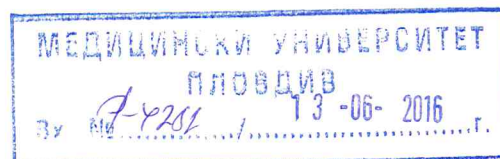


ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-1308/03.06.2016 г.
НА РЕКТОРА НА МУ – ПЛОВДИВ

РЕЦЕНЗИЯ



ОТ ПОЛК. ПРОФ. Д-Р ТИХОМИР НИКОЛОВ ЕФТИМОВ Д.М.

Началник клиника „Неврохирургия” и
Началник катедра „Нервни болести и неврохирургия”
при ВМА – София

ОТНОСНО: Дисертационен труд на **д-р Емил Димитров Кръстев** на тема: **„Клинико-диагностични наблюдения, хирургично лечение и проследяване на пациенти с множествени мозъчни аневризми”**, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научна специалност „Неврохирургия”.

I. Биографични данни за дисертанта

Д-р Емил Димитров Кръстев е роден през 1964 г. в гр. София. Придобива магистърска степен по медицина през 1987 г. в МУ - София. От 1994 г. има призната специалност по Неврохирургия. През периода 1987 – 1988 год. е ординатор в Хирургическо отделение на РБ в гр. Етрополе. През 1989 год. започва работа в Клиника по Спешна Неврохирургия на МБАЛ „Царица Йоанна” - София, където последователно заема академични длъжности асистент, старши и главен асистент. През периода 2001 – 2012 год. е научен сътрудник I степен и Завеждащ Отделение по Съдова Неврохирургия на УМБАЛСМ “Н. П. Пирогов” - София. От 2012 г. до момента е Завеждащ Отделение по Неврохирургия на УМБАЛ „Софиямед”-ООД. Има проведени редица специализации във водещи университетски клиники в Европа. Зачислен е в докторантура на самостоятелна подготовка със Заповед № Р- 2249/22.10.2015 г. на Ректора на МУ – Пловдив и е отчислен с право на защита с Ректорска заповед № Р – 624/23.03.2016 г., считано от 09.03.2016 г.

II. Характеристика на дисертационния труд

Представеният за рецензиране дисертационен труд на д-р Кръстев е в обем от общо 245 страници и е структуриран съгласно изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му, като включва следните раздели: Въведение – 2 страници, Литературен обзор – 40 страници, Цел и задачи - 1 страница, Клиничен материал и методи - 7 страници, Резултати – 114 страници, Изводи - 4 страници, Самооценка на приносите – 1 страница, Приложения – 20 страници и Библиография - 50 страници. Дисертационният труд е онагледен с общо 26 таблици, 84 фигури и включва 8 приложения. Цитирани са 516 литературни източника, от които 10 на кирилица и 506 на латиница. Проучването по дизайн и профил е амбиспективно, върху напълно достатъчен клиничен материал. Използвани са адекватни аналитико-епидемиологични и статистически методи за оценка на данните.

III. Актуалност на проблематиката

Разработеният от д-р Кръстев дисертационен труд е посветен на една изключително актуална от социална и медицинска гледна точка тема. Множествените мозъчни аневризми (ММА) са със средна честота в популацията от 2% и риск от кръвоизлив в рамките на 6,8%. Те са сериозно предизвикателство за всеки съдов неврохирург, както по отношение на диагностиката, така и при избиране на правилния подход при хирургичното лечение на пациентите. Още повече, през последните години, в страната ни широко се прилагат и ендоваскуларните методи на лечение, като елемент от комплексното лечение и на болни с ММА. В тази насока е натрупан не малък опит, но трябва да се подчертае, че хирургичното третиране на болни с ММА остава водещо при лечението им. Определено бих определил дисертационния труд като естествено продължение на сериозни и задълбочени научни разработки у нас, третиращи лечението на мозъчно-съдовите заболявания. Анализирайки своя собствен хирургичен опит и резултатите на водещи международни автори, д-р Кръстев предлага напълно адаптирани и реално приложими алгоритми и стратегия за правилно хирургично поведение по отношение на етапност, срокове на лечение, комплексност и наблюдение на пациентите, което бих определил като особено актуално за страната ни по отношение правилната организация на спешната и специализираната доболнична и болнична помощ. Единствено правилното и своевременно проведено съвременно лечение на ММА е гаранция за добра медицинска практика.

IV. Оценка на литературния обзор

Направеният от д-р Кръстев литературен обзор е построен логично и притежава значителна познавателна стойност, като показва способността на докторанта да търси, анализира и обобщава най-съществените и съвременни литературни данни, свързани с проблема. Повечето от проучените заглавия са от последните 10 години, като недвусмислено заслужава да се отбележи и присъствието на почти всички български научни публикации по темата, което доказва приемственост в развитието на българската неврохирургия. Изчерпателно са разгледани епидемиологията, етиологията, патоморфологията и патогенезата, класификацията и клинично-диагностичните възможности при ММА, като от особен интерес е идентифицирането на кървялата аневризма и установяването на развили се „de novo” аневризми при пациенти с ММА. Направен е и обстоен обзор върху развитието на възможностите за лечение при пациенти с руптурирани и неруптурирани ММА. Разглеждайки всички аспекти на проблема, в края на литературния обзор, дисертантът формулира важни и обобщаващи изводи, които са основа за изграждане на правилна работна хипотеза и определяне ясно на целта и задачите на проучването.

V. Формулиране на целта и задачите на дисертационния труд

Поставената цел при разработването на дисертационния труд е ясна и конкретно формулирана: да се създаде разширен алгоритъм за диагностика, лечебно поведение и проследяване на пациенти с ММА.

За постигането на тази цел докторантът е поставил пет основни задачи, касаещи класификацията, клинично-радиологичните критерии за определяне на кървялата аневризма, оценка на резултатите от неврохирургичното лечение, честота на „de novo” диагностицирани аневризми при проследяване на болните и определяне на основни елементи при изготвянето на цялостен клинично-диагностичен и лечебен алгоритъм при пациенти с ММА.

VI. Оценка на експерименталната част на дисертационния труд

За реализиране на поставените в дисертационния труд задачи, докторантът е провел собствено изследване върху 68 пациента с множествена аневризмална патология с извършени общо 79 оперативни интервенции за период от 19 години. Материалът, включен в дисертационния труд е напълно достатъчен за извеждането на статистически достоверни изводи, като с особена значимост е фактът, че той е плод на упорита и дългогодишна неврохирургична дейност на д-р

Кръстев. В представената от автора методика става ясно, че провежданото от него проучване е с амбиспективен характер при ясно дефинирани критерии.

Статистическите анализи са осъществени посредством подходящи тестове, като при анализа на резултатите дисертантът прилага и редица други методи: сравнителен анализ, наблюдение и анкетиране, табличен и графичен анализ. Видно е, че докторантът е добре запознат и борави свободно с различни аналитични техники.

VII. Анализ на резултатите

Резултатите в дисертационния труд на д-р Кръстев са изложени, следвайки логиката от литературния обзор с представените в него класификации и възможности за стратифициране на пациентите в различни групи. Този важен раздел на разработката е много добре онагледен с графики, таблици и собствена фотодокументация. Като едни от най-важните етиологични фактори дисертантът потвърждава артериалната хипертония и тютюнопушенето. По отношение на локализацията на ММА се потвърждава ангажирането предимно на предния сегмент на Вилизиевия кръг, като рискът от кървене е по-висок в предния съединителен комплекс. Анализирайки резултатите от изхода при хирургичното лечение, д-р Кръстев обоснова установява тяхната зависимост от сроковете на започване на лечението и степента на кръвоизлива по скалата на Hunt&Hess. Като „златен стандарт“ при диагностиката на ММА е посочена дигиталната субтракционна панангиография с изобразяване на всички магистрални мозъчни съдове. Прилагането на мултидетекторната 3-D компютър-томографска ангиография е предимно скринингово и като първи диагностичен метод. Дисертантът обаче установява, че в острия период на САХ, тя има по-голяма диагностична стойност за верификация на ММА.

В този раздел на своя дисертационен труд, д-р Кръстев анализира и възможностите за идентификация на руптуриралата аневризма, според клиничната картина, КТ-образите и ангиографската находка (размер, форма на аневризмалния сак, посока на фундуса, тип на аневризмата и др. критерии). Логично е установена зависимостта, че терминален тип аневризми, дори и с малък размер имат висок риск от руптура.

Особено внимание в този раздел заслужават резултатите от хирургичното лечение при ММА. Едноетапна хирургична изолация е постигната при 66% от оперираните пациенти. Двуетапен достъп е реализиран при 19% от пациентите, включени в настоящата разработка, като не се установява статистически значима

разлика по отношение на хирургичните резултати. Едноетапният двустранен хирургичен достъп може да се прилага при пациенти в добро клинично състояние и намалява необходимостта и риска от усложнения при последващи реоперативни интервенции.

Анализирайки хирургичните резултати, д-р Кръстев обособява тези при ранна и отсрочена хирургия. Съпоставяйки своите с тези на други автори, той не установява статистическа зависимост между изхода и времето на хирургично лечение. Определящо за изхода е основно предоперативното състояние на пациентите, оценено по скалата на Hunt&Hess.

В този раздел на дисертационния труд, д-р Кръстев формулира и анализира конкретните хирургични усложнения (интраоперативни руптури, оклузии на централни артерии с исхемии, постоперативни хематоми, инфекции и др.), като посочената в серията им честота не надвишава тази, публикувана от други автори.

Особено важно място в този раздел е отделено и на проследяването на пациентите от хирургичната серия с оценка на тяхната трудоспособност и нервно-психологична функция. Около 90% от оперираните болни са проследени след първата година от дехоспитализацията (при среден период на проследяване от около 8 години) и е направено задълбочено изследване на неврологичното им състояние, функционалния статус, невро-психологично тестване и установяване на когнитивен дефицит при почти 57% от пациентите. Проведени са и контролни ангиографски изследвания в рамките на 5-годишен интервал, при които е установено прогресивно нарастване в кумулативната честота на „de novo” установени аневризми.

В обобщаване на резултатите и напълно обосновано, дисертантът предлага собствен диагностичен алгоритъм и препоръчителна стратегия за лечение при пациенти с ММА (руптурирали и неруптурирали).

VIII. Изводи

Изводите в представения дисертационен труд са обособени в три основни групи. И докато тези от първата група, свързани с клинично-диагностичните наблюдения са предимно с потвърдителен характер, оригинална стойност имат изводите, базирани на анализ на собствените хирургични резултати и проследяване на пациентите:

- ✓ При добро клинично състояние по скалата на Hunt&Hess (I, II и III степен) едноетапният двустранен хирургичен достъп, при лечение на билатерални ММА, може да се прилага с предпочитание пред двуетапния достъп.

- ✓ Когато се предвижда двуетапен достъп е от особено значение вторият етап да се проведе своевременно, за да се редуцира рискът от кръвоизлив на некървяла преди аневризма, особено в случаите на наличие на ангиографски критерии - предвестници за руптура на некървяла аневризма (размер от 1см и аневризмален тип).
- ✓ Когато оперативният риск е неприемливо висок, спрямо годишния риск от руптура на некървяла аневризма (1%), към последната може да се подходи и като към инцидентно открита аневризма.
- ✓ Прилагането на „трепинг“-а (както и всеки друг вид оклузивна интервенция) като вариант за лечение при ММА, може да влезе в съображение единствено, ако бъдат изолирани освен кървялата и/или симптоматичната аневризма и всички други несимптоматични аневризми извън зоната на интервенираната артерия.
- ✓ Изходът при болните с хирургично третирани ММА зависи предимно от: предоперативната им оценка по скалата на Hunt&Hess, броя на диагностицираните аневризми, наличието на предоперативни интрацеребрални и/или интравентрикулни кръвоизливи, предоперативни исхемии, сроковете на хоспитализация след последния САК и степента по скалата на Fisher от инициалния КТ. Възрастта на пациентите и анатомо-топографската група не се отразяват съществено върху хирургичните резултати.
- ✓ Анализът на трудоспособността при оперираните и дехоспитализирани пациенти показва, че 76,9% от преживелите не са в състояние да се справят с работата, която са извършвали преди кръвоизлива.
- ✓ Нервно-психологичното проследяване установява значителен когнитивен дефицит (вербална и зрителна памет) при болни с ММА и ниска образователна степен, висока предоперативна оценка по скалата на Hunt&Hess и разположение на кървялата аневризма предилекционно в областта на комплекса ПМА/ПСА. Паметовите нарушения са чести и рядко се изявяват изолирано. В по-голяма част от случаите се съчетават с други когнитивни или поведенчески нарушения.
- ✓ Поради склонността за сформирание на “de novo” аневризми и познавайки последиците от аневризмалната САХ се препоръчва да се извършва контролно ангиографско изследване на 5–годишен интервал. На профилактично изследване следва да подлежат и рискови контингенти

(роднини на болния и болни със системни заболявания, като бъбречна поликистоза, коарктация на аортата, автоимунни заболявания и др.).

- ✓ Хирургичното и/или ендovasкулярното лечение за изолиране на неруптуриралите аневризми при пациенти с ММА трябва да бъде предпочитано пред проследяването им най-вече в случаите, когато некървялата аневризма е от I-ви (терминален) тип и е с размер над 1 см. Некървели аневризми от II-ри тип (латерални) и под 1 см. могат да се обсъдят за проследяване, когато хирургичното и/или ендovasкулярното лечение надвишава годишния риск от руптура на некървяла аневризма.
- ✓ Съдовите инциденти (мозъчни кръвоизливи, кръвоизливи от руптура на абдоминална аневризма, миокарден инфаркт и др.), извън мозъчната аневризмална патология, са водеща причина за морбидитет и морталитет при късното проследяване на болните с ММА. Това налага извършването на профилактични скринингови изследвания за откриване на съпътстващи съдови заболявания както на главния мозък, така и на други органи и системи.

IX. Оценка на приносите

В края на дисертационния си труд, д-р Кръстев прави самооценка като посочва 9 напълно обосновани приноси, от които безспорно с регионален научно-приложен характер бих посочил следните:

1. За първи път в страната се предлага алгоритъм за идентификация на кървялата аневризма при пациенти с ММА, включващ нов критерий за аневризмална руптура (аневризмален тип).
2. За първи път в страната се предлага стратегия за правилен хирургичен подход към ММА по отношение на етапност и срокове на хирургичното лечение.
3. За първи път в страната се представя напълно приложим алгоритъм за цялостно поведение (диагностика, лечение и проследяване) при пациенти с аневризмална САХ и ММА.
4. За първи път в страната се определя прогресивно нарастваща кумулативна честота на развитие на "de novo" аневризми в серия от пациенти с ММА при продължителен период на проследяване.

X. Оценка на публикациите във връзка с дисертационния труд

Във връзка с дисертационния си труд д-р Кръстев представя 4 научни публикации, една от които е на английски език и е отпечатана в чуждестранно

списание с импакт фактор. Останалите 3 са публикувани в официални списания на БДНХ и БДН. В 1 от публикациите докторантът е първи автор. Представени са и 5 научни съобщения от участия в международни и регионални научни форуми, от които и 1 отпечатано резюме в официално списание на БНДСЕХА.

XI. Оценка на автореферата

Представеният от д-р Кръстев автореферат на дисертационния труд е структуриран правилно и отразява напълно и последователно проведените изследвания, получените резултати и изведените изводи, залегнали при разработването на цялостния дисертационен труд. Обемът му е напълно достатъчен и е богато онагледен с графичен и собствен снимков материал.

XII. Заключение

Представеният за рецензиране дисертационен труд на д-р Кръстев е посветен на един изключително актуален проблем в областта на съдовата неврохирургия с голяма социална и икономическа значимост. Той се явява естествено продължение и разширяване на научните разработки у нас в тази област. Поставените ясна цел и задачи, задълбоченият статистически анализ на резултатите и направените обосновано изводи недвусмислено определят дисертационният труд като оригинален и със съществени научно-приложни приноси.

Въз основа на гореизложеното убедено считам, че разработеният дисертационен труд на тема: *„Клинико-диагностични наблюдения, хирургично лечение и проследяване на пациенти с множествени мозъчни аневризми”* от **д-р Емил Димитров Кръстев** има всички необходими качества и отговаря по структура и съдържание на изискуемите критерии за присъждането му на образователна и научна степен **„Доктор”** по научна специалност *„Неврохирургия”*.

10.06.2016 г.

гр. София

Полк. Проф. д-р Т.Ефтимов, дм

