

РЕЦЕНЗИЯ

ОТ ДОЦ. Д-Р АТАНАС ПЕНЕВ ПЕНЕВ, ДМ

КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, УНС ПО КАРДИОЛОГИЯ
Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“

на тема:

„КАРДИОСТИМУЛАЦИЯ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“

на д-р Ивайло Благовест Кожухаров, главен асистент, началник на Отделение по електрокардиостимулация, докторант към Клиника по Кардиология при МБАЛ „Национална кардиологична болница“ ЕАД - София, за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Направление „Медицина“, специалност „Кардиология“, шифър 03.01.47.

Въз основа на Заповед № 60 / 09.02.2015 г. на Изпълнителния директор на НКБ, съм избран за член на научно жури и съм определен да представя рецензия.

Сведения за процедурата:

-Зачислен като докторант на самостоятелна подготовка със заповед на изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ“ ЕАД-София №91/04.03.2014г за разработване на дисертационен труд на тема „Кардиостимулация в детската възраст“ с научни ръководители проф. д-р Владимир Пилосов и доц. Д-р Жоро Ничев.

-Проведена на 29.01.2015г вътрешна защита пред първично научно звено с председател проф.д-р Вл. Пилософ- Заповед №44/29.01.2015

-Отчислен със Заповед №60/09.02.2015г на изпълнителния директор на МБАЛ „НКБ“ ЕАД-София с право на защита и назначаване на научно жури.

-Не са открити пропуски в приложената от д-р Кожухаров документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ-НКБ ЕАД. Нямам конфликт на интереси, които да са предизвикани от участието ми в настоящото научно жури.

Професионални данни за дисертанта:

Д-р Ивайло Кожухаров е завършил медицина през 1979г. в МА-София.

Има придобити специалности по „Вътрешни болести“ (1988г.) и по „Кардиология“ (1999г.). През 2010г. придобива правоспособност по „Инвазивна кардиология. Д-р Кожухаров е един от най-утвърдените и най-дълго работил лекар в областта на електрокардиостимулацията, ученик на Проф. д-р Йордан Марков, д.м.н.-първопроходник на метода в България. Имплантира всички видове кардиостимулатори, ресинхронизиращи системи (CRT) и кардиовертер дефибрилатори (ICD). Провеждал е специализации по проблемите на електрокардиостимулацията при деца и възрастни, по проблемите на имплантиране и проследяване на болните с ICD и CRT в престижни и водещи Европейски центрове : Хирургичен център Вал Дор Сент Клу (Франция- Париж); Лозана; Амстердам; Берлин; Бордо. През 1996 г. и 1997 г. участва в мултицентричното проучване върху ДДД кардиостимулацията – AIDA, Париж, Франция.

Владее методите на инвазивна диагностика и интервенционално лечение на пациенти с тежки ритъмно-проводни нарушения. Подготвен за самостоятелна работа във всички основни области на кардиологията. Имплантира, програмира и препрограмира сложни електронни системи на пейсмейкъри, ICD и CRT, притежава завидна компютърна грамотност.

Организира гдишни научни прояви, изработва и въвежда стандарт по кардиостимулация в България. Съосновател и дългогодишен председател на „Съсловно сдружение по кардиостимулация и електрофизиология“ в България. От 1992 г. е представител на страната в Европейската работна група по кардиостимулация-ЕНРА. Владее писмено и говоримо английски, френски и руски език.

В момента е главен асистент, началник на отделение по електрокардиостимулация в Кардиологична клиника на МБАЛ „НКБ“ ЕАД София.

Кардиостимулацията в детската възраст съставлява малък дял от електролечението. В световен мащаб интервенциите при лица под 18 годишна възраст съставляват 0,5 – 1 % от всички имплантации на кардиостимулатори.

Обект на дисертационния труд на Д-р Кожухаров е представяне и обобщаване на 27 годишен период от извършеното в НКБ в областта на кардиостимулацията при деца със застрашаващи ритъмно-проводни нарушения и вродени сърдечни малформации.

Дисертационният труд на д-р Кожухаров е написан на 173 страници и е онагледен с 85 таблици, 21 графики и 7 фигури. Част от тях са приложени в литературния обзор.

Съобразявайки се със съвременните изисквания, авторът го подрежда в 10 раздела в адекватно съотношение, най-важните от които са: литературен обзор, методи и статистически анализ, материал(пациенти), резултати, обсъждане, заключение с изводи и приноси, както и актуална библиография. Има отделно 5 приложения на 7 страници със статистически таблици за възрастта на болните, производителите на кардиостимулаторите и електродите, протоколи за ЕФИ оценка на пациента, за оценка на функцията на стимулатора и проследяваните параметрите и резултатите от тях.

Библиографията съдържа общо 126 литературни източника, подредени по азбучен ред – 6 на кирилица и 120 на латиница. От всички тях 17 са публикувани през последните 10 години, 4 от които – през последните 5 години.

В автореферата са включени 35 от таблиците и 8 от графиките.

Езикът е научно издържан, прави впечатление правилната употреба на медицинските термини. Не се регистрира литературен източник да не е отбелязан в текста.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Изложението на обзора заема 37 страници. Той е съвременен, построен логично, разглежда пределно ясно значението на електростимулацията в детската възраст. Увлекателно е поднесена историята на електрокардиостимулацията, подчертан е приносът на първите в света, както и заслугите на нашите учители- оставили следа в анализите на българската кардиология, обсъдена е характеристиката на пациентите, поднесена е информация за системите на кардиостимулацията и съвременната кодировка на всички електростимулиращи устройства. Подчертана е ролята на ресинхронизиращата терапия и ICD, както и трудностите при прилагането им в детската възраст. Описани са основните оперативни достъпи за имплантиране на стимулиращи системи и отличията им от тези при възрастни. Приложена е таблица, показваща класификацията на стимулиращите устройства в зависимост от вида на стимулацията. Споделени са данните от публикации на различните автори. Съобщени са най-често прилаганите в практиката методи на диагностика, оценка на проводните нарушения при болните деца, изяснени са индикациите за имплантиране на стимулиращи системи съгласно най-новите гайдлайни на Американската кардиологична асоциация и Европейската работна група по кардиостимулация-ЕHRA. Обобщено е съвременното състояние на проблема върху широка литературна справка, обхващаща утвърдени редица международни автори и школи.

От обзора става ясно, че имплантацията на кардиостимулатори в детската възраст има редица отлики в сравнение с тази дейност при възрастни и е сложна екипна дейност между кардиолози, кардиохирурзи, педиатри, реаниматори и тесни специалисти по електрокардиостимулация с опит в програмирането на системите. В хода на работата следва да се изработи индивидуален и диференциран подход при всяко болно дете. Подчертава се, че основен фактор при избор на електрод (за разлика от възрастните) е теглото и възрастта на детето. Отдава се значението на изравняването на пациентите и поведението на имплантатора на ендокардиални електроди при тяхното позициониране в дясната камера и предсърдието. Предиктори на риска при реимплантацията са отново теглото на децата до 20 кг. и възрастта до 60 месеца, необходимостта от хирургичен достъп за имплантиране на епикарден униполярен електрод с активна фиксация и абдоминално поставяне на стимулатора. Дава се положителна оценка по отношение на избягване на усложнения при имплантиране на биполярен епикардиален електрод – все още трудно преодолим финансов проблем у нас. Подчертава се, че скъсения живот на стимулаторите при деца е свързан с висок праг на стимулация и необходимостта да се поддържа висока честота на стимулация.

Отделя се внимание на приликите и отликите при деца и възрастни при проследяване на болните с имплантирани системи за стимулация, както и спецификата на усложненията при деца с имплантирани системи за стимулация.

Не мога да подмина едно от основните достойнства на литературния обзор : представя се опита от приложението на постоянна кардиостимулация, ICD и CRT на водещи клиници в Европа и Америка при пациенти в детска възраст: Университетската кардиологична клиника в Грьонинген Холандия, Детска кардиологична клиника, Бейлър колеж, Чикагски университет САЩ, Отделение по клинична физиология с торакален сектор- Лондон, Клиника Бизе, Париж, Международно мултицентрово проучване върху ресинхронизираща терапия в педиатрията и приложение на ICD в Детска болница-Бостон. Тези резултати, цитирани в обзора, ще бъдат опорни точки при анализа на резултатите от изследването и ще ни дадат ясна представа „къде сме ние“.

От данните от литературния обзор са изведени 6 извода, които са свързани с обосновката на дисертационния труд.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертацията е правилно и точно формулирана : да се направи оценка на отдалечените резултати от постоянната кардиостимулация при 103 деца, лекувани в НКБ София в периода 1985 – 2012 г.

Основните **задачи** за постигането ѝ са добре формулирани и отговарят на поставената цел: да се изясни профила на пациентите, при които е използвана кардиостимулация; да се уточнят показанията за първична кардиостимулация; да се проучат видовете използвани импланти; да се уточнят приложените типове стимулация и направи оценка на ефективността в зависимост от получените крайни резултати; да се проучат факторите влияещи върху функционалната ефективност на имплантите и се уточнят показанията за смяната им; да се проучи значението на използвания достъп (хирургичен и инвазивен кардиологичен) върху дълготрайността на стимулацията; да се анализират настъпилите усложнения и уточнят причините за възникването им; да се сравни състоянието на пациентите в момента на имплантацията и при последния контролен преглед; въз основа на получените резултати, да се предложи оптимален модел на кардиостимулация в детската възраст.

Набелязаните задачи спомагат за правилен подход при подбора на приложените методи за постигане на целта на дисертацията, както и за очертаване на изводите и приносите в дисертационния труд на д-р Кожухаров.

МЕТОДИТЕ съответстват на поставените цели и задачи и са много добре подбрани.

Направен е ретроспективен анализ на историите на заболяване на 103 пациенти на възраст до 18 години, при които е имплантиран постоянен КС или ICD (при 6 деца с 3 реимплантации) в МБАЛ "НКБ" в периода 1985 – 2012г. Описани са методите на имплантация – хирургичен и инвазивен, като се подчертават особеностите в зависимост от данните на малките пациенти. Измерват се параметрите на електрода и стимулатора в момента на имплантацията, като е даден подробен протокол за това, както и нормалните стойности на замерваните параметри при кардиостимулаторите и особено параметрите ICD, които по принцип не се отличават от тези при възрастни. От това зависи във времето изхода на оперативната интервенция. Проследяването на пациентите се извършва по предварително подготвен протокол, който включва допълнителни методики, оценяващи ефективността на електрода и стимулатора и по телеметричен метод, подробно отразени в тази глава на дисертацията.

Използван е широк набор от съвременни, разнообразни и адекватни на разработката **статистически методи**, което позволява да се направят ясни и конкретни изводи, анализирани са достатъчен брой параметри които съответстват напълно на дизайна на проучването и на поставените цели и задачи: описателни методи и методи за оценка; честотен анализ на качествени променливи; статистика на количествени променливи; графични изображения за количествени или качествени променливи; параметричен, непараметричен метод; алтернативен анализ, вариационен

анализ; анализ на преживяемостта; еднофакторен и многофакторен модел за оценка „преживяемостта“ на имплантите; изчисление на вероятностни отношения.

МАТЕРИАЛ-ПАЦИЕНТИ

В хода на проследяването подробно са анализирани проблемите на кардиостимулацията при 103 деца (имплантирани общо 212 стимулиращи системи), при които е имплантиран кардиостимулатор или ICD (при 6 деца с 3 реимплантации) в периода 1985 – 2012 година.

Анализиран е профилът на пациентите по пол (мъжки пол – 53,4%), възраст (средна възраст $115,9 \pm 73,7$ (1,0 - 323,0) месеца, тегло (средното тегло при имплантацията е $29,6 \pm 16,9$ (2,3 – 68) кг). Летален изход има при 6 пациенти (5,9% смъртност), с период на проследяване $8,5 \pm 8,1$ години (0,2 – 19,4 г.). Подробно е анализирано разпределението на пациентите по диагнози, по извършените предварително оперативни интервенции (38,8%), прави се анализ на регистрираните проводни нарушения довели до имплантиране на стимулатор. Основни се явяват изолираните ритъмно проводни нарушения: Атриовентрикуларен блок – вроден 54,4%, Синдром на болния синус 2,9%, Камерна тахикардия / фибрилация 2,9% или при общо 60 деца. Водещ симптом се оказва мозъчната хипоперфузия- в 49,5%, следван от МАС синдром-19,4%, сърдечен арест-3,9% и брадикардия –при 27,2%. ЕКГ находката основно е представена (91,3%) от пълен AV блок. Сърдечната честота преди имплантация се отличава значително от тази при възрастни и е и при значителен брой болни надхвърля 60/мин. В детския контингент оперативната интервенция основно (81%) се извършва под обща анестезия. Проследяването на пациентите е $14,5$ (0,8-37,6)г.,летален изход има при 6 (5,9%) пациенти.

В 81,1% от случаите се имплантира или реинплантира еднокухинен стимулатор, а при 49% -електродът е епикарден.Коректно са представени данните за настъпили усложнения при имплантацията и в хода на наблюдение на болните.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите са представени на 54 страници. За оценката на кардиостимулаторите основно са проследени антропометричните показатели, наблюдаваните параметри по Европейската регистрационна карта- клинична диагноза, етиология и ЕКГ индикации, връзката между електрод и стимулатор, поляритет на електрода, значението на имплантационната техника-оперативен достъп, къде се локализира самия стимулатор, теглото на пациента, каква е функционалната годност (преживяемост) на стимулатора в зависимост от достъпа, теглото на пациента, активна или пасивна фиксация на електрода. По същия начин са представени в таблици и графики резултатите и характеристиките на имплантираните електроди. Проследено е функционалното състояние на

електродите и стимулаторите и възникналите проблеми в наблюдаваната група болни.

Нормална функция е регистрирана при 48,6% от проследените стимулатори, дисфункция е регистрирана при 8,5%, преждевременно изчерпани батерии-при 8% от болните.Нарушенията при електродите е при 21,8%, от които 6%-фрактурата на електрода и 13,9%-дислокация.Този показател е много по-висок в сравнение със възрастните и авторът дава аргументирано обяснение на този факт.

Анализирани са и регистрираните усложнения: ранни- дислокация на електрода,екзит блок, перикарден излив и късни- инфекции, декубитус,ендокардит, пейсмейкъръв синдром, дисфункция на стимулатора. Починали са 6 (5,9%) пациента, като са отразени и причините: фрактура на електрода, СН и ендокардит, СН при ДКМП.

С многобройните наблюдавани параметри и анализи са уточнени факторите, като имат основно значение за избора на първичната стимулираща система, както и признаците, които карат автора да вземе решение за подмяна на електрода или кардиостимулатора:

- -Антропометрични фактори - тегло и възраст
- -Фактори съгласно Европейска регистрационна карта (ЕРК) —диагноза, етнология, симптоматика и ЕКГ диагноза
- -Фактори свързани с импланта — тип кардиостимулатор и тип електрод (епикарден/ендокарден. униполярен/биполярен. с активна/пасивна фиксация
- -Фактори свързани с имплантацията: вид на достъпа(хирургичен/кардиологичен), локализация на импланта (абдоминална/ пекторална). интраоперативни параметри (праг на стимулация (във V), стимулирана честота — удара/мин.

Това дава основание на автора да направи следните обобщения като прави и сравнения с резултатите на водещите световни клиника, цитирани в обзора :при пациенти над 10г. възраст се установяват по-малко проблеми с преживяемостта на електрода и стимулатора; най-добри резултати се регистрират при тегло над 20кг; пълен AV блок е причина за имплантация в 93% от случаите; Кардиохирургията допуска сравнително висок (38,8%) относителен дял на постхирургичен блок; вторична имплантация на електрод у нас се налага при сходни по честота причини с водещите световни клиници.

На базата на съвременния и подробен литературен обзор, при добре подбраните методи, при достатъчно дълъг срок на проследяване на

достатъчно по обем пациентски материал авторът прави 8 логично формулирани извода, които идват от данните на резултатите и статистическия анализ и отговарят на поставените цел и задачи, които одобрявам напълно.

Представени са 4 публикации в пълен текст в наши медицински списания (в три като първи автор), както и 1 лекция на тема „Кардиостимулация в детската възраст – 27 години опит на отделение кардиостимулация „ - 15 Национален конгрес по кардиология – Варна 03.10.2014 г.

Авторефератът отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилник за условията и реда за придобиване на научните степени и заемане на академичните длъжности в МБАЛ-НКБ ЕАД.

ПРИНОСИ

Рецензентът признава следните приноси на дисертацията:

1. За първи път в България е направена ретроспективна оценка на отдалечените резултати от прилагане на кардиостимулация при 103 деца с общо имплантирани 212 кардиостимулатора за период от 25 години. Те съставляват 0,1 % от операциите при възрастни, което отговаря на световните стандарти.

2. Направен е подробен анализ на профила на децата (0-18 г.) по пол, възраст, тегло и подлежаща патология.

3. Проучени са систематизирано използваните импланти (кардиостимулатори и електроди) и взаимодействието им с фактори повлияващи функциите им.

4. Проучени са факторите влияещи върху функционалната ефективност на имплантите и отговорни за „преживяемостта им“.

5. За първи път в България са внедрени нови технологии в кардиостимулацията при деца, а именно:

- биполярната епикардна стимулация на отворено сърце при деца под 5 год. възраст - важна предпоставка за по-висока преживяемост на епикардния електрод.

- ендокарден биполярен електрод на винт с излъчване на кортизон, позволяващ безпроблемната му екстракция след години без да се прибягва до ЕКК.

- използването на VDD стимулация с ендокарден електрод при деца с тегло под 20 kg при пълен вроден AV блок.

6. За първи път в България е направена имплантация на ICD, включително и двукухинна, при деца на възраст 8,5 -12 години и с тегло под 20 кг.

7. Въз основа на направения детайлен анализ за първи път у нас е разработен „оптимален модел“ за кардиостимулация в детската възраст.

ЗАБЕЛЕЖКИ

Към дисертацията могат да се отправят следните забележки:

1. Възможно е обзора на дисертацията да е по-концентриран и сбит.
2. Би могло да се отразят повече автори от последните 5 години, което би дало повече информация за сравнение. На няколко места в библиографията липсва годината на цитираната статия.
3. Може да се обърне по-голямо внимание в описанието на прилаганите хирургическите процедури в различните им модификации.
4. Работата в частта си „Резултати“ на места е много подробна за малка докторска дисертация и резултатите в таблици и графики надхвърлят общоприетия обем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мога да направя логичното заключение, че предадения ми за рецензия дисертационния труд „Кардиостимулация в детската възраст“ на д-р Ивайло Благовест Кожухаров е актуален и научно подкрепен анализ на съвременните методи за лечение с постоянна електростимулация, ICD и ресинхронизиращи устройства при деца и третира актуален проблем в кардиологията и кардиохирургията. Научният и практичен опит на дисертанта, който прилага единствен в България съвременните методи на кардиостимулация на сърцето — едно и двукухинна, на защита от несъвместимите с живота камерни тахикардии чрез имплантиране на ICD, както и лечението при тежка форма на сърдечна недостатъчност чрез CRT, му дава възможност да представи своите резултати, въз основа на които да се формулират изводи, отговарящи на поставените задачи и постигащи целите на дисертационния труд.

Дисертационният труд отговаря на научните критерии по кардиология, което ми дава основания да предложа на уважаемото Научно жури да гласува **положително** за присъждане на научната степен „**ДОКТОР**“, професионално направление „Медицина“, специалност „Кардиология“, шифър 03.01.47, на д-р Ивайло Благовест Кожухаров.

Варна

14.04.2015г.

(.....)

Доц.д-р Атанас Пенев, д.м.

