

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

„ФИБРОЗНА АКТИВНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД ИМПЛАНТАЦИЯ НА ПОСТОЯНЕН ЕЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛАТОР“

За присъждане на научната степен “ДОКТОР” по МЕДИЦИНА
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
професионално направление 7.1 Медицина
Докторска програма по „Кардиология”.

Автор: д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова

Научен ръководител: проф. д-р Мария Негринова Негрева д.м.н.

Рецензент: доц. д-р Васил Димитров Велчев, д.м.

1. Процедура по защитата

Въз основа на Заповед № Р-109-265/31.07.2024 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна съм избран за член на научното жури по защитата на дисертацията на д-р Йончева и Протокол № 1 от първо заседание на научното жури съм определен да представя рецензия

2. Кратки биографични данни

Д-р Йончева е завършила медицина през 2000 г. в Медицински Университет – София. Професионалният ѝ опит започва като общопрактикуващ лекар в гр. София, а през 2004 г. започва специализация по Вътрешни болести към Първа вътрешна клиника на Университетската болница към “Тракийски университет” гр. Стара Загора. През 2008 г. започва специализация по кардиология към същата клиника, а от 2009 г. до 2012 г. продължава специализацията си в УМБАЛ ”Проф. д-р Александър Чирков”. От 2013 г. е кардиолог към кардиологично отделение на УМБАЛ ”Дева Мария”, като е завеждащ на интензивен сектор и започва да се занимава активно с електрокардиостимулация. За

периода от 2018 г. до 2022 г. е завеждащ кардиологично отделение към УМБАЛ „Дева Мария“ - Бургас. От началото на 2022 г. д-р Йончева е асистент по вътрешни болести към “Университет проф. д-р Асен Златаров” гр. Бургас, а от септември 2022 г. до момента работи като кардиолог към УМБАЛ Бургас, където се занимава с кардиостимулация и ресинхронизираща терапия.

Владее английски и руски език, притежава добра компютърна грамотност.

3. Публикации и научна дейност

В подкрепа на дисертационния труд, д-р Йончева е направил общо 3 научни публикации. Тя е първи автор на всички публикации, което свидетелства за водещата й роля при провеждането на изследванията, подготовката на публикациите и докладването на научните резултати пред научните форуми. Публикациите са през 2021 г. и 2023 г. и отразяват актуалността на тематиката. Има изнесени три доклада с данните от изследването си, като един е в чужбина и два са в България.

4. Структура на дисертационния труд

Представеният за рецензия труд е структуриран съгласно възприетите у нас стандарти на дисертация за получаване на научната степен “Доктор” по медицина. Дисертационният труд е написан на 135 стандартни страници и включва: съдържание (3 стр.), съкращения (2 стр.), въведение (1 стр.), литературен обзор (63 стр.), цел и задачи (1 стр.), материал и методи (18 стр.), собствени резултати и дискусия (37 стр.), изводи (1 стр.), приноси (1 стр.), библиография. Библиографската справка съдържа 409 литературни източника, подредени по азбучен ред на латиница. От всички цитирани литературни източника, 163 (40 %) са публикувани през последните 10 години. Трудът е онагледен с 5 таблици и 34 фигури.

5. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд се отличава със значителна актуалност както за нашата страна, така и в световен мащаб. Изследвани са маркерите за колагеновия синтез и регулация при пациенти след имплантация на постоянен пейсмейкър и апикална деснокамерна стимулация и как това се отразява на функцията на сърцето за период от 6 месеца. Установените динамични промени в проучените показатели предполагат

вероятна връзка между имплантирания пейсмейкър и ремоделирането на миокардния интерстициум, което обуславя промяна на сърдечната функция с времето. Резултатите потвърждават необходимостта от по-нататъшно изследване на проблема. Това от своя страна обуславя научно-практическата уместност, целта и задачите на дисертацията.

6. Литературен обзор

Литературният обзор впечатлява с многостранност и задълбоченост на съдържателния анализ на достъпната литература. Изложението се характеризира с логическа последователност, стегнатост и достатъчна конкретност при представянето на публикувания международен опит относно ефекта на апикалната деснокамерна стимулация върху развитието на сърдечна дисфункция с времето. Открити са съвременните тенденции за опит за преодоляване на развитие на сърдечна недостатъчност в тази група пациенти, като задълбочено са разгледани различни методи, които навлизат все по-широко през последните години в сферата на кардиостимулацията. Обзорът представя авторът като отлично информиран, критично настроен и задълбочен изследовател. Д-р Йончева е успяла да селектира огромната информация и да я представи в обобщен вид. Този подход при представяне на литературата показва умело анализиране на достъпните източници и представяне на спорните и недобре изяснени въпроси.

От данните от литературния обзор са изведени 6 извода, които са свързани с обосновката на дисертационния труд. Те са добре оформени, ясно формулирани и логично поставят непроучените аспекти на промените във фиброзната активност при пациенти след имплантация на ПЕКС. Като основни акценти на изводите може да се набележи следното: Изявата на сърдечна недостатъчност остава един от основните клинични проблеми настъпващ след имплантиране на ПЕКС и апикална деснокамерна стимулация. Механизмите на миокардното ремоделиране са обект на значим изследователски интерес, в основат на който стоят процесите на колагенов синтез и деградация. До момента са проведени редица изследвания в тази област, но за тях обаче е необходимо да се подчертае, че проучванията са предимно в експериментални условия върху опитни животни, а изследванията върху хора са основно хистологични и ехокардиографски. Също така анализиранияте популации са най- често хетерогенни с редица придружаващи заболявания, които се асоциират с усилен фиброзен процес. Липсва клинично проучване, което комплексно да анализира и проследява във времето

механизмите на колагенов синтез и деградация и тяхната регулация при пациенти след имплантация на двукухинен ПЕКС.

Целта е ясно формулирана и напълно съответства на съвременните научни търсения в това направление. Да се изследва в динамика фиброзния процес при пациенти след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор.

Задачите са конкретни и реалистични. Те са добре дефинирани и адекватни за решаване на поставената цел, а именно:

- Да се изследва фиброзния статус преди имплантацията на двукухинен ПЕКС, на 12-та и на 24-та седмица след имплантацията, като се определят плазмените нива на сигналните молекули и маркерите за колагенов синтез TGF- β 1, CTGF, PIPС и PIPNP.
- Да се изследва ехокардиографски обема на ЛП и ширината на пейсирания QRS комплекс като се проследи промяната в тези параметри изходно в деня след имплантацията на ПЕКС, на 6-та, 12-та и 24-та седмица след това.

7. Клиничен контингент и методи

Проведено е проспективно клинично-епидемиологично проучване върху достатъчен брой пациенти. В проучването са включени 45 пациента след имплантация на ПЕКС и 46 контроли, отговарящи на предварително дефинираните включващи и изключващи критерии. Анализираните групи са максимално идентични по отношение на демографски и клинични показатели.

Проучване е извършено в УМБАЛ “Дева Мария“ гр. Бургас и в периода между април 2018 г. и август 2022 г. За статистическа обработка данните са въведени и обработени със статистическия пакет STATISTICA 13.3.0, разработен от StatSoft Inc., USA (StatSoft, Inc., STATISTICA Manual (Data analysis software system), Version 11.0, 2018. Авторът е приложил достатъчно статистически методи, чрез което е постигнал качествен анализ на изследвания въпрос.

Анализираните групи са много добре балансирани по отношение на демографски и клинични показатели. Преавилният подбор на участниците въз основа на множеството изключващи критерии дава възможност за обективно съпоставяне на двете групи, което да допринесе за достоверността на направените изводи и установени причинно следствени връзки. Всички участници са селектирани така, че да се минимизира външно

влияние върху фиброзните процеси в организма, като е взета под внимание и прилаганата медикаментозна терапия по време на проследяването. Както пациентите, така и контролите са подложени на проследяване за период от 6 месеца, като са събирани кръвни проби и е повеждано ехокардиографско изследване.

8. Основни резултати и приноси на дисертационния труд

В хода на проучването са получени и успешно анализирани, систематизирани и онагледени голям брой резултати, подходящо илюстрирани с таблици и фигури. Те създават комплексна представа за сложните взаимоотношения между деполяризацията на сърцето от апекса на дясната камера и провокиранта сърдечна дисфункция. Докторантът правилно е изследвал промените на проучените маркери за активиран колагенов синтез и регулация, като е минимизирал страничните фактори, които могат да повлияят на фиброзните процеси. Провел е сравнителен анализ на изследваните показатели и ефекта върху някои ехокардиографски показатели. Изследвана е динамиката на показателите и в контролната група. Добро впечатление ми направи прецизно селектираните пациентска и контролна групи, които са без сериозна съпътстваща патология, освен проводното нарушение, довело до необходимостта от имплантация на ПЕКС. За първи път са представени директни доказателства за активиране на колагеновия синтез след имплантация на ПЕКС със значимо покачване на сигналните молекули отговорни за него. Установена е специфична динамика в нивата на TGF- β 1, CTGF, PICP и PIIINP, представяща доказателства за миокардния произход на активиран фиброзен отговор след имплантация на ПЕКС. В обсъждането на дисертационния труд се съпоставят собствените резултати с тези от съвременната специализирана литература. Специално внимание се обръща на необходимостта от прецеждане на терапевтичния подход при тази група пациенти. В заключението са обобщени най-важните резултати от проучването.

Дисертационният труд завършва с 7 конкретни, добре формулирани изводи и 5 приноса.

Изводите са ясни, добре формулирани и отразяват основните акценти от проведеното проучване. То е проведено върху добре балансирани пациентска и контролна групи, което позволява промените в изследваните показатели да се асоциират с висока вероятност с имплантацията на ПЕКС. Основните регулаторни молекули отговорни за колагеновия синтез, търпят еднопосочни значими промени в периода на проследяване. Серумните нива на PICP показват стабилна тенденция на покачване 24

седмици след имплантация на ПЕКС и свидетелстват за засилващ се синтез на специфичния за сърдечния интерстициум колаген тип I през този период. P1INP се характеризира със специфична динамика в стойностите – значимо покачване рано след интервенцията и възстановяване до изходните нива 6 месеца след нея. Тя е предпоставка да се допусне периперативната тъканна травма като възможен източник за повишения синтез на колаген тип III. Динамичните промени в проследените електрокардиографски и ехокардиографски параметри потвърждават задълбочаващите се промени в миокарда при пациенти след имплантация на ПЕКС.

Научните приноси са 5 и са с оригинален характер.

1. Проведено е първо по рода си клинично проучване върху фиброзния процес след имплантация на ПЕКС, като са изследвани едновременно и в динамика сигнални профиброзни молекули и маркери за колагенов синтез.
2. За първи път са представени директни обективни доказателства за усиление на колагеновия синтез след имплантация на ПЕКС със значимо активиране на основни регулаторни механизми отговорни за него.
3. Установена е специфична динамика в нивата на TGF- β 1, CTGF, P1CP и P1INP, представяща доказателства за миокардния произход на усиления колагенов синтез след имплантация на ПЕКС.
4. Доказано е, че рано (до 6-я месец) след имплантация на ПЕКС започва развитие на структурни и електрофизиологични промени в миокарда.
5. Прецизирани са регулаторни молекули на усиления колагенов синтез след имплантацията на ПЕКС, което предоставя възможност за търсене на нови терапевтични възможности за повлияване на миокардното ремоделиране.

Автореферата е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието му съответства напълно на дисертационния труд.

9. Критични забележки и препоръки

В критичен план е уместно да се спомене, че определянето на ширината на пейсирания QRS комплекс е по-добре да се извърши автоматично на скорост на записа от 100 мм/сек, което би позволило по-прецизно измерване на промените в стойностите.

Втората ми забележка е, че представянето на резултатите е по-удачно да е отделно от дискусията им, което би допринесло за постигане на хронологично възприемане на информацията и на линията на съждение, както и избягване на някои повторения в текста.

Направените критични бележки не намаляват стойността и значението на труда на дисертанта, а имат за цел по-скоро да го подтикнат към лично и творческо израстване и усъвършенстване.

10. Заключение

В заключение д-р Йончева е съумяла да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд. Намирам темата за много актуална, изследването е много добре планирано и изпълнено. Тя е успяла да постигне такъв резултат благодарение на задълбоченото проучване на проблема, а използваните статистически методи гарантират достоверността на работата ѝ. Дисертационният труд е кохерентен, като задачите са добре формулирани и отговарят на ясно дефинирана цел, има екзактен подбор на материала, критична оценка на резултатите, което води до прецизно формулирани изводи.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на Научното жури при Медицински университет Варна, д-р Йончева за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“.

Рецензент

Доц. д-р Васил Димитров Велчев д.м.

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

6.09.24