

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,  
Клиника по пропедевтика на вътрешните болести  
“Проф. д-р Ст. Киркович” - УМБАЛ “Александровска”,  
Медицински Университет – София

**Относно:** дисертационен труд на тема:

### **„ИНВАЗИВНА ОЦЕНКА НА ХЕМОДИНАМИКАТА ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ОПЕРАЦИЯ ТИП FONTAN”**

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по професионално направление 7.1. „Медицина“, специалност „Детска кардиология“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“ на д-р Елисавета Димитрова Левунлиева, докторант на самостоятелна подготовка в Клиника по детска кардиология на МБАЛ „НКБ“ ЕАД.

**Заповед No 228/04.07.2022 г. на Изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ“ ЕАД за назначаване на научно жури**

#### **Кратки автобиографични данни:**

Д-р Левунлиева завършва „Медицина“ в МУ-София през 1991 г. През периода 1991-2002 г. работи като лекар в Детско отделение на МБАЛ „Рахила Ангелова“ - Перник, а от 2002 г. и до момента - в Клиника по детска кардиология на МБАЛ „Национална кардиологична болница“. От 2004 г. до 2009 г. е била част от екипа на Отделение по детска реанимация и интензивно лечение.

Има придобити специалности по: „Педиатрия“ (1998 г.) и „Детска кардиология“ (2006 г.), притежава сертификати по: „Интервенционална кардиология“ (от 2011 г.) и „Ехокардиография в детската възраст“ (от 2014 г.).

Владее френски, английски и руски език - писмено и говоримо.

Член е на: Дружество на кардиолозите в България, Българско дружество по интервенционална кардиология, Българска педиатрична асоциация, Association for European Pediatric and Congenital Cardiology.

Д-р Левунлиева има 3 публикации в чужди списания с IF, 13 статии у нас в: „Българска кардиология“, „Сърдечно-съдови заболявания“, „Педиатрия“ и общо 34 отпечатани абстракта от участия в наши и международни симпозиуми и конгреси, от които 10 са в списания с IF.

Дисертацията е написана на 155 страници, от които 39 - литературен обзор; 7 - цел, задачи, материал и методи; 35 - резултати, 27 - обсъждане; 3- изводи и приноси; 21 - приложения, 13 страници - библиография.

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин със спазване на пропорциите между отделните му части според общоприетите у нас изисквания.

#### **Актуалност на темата:**

Темата на дисертационния труд е актуална, както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. **Fontan-операцията** при пациенти с комплексни вродени сърдечни малформации (ВСМ) с еднокамерна хемодинамика има редица **благоприятни ефекти**: разделяне на системната и вензната циркулация, обемно отбременяване на камерата, подобряване на оксигенацията, премахване на риска от парадоксални емболии, значително подобряване на преживяемостта и качеството на живот.

2. **Fontan-операцията**, обаче, има и своите **слабости**: хронична вензна и чернодробна конгестия, ограничен сърдечен резерв в покой и при натоварване, повишено следнатоварване, риск от аритмии и тромбоемболизъм, необходимост от реоперации.

3. **Еволюцията след Fontan-операцията и прогностичните фактори за ранна и късна преживяемост** на пациентите продължават да бъдат обект на дискусии и клинични проучвания.

#### **Познаване на проблема:**

От направения обзор се вижда, че авторът задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса. Ще отбележа само някои основни изводи, които произлизат от обзора:

1. **Fontan-операцията** подобрява прогнозата при децата с комплексни ВСМ, но създаваната при нея **нефизиологична циркулация** е свързана с **повишен риск от многоорганна дисфункция**. В късния период след операцията се наблюдават прояви на **декомпенсация на Fontan-циркулацията**: невро-психологични, респираторни, ендокринни, ренални, хематологични.

2. **Сърдечната катетеризация** е единственият метод за точно измерване на хемодинамичните показатели след **Fontan-операция**, като до момента няма общоприети хемодинамични критерии за транскатетърно затваряне на фенестър (дефенестрация).

3. Липсват точни данни дали и до каква степен приложението на пулмонални вазодилататори може да окаже благоприятно въздействие върху хемодинамиката: понижаване на белодробното съдово съпротивление с увеличаване на белодробния кръвоток и преднатоварването на камерата, респ. сърдечния дебит.

4. 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.

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Оформянето на целта и задачите произтича от изводите на направения обзор.

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

Проведено е проучване на 71 деца с комплексни ВСМ тип обща камера, 31 (43.7%) – момичета и 40 (56.3%) – момчета, на средна възраст  $4.48 \pm 2.01$  г. оперирани в Клиника по детска кардиология на МБАЛ „НКБ” през периода 2000-2020 г. и отговарящи на следните включващи критерии:

- ✓ ВСМ с общокамерна хемодинамика и завършени етапи на физиологична корекция;
- ✓ тип Fontan-операция – тотална каво-пулмонална анастомоза с екстракардиален кондуит;
- ✓ пациенти, преживели ранния следоперативен период;
- ✓ проследяване след операцията поне 1 година;
- ✓ най-малко една следоперативна катетеризация;
- ✓ подписано информирано съгласие от родителите;
- ✓ възраст под 18 години.

Данните са взети от оперативните протоколи, епикризите и катетеризационните протоколи (до 2009 г. – ретроспективно, а след 2010 г. сърдечните катетеризации са извършвани по протокол на клиниката).

При изследваните деца са осъществени предоперативно и едно или повече следоперативни инвазивни изследвания с оценка на хемодинамични показатели: системна кислородна сатурация ( $\text{SatO}_2$ ), кавално и пулмонално налягане, камерно систолно и теледиастолно налягане, транспулмонален градиент, системно артериално налягане, белодробен и системен кръвоток, белодробно и системно съдово съпротивление.

Сърдечната катетеризация включва:

✓ манометрии в горна и долна празна вена, двата клона на белодробната артерия, вклинено пулмокапиллярно налягане, ляво предсърдие (през фенестъра), систолно и теледиастолно налягане в общата камера, системно налягане;

✓ оксиметрии от двете празни вени за изчисляване на сатурация в смесена венозна кръв, двете белодробни артерии, ляво предсърдие и аорта.

При пациентите с поставен фенестър хемодинамичните показатели са сравнявани преди и след Fontan, преди и след временна балонна оклузия, както и след дефинитивна дефенестрация.

Използвани са следните критерии за дефинитивно затваряне на фенестрацията по протокол на клиниката:

- ✓ нарастване на системната SatO<sub>2</sub> над 90 %;
- ✓ повишаване на каво-пулмоналното налягане с  $\leq 4$  mmHg от изходното (максимално до 16 mmHg);
- ✓ понижаване на SatO<sub>2</sub> в смесена венозна кръв с  $\leq 20$  % от изходната (или артерио-венозна разлика до 30%);
- ✓ намаляване на сърдечния дебит с по-малко от 30 % от изходния;
- ✓ понижаване на систолното артериално налягане с по-малко от 15 mmHg от изходното;
- ✓ липса на дебарасиращи венозни колатерали.

Направена е съвременна статистическа обработка на резултатите чрез статистически пакет SPSS 21.0. за Windows. Данните за количествените показатели са представени като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение, а за качествените променливи – като абсолютни стойности и относителни честоти (проценти). Осъществена е проверка за нормалност на разпределението за количествени променливи чрез методите на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk. Извършен е тест на Levene за еднаквост на вариациите. За сравняване на една количествена променлива в две независими групи са използвани t-тест или Mann-Whitney тест в зависимост от формата на разпределението. Извършена е проверка за наличие на статистически значима корелация с използване на коефициента на корелация на Pearson при правилно разпределение на две количествени променливи. Диагностичните възможности на изследваните показатели (съотношение чувствителност-специфичност) са определени чрез ROC анализ с оценка на площта под ROC-кривата. Използваното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0.05$ , като съответната нулева хипотеза се отхвърля при P-стойност  $< \alpha$ .

## **Характеристика на резултатите и обсъждането:**

Най-важните резултати според мен са следните:

1. След провеждане на Fontan-операция с екстракардиален кондуит при пациенти с комплексни ВСМ тип обща камера се установяват следните благоприятни ефекти:

- ✓ повишаване на кислородната сатурация;
- ✓ нарастване на отношението белодробен/системен кръвоток ( $Q_p/Q_s$ );
- ✓ намаляване на камерното теледиастолично налягане (ТДН) при липса на съществени промени в белодробното съдово съпротивление, каво-пулмоналното налягане и системния кръвоток.

2. Морфологично левият тип обща камера е с по-благоприятни хемодинамични характеристики при последната следоперативна инвазивна оценка: значимо по-ниско камерно ТДН и по-високото отношение  $Q_p/Q_s$ .

3. В отдалечената следоперативна еволюция се установява нарастване на транспулмоналния градиент.

4. Фенестрацията благоприятства ранната следоперативна адаптация, но води до значима хипоксия в отдалечения следоперативен период. Прецизната хемодинамична оценка при тестова оклузия позволява на базата на ясно дефинирани критерии да се селектират пациентите, при които дефенестрацията ще има благоприятен ефект със значимо повишаване на кислородната сатурация.

5. Селективните пулмонални вазодилататори значимо понижават белодробното съдово съпротивление (основен фактор за неблагоприятна следоперативна еволюция) и каво-пулмоналното налягане, като подобряват транспулмоналния кръвоток и системната  $SatO_2$ .

Резултатите са подходящо онагледени с 39 фигури и 57 таблици.

Съгласен съм със справката за изводите и приносите на дисертационния труд.

В библиографията има 297 цитирани публикации, от които 11 – на кирилица и 80 – от последните 5 години.

## **Заклучение:**

Дисертационният труд има ясно поставена цел и конкретни задачи за нейното постигане. Явно е, че д-р Левунлиева познава много добре статистическите методи за обработка на научна информация, умее да интерпретира данните от направените изследвания и достига до логични изводи.

Дисертацията съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос и отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”.

**От тях особено ценни според мен са следните:**

**(1) Извършеният за първи път у нас системен анализ на инвазивно оценените показатели на хемодинамиката при пациенти с функционално еднокамерно сърце със завършени етапи на Fontan-палиация.**

**(2) Оценката на прогнозата след Fontan-операция с екстракардиален кондуит чрез точкова система, основаваща се на хемодинамичните катетеризационни данни, която показва висока чувствителност и специфичност при пациентите със завършени етапи на Fontan-палиация.**

**(3) Създаденият протокол за проследяване и хемодинамична инвазивна оценка на пациентите с ВСМ тип обща камера след завършване на етапите на функционална корекция тип Fontan.**

Това ми дава основание да гласувам с положителен вот за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” по специалност „Детска кардиология” на д-р Елисавета Димитрова Левунлиева, докторант на самостоятелна подготовка в Клиника по детска кардиология на МБАЛ „НКБ” ЕАД.

12.09.2022 г.

Подпис:



проф. д-р Николай Рунев, дм