

РЕЦЕНЗИЯ

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР” на тема: „**Инвазивна оценка на хемодинамиката при пациенти след операция тип Fontan**“

Автор на дисертацията: д-р Елисавета Димитрова Левунлиева, лекар в Клиника по детска кардиология в МБАЛ „НКБ” ЕАД – София, докторант на самостоятелна подготовка, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Детска кардиология“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“

Научен ръководител: проф. д-р Анна Кънева-Ненчева, д.м.

Изготвил рецензията: доц. д-р Лъчезар Радославов Маринов, дм, детски кардиолог, външен член на Научното жури определено със заповед на Директора на МБАЛ „НКБ” ЕАД №228/04.07.2022 г.

На своето първо неприсъствено заседание на Научното жури съм определен да изготвя рецензия.

Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МБАЛ „НКБ” ЕАД.

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ и правилника на МБАЛ „НКБ” ЕАД.

Не установявам плагиатство при прегледа на предоставените ми за рецензиране дисертационен труд, автореферат и публикации, свързани с дисертацията.

Декларирам липсата на общи научни разработки с докторанта и потенциален конфликт на интереси.

Актуалност на дисертационния труд

Fontan-операцията е стандартно хирургично лечение при деца с комплексни вродени сърдечни малформации, при които двукамерна корекция е невъзможна. При пациентите с функционално еднокамерно сърце Fontan-операцията засега е най-добрият вариант за дълготрайна физиологична палиация. Този тип операции имат както благоприятни ефекти, така и слабости.

Палиацията на Fontan е въведена през 1968 г. Този тип операции първоначално са били прилагани при пациенти с обструктивни лезии на дясното сърце (по-специално

трикуспидална атрезия) и са били приемани като процедури за пълен байпас на дясното сърце.

В световен мащаб популацията от пациенти с Fontan-операция нарасна до приблизително 70 000 пациенти през 2018 г., като 40% от тях са над 18 години. Текущата оценка на 30-годишната преживяемост след завършване на Fontan операцията е приблизително 85%. Въпреки това забележителното подобрене в преживяемостта им, за качеството и продължителността на живота при тези пациенти все още има какво да се желае. Тази уникална популация от пациенти изисква близък контрол през целия живот.

Следоперативните резултати обикновено са добри, но при някои пациенти с времето Fontan-циркулацията декомпенсира. Много от здравните проблеми на Fontan-пациентите са свързани със сърдечната им анатомия и последиците от серийните хирургични корекции. Отличителен белег на кръвообращението след Fontan-операция е постоянно повишеното централно венозно налягане в комбинация с хронично намален сърдечен дебит, особено в периоди на повишени изисквания, което води до каскада от неблагоприятни физиологични последици.

Следоперативното проследяване на Fontan-пациентите е от изключителна важност за разпознаване и по възможност предотвратяване на неблагоприятните еволютивни усложнения при тази „неестествена“ циркулация. Единствено директното измерване на налягания, сатурация и изчисление на хемодинамичните параметри при инвазивно изследване позволяват точна оценка на хемодинамиката и проактивно поведение. Катетеризации се извършват през различни периоди, като част от „рутинното проследяване“ или при поява на проблеми като редуциран физически капацитет, прогресираща хипоксия, рефрактерна на лечение аритмия или разгърнати прояви на Fontan-недостатъчност. Все още няма консенсус за дефиницията на „рутинно проследяване“, като то варира изключително много и е въпрос на институционална концепция.

Фенестрацията при Fontan-операция се осъществява с цел благоприятно повлияване на ранната следоперативна адаптация, но ефектът ѝ не е еднозначен, особено в отдалечения следоперативен период. Тя има благоприятно влияние върху хемодинамиката в ранния следоперативен период, но ефектът ѝ по отношение на развитието на недостатъчност на Fontan-циркулацията и прогнозата не е уточнен със сигурност. Също така в отдалечения следоперативен период е възможна значима хипоксия.

При лечението на пациентите с комплексни ВСМ с общокамерна хемодинамика, при които е налице пулмонална хипертония, се използват селективни белодробни вазодилататори. Вазодилатативното и антипролиферативното действие на Силденафила са в основата на приложението му при пациенти с Fontan-циркулация и повишено каво-пулмонално налягане. Ефектът на фосфодиестеразните инхибитори при Fontan-пациенти е оценен в ограничен брой проучвания, като тези с инвазивна оценка на хемодинамиката при продължително приложение на Силденафил при деца са изключително малко и броят на включените в проучванията пациенти е много ограничен.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 155 стандартни страници, включва 39 фигури, 57 таблици, като в основната част са 25 и в приложенията 32. Библиографията включва 297 източника, от тях 11 на кирилица и 286 на латиница. Цитираните източници от последните 5 години са 80 и от последните 10 години 149.

Дисертационният труд е написан на литературен български език, добре структуриран в съответствие с възприетите стандарти за изготвяне на научна работа за придобиване на научна и образователна степен „Доктор“. Съдържа следните страници:

1. Заглавна страница – 1 стр.
2. Използвани съкращения – 1 стр.
3. Увод – 2 стр.
4. Литературен обзор – 39 стр.
5. Цел и задачи - 1 стр.
6. Материал – 1 стр.
7. Методика – 5 стр.
8. Резултати – 35 стр.
9. Обсъждане – 27 стр.
10. Изводи – 2 стр.
11. Приноси – 1 стр.
12. Приложения – 21 стр.
13. Литература – 13 стр.

Пропорционалното разпределение между отделните раздели е спазено.

Уводът е на 2 страници и буди очаквания за същността на научната работа.

Литературен обзор

Представен на 39 страници, изключително подробен и информативен, показва добрата осведоменост на дисертанта по отношение клиниката, следоперативното проследяване на Fontan-пациентите, по възможност предотвратяване на еволютивните усложнения, последиците от серийните хирургични корекции, отражението на еднокамерната хемодинамика върху качеството на живота на тези деца, „рутинното проследяване“ и проблеми като прогресираща хипоксия, рефрактерна на лечение аритмия, разгърнати прояви на Fontan-недостатъчност, редуциран физически капацитет.

Авторът е направил прецизно обобщение на ефектите на Fontan-операцията при пациенти с комплексни ВСМ с общокамерна хемодинамика – положителни и неблагоприятни. Ефективните хирургични модификации и натрупаният опит в предоперативната селекция и следоперативни грижи значително подобряват преживяемостта и качеството на живот на тези пациенти. Създадената нефизиологична циркулация при тези пациенти е свързана с повишен риск от многоорганна дисфункция. В късната еволюция след операцията се наблюдават редица проблеми, потенцирани както от присъщите проблеми на еднокамерното сърце, така и възникващите с годините нарушения в камерната функция, къмплайънс на белодробното съдово русло, повишеното белодробно съдово съпротивление, повишеното белодробно артериално

налягане, деформирането на белодробната артерия, атрио-вентрикуларната клапна регургитация, камерната дисфункция и др.

Описана е подробно инвазивната оценка на хемодинамичните показатели преди и след Fontan-операцията, транскатетърните интервенционални процедури за модулиране на следоперативната хемодинамика.

През годините, в резултат на серия от ефективни хирургични модификации и натрупан достатъчен опит в предоперативната селекция и следоперативните грижи преживяемостта и качеството на живот на тези пациент значително са подобрени, но създадената нефизиологична циркулация е свързана с повишен риск от многоорганна дисфункция. В късната еволюция след операцията се наблюдават редица проблеми, потенцирани от както от присъщите проблеми на еднокамерното сърце, така и настъпващи във времето нарушения в камерната функция, къмплайънса на белодробното съдово русло, повишеното белодробно съдово съпротивление, повишеното белодробно артериално налягане, деформирането на белодробната артерия, атрио-вентрикуларната клапна регургитация, камерната дисфункция и др.

Авторът показва много добри и задълбочени познания по темата на дисертацията, които му позволяват на базата на подробния литературен обзор да изведе следните изводи, от които произтичат целта и задачите на дисертационния труд:

1. Fontan-циркулацията, създадена като палиативна корекция на комплексни кардиопатии с еднокамерна циркулация, повлиява благоприятно артериалната хипоксемия с цената на нарушения на хемодинамиката и е свързана с повишени болестност и смъртност.
2. Единствен метод за точно и директно измерване и изчисление на показателите на хемодинамиката е сърдечната катетеризация.
3. За момента липсват общоприети хемодинамични критерии за затваряне на фенестър.
4. Липсват точни данни дали и до каква степен прилагането на белодробен вазодилатор може благоприятно да модулира хемодинамиката.
5. У нас не е правена оценка на отдалечените резултати след Fontan-операция, включително инвазивна оценка на хемодинамиката при пациенти с комплексни ВСМ с общокамерна физиология, оперирани в детска възраст.

Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е ясно и точно формулирана: Оценка на следоперативната хемодинамика при пациенти с вродени сърдечни малформации тип „обща камера“ и завършени етапи на хирургично лечение с екстракардиален кондуит и влиянието на анатомични и функционални фактори върху отдалечената следоперативна еволюция.

За постигане на поставената цел са обособени 8 конкретни задачи:

1. Формиране на извадка на пациенти с ВСМ тип „обща камера“, оперирани в ДКК на НКБ за периода от 2000 до 2020 година и описание на демографските характеристики.

2. Оформяне на таргетна група за проучването на база включващи и изключващи критерии.
3. Инвазивна оценка на хемодинамиката на базата на поне едно следоперативно интракардиално изследване.
4. Определяне на:
 - анатомичните (морфологичен тип обща камера) и
 - функционалните (предхождаща палиация и създаване на фенестър) фактори, влияещи на хемодинамика.
5. Определяне на влиянието на дефенестрацията върху хемодинамичните показатели.
6. Определяне на влиянието върху хемодинамиката от приложението на селективни белодробни вазодилататори.
7. Създаване на точкова система за предсказване на отдалечения резултат, базирана основно на инвазивни хемодинамични параметри.
8. Създаване на протокол за проследяване и хемодинамична инвазивна оценка на пациентите с ВСМ тип „обща камера“ след завършени етапи на физиологична корекция тип Fontan.

Материал и методи

Проучването е амбиспективно (ретро и проспективно) и обхваща пациенти с тотална каво-пулмонална анастомоза, оперирани в Клиника по детска кардиология на МБАЛ „НКБ“ за 20 годишен период. Включени са 71 деца, отговарящи на всички критерии за включване. От тях 31 са момичета (43,7%) и 40 – момчета (56,3%). Средната възраст при операцията в изследваната група е $4,48 \pm 2,01$ години.

Методиката на проучването по отношение изследваните неинвазивни и инвазивни показатели и възприетите дефиниции е добре подбрана с оглед достоверност и надеждност на получените резултати - телесна маса, телесна повърхност, камерна морфология, предхождаща Fontan-палиация, хемодинамични показатели – системна кислородна сатурация, кавално и пулмонално налягане, камерно систолно и теледиастолно налягане, транспулмонален градиент, системно артериално налягане, белодробен и системен кръвоток, белодробно и системно съдово съпротивление. Извършвани са дясна и лява сърдечна катетеризация. Манометриите и оксиметриите са осъществявани в базални условия (преди ангиокардиографските изследвания). Хемодинамичните параметри са изчислявани по формулата на Fick. Ангиографските изследвания са извършени във фасова и дясна коса $0/30^\circ$, профилни и допълнително ангулирани проекции. При селектирана група от пациентите с фенестър е осъществено транскатетърно затваряне на фенестрацията (дефенестрация).

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез статистическия пакет SPSS 21.0 за Windows. Данните са представени като средни стойности \pm стандартно отклонение (mean \pm SD). Получените резултати са представени като абсолютни стойности и относителни честоти (проценти). Използвани са и други съвременни статистически методи за проверка правилността на разпределение и еднаквост на вариациите, методи за проверка на хипотези Т-тест и U-тест, корелационен анализ и др., което дава основание за достоверността на получените резултати. Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$, като съответната нулева хипотеза се отхвърля при Р-стойност $< \alpha$.

Резултати

Получените от д-р Елисавета Левунлиева резултати са изложени коректно на 35 страници от дисертационния труд, онагледени с достатъчно информативни таблици и фигури. Включват демографска характеристика, морфологична диагноза, хемодинамични показатели и други данни за изследваните деца. С най-висока честота са пациентите с дясна камера с двоен изход (DORV), трикуспидална атрезия, лява камера с двоен вход и пулмонална атрезия. Представени са резултатите на предоперативно и при последната катетеризация - кислородна сатурация (SatO₂), белодробен кръвоток (Q_p), системен кръвоток (Q_s), отношение белодробен-системен кръвоток (Q_p/Q_s), теледиастолно налягане, средно пулмонално налягане, белодробно съдово съпротивление, транспулмонален градиент. Хемодинамичните резултати при завършени етапи на Fontan-корекция показват благоприятен резултат с повишаване на кислородната сатурация и отношението белодробен/системен кръвоток, при понижаване на теледиастолното налягане и непроменено средно пулмонално налягане и белодробно съдово съпротивление. Представени са и сравнени хемодинамичните показатели при деснокамерна и левокамерна морфология на общата камера. Разгледани са хемодинамичните показатели в зависимост от типа предоперативна палиация. И в двете групи при последната следоперативна катетеризация се установява статистически значимо по-висока системна кислородна сатурация в сравнение с предоперативната.

Пациентите с фенестрация са 52 деца, като при 18 фенестърът се е затворил спонтанно, 10 деца са с персистиращ фенестър и при 24 е извършена транскатетърна дефенестрация. Представени са резултатите от изследване на хемодинамичните показатели при децата със спонтанно и интервенционално затворен фенестър в сравнение с тези с персистиращ фенестър. При пациентите с персистиращ фенестър единственият хемодинамичен показател, който се различава значимо между предоперативната и последната следоперативна катетеризация е системната кислородна сатурация. Установява се и тенденция към повишение на каво-пулмоналното налягане и белодробното съдово съпротивление, която не достига статистически значима стойност. Показани са резултатите от тестовите оклузии с последваща дефинитивна дефенестрация при 24 деца. В 7 случая след тестовата оклузия на фенестрацията не е осъществена дефинитивна дефенестрация поради неблагоприятни хемодинамични показатели – нарастване на каво-пулмоналното налягане над 16 mmHg и сигнификантно понижение на систолното артериално налягане, независимо от подобрението на кислородната сатурация по време на оклузията. При останалите 3 деца без дефинитивна дефенестрация фенестърът не е затворен поради неподходящи за дефенестрация изходни хемодинамични показатели при 2 деца и наличие на хипоплазия на клоновете на белодробната артерия при 1 дете. Изведени са резултати от отдалечена катетеризация според камерната морфология – деснокамерна или левокамерна.

При 26 деца лекувани със Силденафил поради повишено каво-пулмонално налягане са извършени най-малко две инвазивни хемодинамични изследвания – преди и след стартиране на терапия със силденафил. Медикаментът е прилаган най-малко 6 месеца.

Представени са хемодинамичните показатели преди и след лечение със силденафил в зависимост от типа пре-Fontan палиация, както и такива според наличието на фенестрация.

Д-р Елисавета Левунлиева предлага точкова система за оценка на прогнозата. Тя е с висока специфичност и сензитивност, и позволява проактивно поведение.

Обсъждане

Обсъждането на получените резултати е представено на 27 страници онагледени с достатъчно информативни таблици и фигури. У нас до сега не е извършен системен анализ на инвазивно оценените показатели на хемодинамиката при пациенти с функционално еднокамерно сърце със завършени етапи на Fontan-палиация. Дисертантът умело борави с натрупаната информация и сравнява своите резултати с тези публикувани от чуждестранни автори. Участващите в проучването пациенти са с тежък рисков профил и различна прогноза зависещи от камерната морфология, възрастта при операция, пре-Fontan палиативните намеси, наличието или не на фенестър, включено или не лечение със Силденафил, както и оценка на различните инвазивно регистрирани хемодинамични показатели.

При отдалеченото проследяване общата смъртност е по-висока в групата на нефенестрираните пациенти, в сравнение с групата на фенестрираните. Анализът на данните за преживяемостта с използване на предложената от автора точкова система показва, че при последната катетеризация един от починалите пациенти е с оценка между 5 и 8 точки (субоптимална), а останалите трима починали попадат в групата с неблагоприятна оценка (≥ 9 т.), като пациентът с максимална неблагоприятна оценка е с 15 точки. При проследяването няма починали пациенти с оптимална оценка при последната катетеризация.

Представеният протокол за проследяване и хемодинамична инвазивна оценка на пациентите с ВСМ тип обща камера след завършване етапите на функционална корекция тип Fontan предлага рутинна катетеризация на всички пациенти след Fontan-операция с фенестър в края на първата година след операцията. Ранна катетеризация преди края на първата година се препоръчва при повишено в ранния следоперативен период КПН или данни за „хирургични остатъци“. Препоръчително е при всички Fontan-пациенти катетеризация с инвазивна оценка на хемодинамиката на 5-та година след операцията и преди навършване на 18 години. При каво-пулмонално налягане над 15 mmHg и транспулмонален градиент над 6 mmHg да се

добави пулмонален вазодилататор, а ако вече има такъв да се добави втори медикамент.

Заклучението отговаря на получените резултати.

Изводи

Направените 9 извода са ясно формулирани в контекста на поставените задачи.

1. Хемодинамичната оценка на пациентите с комплексни ВСМ тип обща камера след Fontan-операция с екстракардиален кондуит показва благоприятен резултат с повишаване на кислородната сатурация, повишаване на отношението Qp/Qs, понижение на камерното теледиастолно налягане при липса на съществени промени в каво-пулмоналното налягане, белодробното съдово съпротивление и системния кръвоток.
2. Морфологично левият тип обща камера показва по-благоприятна хемодинамика, израз на което са значимо по-ниското камерно теледиастолно налягане и по-

високото отношение белодробен/системен кръвоток, установени при последната следоперативна катетеризация.

3. В отдалечената следоперативна еволюция се установява нарастване на транспулмоналния градиент.
4. Фенестрацията благоприятства ранната следоперативна адаптация, но е причина за значима хипоксия в отдалечения следоперативен период.
5. Коректната хемодинамична оценка при тестова оклузия позволява селекция на пациентите, при които „безопасно“ може да се осъществи дефенестрация.
6. При дефинирани ясни критерии затварянето на фенестрацията повлиява благоприятно хемодинамиката със значимо повишаване на кислородната сатурация.
7. Повишеното белодробно съдово съпротивление, което е ключов фактор за неблагоприятната следоперативна еволюция, може да бъде ефективно модулирано с приложение на селективни пулмонални вазодилататори.
8. Селективните пулмонални вазодилататори значимо понижават каво-пулмоналното налягане, белодробната съдово съпротивление и подобряват транспулмоналния кръвоток и системната кислородна сатурация.
9. Оценката на резултата на базата на предложената точкова система, включваща инвазивни хемодинамични показатели, е с висока специфичност и сензитивност и позволява проактивно поведение.

Приноси

Приносите на дисертацията, 6 на брой са с оригинален, подчертано научно-приложен и потвърдителен характер, добре формулирани и са резултат от проучването.

1. За първи път в България е извършен системен анализ на инвазивно оценените показатели на хемодинамиката при пациенти с функционално еднокамерно сърце със завършени етапи на Fontan-палиация.
2. Създадена е точкова система за оценка на прогнозата след Фонтан операция с екстракардиален кондуит, основаваща се на хемодинамичните катетеризационни данни.
3. Оценени са чувствителността и специфичността на точковата система за оценка на прогнозата, като е установено, че тази точкова система има висока чувствителност и специфичност по отношение на прогнозата при пациентите със завършени етапи на Fontan-палиация.
4. Потвърдени са благоприятните хемодинамични ефекти на Fontan-палиацията, при пациентите с функционално еднокамерно сърце.
5. Потвърдено е, че при пациентите с оперативно създаден фенестър коректната хемодинамична оценка при тестова оклузия позволява селекция, при които „безопасно“ може да се осъществи дефенестрация.
6. Потвърден е благоприятният ефект от лечението със селективен пулмонален вазодилататор (силденафил) върху хемодинамичните показатели при пациентите след ТСРС с екстракардиален кондуит.

Авторефератът в обем от 58 стр. отразява основните резултати и обсъждане, изводите и научните приноси на дисертационния труд.

Публикации

Авторът представя 3 пълнотекстови свързани с дисертационния труд публикации в реномирани български медицински издания, отговарящи на изискванията, както и други публикации и участия с фрагменти от дисертацията.

Препоръки

Предвид високата научна стойност на дисертационния труд и неговата актуалност, препоръчвам на автора да продължи наблюдението на пациентите с Fontan-операция и събирането на още данни, които да оптимизират проактивното поведение и адекватно лечение на тези деца. Да публикува получените данни в чуждестранната научна периодика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представеният ми дисертационен труд от д-р Елисавета Димитрова Левунлиева съдържа особено ценни данни, с оригинален и потвърдителен характер и са съществен принос в медицинската наука у нас, в частност за детската кардиология. За първи път в България е извършен системен анализ на инвазивно оценените показатели на хемодинамиката при пациенти с функционално еднокамерно сърце със завършени етапи на Fontan-палиация. Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност, демонстрира качества и възможност за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

Дисертационният труд отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на МБАЛ-НКБ.

Това ми дава основание да гласувам с положителен вот и убедено препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват за присъждане на д-р Елисавета Димитрова Левунлиева образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Детска кардиология“, професионално направление 7.1. Медицина, област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“.

30.09.2022 г.

Изготвил рецензията:

Доц. д-р Лъчезар Радославов Маринов, дм