

Рецензия

на дисертационен труд на тема: „КАРДИОСТИМУЛАЦИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“
за придобиване на образователната и научна степен „Доктор по
медицина“.

<u>Автор на дисертацията:</u>	д-р Ивайло Благовест Кожухаров, кардиолог, главен асистент, началник отделение ЕКС - КК, МБАЛ „НКБ“, София, докторант на свободна подготовка
<u>Научен ръководител:</u>	проф. д-р Владимир Пилософ, дм, МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София доц. д-р Жоро Ничев, д.м., МБАЛ „НКБ“ ЕАД, София
<u>Изготвил рецензията:</u>	доц. д-р Васил Велчев д.м., УМБАЛ „Света Анна“ АД, София Избран за член на Научното жури на основание на Заповед №60/09.02.2015 на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ“ ЕАД
<u>Служебен адрес:</u>	София 1609, ул. „Димитър Моллов“ № 65 e-mail: velchevvasil@gmail.com

Значимост на темата. Темата на дисертационен труд - „КАРДИОСТИМУЛАЦИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“ е удачна и значима. Малкото публикации по темата в България идват от колектива, в който работи автора. Независимо, че по тези проблеми има немалко публикации в англоезичната литература, споделянето на опит, придобит в продължение на 27 години при имплантацията и проследяването на постоянни кардиостимулатори при деца е ценно и поучително за електрофизиолози, детски кардиолози и детски сърдечни хирурзи. Постоянната електрокардиостимулация в детска възраст има редица особености спрямо възрастните пациенти и анализа на натрупания с годините опит е от ключово значение за оптималния подбор на материали и техника. Всяко подобрене на техниката на имплантацията има отражение върху качеството на живота на детето, броя на реимплантациите, късните усложнения и продължителността на живота.

Структура. Дисертационният труд, в рамките на 173 страници, е правилно структуриран с удачни пропорции между обзор (41 стр.) и останалите части – цели и задачи, материал и методи, резултати и изводи, (132 стр.). Онагледен е с 85 таблици, 21 графика, 7 фигури и 5 приложения. Библиографията е пълна и актуална, като включва общо 126 заглавия, от

които 6 са на кирилица и 120 на латиница, голяма част от цитираните публикации са от последните 5-10 години. Обзорът е изчерпателен и обосновава необходимостта от анализ на опита на всеки център с оглед изледване на регионалните практики и тяхното отражение върху крайния клиничен ефект при кардиостимулация в детска възраст.

Публикациите на автора свързани с дисертацията са пет. Методите са описани подробно. Резултатите от собствените проучвания са представени в 6 раздела, всеки последван от кратко обсъждане. На края са представени обобщено обсъждания, изводи и кратко заключение.

Обзорът е написан добре структуриран, с анализ и синтез на литературните данни. Той дава ясна представа за разискваната тема. Авторът дава исторически преглед на имплантацията на постоянни кардиостимулатори(ПКС) вкл. и в България. Обсъжда еволюцията на имплантираните устройства и индикациите за импланти – на брадикардна стимулация, дефибрилатори и ресинхронизиращи устройства. Добре боравейки с литературните данни, д-р Кожухаров убедително доказва, че независимо от постигнатия през последните години значителен напредък, процедурата има усложнения, които зависят от възрастта и теглото на детето и наличието на вродени малформации.

В обзора накратко се разглеждат видовете ПКС, особеностите хирургичната и перкутанната имплантация. Обсъжда се хирургичната техника и необходимостта от анестезия в зависимост от възрастта. Автора обсъжда някои етиологични и патогенетични аспекти за възникване на проводните наручения в детска възраст- вродени, асоциирани в други малформации, резултат от хирургична корекция(ятрогенни). Подчертава се голямото значение на правилния подбор на режима на стимулация за качеството на живота на детето. Направен е обзор на индикациите за имплантация и индикациите за конкретен вид и режим на антибрадикардна стимулация в препоръките на Европейската и Американската кардиологични асоциации. Автора описва особеностите на устройствата използвани за лечение на сърдечна недостатъчност (ресинхронизиращи устройства) и устройствата за прекратяване на камерни тахикардии (дефибрилатори) и техниката на имплантация. Много стегнато и прагматично, но същевременно пълноценно, се разглежда клиничната изява на различните видове проводни нарушения. Авторът разделя методите на имплантиация на хирургичен и кардиологичен и описва разликите в използваните достъпи, локализация на джоба на генератора, използваните електроди и специфичните интраоперативни показатели и усложнения. Обяснява се зависимостта между възрастта на детето и

избора на метод за имплантация. Разглеждат се факторите влияещи на живота на устройството за ПКС, усложненията при имплантация и смъртността – достъп, вид на електрода, индикации, в публикувания опит на водещи центрове за педиатрична ПКС.

Обзорът завършва с изводи, в които авторът разглежда вариациите в публикуваните резултати в анализирания литература (общо – 124 източника) и мотивира необходимостта от анализ на собствения опит.

Цел и задачи. Целта е ясно формулирана – „да се направи оценка на отдалечените резултати от постоянна кардиостимулация на 103 деца“ т.е. целия опит на НКБ София за периода 1985 - 2012. Авторът си е поставил 9 конкретни задачи съобразени с поставената цел.

Методи. Основният използван метод е ретроспективният анализ. Авторът е ползвал богата медицинска документация, произхождаща от от МБАЛ „Национална кардиологична болница“ ЕАД, София – 1) протоколи от интервенционални и хирургични имплантации, включващи индикации, описание на имплантираната система, интракардиални параметри на стимулация 2) протоколи и записки от рутинното проследяване на имплантираните устройства - телеметричен контрол на параметрите на стимулатора и показанията за живот на батерията, съпротивление на електрода, праг на стимулация. Всъщност д-р Кожухаров прави индивидуално проследяване на съдбата на всяка система за ПКС, нейната продължителност на живота и настъпили ранни и късни усложнения. Той анализира факторите влияещи на живота на електрода и собствено стимулатора, като ги разделя на такива свързани с достъпа, свързани с пациента и свързани с техническите характеристики на импланта.

Използваните от автора статистически методи са стандарни за подобен вид ретроспективни изследвания и позволяват да се обосноват направените изводи. Авторът е ползвал богат статистически инструментариум – статистическа групировка, дескриптивен, вариационен, непараметричен, еднофакторен дисперсионен, корелационен, линеен регресионен анализ, както и дисперсионен непараметричен анализ на Kaplan-Meier.

Пациенти. Разгледани за 103 пациента със средна възраст 115 месеца, приблизително 40% м/у 0 и 60м., и 40% над 120м. 50% тежат под 20кг. Средно проследяване 14.5 год. При средна възраст в края на проследяването 11 год., 38.8 % са с вродени малформации и 58.3% с изолирани проводни нарушения, 6.8% - кардиомиопатии. В

преобладаващата част от случаите (93%) проводното нарушение е AV блок, който в 38% от случаите е ятрогенен(постоперативен). В 73% от случаите клиничната изява е изява на мозъчна хипотерфузия и в 23% - брадикардия. 3.9% от пациентите са със симптомна камерна аритмия. 75% от пациентите са с критична камерна честота под 50/мин преди имплантацията. Като цяло пациентите са с абсолютни индикации за имплантация на ПКС. Всички пациенти под 12г и тези с хирургичен достъп са имплантирани с интубационна анестезия. Достъпа показва зависимост от теглото на детето и диагнозата и при 40.6% е хирургичен с имплантация на епикарден електрод. Анализирани са 109 реимплантации. В 80% е използване еднокухинна стимулация поради по-малкия обем на импланта. Има 6 имплантирани и 3 реимплантирани дефибрилатора. Повечето използвани епикардни електроди са униполарни, докато повечето ендокардни за биполарни, асоциация обусловена от исторически и технически причини. Локализацията на джоба е свързана с достъпа и е абдоминална в 41% от случаите. По обясними причини ниското тегло на пациента е свързано с хирургичен епикарден достъп, абдоминална локализация на джоба и активен унуполарен електрод в повечето случаи. 56% от електродите са с пасивна фиксация. При реимплантациите в 38% се е наложила подмяна на електрода заедно със стимулатора.

Усложнения – описаните ранни и късни усложнения са типични за процедурата и процента им е сравним с описаните в литературата. Особен интерес представлява сравнително niskия процент – 3% на дисфункция на лява камера вследствие на дългосрочна (нефизиологична) стимулация на дясна камера. Това оправдава използването на апекса на дясна камера, като първи избор за място за постоянна стимулация при пациенти с нормална функция на ЛК.

Резултати. Въз основа на направения анализ д-р Кожухаров установява следното:

1. Нарастването на възрастта на пациента е протективен фактор по отношение на живота на КС и електрода поради възможността да се използват ендокардни системи с биполарни електроди с пасивна фиксация.

2. По същата причина теглото на пациента е протективен фактор преживяемостта на КС и електрода.

3. Придобития ятрогенен AV блок намалява във времето вероятно поради подобрене в оперативната техника. Това вероятно ще доведе до намаляване на употребата на епикардния хирургичен достъп.

4. При анализа на 53 случая на дисфункция на генератор и 17 случая на дисфункция на електрод наложили подмяна се изявяват следните

причини - блок на изхода, дисфункция на стимулатора и фрактура на електрода, като описаните усложнения са статистически значимимо асоциирани с хирургичния достъп и имплантация на епикарден електрод .

5. Както може да се очаква по високия праг по време на имплантация е асоцииран с по-лоша преживяемост на генератора. По високата честота на стимулация също.

6. При хирургичен достъп риска за нужда от подмяна на стимулатора е 2.4 пъти по-висок , а за електрода 8 пъти по-висок спрямо инвазивния кардиологичен.

7. Епикардния електрод спрямо ендокардния увеличава 6.2 пъти шанса за реимплантация на КС.

8. Въз основа на наблюденията, като оптимален подход за постоянна стимулация в детска възраст е имплантация на през в. цефалика на ендокарден биполарен електрод (преживяемост 15.8 спрямо 7.7г.) с пасивна фиксация(15.2 спрямо 8.4г.) свързан с генератор локализиран подкожно препекторално.

9. При деца под 20кг прилагането на оптималния подход е технически невъзможен, както и при оперирани пациенти с ВСМ.

10. 57% от децата са достигнали 18г възраст по време на проследяването при 94% преживяемост.

Въз основа на резултатите е предложен модел на стимулация в детска възраст водещ до оптимална за физиологията на детето стимулация с максимално дълъг живот на имплантираното устройство. Впечатлява пълното проследяване на всички пациенти във високоспециализиран център.

Критични бележки.

1. По отношение на обзора. Считаю че обсъждането на индикациите за кардиостимулация може да бъде чувствително съкратено с препратки към публикуваните ръководства на АНА и ESC.

2. Имайки предвид ретроспективния характер на проучването, не може да се изключи изкривяване на резултатите от феномена „ натрупване на опит” – т.н. “learning curve”. Възможно е резултата от натрупването на опит на операторите да интерферира с изследваните вариабилни. Напр . униполарни ендокардни електроди са използвани в ранния стадий при по малък опит.

3. Препоръката в крайния алгоритъм за използване на двукухинна стимулация е интуитивен и отговаря на препоръките, но според резултатите на изследването не е есенциален – „пейсмейкърен синдром” е наблюдаван в 0.5% от случаите при популация с превалираща индикация

за постоянна стимулация - AV блок. От друга страна еднокухинната стимулация намалява шанса от дислокация на електрода и упрости процедурата.

4. Извода за използване на електроди с пасивна фиксация (Извод 6) вероятно е повлиян от употребата на активни електроди предимно при хирургичен достъп (силно асоцииран с по ниска преживяемост на КС). Този аспект на фиксацията на електрода има значение за усложненията ако се наложи екстракция в по-късна възраст.

5. Би било интересно да се анализират и сравнят само случаите при които е имало реален избор м/у различните подходи. Т.е да се изключат имплантациите при деца под 20кг. Разбира се това е само предложение за бъдещо проучване.

6. За съжаление приложените публикации са в списания без инпакт фактор при много богатия и ценен изложен материал.

Изводи и приноси. Направените изводи са логично следствие от представените резултати. Съгласен съм с представените от автора изводи (с изключение на детайл в Извод 6 посочен в критични забележки) и посочени приноси.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри.

В заключение. При рецензия на дисертационен труд, като този на д-р И. Кожухаров, рецензентът не може да не бъде изкушен от желанието освен за дисертацията, да сподели и някои бележки за дисертанта. Случаят е именно такъв. Д-р И. Кожухаров дълги години работи в сферата на постоянната кардиостимулация при възрастни и е пионер на детската кардиостимулация. Той лично е допринесъл стотици деца с проводни нарушения да се живеят нормален живот за радост на своите родители. Нещо повече д-р Кожухаров е учител на цяла генерация професионалисти (включително и на рецензента).

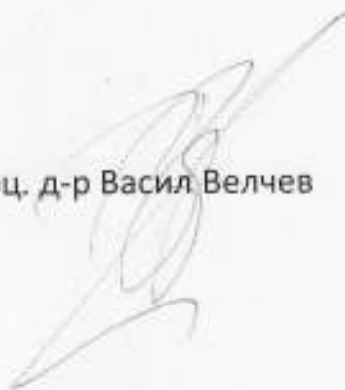
Темата на дисертацията е от изключително значение и е малко вероятно проследяване с подобен обем и всеобхватност да бъде публикувано в обозримо бъдеще в България, както е малко вероятно да се появи лекар с подобен опит и ерудиция в тази най-отговорна област на кардиостимулацията в скоро време.

Считам, че независимо от направените критични бележки, представения дисертационен труд на тема „КАРДИОСТИМУЛАЦИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“

отговаря и надхвърля изискванията за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“.

София 19 април 2015 г.

Доц. д-р Васил Велчев

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'V. Velchev', written over the typed name.