта от спешна интервенция при „кресчендо“ протичащи ТИА, инсулт в еволюция или такъв флукуиращ характер на симптоматиката (неврологично нестабилни пациенти). Към групата на спешните болни спадат и тези с улцерирала или частично тромбозирала плака, поради което и при тях КЕА не бива да се отлага. Доста трудна е ситуацията, както правилно отбелязва д-р Николов, при пълна обтурация на контралатералната вътрешна каротидна артерия (ВКА), защото това повишава оперативния риск почти тройно, но пък значително подобрява късните резултати предвид редуцирания мозъчен кръвоток. Следва прецизен преглед от автора на най-големия проблем – индикациите за интервенция при асимптомните стенози. Наистина, известен факт е, че 7% от болните с тежък инсулт дължащ се на каротидни стенози, са били асимптоматични. Цитират се и данните от проучванията NASCET и ECST, както и от ACST и ACSRS, като се сравняват техните резултати и заключения, всички в полза на интервенцията спрямо ОМТ за период от 5г. но само при високостепенни хемодинамично значими стенози. Тук авторът показва изключително задълбочени познания на литературата по проблема, което е основно предимство при за всеки опит за подобряване на резултатите. Подчертани са и данните от най-новото проучване – ACSRS, показващи, че рискът от тежък инсулт при асимптомните каротидни стенози е наистина висок – близо 14%, но при нестабилни, улцерирала плаки. По-нататък се стига и до най-важното – единодушното твърдение на всички автори, оформено като гайдлайн на Американската неврологична Асоциация, че КЕА има споменатото предимство пред ОМТ само, когато се извършва от опитни специализирани в тази хирургия екипи, с периоперативна смъртност под 3% и при пациенти с очаквана продължителност на живота над 5г. Към проблема накрая се прибавя и дискусията относно оперативната намеса при пълна хронична облитерация на ВКА, неразрешен и до днес, за разлика от рутинната тромболиза в първите часове от подобно усложнение.

В последвалите редове на обзора си Д-р Николов подробно се спира на елементите на оперативната техника на КЕА, като се започне от вариантите на оперетивния достъп, мине се през директния съдов шев (с условията за извършването му) и техниката с кръпка, предпочитана от повечето автори. Подробен анализ е направен на мястото и ролята на интраоперативното шънтиране като метод за протекция на мозъчната исхемия по време на клампажа на каротидите. Очевидните предимства и известните недостатъци на шънтирането дори с Пруит-Инахара шънт, по мнението на някои автори правят селективното използване на шънта най-подходящо, след преценка на интраоперативната мозъчна хипоперфузия. Към това се прибавя и ролята на интраоперативната оценка за прецизността на извършената КЕА. И тук се споменават отживелите времето си техники на интраоперативната ангиография и дори

ангиоскопия, с очевидното предимство днес на интраоперативния Дуплекс-Доплер с неговия триизмерен образ. Последващият анализ на данните за т. нар. еверзионна КЕА доказва, че тя има определени предимства (скъсено време на клампиране, без кръпка и др.), но и недостатъци (много трудно използване на шънт и др.), както и това, че въпреки популярността и в Германия (Райтел) тя не се възприема от повечето съдови хирурзи. Съвсем правилно по-нататък се дискутират и особеностите на алтернативната байпас-техника на КЕА, рядко прилагана, но наистина „спасителна“ в редките случаи на невъзможност за друг вид реконструкция.

В последващите редове на подробния обзор Д-р Николов дискутира наличната информация за обезболяването при КЕА. С усъвършенстване на методите за анестезия в исторически план се е променяла ролята на местната и общата анестезия – първоначално предпочитана местната, после локо-регионалната (в комбинация с невролептанелгезия), а днес - отново по-комфортната за болния обща такава. Много голям интерес представлява обширното дискутиране на методите за интраоперативен мониторинг на мозъчната хипоперфузия по време на клампирането на артериите. Подчертава се, че тестването в будно състояние е прецизна методика за целта, която, обаче, е неприложима при обща анестезия и при пациенти с инсулт. Техниката с измерване на т. нар. back-flow на клампираната ВКА от своя страна е ненапълно достоверна и може да заблуди оператора; ЕЕГ – мониторирането от своя страна освен, че е твърде сложно и скъпо, е напълно достоверно при едновременно измерване на мозъчния кръвоток. Като най-леснодостъпен и достоверен метод за мозъчно мониториране се очертава Транскраниалният Доплер (ТКД), измерващ скоростта на мозъчния кръвоток в средната мозъчна артерия (СМА), чието спадане под 20 см/сек, е прави шънтирането наложително; методиката отчита и микроемболизациите. Доказано е, че използването на ТКД позволява да се извършва селективното шънтиране, като по този начин се намаляват интраоперативните инсулти от 4.8% на 1%!!

В обзора на дисертацията следва анализ на данните за съчетаните сърдечносъдови операции, нередка практика при мултифокалната атеросклероза. Подробно са обсъдени твърде противоречивите данни за това коя интервенция да се извършва първа при двуетапните намеси и дали интервенциите трябва да бъдат едноетапни. Като че ли все пак се налага мнението за предпочитане на двуетапните операции с даване на предимството на тази интервенция, която е наложителна поради напредналата патология; при това предимството е очевидно за симптоматичните каротидни стенози. Споровете за едно или двуетапна друстранна КЕА по представените литературни данни днес са прекратени в полза на двуетапността на интервенцията; единствено при спешни състояния на симптомни стенози (кресчендо ТИА и др.) е правилно да се обсъжда едноетапна двустранна КЕА.

Следоперативните усложнения са детайлно разгледани според това дали са ранни или късни. Основно се дискутират данните да периоперативният инсулт, бил той интра- или

следоперативен, като се подчертава фактът, че снижаването на това най-тежко оперативно усложнение от около 9% до сегашните 3% (а и до 1,5%) е този, който постави КЕА над ОМТ и представлява най-големия успех на този вид хирургия. Подробното разглеждане за причините за това усложнение е важно, но особено съществена е необходимостта от интра- и следоперативно мониториране на оперираните с ТКД, предвид възможността за незабавна реоперация или включване на нискомолекулярни разтвори при данни за микроемболизация. Разгледани са и други следоперативни усложнения, като рядката късна мозъчна хиперперфузия (налагаща контролен скенер и терапия), интраоперативната лезия на черепномозъчни нерви (бързопреходни и преминаващи спонтанно, но с подчертана необходимост от интраоперативното им щадене), раневите усложнения (хематом, инфекция) и дори медицинските проблеми след КЕА (миокарден инфаркт, хипо или хипертензия), както и методите за тяхното профилакиране и лечение. Следва разглеждане на данните за ролята на предоперативната подготовка в профилактиката на следоперативните усложнения, нещо много важно и нерядко подценявано от хирурзи без необходимия опит. От късните следоперативни усложнения се акцентира на късната рестеноза на реконструкцията, която макар и в не повече от 7%, може да причини хемодинамична мозъчна хипоперфузия с клиника на неврологичен дефицит (ТИА), налагащ реинтервенция. Решението за реинтервенция е важно, базиращо се не само на клиниката, но и на ТКД и окулоплетизмографията, тъй като става въпрос за сложна и рискована намеса. Д-р Николов обсъжда и данните за инфекция на съдовата пластика, която макар и твърде рядка (под 1%) е смъртно опасна и налага спешна реоперация в трудни условия, завършваща или с байпас или лигатура. Накрая на обзора съвсем уместно се разглежда необходимостта от стриктен контрол на оперираните както по отношение на реконструкцията (клинично и с Дуплекс-Доплер), така и по отношение на придружаващите заболявания (хипертонията особено!); към това се прибавя и задължителната доживотна антиагрегантна терапия.

Така представеният свръхподробен и критично-аналитичен Литературен обзор на пръв поглед решават основните проблеми възникващи пред съдовия хирург, консултиращ пациент – кандидат за КЕА. И все пак все още има немалко дискутабилни моменти, като например: морфологията на плаката като индикация за интервенция, решението за вътрелуменно шънтиране, избора между директен шев и кръпкова техника при КЕА, и особено конкомитантните интервенции при едновременни лезии в каротидния, коронарния и периферния артериални басейни, за които няма утвърден алгоритъм, предоперативната антиагрегантна терапия и др.

Базирайки се на разгледаните в обзора проблеми при КЕА, Д-р Николов определя правилно своята Цел и Задачите за нейното решаване, 7 на брой. За целта авторът извършва изключително голямо по обем проучване на оперирани с КЕА на брой 1055г. за 10г. период в Клиника по Съдова хирургия и Ангиология в НКБ – София. Проучването е разделено на 3 части – 2 ретроспективни и една проспективна. Особено съществена е

проспективната част при която са проучени 100 болни с изследване на корелацията между Дуплекс-скенирането, патохистологичното изследване и макроскопската интраоперативна оценка на оператора. Проученият материал е напълно достатъчен за достоверна статистическа обработка и резултати с доказателствена стойност.

В раздела за използваните методи д-р Николов описва подробното предоперативно изследване на пациентите – клинично и инструментално, позволяващо да бъдат разделени в 2-те основни групи – симптоматични и асимптомни, както и да бъдат прецизно подготвени за рисковата интервенция съгласно описаните в обзора гайдлайни. Не само това, стандартизираната методика включва изследване с Дуплекс, ТКД, ехоЕкг, АВІ за периферна съдова патология, обхващайки целия спектър от най-чести лезии на мултифокалната атеросклероза. В това отношение от огромна полза е възможността на д-р Николов да работи в НКБ с нейните максимални за целта диагностични възможности. Особен интерес в същия раздел представлява стандартизираната оперативна техника за КЕА, с утвърдени похвати за избягване на следоперативни усложнения, вкл. щадящо отпрепарирание на каротидната бифуркация с екартиране на анзата на хипоглосуса и прерязване на т. нар. артериална примка при нужда, рутинно шънтиране и кръпкова пластика на артериотомията. Детайлното описание на тази рутинна за клиниката оперативна техника, добре онагледена със снимков материал, може да послужи за учебник. И все пак най-същественото в проучването е извършеното много детайлно сравнително проучване на атеросклеротичните плаки както предоперативно с модерен Дуплекс-Доплер с В-скениране, позволяващо разделянето им на 2 основни групи – нестабилни (хипоехогенни и предимно хипоехогенни) и стабилни (хетерогенни и хомогенни), интраоперативно визуално от 2-ма хирурзи (с оформяне на 3 типа плаки) и патохистологично (също по определен протокол). На Фиг.13, например, отлично са изобразени патохистологичните варианти на опасните нестабилни плаки. В 3-та част на проучването с ретроспективен характер авторът сравнява резултатите от стандартизираната КЕА при 850 оперирани в периода 2005-2015г. в зависимост от предоперативната антиагрегантна терапия, получавана от 350 от пациентите, както и в зависимост от характеристиката на конкомитантните интервенции. Статистическите методи използвани от автора са съвременни и адекватни, а големия брой на проучените казуси допринася за достоверността на резултатите.

Резултатите представени от автора са многообразни и показателни. Те започват с демографските показатели (отлична хистограма на Фиг. 14) и продължават с проучване на много важните рискови фактори, при което на преден план изпъкват: мъжкият пол, дислипидемията и хипертонията. По-нататък впечатляват данните за мултифокалност на атеросклеротичните промени – съвпадение на каротидна патология с ХАНК в 52% от случаите и с коронарна патология - в 37%! Показателен е и фактът за двустранни каротидни лезии в 31% от случаите. Всичко това доказва необходимостта от цялостен скрининг на такива болни с оглед оформяне пълната картина на степента на

атеросклеротичния процес при всеки от тях. По-нататък анализът на интервенциите при конкомитанти лезии показва, че при 48 случая коронарната намеса е извършена първа с 3 исхемични мозъчни инцидента, в 20 – каротидната – без коронарен инцидент и 4 едноетапни – също без инцидент. При 123-та пациенти с каротидна и периферна артериална патология, предимство винаги е давано на КЕА, съвсем правилно, предвид рисковете от мозъчен инцидент при периферните реконструкции. Особено важни са ранните усложнения след КЕА, бидейки база за сравнение на постоперативните резултати на екипите в световен мащаб – представената обща смъртност от сърдечносъдови усложнения от 1.5% поставя екипа на Клиниката по съдова хирургия наравно с елитните световни центрове по проблема. Много важният анализ на 2-та екзитуса със следоперативен инсулт показва, че това са били високорискови симптоматични пациенти с контралатерална тромбоза без антиагрегантна профилактика и с ХАНК. Впечатлява интраоперативната техника при която има само 2 случая на увреждане на н. Хипоглосус с бързо отшумяване на симптомите. Изключително niskият - 0.1% инфекция е също показателен факт за работата на екипа. Средната продължителност на следоперативен контрол е 25.14 месеца, което е напълно достатъчно за оформяне на достоверни резултати. Сравнителното проучване на клиничната проява на каротидните атероматозни плаки е изключително показателно, доказващо наличие на симптоми на мозъчен дефицит при 85% от нестабилните плаки и само при 5% от стабилните. Патохистологията почти напълно потвърждава резултатите от Доплеровото изследване, а също и връзката между нестабилността на плаката и нейната хетерогенност от една страна със значително по-големия % клинични прояви. Нещо повече, проучването на д-р Николов доказва, че улцерацията на плаката, много по-честа при нестабилните плаки, е независим рисков фактор за неврологичен дефицит, с 4кратно нарастване, отнесено към плаките без разязвяване. По-нататъшният анализ в проучването показва, че болните без антиагрегантна подготовка (500) са заплашени много повече от следоперативни усложнения от тези с такава профилактика (350), даже само с един антиагрегант. Към това се прибавя и значително по-честата ретромбоза при болните, оперирани без антиагрегантна профилактика (7:1).

В последвалото обсъждане на резултатите си авторът ги сравнява с тези от други световни и български центрове, при което става ясно, че унифицираната оперативна техника с рутинно шънтиране извършвана от опитен екип, щадящата обща анестезия, прецизната периоперативна и следоперативна медикация и контрол са в основата на значителното снижаване на следоперативните усложнения дори под високите международни стандарти – от 1.9% през 2008г. дори на 1.5% през 2015г. По-нататък се споменава ролята на Дуплекс-Доплера за прецизната предоперативна диагностика, вече известна от дисертацията на д-р Луканова. Все пак, д-р Николов потвърждава становището, че дуплекс на каротидите е необходим скрининг при всички пациенти с коронаросклероза или периферни обтурации, нещо което, за съжаление, почти не се практикува в други клиници. Нещо повече, екипът Луканова-Николов още веднъж

доказва значението на разязвената плака като независим рисков фактор, който не трябва да се пренебрегва и насочва към интервенция дори при асимптомните пациенти. На практика това със същата сила се отнася и за нестабилните плаки, както според литературата така и от данните на настоящото проучване. Наличието на тежка калцификация на плаката, за съжаление е сериозна пречка за нейната верификация с Дуплекса, поради което според автора, в подобни редки случаи се налага извършване на ЯМР с контраст. За съжаление твърде малко място има отделено за индикациите за конкурентното стентирание на каротисите (КС), като между другото се споменава значението на нестабилността на плаката с голямо липидно ядро (предимство на КЕА). В последващите редове на дискусиата авторът се спира отново на данните за ОМТ и КЕА, като се обсъжда ролята на предоперативната медикация с антиагреганти и дори със статини, като последното се базира на литературни данни. По-важна, обаче, е дискусиата дали да се спре или не (или дори да се започне) антиагрегантна терапия непосредствено преди КЕА – тук различията са големи. На базата на голямото проучване на Джонс и на собствените резултати, авторът съвсем правилно заключава, че използваната от екипа в НКБ тактика за поне 3-дневно профилаксиране с клопидрогел, е правилна, защото снижава периперативните усложнения с 40% до 1.6%, докато двойната антиагрегация по неговите данни не дава предимство, а увеличава риска от кървене. От голямо практическо значение са алгоритмите на стр. 88 и 90, които отразяват правилните решения относно избора на КЕА, КС или ОМТ на основата на направените анализи на десетгодишния опит с изследване и операриране на над 1000 болни за период от 10г. Лично препоръчвам алгоритъмът от стр. 90 да стане достояние на ОПЛ и невролозите у нас с цел правилно насочване на пациентите с изолирана каротидна патология. В този дискуссионен раздел продължава обсъждането на съвременното научно обосновано поведение относно инвазивните процедури при каротидна с конкомитантна патология от друг съдов басейн. Нещо повече, след всеки раздел тази дискусия завършва с алгоритъм на поведение, различен за различната патология – сърдечна или периферна артериална болест, като тези алгоритми са подразделени според това дали се отнася за симптоматична или асимптомна каротидна стеноза. Така в слеващите няколко страници на практика са представени други 4 алгоритъма на поведение, с допълнителни анализи и допълнения в текста. Това е, по мое мнение, венецът на работата на Д-р Николов, с важно практическо приложение, даващо научно оръжие в ръцете на съдови хирурзи, невролози, кардиолози и дори ОПЛ. С пълно право, разбира се, е дадено преимущество на ендоваскуларната хирургия при съчетаните периферни лезии, предвид избягването на продължителни открити интервенции с реалната заплаха от опасната за оперираните каротиди хипотензия.

Направените от автора 8 извода от дисертационната разработка отговарят на поставените задачи, с изключение на извод №5, който е общоизвестен факт. По отношение на описаните от автора 6 приноса, смятам, че всички те отговарят на изискванията за научен принос и са резултат от прецизната разработка на огромната



база данни от автора; все пак, убеден съм, че групирането на 6-те алгоритъма в един принос е грешка и че всеки от тях е отделен принос на автора с огромно практическо приложение.

Цялата дисертационна работа е написана на правилен български език със стегнат стил и ясно изразяване. Има разбира се и някои недостатъци като прекалено раздут обзор, многократна повтаряемост на едни и същи данни и прекомерно навлизане в някои несъществени детайли.

В заключение, като имам предвид гореизложеното от мен, 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 Наделин Красимиров Николов образователната и научна степен „Доктор“.

София, 12.01.2016 г.

Рецензент: Доц. А. Андреев, дм