

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д. м.

Началник втора клиника по кардиология към УМБАЛ „Св. Марина“
ЕАД – Варна;

Първа катедра по вътрешни болести, УС по кардиология, Факултет
Медицина на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“

на тема: **„ ФИБРОЗНА АКТИВНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЛЕД
ИМПЛАНТАЦИЯ НА ПОСТОЯНЕН ЕЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛАТОР “**

от д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова, за присъждане на
научна и образователна степен „ДОКТОР“ в Област на Висшето
образование 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление
7.1 Медицина; Докторска програма „Кардиология“.

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.

СВЕДЕНИЯ ЗА ПРОЦЕДУРАТА

Докторантът е зачислен в задочна форма на обучение за придобиване
на научна и образователна степен „Доктор“ със Заповед №Р-109-
263/02.08.2019 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ –
Варна с научен ръководител проф. д-р Мария Негринова Негрева
д.м.н.

Вътрешната защита е проведена на 08.07.2024 г. пред Катедрения съвет на Първа катедра по вътрешни болести и е гласувано положително решение относно готовността за защита – протокол от катедрен съвет № 10/08.07.2024 г.

Докторантът е отчислен със Заповед № Р-109-265/31.07.2024 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, с право на защита.

Със Заповед № Р-109-265/31.07.2024 г. на Ректора на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна е определен състава на научното жури по защитата на дисертацията на д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова.

Не са открити пропуски в приложената от докторанта документация, спазени са изискванията на ЗРАС в Република България, ППЗРАС в Република България и Правилника за развитието на академичния състав в Медицински Университет – Варна.

Нямам конфликт на интереси, които да са предизвикани от участието ми в настоящото научно жури.

ПРОФЕСИОНАЛНИ ДАННИ ЗА ДИСЕРТАНТА

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.

По отношение на професионалната си квалификация д-р Йончева има призната специалност по „Кардиология“ през 2012г. През 2013 г. придобива сертификат по ехокардиография - базово ниво към МУ София, а през 2014г. получава правоспособност по ехокардиография – експертно ниво. През 2013 г. получава сертификат по електрокардиостимулация базово ниво и през 2017 г. се сертифицира за електрокардиостимулация експертно ниво. Професионалната си квалификация докторантът надгражда с ежегодни обучителни курсове към организации с най-висок обучителен ценз като EHRA, Съсловното сдружение по кардиостимулация и електрофизиология в България (ССКЕБ), Дружеството на кардиолозите в България (ДКБ) обучителни грантове на фирми като Medtronic BG, Abbot BG и др.

Подготвена е за самостоятелна работа във всички основни области на неинвазивната кардиология и електрокардиостимулацията.

Владее писмено и говоримо английски и руски език.

Видно от представения дисертационен труд и свързаните с него статии и участия в конгреси, научните интереси на д-р Йончева са насочени към електрокардиостимулацията и разрешаване на основните проблеми настъпващи при пациентите с имплантиран пейсмейкър. Това е предпоставка докторантът да навлезе в същността на патогенетичните механизми, които се провокират от предизвиканата асинхронна контракция на лявата камера и произтичащият от това риск от изява на сърдечна недостатъчност. Изследвайки в детайли промените, които настъпват при пациенти с апикална деснокамерна стимулация ѝ дава възможност да навлезе в проблематиката и да намери място на своята научна дейност, като това ѝ помага в надграждането на професионалният ѝ опит и квалификация.

АКТУАЛНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Кардиостимулацията навлиза в медицинската практика преди повече от 50 г, като към момента се имплантират над 1000 устройства на 1 млн. население в развитите държави по Света. Въпреки неоспоримите

ползи за пациентите от преодоляването на проводното нарушение, все по-често се обръща внимание на негативните ефекти върху сърдечната функция от деснокамерната апикална кардиостимулация, като изявата на сърдечна недостатъчност е един от водещите клинични проблеми при тази група болни. При редица сърдечни заболявания левокамерната дисфункция се свързва с промени в екстрацелуларния матрикс, отговорен за синтеза и депозицията на колаген в миокардния интерстициум. Поради нарастващия брой на пациенти с имплантирани електронни устройства и симптоми на сърдечна недостатъчност се налага обстойно изследване на проблема, а прецизирането на патологичните механизми се възприема като ключова стъпка към възможността за разбиране и повлияване на процеса.

ОБЕКТ НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Обект на дисертационния труд на д-р Йончева е изследване на фиброзната активност при пациенти с имплантиран електрокардиостимулатор за период от 6 месеца след процедурата. За първи път са изследвани маркери за колагенов синтез и регулация при прецизно селектирана пациентска и контролна групи без тежка съпътстваща патология освен проводното нарушение, наложило имплантацията на постоянен електрокардиостимулатор (ПЕКС).

СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд на д-р Йончева е написан на 116 страници без литературата и е онагледен с 5 таблици и 34 фигури. Част от фигурите са представени в литературния обзор. Структуриран е по възприетия у нас традиционен модел. Съотношението текст с илюстративен материал е балансирано и се възприема без затруднения.

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. В библиографската справка не са регистрирани литературни източници, които не са отбелязани в текста. В

автореферата са включени 5 от таблиците и 21 от фигурите. Езикът е научно издържан.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Изложението на литературния обзор е представено на 55 страници. Той е съвременен, логично построен и разглежда последователно еволюцията в кардиостимулацията, нейните позитивни и негативни страни. В обзора са представени съвременните виждания по отношение на промените в миокардния интерстициум при различна сърдечносъдова патология, както и нерешените и дискуссионни въпроси свързани с този проблем.

Описани са промените в левокамерната функция след имплантация на електрокардиостимулатор и как те могат да се минимизират чрез различни прийоми в програмирането на имплантираното устройство. Обзорът дава представа за структурата и функцията на екстрацелуларния матрикс в миокарда и как ремоделирането му се отразяват на сърдечната функция. Особено внимание се обръща на различните регулаторни механизми и сигнални пътища, участващи в осигуряването на баланса между синтез и деградация на протеините в междуклетъчното пространство и как тези процеси се нарушават при реализирано патологично състояние. Анализират се данните от литературните източници за специфичността и сензитивността на изследваните маркери за колагенов синтез и регулация, което обосновава избирането на конкретните молекули в научното изследване. Отделено е специално внимание на отбелязаните в литературата данни за проведени до момента проучвания на фиброзните процеси след имплантация на електрокардиостимулатор. Представени са данните за промените в интерстициума на миокарда при физиологични и патологични състояния и как това може да се обективизира с образните методи на изследване като ехокардиографията. Обсъдени са опитите за медикаментозно повлияване на фиброзните процеси в миокарда и данни за бъдещи перспективи в тази област.

От направения литературен обзор са изведени 6 извода, които са свързани с обосновката на дисертационния труд. Те са добре оформени, ясно формулирани и логично представят непроучените

аспекти на промените във фиброзната активност при пациенти след имплантация на ПЕКС. Основните изведени проблеми са:

- изявата на сърдечна недостатъчност, оставаща един от основните клинични проблеми настъпващ след имплантиране на ПЕКС при апикална деснокамерна стимулация;
- интимните механизми на миокардно ремоделиране, обект на значим изследователски интерес, в основата на който стоят процесите на колагенов синтез и деградация;
- проведените до момента изследвания в тази област са предимно в експериментални условия върху опитни животни
- проведените проучвания при хора в тази посока са базирани основно на хистологични и ехокардиографски данни;
- анализираните 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.

Направените изводи са солиден аргумент в полза на необходимостта от провеждане на обстойно проучване на фиброзния отговор в динамика при пациенти след имплантация на ПЕКС.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертацията е правилно и точно формулирана: Да се изследва в динамика фиброзния процес при пациенти след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор.

Поставените задачи за постигането ѝ са добре формулирани и отговарят на поставената цел:

- изследване фиброзния статус преди имплантация 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, PIP3 и PI3NP.

- ехокардиографско проследяване на обема на лявото предсърдие и ширината на пейсирания QRS комплекс изходно, в деня след, на 6-та, 12-та и 24-та седмица от имплантацията на ПЕКС.

Набелязаните задачи спомагат за правилен подход при подбора на приложените методи за постигане на целта на дисертацията, което е предпоставка за постигане на клинично значими изводи и приноси.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В дисертационният труд на д-р Йончева са представени и са анализирани резултатите от едно проучване. То е замислено и проектирано като проспективно и едноцентрово.

Критериите за участие на пациентите в проучването са формулирани ясно и недвусмислено и са две групи - включващи и изключващи критерии. Заслужава да се отбележи прецизия, добре планиран подбор на материала с оглед постигане на целите на проучването. Формирани са изключително изчистени групи (пациентска и контролна) по отношение на придружаващи заболявания и състояния, които сами по себе си биха имали ефект върху фиброзната активност. Така дисертантът е постигнал в максимална степен елиминиране на възможността за въздействието им върху получените резултати, което позволява максимално обективно да се отчете в условията на научна постановка, нетния ефект на електрокардиостимулацията върху изследваните показатели.

В проучването са включени 45 пациента след имплантация на ПЕКС и 46 контроли, отговарящи на предварително дефинираните включващи и изключващи критерии.

Анализираните групи са много добре балансирани по отношение на демографски и клинични показатели. Оптималният подбор на участниците дава възможност за обективно съпоставяне на двете групи, което допринася за достоверността на направените изводи и установените 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. Относно оперативната техника при всички пациенти са имплантирани двукухинни ЯМР съвместими електронни устройства на фирма Medtronic. При програмирането им е верифицирана постоянна апикална деснокамерна стимулация в над 80% от времето, което също допринася за максимално елиминиране на влиянието на външни фактори при отчитане на резултатите при изследваните показатели.

СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

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 цел и задачи. Статистическият анализ на данните е извършен с помощта на специализиран софтуер STATISTICA 13.3.0 (Version 11.0, 2018). Използвани са описателна статистика, параметрични показатели за оценка на статистически хипотези, сравняване на относителни дялове и анализ на зависимости. Проведен е анализ на мощността, представящ адекватността на обема на извадката и коректността на направените изводи, свързани с хипотезата за равенство на средните стойности на изследваните фиброзни показатели. Използването му само по себе си е доказателство за задълбочения статистически подход за постигане на формулираната цел.

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЯ

Обработката на данните и получените резултати са представени в едноименната глава от дисертацията в обем 37 страници. Получените резултати произтичат от формулираните цели и задачи и са много добре онагледени. Обсъждането на резултатите е направено едновременно с представянето им, в хода на изложението. В дискусията дисертантът представя собствен анализ, съпоставяйки го с този на редица други автори работили по проблема, цитирани коректно от него.

Стойността на резултатите и произтичащите от тях приноси се определят от редица фактори, основно място сред които имат значимостта на изследваните показатели и клиничния модел, в който те са получени. В този смисъл представеното проучване има две отличаващи го характеристики. Изследвана е фиброзната активност при пациенти **без тежка съпътстваща патология**, като така се минимизира външното влияние върху настъпващите промени в проследените обекти. Също така изследваните показатели са проследени **в динамика и в контролната група**, където не се установява промяна в стойностите за период от 6 месеца. Недвусмислено е показано активиране на регулаторните механизми, отговорни за засилен колагенов синтез в екстрацелуларния матрикс. Направени са изводи относно специфичните особености на депозиция на структурни протеини в миокарда при пациенти с прояви на СН и имплантиран електрокардиостимулатор. Особен интерес представляват резултатите в динамиката на двата изследвани маркера за колагенов синтез, като се обсъжда тезата за ефекта на оперативната травма при имплантацията върху промените в нивата на единия от показателите. Това дава основание да се приеме, че получените резултати са не само значими, но и са основа за направените изводи. Те са седем на брой и ясно очертават най-съществените акценти от проведеното изследване. Проучването 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 едноточни значими промени в периода на проследяване.

Серумните нива на P1CP 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.

P11NP 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.

ПРИНОСИ

Авторът на рецензията признава следните приноси на дисертацията:

НАУЧНИ ПРИНОСИ 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, PCIP и PIPNP, 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.

ПУБЛИКАЦИИТЕ, свързани с темата, са 3 пълнотекстови, в специализирано списание и три съобщения на научни форуми - едно в чужбина и две в България.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на д-р Йончева на тема: “Фиброзна активност при пациенти след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор” е много добре структуриран с ясно дефинирана цел, правилен подбор на материала, критична оценка на

результатите и прецизно формулирани изводи. Разработката покрива изискванията на ЗРАСРБ, правилника за неговото прилагане и ПРАС на МУ Варна.

Задълбоченият характер на проведеното изследване, получените резултати и приноси ми позволяват категорично да дам ПОЛОЖИТЕЛНА оценка на дисертационния труд.

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

Проф. д-р Светослав Георгиев, дм