

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. Борислав Георгиев Георгиев

Клиника по кардиология, Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“
в област на висше образование – 7. Здравеопазване и спорт, Професионално
направление – 7.1. Медицина, Научна специалност: Медицинска
радиология и рентгенология с Шифър 03.01.28,
определено със заповед N 216/28.5.2015 г. на Изпълнителния директор на
МБАЛ „НКБ“ ЕАД

Относно: дисертационен труд на д-р Камелия Захариева Генова, докторант на самостоятелна подготовка към Отделение по образна диагностика към МБАЛ „НКБ“, на тема *„Оценка на морфологията и функцията на дясното сърце с магнитно-резонансна томография при пациенти след радикална корекция на тетралогия на Фало и дяснокамерна аритмогенна кардиомиопатия“*

Научен ръководител: Доц. д-р Елисавета Вълчева, д.м.

Предоставени материали

Всички необходими материали и документи за изготвяне на рецензията по дисертационната работа ми бяха предоставени коректно и във вид, отговарящ на процедурните изисквания за придобиване на образователна и научна степен „доктор“, според Правилника на МБАЛ НКБ ЕАД.

Биографични данни за докторанта

Д-р Камелия Захариева Генова е родена на 18.07.1966 г. През 1991 г. завършва специалност медицина в Медицински университет, София. От 1992 г. до 1995 г. специализира Образна диагностика в Медицински университет, София. От 1992 г. д-р Камелия Захариева Генова е лекар-ординатор в 1 МБАЛ-София, от 1999 до 2002 г. работи в столичен онкологичен диспансер, а от 2010 г. до момента работи в МБАЛ-НКБ, като от 2014 г. е асистент в Отделение по образна диагностика към НКБ.

Д-р Генова е обучавана в редица международни курсове за работа с КТ и МРТ.

Езиковите ѝ познания са добри: ползва английски, немски, руски и италиански език.

Значимост на темата: Д-р Генова избира за своята научна тема *„Оценка на морфологията и функцията на дясното сърце с магнитно-резонансна томография при пациенти след радикална корекция на тетралогия на Фало и дяснокамерна аритмогенна кардиомиопатия“*.

Кардио магнитно-резонансната томография (КМРТ) се налага през последните две десетилетия като важен, а в определени ситуации основен метод в образната диагностика на сърдечно-съдовите заболявания. Особено значима е неговата роля при заболявания, засягащи дясната сърдечна половина, която д-р Генова нарича в своя дисертационен труд „дясно сърце“. Въпреки същественния напредък в образната диагностика, оценката на деснокамерната морфология и функция е трудна поради някои фактори: комплексната геометрия на дясна камера; трудното отграничаване на ендокардната повърхност на дясна камера поради изразената трабекуларизация; ретростерналната позиция на дясна камера, която ограничава ехокардиографската визуализация; изразената зависимост на индексите на деснокамерната функция от натоварването.

Различни образни методи намират място при оценката на морфологията и функцията на дясна камера. Извън ехокардиографската диагностика, основен диагностичен метод у нас, използван за оценка на дясното сърце е дясната сърдечна катетеризация. Тя позволява директно измерване на хемодинамичните показатели и едновременно с това точна оценка на белодробното съпротивление. В сравнение с лявата вентрикулография, дясната е технически по-трудна и представлява предизвикателство по отношение точното определяне обема на дясна камера. За оценка на морфологията, поради особеностите на метода (т.нар. образ на отливката), информацията за промените в миокарда е незадоволителна в сравнение с други образни методи. Методът е инвазивен и лъченатоварващ, което налага прецизиране на показанията при използването му.

Мултидетекторната компютърна томография (МДКТ) също има своето място при оценката на морфологията и функцията на дясното сърце, въпреки че методът не се смята за метод на избор при тази патология.

Кардио магнитно-резонансната томография (КМРТ) е неинвазивен метод, който позволява комплексна оценка на морфологията и функцията на дясното сърце, при липса на йонизираща радиация и нужда от използване на йод-съдържащи контрастни вещества.

Това се дължи както на присъщите на КМРТ висок тъканен контраст, възможност за получаване на образи в произволна равнина, неинвазивност и липса на йонизиращи лъчения, така и на анатомичните особености на дясното сърце, които ограничават приложимостта на другите неинвазивни образни методи, като ехокардиографията и мултидетекторната компютърна томография. Въпреки безспорните му предимства методът се прилага в България ограничено, липсва натрупан опит както сред специалистите по образна диагностика, така и сред кардиолозите, което води до изоставане в изработването и прилагането в практиката на общоприет на национално ниво стандарт за провеждане и описание на КМРТ изследвания.

КМРТ при заболявания с предимно засягане на дясното сърце има свои особености, които са следствие както на спецификата на метода и на поставените пред него клинични изисквания, така и на анатомичните и функционалните особености на дясното сърце. Дискутирането на различните МР техники и на протоколите за изследване и описание би допринесло за по-доброто разбиране на възможностите и конкретното клинично приложение на метода при тези заболявания сред специалистите по образна диагностика, кардиолозите и кардиохирурзите.

КМРТ намира все по-широко приложение като метод за изследване на сърдечно-съдовата система през последните три десетилетия.

Структура на дисертационния труд: Научният труд на Д-р Генова е оформен на 180 стр. според изискванията и е онагледен с 91 фигури и 51 таблици. Дисертацията съдържа

1. Въведение - 2 стр.,
2. Обзор, постановка и актуалност на проблема - 49 стр.,
3. Цел и задачи - 1 стр.,
4. Материал и методи - 21 стр.,
5. Резултати и обсъждане - 82 стр.
6. Изводи - 1 стр.,
7. Приноси - 1 стр.,
8. Публикации и съобщение по дисертацията - 1 стр.,
9. Приложения - 4 стр.,
10. Библиография – 15 стр., обхваща 209 литературни източника (5 - на кирилица, 204 – на латиница), подредени по азбучен ред

Научният труд е написан в десет раздела. В раздел 2 се прави анализ на литературата по изследвания проблем. В раздел 3 са дефинирани целта и задачите, които са основа на този научен труд. В раздел 4 се прави анализ на изследваните групи от пациенти и на използваните методи на изследване, преглед на използваните статистически методи за обработка на данните. В раздел 5 се представят получените резултати и се прави анализ на данните. В раздел 6 се формулират основните изводи в теоретичен и практичен аспект. В раздел 7 са формулирани приносите на дисертационния труд. В раздел 8 са представени списък на авторските публикации, свързани с дисертационния труд. Раздел 9 включва приложени протоколи за КМРТ. В раздел 10 е представена библиография на използваната научна литература.

Литературен обзор: Литературният обзор показва добра осведоменост на автора по темата. Д-р Генова прави задълбочен анализ на морфологичните особености на дясната сърдечна половина като използва термина от образната диагностика „дясно сърце“. Тя сравнява дясната и лява камера за да изведе ролята на диагностичните методи при двете сърдечни половини. Авторът използва едновременно двата термина камера и вентрикул, което утежнява стила на изложението. Д-р Генова показва задълбочени познания относно възможните диагностични подходи към дясната сърдечна половина. Изключително професионално са анализирани техническите предизвикателства пред КМРТ и спецификата при приложение на различните МРТ техники за оценка на морфологията и функцията на дясното сърце. В отделна част на обзора се обсъждат особеностите на Тетралогията на Фало и на Аритмогенната деснокамерна кардиомиопатия/дисплазия, които са обект на изследването ѝ. На базата на добрите познания на двете заболявания и на възможностите на КМРТ авторът дефинира необходимостта от КМРТ като неразделна част от диагностичния алгоритъм при двете изследвани нозологии. Библиографията съдържа 209 цитирани заглавия, от които 5 са

на кирилица. От всички тях 20 са публикувани след 2010 г. Стилът на автора прави добро впечатление, той е точен в описанията и съжденията си, медицинската терминология е използвана подходящо. Авторът използва едновременно двата термина камера и вентрикул, което утежнява стила на изложението. Д-р Генова показва задълбочено теоретично познаване на възможностите и ограниченията на кардио МРТ в диагностиката на сърдечно-съдовите заболявания.

Основна цел на дисертацията: Основната цел е да се валидират възможностите на КМРТ за морфологична и функционална оценка на дясното сърце при пациенти след радикална корекция на Тетралогия на Фало и с аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия/дисплазия.

Задачи: За осъществяване на целта д-р Генова си е поставила 10 изследователски задачи, които са формулирани прецизно.

1. Да се направи ретроспективно проучване на КМРТ морфологични и функционални промени на дясното сърце при група пациенти с ТФ след РК и с АДКМП.

2. Да се анализират и съпоставят данните от КМРТ с данните от наличните образни и други изследвания към момента на провеждане на КМРТ (при РК на ТФ и АДКМП).

3. Да се съпоставят показателите на морфологията и функцията на дясната камера с демографската характеристика на групата при ВСМ.

4. Да се провери наличието на връзка между възрастта при РК и тежестта на установените структурни и функционални промени към момента на провеждане на КМРТ изследването.

5. Да се провери връзката между времето след РК и тежестта на установените структурни и функционални промени към момента на провеждане на КМРТ изследването.

6. Да се анализира и съпостави наличието на късно усилване в миокарда на ДК при пациенти след РК на ТФ с основните параметри на ДК, установени с КМРТ.

7. Да се съпоставят и анализират отделните МРТ критерии за АДКМП.

8. Да се съпоставят и анализират морфологичните промени в ДК с отклоненията във функцията на ДК при АДКМП.

9. Да се изработят стандартизирани протоколи за МРТ изследване и описание при тези групи пациенти.

10. Да се определи мястото на КМРТ в алгоритъма на образните методи при пациенти след РК на ТФ и с АДКМП.

Методичен подход: Изследването обхваща общо 90 пациента, разделени в 2 групи:

1. ВСМ - пациенти след радикална корекция на Тетралогия на Фало (РКТФ) - 60 пациента

2. Аритмогенна деснокамерна кардиомиопатия (АДКМП) - 30 пациента.

В първата група с АКМРТ д-р Генова провежда изследването при 40 пациента изследването на Siemens Magnetom Extert 1T, а при 20 пациента - на Siemens Magnetom Avanto 1.5T. Аналогично, при втората група – с АДКМП, при 5 пациента изследването е проведено на Siemens Magnetom Extert 1T, а при 25 пациента - на Siemens Magnetom Avanto 1.5T. Авторът

подробно изяснява всички диагностични подходи, използвани при групите болни и при различните апарати.

За обработка на данните от проведените изследвания са приложени последователно подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на проучването, от една страна, и вида и обема на получените данни от друга.

Използваните програми за статистическа обработка на данните и графично представяне на резултатите са SPSS Statistics 17.0, SigmaPlot for Windows 12.0 и Microsoft Office Excel 2007.

Резултати: Получените резултати на д-р Генова са изложени прилежно.

Собствените резултати са представени в 2 раздела според анализиранияте групи пациенти – с ВСМ и с АДКМП, и са добре онагледени.

Получените резултати отговарят на поставените изследователски задачи. Представената работа е напълно достатъчна по обем. Нямам бележки по представянето на резултатите – същинската част на дисертацията. Те са подходящо онагледени с таблици и фигури. Обсъждането на резултатите следва тяхното представяне и представлява задълбочен анализ на получените данни в контекста на известното в научната литература и резултатите от научното изследване.

Получените данни са интерпретирани коректно и проличава високата компетентност на дисертанта.

В групата с ВСМ д-р Генова потвърждава установени зависимости при проследяване на пациенти след РК на ТФ – а именно статистически достоверни корелации между различните морфологични и функционални параметри на ДК и степента на пулмонална инсуфициенция (ПИ) като тези зависимости отразяват естествения ход на заболяването и прогресират с времето, като най-голям процент пациенти с високостепенно дилатирани краен диастолен обеми (КДО) на ДК се установяват в третото десетилетие след РК. Нарушена систолна функция на ДК се наблюдава в по-късните етапи на заболяването и ясно корелира с високостепенно дилатирани КДО на ДК и висока степен ПИ. Линейна корелация се установява и между ФИ на ДК и ФИ на ЛК, като при по-ниски стойности на ФИ на ДК се наблюдава и намаление на ФИ на ЛК. Тези данни потвърждават концепцията за морфологичната и функционална взаимозависимост между двете камери и отразява патофизиологичния механизъм на прогресия на заболяването при пациенти след РК на ТФ.

Установената висока степен на корелация между данните от КМРТ, УЗ и ДСК говори за съпоставимостта на методите при спазването на съответен алгоритъм на измерванията при различните методи. На база на статистически достоверните разлики в получените стойности при измерванията с различните методи може да се заключи, че с УЗ се получават по-ниски стойности за големината на инфундибулума, ФИ на ЛК, а за ПИ - по-високи стойности, което се обяснява със спецификата на методите и различния алгоритъм на изчисленията. По-голямо съвпадение на резултатите се установява между КМРТ и ДСК - преценено на база на измервания на големината на инфундибулума.

Важна зависимост, потвърдена от резултатите от д-р Генова е връзката между възрастта при РК и отдалечеността на резултати във времето. По-ранната възраст при радикална корекция е свързана с по-бавна еволюция на заболяването и съответно с по-ниска степен на

ПИ, по-нискостепенна дилатация на инфундибулума, по-късно увеличаване на нормализираните КДО на ДК и съответно засягане на систолната функция на ДК и в следствие на ЛК.

Анализът на наличието и разпространението на късното усилване като белег на развитие на фиброза в миокарда при пациенти след РК на ТФ показва връзката му с прогресията на заболяването при тези пациенти. Наличие на късно усилване в миокарда извън зоните на хирургична корекция се наблюдава при пациенти с високостепенно дилатирани нормализирани КДО на ДК, трета степен на ПИ, значимо нарушена систолна функция на ДК и се установява в по-късни срокове след РК. Това определя късното усилване като важен биомаркер за тежестта на засягане на ДК. Предиктивната стойност на късното усилване по отношение на еволюция на заболяването определя включването на тази техника в препоръчителните протоколи при пациенти след РК на ТФ, въпреки трудностите при анализа на наличието и разпространението на късно усилване в миокарда на дясна камера в сравнение с ЛК и изискването за опит в интерпретацията на КМРТ за постигане на по-висока сензитивност и повторемост на резултатите.

Морфологичните МРТ промени в ДК са изключени в ревизираните критерии за поставяне на диагноза АДКМП. Основен аргумент са честите грешки в интерпретацията и зависимостта от опитността на интерпретиращия. В дисертационния труд са анализирани морфологични промени в миокарда на ДК при АДКМП. Приема се, че повишената трабекуларизация е компенсаторен механизъм. Установената изразена трабекуларизация на ДК в анализирания група корелира най-силно и негативно с ФИ на ДК и позитивно с КДО на ДК, което говори за по-късното развитие на този белег в хода на заболяването и по-скоро е в подкрепа на приемането му за белег на ремоделиране на миокарда в хода на заболяването. Наличието на масти и изтънен миокард на ДК показва определена закономерност по отношение на локализацията на промените. В най-голям процент масти и изтънен миокард се установяват в зоните със сегментни смущения в кинетиката, което съответства на патогенезата на заболяването и потвърждава публикувани данни в литературата. Наличието на масти в миокарда корелира и с белезите на прогресия на заболяването - установява се тенденция към идентифициране на масти при по-тежки промени в кинетиката, по-значимо понижена ФИ на ДК и увеличен КДО на ДК. Късно усилване в миокарда на ДК (като белег на фиброза) се установява при 25 от общо 26 изследвани пациенти, което е в подкрепа на приемането му за характерен белег на болестта. Това не съответства на приетите в момента МРТ критерии за поставяне на диагноза АДКМП, но отговаря на известните патоанатомични промени при заболяването. През последните години с развитието и усъвършенстването на хардуера и софтуера на съвременните МРТ апарати се създават предпоставки за по-ясно (без артефакти и с по-висока резолюция) изобразяване на миокарда на ДК и намаляване на възможностите за грешки в интерпретацията на морфологичните промени. Значението на късното усилване при АДКМП е дискутирано в литературата. Дискутиран проблем е и липсата на достатъчно специфичност на приетите в момента критерии за АДКМП. Особено значение на късното усилване се отдава при форми на заболяването с ангажиране и на лява камера, където е прието, че късното усилване е рутинна техника и не съществуват анатомични предпоставки за грешки, както при ДК (тънък миокард, трабекулации). При тези форми на заболяването

установяване на зони на късно усилване и определяне на спецификата на разпространение в миокарда на ЛК е от ключово значение и като диференциална диагноза с дилатативна КМП, миокардити и др. В групата на д-р Генова не се установи форма на заболяването с преобладаващо ангажиране на ЛК, както и зони на усилване в миокарда на ЛК. В някои от случаите (4 пациента) усилване се идентифицира по дяснокамерната повърхност на септума, което се прие в рамките на усилване в миокарда на ДК.

Резултатите от анализа на отделните МРТ критерии за АДКМП и сравнителната им съпоставка в групата показват по-ранната поява на сегментни смущения в кинетиката и по-голямото значение на същите за намаляване на фракцията на изтласкване на ДК в сравнение с глобалната дилатация на ДК. Първичната увреда на миокарда в резултат на фиброзна и мастна инфилтрация предполага различен патофизиологичен модел на развитие на дяснокамерна дисфункция в сравнение с наблюденията при пациенти след РК на ТФ, където основен фактор е обемното натоварване. Това говори в полза на концепцията за разглеждане на глобалната дилатация на ДК при АДКМП като късен белег, наблюдаван при прогресиране на заболяването.

Характерните структурни промени в миокарда на ДК, установени с КМРТ в дисертацията корелират статистически достоверно с количествените и качествени белези, приети в момента като МРТ критерии за болестта. Типичните места на поява масти и фиброза в миокарда (най-често в зоните с нарушена кинетика), както и разпространението им с прогресия на заболяването (при по-тежки смущения в кинетиката, по-високостепенно дилатирана ДК и понижена ФИ) установено при анализиранияте пациенти ги определя като характерен белег на заболяването, който достоверно се идентифицира с КМРТ. Тази статистически достоверната корелация между хемодинамичните и структурните промени в ДК при АДКМП в дисертацията потвърждава точността и високата специфичност на КМРТ изследването, при спазване на определен протокол за изследване и анализ. Анализът на морфологичните промени в миокарда носи допълнителна специфична информация и е от ключово значение при диференциална диагноза с редица други заболявания, свързани с промени в ДК.

Установеното пълно съвпадение на резултатите от КМРТ и ДСК за критерия сегментни смущения в кинетиката е също в подкрепа на точността на КМРТ при оценка на ДК.

На базата на проведените анализи д-р Генова изготвя два протокола – за КМРТ описание при пациенти след РК на ТФ (приложение 3) и за КМРТ описание при пациенти с АДКМП (приложение 4).

За мен като кардиолог, дисертационният труд на д-р Генова потвърждава ползите и налага необходимостта от включването на КМРТ като елемент в диагностичния алгоритъм на всички болни с РК на ТФ и АДКМП

Изводи: Д-р Генова предлага 9 извода, които произлизат пряко от проведеното изследване, следват поставените изследователски и са подчинени на структурата на дисертацията.

1. КМРТ е точен, неинвазивен, без използване на йонизиращо лъчение и с висока степен на повторяемост на резултатите метод, позволяващ цялостна морфологична и функционална оценка на дясното сърце при пациенти след РК на ТФ и при АДКМП.

2. Установената корелация с другите образни методи (УЗ и ДСК) и по-голямо съвпадение на резултатите от КМРТ с ДСК е в подкрепа на точността на КМРТ при оценка на дясното сърце.

3. КМРТ позволява анализ, проследяване във времето и точни количествени стойности на всички морфологични и функционални параметри на ДК, необходими за вземане на решение за корекция на ПИ при пациенти след РК на ТФ.

4. Установяват се ясни закономерности при пациенти след РК на ТФ с нарастване на степента на ПИ, дилатация на инфундибулума на ДК и нормализираните КДО на ДК и намаляване на ФИ на ДК с увеличаване на времето след РК, като промяната на различните параметри съответства на специфичната морфология и патофизиология след РК на ТФ.

5. Времето на РК влияе върху отдалечените резултати, като по-късната възраст на РК е предпоставка за по-бърза прогресия на заболяването.

6. КМРТ позволява оценка на развитието на фиброза в миокарда на ДК, която се установява при напреднало заболяване и предстои да се валидира като биомаркер за прогнозата при пациенти след РК на ТФ.

7. Първичната увреда на миокарда на ДК при АДКМП предполага друг патофизиологичен механизъм и друг модел на промяна на отделните параметри на ДК с по-рано настъпваща систолна дисфункция и по-късна глобална дилатация на ДК в хода на заболяването.

8. Морфологичните промени в миокарда на ДК корелират с функционалните промени и с промяната в КДО на ДК при пациенти с АДКМП, могат да се идентифицират достоверно с КМРТ и са важен допълнителен МРТ белег за диагностициране на заболяването.

9. Спазването на определен алгоритъм за КМРТ изследване и анализ е от ключово значение за получаване на точни, с висока повторяемост резултати при оценка на дясното сърце, както и в рамките на оценката на цялостната интраторакална анатомия и функция.

Приноси: Приносите са 8, от които с научно-теоретичен характер са 4, с потвърдителен характер са 2 и с научно-приложен характер са 3.

1. За първи път в България са обобщени и анализирани данни от КМРТ изследвания при две социално значими групи заболявания, ангажиращи предоминантно дясното сърце - след РК на ТФ и с АДКМП.

2. Анализирани са механизмите на увреда на ДК при пациенти след РК на ТФ и с АДКМП на база резултатите от КМРТ изследванията.

3. Данните са анализирани в клиничен контекст и от гледна точка на образна диагностика е доказано е значението на възрастта при РК и отдалечените резултати при пациенти с ТФ, както и динамиката на промените в ДК с увеличаване на възрастта след РК.

4. Анализирани са структурните промени в миокарда на ДК с КМРТ и е доказана връзката между тежестта на промяна на хемодинамичните показатели на ДК и степента на развитие на фиброза в миокарда, като важен биомаркер при тези групи пациенти.

5. Съпоставени са данните от КМРТ с другите образни методи, използвани при тези заболявания - УЗ и ДСК и е доказана точността на метода.

6. Анализирани са спецификата на КМРТ изследването при заболявания с преобладаващо ангажиране на дясното сърце и са предложени алгоритми за анализ и обработка на КМРТ изследванията.

7. Изработен е стандартизиран протокол за КМРТ изследване, приложим за нашите условия с цел да се унифицират критериите за КМРТ изследване.

8. Изработен е клинично адаптиран протокол за КМРТ описание при тези групи заболявания.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в българска периодика. Няма представени публикации в международни списания. При всички публикации в пълен текст д-р Генова е първи автор. Резултати от дисертацията са представяни на 3 български научни форуми. Библиометричните показатели са достатъчни като изисквания към дисертацията.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Камелия Захариева Генова на тема *„Оценка на морфологията и функцията на дясното сърце с магнитно-резонансна томография при пациенти след радикална корекция на тетралогия на Фало и дяснокамерна аритмогенна кардиомиопатия“* като стойностна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МБАЛ „НКБ“. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Генова убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Камелия Захариева Генова образователната и научна степен „Доктор“.

8.6.2015
София

Изготвил:



Доц. д-р Борислав Георгиев Георгиев, дм