

## РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационен труд за придобиване на научна степен ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ на тема Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационна и фибринолитична система

Научна специалност: Кардиология, шифър 03.01.47

Автор: доц д-р Мария Негринова Негрева, ДМ

Рецензент: проф Тошко Лисичков, ДМН

(Заповед № Р-109-216/20.05.2022 на Ректора на МУ – Варна и  
Протокол № 1 от заседание на научното жури)

**Актуалност на проблема:** Достатъчно е да се прегледа последната редакция на Ръководството 2020 на Европейското дружество по кардиология за диагноза и лечение на предсърдното мъждене с ползваните 1492 литературни източника, за да се прецени, че проблемът е изключително актуален. Прави чест на доц Негрева, че въпреки интензивните проучвания от различни научни кръгове е намерила ниша, за да даде и своя принос в световната наука и клинична практика.

Няма да разглеждам този проблем в преамбюла на рецензията, тъй като това е развито много добре и логично в обзора на дисертацията.

**Структура на дисертационния труд:** Цялостният труд обхваща 213 стандартни машинописни страници, като структурата е класическа:

Титулна страница

|                       |       |
|-----------------------|-------|
| Съдържание            | 2 стр |
| Използвани съкращения | 1 стр |
| Въведение             | 2 стр |

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Литературен обзор           | 70 стр |
| Цел и задачи на проучването | 2 стр  |
| Материал и методи           | 10 стр |
| Резултати и дискусия        | 80 стр |
| Изводи                      | 2 стр  |
| Научни приноси              | 2 стр  |
| Използвана литература       | 27 стр |

Допълнителна информация за научния труд

Публикации и участия в научни форуми

Справка за импакт фактор

Дисертационният труд е богато онагледен с 24 таблици и 69 фигури

Структурата на дисертационния труд е добре балансирана, като естествено основната част е собствената разработка – резултати и обсъждането им.

Още от въведението се очертава **актуалността на проблема и нишата**, в която независимо от огромния брой изследвания и разработки от различни научни кръгове при предсърдно мъждене е перипроцедурният тромбоемболичен риск при кратки епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност по-кратка от 24 часа и подхода при тях, като перипроцедурна тромбопрофилактика.

**Литературният обзор** проблемно може да се раздели на две: първата част се отнася за предсърдното мъждене, епидемиологични данни и клинична характеристика и най-вече тромбоемболичния риск и принципите на анти тромбозна антикоагулантна профилактика. Посочват се данни за различните варианти на предсърдно мъждене, рисковете и опитите за тяхната стратификация, евентуалният дисонанс между сегашните критерии и клиничната честота на тромбоемболичните усложнения.

Втората част се отнася до протромбозните промени в хемостазата, които настъпват по време на различните варианти на предсърдно мъждене, като са посочени данни от клинични и експериментални проучвания върху коагулационната и фибринолитичната системи. Тази част за по-голяма яснота на проблемите, които се установяват при предсърдно мъждене е разширена с преглед на най-съвременните данни и хипотези за физиологията и нарушенията в тези жизнено важни за организма системи.

Данните са от 577 литературни източника – 5 на кирилица и 572 на латиница. Ползваните данни са от публикации до 2020 г включително, което показва неговата актуалност.

Като забележка към обзора бих посочил липсата на данни от проучвания върху инхибиторите на коагулацията, така както е постъпено при обсъждане на фибринолитичната система.

Заклучение: обзорът е преглед на най-съвременните постижения на науката в посочената област, ясно е очертана актуалността на избрания проблем и би могъл да бъде част от всякакво ръководство за обучение или монография по визираните проблеми.

Ерудицията и високата компетентност на дисертантката проличава от критично то обсъждане на литературните данни и тяхната непълнота и противоречивост по специално при пароксизмално предсърдно мъждене – често срещана клинична находка, както по отношение на промените в коагулационната и фибринолитична системи, така и оценката на перипроцедурния тромбоемболичен риск и прецизиране на терапевтичния подход като антикоагулантна профилактика. **Така логично се намира нишата за разработка на настоящия дисертационен труд .**

**Цел на настоящия труд е изследване на коагулационния статус на пациенти при пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност на епизода по кратка от 24 часа, като се проучат системите на коагулация и фибринолиза.**

За постигане на тази цел са поставени 9 конкретни задачи. Прегледът им показва, че с тяхното изпълнение би била постигната поставената цел на дисертационния труд.

Тези задачи бих групирал в две направления:

Първо- установяване на значими промени в коагулационната и фибринолитичната системи при пациенти с краткотрайни епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене.

Второ – определяне на тяхната връзка с установения клиничен критерий за тромбоемболизъм CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc скор, продължителността на епизода, както и предиктивна (прогностична) стойност за изява на заболяването и неговото основно усложнение - тромбоемболичния инцидент.

**Поставената цел и задачи при постигнати оригинални данни са напълно достатъчни, за да покрият изискванията за научна степен Доктор на медицинските науки.**

## **Материал и методи:**

Проучването е проведено в периода октомври 2010 г – май 2012 г, като са оформени 2 групи участници – таргетна 51 пациенти (26 мъже и 25 жени) на средна възраст на групата 59.84 г (31 – 77 г) с първи пристъп на пароксизмално предсърдно мъждене, подбрани от 338 скринирани пациенти и контролна – 52 (по 26 мъже и жени) на средна възраст 59.50 г (30-76 г), избрани между 169 доброволци отговарящи на включващите и изключващите критерии на проучването. И двата вида критерии са внимателно подбрани с оглед да се оформят еднотипни групи и същевременно да се изключат заболявания извън таргетното заболяване, прием на различни медикаменти, както и други фактори, като бременност, които биха повлияли допълнително върху установените хемостазни промени и биха направили несигурна интерпретацията и тяхната значимост за поставената цел и задачи. Изключващите критерии са съобразени с международните препоръки и критерии за съответната група заболявания.

Включените в пациентската група участници са наблюдавани до края на 2020 г десет годишен период за настъпване на исхемичен мозъчен инсулт.

Лабораторните изследвания на коагулацията и фибринолизата включват широк спектър високо специализирани изследвания - хронометрични и фотометрични като активност на съответните фактори, така и имуно-ензимни – като антигени.

За клиничното състояние на сърцето и оценка на сърдечните кухини са използвани различни варианти на ехокардиографски методи съобразно международните препоръки.

За доказване на значимостта на установените данни и промени те са подложени на многофакторен съвременен статистически анализ.

**Оценка на този раздел:** подбрани са униформни и сравними по приетите критерии подходящи пациенти и контролна група, което прави сравнението на намерените показатели значимо за поставените задачи. Спектърът от коагулационни и фибринолитични лабораторни изследвания са количествени, а не качествени и това прави резултатите от тях високо значими.

## **Собствени резултати и дискусия**

Демографската характеристика на двете групи участници в проучването беше анализирана в раздела материал и методи. Допълнителни данни има за придружаващите заболявания и провежданата за тях терапия. Добра сравнимост има и по рутинните лабораторни изследвания – разликите са несъществени. Пристъпите на предсърдно мъждене са под 24 часа средно 8.14 часа, като

пробите кръв за изследване на лабораторните показатели са вземани най-често 5 ия час от началото на инцидента.

Същностната част на разработката е изследване на широк спектър коагулационни и фибринолитични компоненти като активност и антиген и тяхната интерпретация.

При групата пациенти в сравнение с контролната група са установени значимо по-високи стойности на:

- Тъканен фактор и фактор седем – тези данни са оригинални и показват ранно отключване на коагулационния процес при пароксизмално предсърдно мъждене, настъпващо още при кратките му епизоди – под 24 часа.
- Факторите XII, XI. Докато според сегашните хипотези факторите XII и XI нямат пряко отношение към физиологичната хемостаза, то активирането им е рисков фактор за тромбообразуване. Хипотеза на дисертантката е, търсенето на средства за инхибиране на тяхното активиране, като нов вариант антитромбозна профилактика.
- Ранното активиране на, факторите IX като активност и VIII (като антиген и активност), фактор на Вилебранд като активност и колаген-свързваща активност. Това са оригинални данни за визирания контингент от пациенти. Изказва се и хипотеза за тези промени, като например че ранна ендотелна лезия може да е причина за високите плазмени нива на фактора на Вилебранд, който е протектор на фактор VIII и това води до удължен полуживот и стабилизиране на молекулата му.
- Факторите X, V и II. Това също са белези на повишена съсирваемост на кръвта и повишен риск от тромбообразуване
- F1+2 и FPA – F1+2 е надежден количествен маркер за степента на тромбинообразуване, а FPA – за неговата активност. Те също се оценяват като рискови показатели за тромбообразуване.
- Допълнителен анализ на посочените по-горе показатели не показва зависимост от пол, възраст и индекса на телесна маса като странични фактори

### **Промени в показателите на фибринолитичната система.**

- Установени са по-високи стойности на плазминогена и на тъканния плазминогенов активатор в групата пациенти в сравнение с контролната група.
- Активностите на PAI-1, алфа2 антиплазмин и витронектин са по-ниски в групата пациенти в сравнение с контролната група

- Установени са по-високи нива на D-димерите в групата пациенти в сравнение с контролната група  
**Тези данни са оригинални за групата пациенти с кратки епизоди (под 24 часа) на пароксизмално предсърдно мъждене.**

Изказана е хипотеза, че активирането на фибринолитичната система изразено с повишени стойности на плазминогена и t-PA и намалението на PAI-1 и алфа2 – антиплазмина е отговор на организма към състоянието на хиперкоагулация.

Допълнителният анализ на посочените по-горе показатели не показва зависимост от пол, възраст и индекс на телесна маса като странични фактори.

- Оценката на коагулационните и фибринолитичните показатели, като сравнение между нискорисковата и високорисковата група по отношение на тромбоемболичния риск според CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score не показват различия помежду им, което означава че и при двете групи има сходен риск от тромбоемболични усложнения. Това означава преоценка на терапевтичния подход относно постпроцедурната антикоагулантна профилактика след кратки ( $\leq 24$  часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене.
- Изследвана е зависимостта на коагулационните и фибринолитичните показатели от продължителността на епизода от пароксизмално предсърдно мъждене, като пациентите са разделени на 2 подгрупи по продължителност на епизода – под 6 часа и над 6 часа. Установен е динамичен характер на промените през първите 6 часа, докато след шестия час такава динамика не се установява. Тези данни имат важно клинично значение – препоръка за ранно кардиоверсио вместо сегашния подход на изчаквателно поведение. Така би се редуцирала степента на перипроцедурния риск от тромбоемболични усложнения.
- Потърсена е връзката между хемостазните показатели и изявата на пароксизмално предсърдно мъждене. Създаден е идеален клиничен модел за тази цел, като са изследвани внимателно селектирани пациенти.
- Проучена е възможността за предикция изявата на основното усложнение при заболяването – артериалния тромбоемболичен инцидент. Изследвани са голям брой показатели, което придава тежест на изследването. Безспорно обаче прави впечатление малкият брой регистрирани тромбоемболични инциденти (9 исхемични мозъчни инсулта). Те се доближават до очаквания, което потвърждава адекватността на създадения клиничен модел. Същевременно повдига въпроса за приложимостта на представените предиктивни модели в реалната клинична практика. Ето

защо, тази част от резултатите безспорно налага потвърждение от големи проспективни клинични изследвания.

Като резултат от разработката логично са направени 9 извода, които са добре аргументирани и с които съм съгласен!

**Критични бележки към този раздел** – Така, както пълноценно са описани промените във фибринолитичната система -про- и инхибиращи фактори би било добре по същия начин да се разгледат и промените в коагулационната система. В случая липсват данни за коагулационните инхибитори при тези пациенти.

Фактът, че това е било обект на дисертационния труд за образователна и научна степен „доктор“ не е процедурно нарушение без разглеждане на тези резултати в детайли да бъдат цитирани в тяхната същностна част.

### **Научни приноси на разработката:**

Бих разделил приносите на разработката на две групи: лабораторни приноси и клинично значими терапевтични и прогностични приноси

#### **1. Лабораторни приноси:**

- Подробна характеристика на коагулационните промени с високочувствителни количествени методи в констелация съставена от 20 теста установяващи количествените промени в коагулационната и фибринолитичната системи при пациенти с краткотрайни епизоди (под 24 часа) на пароксизмално предсърдно мъждене. Резултатите са еднопосочни и значими при достатъчно по брой пациенти и сравнима по всички изискуеми критерии контролна група.
- Установени са убедителни данни за ранна значима хиперкоагулация в кратките епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене. Този процес показва прогресираща активност по време на първите 6 часа от епизода, като след този час такава времева прогресия не се установява
- Проучена е връзката между перипроцедурния тромбоемболичен потенциал на кратките епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене и тромбоемболичната рискова характеристика на пациентите. Доказано е, че липсват значими различия в протромбозния профил на двете групи пациенти с нисък и висок риск съобразно CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc скор.

#### **2. Клинично значими терапевтични и прогностични приноси.**

- Установените данни за хиперкоагулация и активирана фибринолитична система предлагат пре моделиране на терапевтичното поведение относно перипроцедурната анти тромбозна профилактика. Аргументирано се доказва, че препоръчваният консервативен подход “watch and wait” води

до повишаване на тромбоемболичния риск за пациента и е неудачен. Това дава възможност за надграждане на последните препоръки на Европейското дружество по кардиология, като се посочва необходимостта от своевременна перипроцедурна антикоагулантна профилактика до пълно възстановяване на коагулационния профил при всички пациенти с кратък епизод (под 24 часа) на пароксизмално предсърдно мъждене включително и нискорисковите пациенти.

- Въз основа на доказаната динамика на хемостазните промени през първите 6 часа от епизода на пароксизмално предсърдно мъждене се предлага най-ранен опит за възстановяване на синусов ритъм.
- Динамичните промени на хемостазния потенциал при краткотрайни епизоди на пароксизмално предсърдно мъждене аргументират предефиниция на определението „идеален кандидат за остро кардиоверсия“ предложено от последните Европейски препоръки и стесняване на продължителността на епизода до първите 6 часа на епизода.
- Изказва се хипотеза, че установените промени в коагулационния потенциал и по-специално повишената активност на факторите XII и XI предлагат възможност за нов тип антитромбозна профилактика чрез инхибиция на активността им, като алтернатива на сегашните терапевтични подходи.
- Потърсена е клиничната значимост на хемостазните отклонения отвъд хемостазата. Показан е предиктивен потенциал на някои показатели за изява на предсърдно мъждене и неговото усложнение – мозъчния инсулт. Както самият автор критично отбелязва, този аспект на клинично приложение може да бъде приет след допълнителни изследвания.

Дисертационният труд е написан на чист и ясен литературен български език, оформен е прецизно, достатъчно онагледен с голям брой фигури и таблици демонстриращи значимостта на установените данни.

**Автореферат:** Авторефератът написан на 96 страници е достатъчно информативен и отразява в съкратен вид същността на дисертацията, поставените цел и задачи, получените резултати с тяхното обсъждане и оценка, направените изводи и научните приноси, както и всички допълнителни справки.

**Съгласен съм с посочените ограничения на проучването и препоръките за бъдещи разработки.**

От Академичната справка се вижда, че части от дисертационния труд са публикувани в 5 статии в реферирани и индексирани списания с водещ автор дисертантката, 5 статии в нереферирани но с научно рецензиране списания, 3



резюмета изнесени на международни конгреси и публикувани в реферирани и индексирани списания, 1 резюме от международен конгрес публикувано в нереферирано, но с научно рецензиране списание. Посочени са 7 участия в конгреси, симпозиуми и конференции.

Оценявам високо автобиографичната справка. Тя показва кариерното развитие в годините на доц Негрева като удачно съчетание на отличен изследовател и компетентен клиничен кардиолог.

**В заключение:** Предложеният за рецензия дисертационен труд на тема Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационната и фибринолитична система има всички достойнства за получаване на научна степен Доктор на медицинските науки:

- Избран е проблем с висока клинична значимост, като морбидност и риск от фатално протичащи и потенциално с фатален изход усложнения
- Изследвани са достатъчно по брой група пациенти с първи краткотраен пристъп на пароксизмално предсърдно мъждене и сравнима по всички странични показатели контролна група
- Подбрана е констелация от високо специализирани количествени тестове, характеризиращи коагулационния и фибринолитичния потенциал и техните промени, като количествената характеристика на установените показатели дава възможност стойностна характеристика и обработка
- Установени са оригинални данни по редица параметри липсващи до сега в други проучвания
- Установените количествени промени в характеристиката на коагулационната и фибринолитичната системи са база за промени в терапевтичното поведение - преоценка на тромбоемболичния риск при различните категории пациенти, съобразно настоящите критерии, препоръки за ранна активна намеса вместо изчаквателно поведение, възможност за надграждане на сегашните препоръки на Европейското дружество по кардиология от 2020 г
- Изказана е оригинална научна хипотеза за нов терапевтичен подход за антикоагулантна терапия, като алтернатива на настоящата терапия с анти фактор Ха и анти Па препарати
- Предлага база за подбор на определени коагулационни маркери като диагностични и прогностични критерии при такъв тип клинични инциденти .

**Като имам предвид посочените достойнства на този дисертационен труд както и високата ерудиция и компетентност на дисертантката убедено предлагам на научното жури да присъди на доц д-р Мария Негринова**

**Негрева, ДМ научната степен Доктор на медицинските науки по научната специалност Кардиология, шифър 03.01.47.**

27.05.2022 г

Рецензент:

(проф Т. Лисичков, ДМН)

