

СТАНОВИЩЕ

За дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор” по област на висшето образование 7: „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” и специалност 03.01.47 „Кардиология”

Автор: д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова, асистент по вътрешни болести и кардиология, Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров”, Бургас, задочен докторант към Първа катедра по кардиология Варна

Тема: „Фиброзна активност при пациенти след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор”

Научен ръководител:

Проф. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.н., ръководител на УС по кардиология, Първа катедра по вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Изготвил становището: проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м., кардиолог, професор към УС по кардиология, Първа катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Със заповед № Р-109-265/31.07.2024 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол №25/29.07.2024 г. съм избран за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова. На първото заседание на Научното жури съм определен да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:

Д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова завършва Медицина през 2000 г. в Медицински Университет-София, след което работи като лекар специализант в Стара Загора и Света Екатерина, София. Последователно завежда интензивен кардиологичен сектор и кардиологично отделение в УМБАЛ „Дева Мария“, Бургас. От 2022 г. е избрана за асистент към Катедра по Вътрешни болести на Медицински факултет, Университет „Проф. д-р Асен Златаров”, Бургас.

През 2013 г. придобива специалност Кардиология. Д-р Йончева има придобита квалификация по ехокардиография – базисно и експертно ниво и по кардиостимулация – базисно и експертно ниво.

Значимост на темата: технологичният напредък в областта на кардиологията и кардиостимулацията доведе до нарастване на броя на пациентите с имплантирани пейсмейкъри за преодоляване на налична ритъмно-проводна патология. Деснокамерна апикална стимулация е традиционно използвана в практиката, но тази модалност провокира електрическа и механична дисинхрония, което води до повишен риск от развитие на сърдечна недостатъчност (СН) и предсърдно мъждене (ПМ). Още до 2-ра година болните с ПЕКС развиват СН. Асинхронната камерна контракция води до разлика в работното натоварване на кардиомиоцитите, до промени в клетъчния метаболизъм и до левокамерно ремоделиране, което се асоциира с динамика в екстрацелуларния матрикс (ЕЦМ) и колагеновото отлагане в миокарда. Динамичното проследяване на промените във фиброзния статус при пациенти с ПЕКС е обект на единични проучвания, като резултатите от тях са противоречиви и недостатъчни.

Структура на дисертационния труд: Написан е на общо 134 страници. Дисертацията е добре балансирана в 9 глави и включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, собствени резултати и обсъждане, изводи, научни приноси, публикации и участия в научни форуми, използвана литература. Онагледена е с 5 таблици и 34 фигури. Библиографията включва общо 409 заглавия, всички на латиница. В автореферата са включени 22 от фигурите и 5 от таблиците.

Литературен обзор: Тази част започва с исторически преглед на електростимулацията, след което се разглеждат епидемиология и индикации за електрокардиостимулацията. Честотата на имплантация варира от 25/1 млн. до 1000/1 млн. население. При наличие на индикации се подобрява преживяемостта и се намаляват хоспитализациите, както и се постига по-добро качество на живот. Препоръчва се имплантация на DDDR вместо VVI модалност при всички пациенти със запазена синусова активност.

Отделен раздел на литературния обзор е посветен на показанията и предимствата на двукухинни ПЕКС. Постига се възможност за „физиологична“ електростимулация. Това става чрез последователната предсърдно-камерна стимулация и чрез постигане на адаптивна честота, с оптимално съгласувано време на деполяризация на предсърдията и камерите. Подчертава се, че атриовентрикуларната синхронност и електрическата активация по нативната проводна система са с еднаква тежест за осъществяването на нормалната сърдечна функция.

В обзора се подчертава, че основна роля има ремоделирането на камерите, при което основна роля има разрастване на екстрацелуларния матрикс и сърдечната фиброза. Подробно са разгледани процесите на фиброза, различните сигнални молекули, биомаркери и възпалителни и други молекули. Разглеждат се експериментални и клинични данни за фиброзния процес при ремоделиране. Посочени са основните диагностични методи за оценка на асинхрония, ремоделиране и фиброзиране. Като изводи се налагат липсата на яснота относно процесите на колагеново отлагане, като основно отговорни за ремоделирането на ЕЦМ на миокарда, при пациенти с имплантиран двукухинен ПЕКС, както и липсата на 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.

Цел и задачи: основната цел на проекта е: Да се изследва в динамика фиброзния процес при пациенти след имплантация на постоянен електрокардиостимулатор. Тя е добре формулирана, но звучи малко общо. Свързаните с нея 4 задачи са логично продължение на литературния обзор и на основната цел и са ясно и точно дефинирани. Те отразяват отделните стъпки за постигане на целта чрез оценка на различни сигнални молекули и маркери на колагеновия синтез, както и на диагностични ехографски и ЕКГ методи за оценка на функция и асинхрония.

Методи и изследвани лица: За целите на дисертацията са изследвани общо 91 лица, разделени в две групи – 45 пациенти (25 мъже и 20 жени) от общо 144 скринирани с индикации за кардиостимулация и на които е поставен двукухинен ПЕКС и 46 контроли на здрави лица (24 мъже и 22 жени) от общо 102 скринирани без ССЗ и без придружаващи заболявания. От съществено значение е усилиеята за изравняване на двете групи по основни демографски и клинични характеристики, както и премахване на медикаменти с потенциално ефект върху фиброзата. Това прави двете групи сравними, което е видно от изходните данни. По този начин са премахнати потенциалните замъгляващи фактори, които биха повлияли анализа за ролята на фиброзата. На всеки участник е извършена клинична оценка, ехокардиографско и ЕКГ изследване.

Изследвани са лабораторно общо четири показателя, отразяващи фиброзната активност: две сигнални молекули (TGF- β 1 и CTGF) и два маркера за колагенов синтез (P1CP и P1INP). Биомаркерите са взети изходно и проследени на 12-та и 24-та седмица. Статистическите методи са разнообразни, съвременни и съобразени с целта и задачите.

Резултати: От представените данни става видно, че при пациентите с ПЕКС има значимо нарастване на сигналните молекули за фиброза TGF- β 1 и CTGF, които се повишават още на 12-та седмица и остават високи и на 24-та седмица, докато при контролите не се наблюдава разлика в стойностите им в хода на проследяването. Обсъжда се, че в резултат на промяната в механиката на сърдечната контракция вследствие на апикалната деснокамерна стимулация се провокира активиране на сигнални пътища, които влияят на фиброзната отговор и ремоделирането на ЕЦМ.

Тази сигнална модулация в посока на профиброзна готовност резултира в покачване на стойностите на P1CP в групата на пациентите с апикална ПЕКС в сравнение с изходните и в сравнение с контролната група. Разликата между двете групи е налице още на 12-та седмица (90.51 ± 4.28 vs 79.34 ± 3.49 ng/ml, $p=0.0445$) и нараства още повече на 24-та седмица (161.35 ± 14.05 vs 79.34 ± 3.49 ng/ml, $p<0.001$). При здравите контроли няма значима разлика в нивата на P1CP в сравнение с изходните. Интересна динамика се наблюдава в стойностите на друг фиброзен маркер - P1INP. Изходните стойности не се различават между двете групи. На 12-та седмица P1INP нараства в двете групи, позначимо при пациентите с ПЕКС и по-слабо и несигнификантно при контролите. На 24-та седмица тези стойности намаляват и не се различават значимо от изходните и в двете групи, макар че в групата с ПЕКС те са по-високи от изходните. Това е вероятно свързано с факта, че P1INP е маркер за репаративна фиброза и по-слабо отразява ремоделирането на миокарда и ЕЦМ.

Анализът на мощността на t-критерия за промените в маркерите на фиброзната система показва, че броят на селектираните участници за всяка група е достатъчен и адекватен при получените стойности на изследваните фиброзни показатели.

Ехокардиографските промени в систолната и диастолна функция на ЛК са важен маркер на ремоделирането и фиброзата. Получените резултати показват, че ИФ на ЛК не се различава изходно между двете групи и не показва промяна в хода на проследяването. Индексираният обем на ЛП, обаче, се различава като динамика в двете групи. Пациентите с ПЕКС имат изходно по-висок LAVI и с времето този обем нараства. В контролната група няма значима промяна. Това изнася на преден план значимостта от проследяване на обемите на ЛП при пациенти с имплантиран кардиостимулатор и стратифициране на риска от предсърдна аритмия. Търсени са корелации между маркерите на фиброзата и ехографските показатели. След проведения анализ беше установена добра линейна зависимост ($r=-0.57$; $r^2=0.33$) между стойностите на CTGF и ИФ на ЛК.

Резултатите от изследването показват, че след имплантация на ПЕКС с електрод в апекса на ДК се установява тенденция на разширяване на пейсирания QRS комплекс, регистриран с повърхностна ЕКГ по време на последващите визити. На 12-та седмица след имплантацията, QRS комплексът е с увеличена продължителност в сравнение с изходните стойности, но без статистическа значимост ($p=0.06$). На 24-та седмица, тенденцията към нарастване се поддържа, и разликата с изходните стойности вече с гранична сигнификантност ($p=0.048$). Това потвърждава тезата, че пейсмейкър-индуцираната асинхронна камерна контракция играе основна роля в развитието на систолна дисфункция на лявата камера.

Обсъждането е както в отделните глави след отделните части на резултатите, така и окончателно в края на главата Резултати. Като препоръка е добре да се отдели дискусията в отделна глава.

Изводи: Направените изводи са пълни и резюмират подробно представените резултати. Те отговарят на поставените цел и задачи от дисертанта. Броят им – 7, е достатъчен и отразяват значимостта на получените резултати.

Съгласен съм напълно с направените изводи и приноси, посочени от дисертанта. Положително е обсъждането на потенциалните ограничения на разработката.

Във връзка с разработената тема са направени 4 публикации в пълен текст в международно медицинско списание с импакт фактор, както и 3 научни съобщения на реномирани научни форуми, като 1 от тях е международен и 2 са на национални конгреси.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри.

Не съм открил пропуски в приложената от д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова третира един изключително актуален проблем в кардиологията – развитието на фиброзни процеси и ремоделиране на миокарда след имплантиране на постоянен кардиостимулатор, решаването на който е важно за прогнозата и качеството на живот на болните и което включва промяна в начина на пейсиране и вероятно медикаментозно лечение. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са достатъчно точни и изчерпателни, ясно формулирани. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Иванета Димитрова Йончева-Бисерова отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

22.09.2024 г.

Варна

Изготвил становището: /

(проф. д-р Йото Йотов, дм)

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