

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.
Заместник – ректор „Кариерно развитие“
Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Относно: Дисертационен труд за присъждане на научна степен „Доктор на науките“ по научна специалност Кардиология, професионално направление 7.1. Медицина, област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт на тема **„Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система“** на доц. д-р Мария Негринова Негрева, Първа катедра по вътрешни болести, УС по кардиология, Факултет по медицина, Медицински университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

I. Процедура на обявяване на публичната защита

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Първа катедра по вътрешни болести към Медицински университет – Варна. Със Заповед на Ректора на МУ – Варна Р-109-216/20.05.2022 е утвърдено Научно жури за провеждане на защита на дисертационния труд. От научното жури съм избран за Председател на журито и рецензент. Получил съм всички необходими документи за изготвянето на рецензията от отдел „Кариерно развитие“ на Медицински университет - Варна. Рецензията е изготвена съгласно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

II. Кратка биографична справка за автора на труда

Доц. д-р Мария Негрева е родена през 1981 год. Завършва висше образование ОКС магистър по специалност медицина в МУ– Варна през 2006 год. През 2015 год. защитава ОНС “Доктор” по научна специалност “Кардиология”. От 2006 год. работи в Първа клиника по кардиология последователно като ординатор (2006 – 2008), лекар-асистент (2008-2016) и доцент по кардиология (2016 – до момента). От 2018 год. е ръководител на УС по кардиология към Първа катедра по вътрешни болести.

Доц. Негрева е съавтор в написването на 5 ръководства за студенти и специализанти. Ръководител е на двама докторанти по кардиология. Владее английски, френски и немски.

III. Наукометричен анализ на дисертационния труд

Доц. Негрева представя 10 пълнотекстови научни публикации, свързани с дисертационния труд, изцяло публикувани в чуждестранни списания. В реферирани и индексирани списания са публикувани 5 статии, две от тях в списания с импакт фактор. В 7 публикации е първи автор, а в 3 публикации – втори автор. Представени са и 3 резюмета от международни конгреси, две от които публикувани в списания с импакт фактор. Доц. Негрева е първи автор на трите резюмета. Открити са 8 положителни цитирания на представените публикации в чужди бази данни и от чужди автори. Общият импакт фактор на доц. Негрева във връзка с научните публикации, касаещи дисертационния труд, е 51.465.

Наукометричният анализ показва, че по всички показатели са надхвърлени минималните изисквания на МУ-Варна за придобиване на НС „Доктор на науките“.

IV. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 179 стандартни страници, без литературата. Структуриран е по възприетия у нас традиционен модел, поради което няма да изброявам компоненти му. Ще посоча само, че разделът „Резултати и дискусия“ е 80 страници, т.е. доминиращата част от труда, който е онагледен с 24 таблици и 69 фигури. Съотношението текст с илюстративни материали е балансирано и се възприема без затруднение.

V. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Дисертационният труд на доц. Мария Негрева представлява първо по рода си системно научно проучване на коагулационния статус при пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност на епизода ≤ 24 часа, което става ясно от направената литературна справка в достъпните световни медицински бази данни. Темата на дисертационния труд е напълно актуална, предвид следните основни факти:

1. Все още липсва яснота относно коагулационния баланс при кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене;
2. Перипроцедурният тромбоемболичен потенциал на тези епизоди продължава да бъде обект на научни дискусии и в най-съвременните Европейски и Американски ръководства за лечение на предсърдно мъждене. Все още липсва категорично становище за постпроцедурния антикоагулантен подход при тях.
3. Получените резултати са добра основа и могат да бъдат използвани за проучвания относно приложението на хемостазни показатели отвъд хемостазната оценка - за предикция изявата на пароксизмално предсърдно мъждене и артериални тромбоемболични усложнения, свързани с него.

Те сами по себе си са обективно и достатъчно основание да се приеме формулираната от доц. Мария Негрева цел на дисертационния труд като съвременна и значима в теоритико-практическа насока. Формулирани са 9 логично изведени задачи, насочени към детайлни познания за коагулационния статус в хода на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене, перипроцедурния им потенциал, факторите оказващи влияние върху тях, както и предиктивните му стойност за изява на заболяването и артериалните тромбоемболични усложнения, свързани с него.

Приемам, че формулираните цел и задачи логично могат да представят нови и съществени данни за оптимизиране подхода към кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене.

Извършеното проучване се отличава с пълнота и завършеност вследствие изпълнението на добре формулирани задачи. Едновременното изследване на двадесет показатели на коагулация и фибринолиза, прецизно подбрани и логично свързани, очертава ясно развитието на коагулационен дисбаланс при кратките епизоди (≤ 24 часа) пароксизмално предсърдно мъждене и интимните механизми на настъпилите отклонения. Особено впечатление прави едновременното определяне на плазмени нива и активност на някои показатели, което е потвърждение на задълбочения и съвременен подход при решението на поставените задачи.

Проучването е оригинална научна разработка, реализирана в съвременни лаборатории с модерни лабораторни тестове.

VI. Литературна и методична обезпеченост на дисертационния труд

Литературният обзор е написан систематизирано и ясно, на добра научно ниво, като показва отлично познаване на литературата и компетентността на кандидата да обобщава и анализира публикувани резултати. Представените изводи от литературния обзор очертават категорично необходимостта от проведеното изследване.

Списъкът на цитираната литература включва 577 заглавия, от които 5 на кирилица и 572 на латиница. Много добро впечатление прави големия относителен дял на цитирани източници от последните 10 години – 242 източника (100 от тях през последните 5 години).

Доц. Мария Негрева структурира литературния обзор на дисертационния си труд в 5 раздела. Първият раздел „Исторически бележки“ е естествения увод към проблема, представящ във времето връзката „предсърдно мъждене – тромбоемболизъм“. В следващите два раздела е очертан ясно значимия тромбоемболичен потенциал на пароксизмалното предсърдно мъждене в светлината на съвременната кардиология, ефективния антикоагулантен подход към него в дългосрочен план чрез оценъчната скала CHA₂DS₂ - VASc score и липсата на ясна дефиниция относно перипроцедурната тромбoproфилактика при конверсия на ритъма в хода на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене. Четвърти раздел от „Литературния обзор“ представлява особен интерес. В него са обобщени резултатите от проучвания върху коагулационната и фибринолитична система при предсърдно мъждене, като ясно е

очертан проблема при пароксизмално предсърдно мъждене – недостатъчно и с противоречив характер данни относно активността на двете системи при кратки (≤ 24 часа) епизоди на заболяването и липса на познания относно патофизиологичния субстрат при тези епизоди. В самостоятелна глава са представени съвременните разбирания за структурата и нормалното функциониране на коагулационната и фибринолитична система. Ясно е показана тясната връзка и прецизното взаимно регулиране между двете системи, както и необходимостта от едновременното им детайлно изследване в условия на тромбоембообразуване. Така е аргументиран подбор на хемостазните показатели за постигане целта на дисертационния труд.

Заслужава да се отбележи прецизия, добре планиран подбор на материала с оглед постигане на целите на проучването. Изследвана е пациентска група от 51 пациенти (26 мъже, 25 жени) и контролна група от 52 доброволци (26 мъже, 26 жени). Анализиранияте групи са много добре балансирани по отношение на демографски и клинични показатели. Прецизната селекция на участниците въз основа на множество изключващи показатели дава възможност за обективно съпоставяне на двете групи, което да допринесе за достоверността на направените изводи и установени причинно-следствени връзки. Ясно са описани техниките по вземане на кръв, получаване и съхраняване на плазмата и серума. Използвани са три основни в лабораторната практика методи: кинетичен метод, фотометричен метод и ELISA, чиито особености са представени ясно. Подчертано е разнообразието на използваните методи при статистическия анализ, вкл. и анализ на мощността, представящ адекватността на обема на извадката и коректността на направените изводи, свързани с хипотезата за равенство на средните стойности на изследваните хемостазни показатели. Използването му само по себе си е доказателство за задълбочения статистически подход за постигане на формулираната цел.

Аворефератът на дисертационния труд отразява основните раздели на разработката.

VII. Основни резултати и приноси на дисертационния труд

Както е известно стойността на резултатите и произтичащите от тях приноси се определят от редица фактори, безспорно място сред които имат значимостта на изследваните показатели и клиничния модел, в които те са получени. В този смисъл представения дисертационен труд притежава безспорно две отличаващи го характеристики: изследва едновременно голям брой високоинформативни хемостазни показатели – четиринадесет коагулационни и шест фибринолитични показатели сред популация, чиято селекция дава оптимална възможност за коректност на направените изводи и установените причинно-следствени връзки. Това ми дава основание да приема, че получените резултати са не само значими, но и коректна основа за направените изводи. Недвусмислено е показана висока прокоагулантна активност при пароксизмално предсърдно мъждене, настъпващ още при кратките (≤ 24 часа) епизоди на заболяването. Направени са изводи относно специфичните особености на коагулационния процес при заболяването. Особен интерес представляват резултатите, свързани с ролята на тромбоемболичната пациентска характеристика и

продължителността на епизода от предсърдно мъждане за коагулационния баланс. Те допускат оформяне на приноси с пряка клинична значимост. Резултатите от дисертационния труд обогатяват знанията относно хемостазата при кратките епизоди предсърдно мъждане и клиничния подход към тях.

Основните научни приноси, до които доц. Мария Негрева достига в дисертационния си труд относно коагулационната и фибринолитична система при кратките (≤ 24 часа) епизоди на пароксизмално предсърдно мъждане са шест, от които ще си позволя да отлича следните моменти:

- Развива се ранен значим системен хиперкоагулабилитет в хода на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждане, както при пациентите с нисък риск (CHA₂DS₂-VASc score = 0 за мъже или 1 за жени), така и при тези с повишен риск (CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 без полови разлики).
- Очертана е ясно необходимост от своевременна *перипроцедурна антикоагулантна терапия до пълно възстановяване на хемостазния профил при всички пациенти с кратък (≤ 24 часа) епизод пароксизмално предсърдно мъждане*, вкл. при много нискорисковите (CHA₂DS₂-VASc score = 0 за мъже или 1 за жени).
- Представя се аргументирана потребност от *възможно най-ранен опит за възстановяване на синусов ритъм при пароксизмално предсърдно мъждане, което ще доведе до ограничаване на прокоагулантните промени*;
- Предоставени са обективни доказателства за постигане на ефективна антикоагулация чрез анти-FXII и анти-FXI медикаменти с очакване за силно редуциран хеморагичен риск, спрямо утвърдените анти-FIIa и анти-FXa;

Приносите свързани с предиктивната стойност на хемостазни показатели за изява на пароксизмално предсърдно мъждане и свързания с него исхемичен мозъчен инсулт са интересни, но изискват потвърждение от клинични изследвания.

Формулираните приноси имат основно приложен характер. Те се отнасят към категорията получаване и доказване на нови факти, което придава на работата висока научна стойност.

VIII. Заключение

Дисертационният труд на доц. д-р Мария Негрева на тема „Пароксизмално предсърдно мъждане – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система“ е много добре структуриран, с ясно дефинирани цели, правилен подбор на материала, критична оценка на резултатите и прецизно формулирани изводи. Разработката напълно покрива изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и ПРАС на МУ-Варна. Задълбоченият характер на проведеното изследване, получените резултати и приноси с предимно приложен характер ми позволяват да дам положителна

оценка на дисертационния труд и да препоръчам убедено на уважаемите членове на Научното жури на доц. д-р Мария Негрева, д.м. да бъде присъдена научна степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Кардиология“.

Дата: 26.05.2022 год.

Подпис:

/проф. д-р Светослав Георгиев, д.м./

