

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.  
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести  
Медицински университет Варна  
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО  
при УМБАЛ „Св. Марина” Варна

на дисертационен труд за придобиване на  
образователна и научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“  
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт  
Професионално направление 7.1. Медицина,  
Научна специалност „КАРДИОЛОГИЯ”

на тема:

**„Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в  
коагулационна и фибринолитична система”**

на доц. д-р Мария Негринова Негрева, дм  
Първа катедра по вътрешни болести  
Медицински университет Варна

Със заповед N: P-109-216/20.05.2022 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор на науките” с кандидат доц. д-р Мария Негринова Негрева, дм.

### **1. Биографични данни и професионално развитие**

Доц. д-р Мария Негрева, дм е завършила Медицински университет Варна през 2006 г., след което започва работа като ординатор в Първа клиника по кардиология с ИКО при УМБАЛ „Св. Марина” Варна. От 2008 г. е асистент към Катедрата по вътрешни болести при Медицински университет Варна. През 2013 г. доц. Негрева придобива специалност „Кардиология”, а през 2015 г. съответно ОНС „Доктор” с тема на дисертационния труд „Динамика на оксидативния стрес при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене”. От 2016 г. е доцент по научната специалност „Кардиология”. Доц. д-р М. Негрева е провела няколко специализации, основно в областта на ехокардиографията, в Германия и Италия. Публикационната и активност включва: една монография; участия в пет учебни пособия; над 60 пълнотекстови статии и 35 участия в национални и международни форуми. Научен ръководител е на двама

докторанти и е научен консултант на един дипломант. Провежда упражнения и лекции по вътрешни болести със студенти по медицина българо- и англоезично обучение. Ръководител е на Учебния сектор по Кардиология при Първа катедра по вътрешни болести при Медицински университет Варна.

## **2. Значимост на темата:**

Предсърдното мъждене е най-честото ритъмно нарушение, чиято честота нараства с бързи темпове през последните две десетилетия. Появата на аритмия влошава качеството на живот на болния и увеличава вероятността за изява на сърдечна недостатъчност. Тромбоемболичните усложнения са основния проблем при това заболяване. Лицата с предсърдно мъждене имат пет пъти по-висок риск за тромбоемболичен мозъчен инсулт в сравнение с останалата популация. Всеки четвърти исхемичен мозъчен инсулт е свързан с предсърдно мъждене. Екстракраниалните емболични инциденти са значително по-редки, но имат висока смъртност.

Пароксизмалното предсърдно мъждене е една от клиничните форми на заболяването. То често е с безсимптомно протичане и остава недиагностицирано. Въпреки това дори и кратките епизоди на предсърдно мъждене увеличават значимо риска от тромбоемболичен исхемичен мозъчен инсулт. Това налага от една страна насочено търсене и скрининг за наличието на тази аритмия и от друга коректна оценка на тромбоемболичния риск и съответно последваща антикоагулантна профилактика.

Използваните рутинно през последното десетилетие скали за оценка на тромбоемболичния риск значимо подобриха стратификацията на риска. Въпреки това, дискусията относно прецизността им продължава. Според повечето експерти времевата характеристика на аритмията е ключов фактор за тромбоемболичния риск. На този етап няма консенсус относно количеството на товара от предсърдно мъждене и приноса му към тромбоемболичния риск.

През последните години се очертава тенденция за редукция на времевата рамка на ниския тромбоемболичен риск. Дори и при лицата, които попадат в категорията с най-нисък риск е налице перипроцедурен риск за тромбоемболични събития след успешно кардиоверзио. Това налага и дискусия доколко използването само на утвърдения CHA2DS2-VASc score е достатъчно за да се оцени прецизно тромбоемболичния риск след кардиоверзио при епизод на предсърдно мъждене с давност до 48 часа.

**Структура на дисертационния труд:** Дисертационният труд на доц. д-р Мария Негрева, дм е оформен според изискванията на 213 страници и е онагледен с 69 фигури и 24 таблици. Дисертацията е добре балансирана и

включва въведение и литературен обзор (77 страници), цел и задачи (2 страници), материал и метод (17 страници), собствени резултати и обсъждане (80 страници), изводи и приноси (5 страници). Библиографията е много богата и включва общо 577 източника (5 на кирилица). В автореферата са включени 69 фигури и 24 таблици.

**Литературен обзор:** Литературният обзор е изчерпателен и задълбочено разглежда проблема започвайки от исторически данни за предсърдното мъждене като заболяване, преминавайки през епидемиологичните данни и оценката на тромбоемболичния риск и достига до настъпващите протромбозни промени при кратки епизоди на предсърдно мъждене. Представени са много подробно данни от клинични и експериментални проучвания върху коагулационната и фибринолитичната система. Доц. д-р Негрева дава в детайли на достъпен език описание на функционирането на коагулационната и фибринолитичната система. Разгледани са плазмените маркери за коагулация и фибринолиза.

На база на направения литературен обзор доц. д-р Негрева дефинира няколко нерешени проблема:

- Липсва клинично изследване, което детайлно да анализира системите на коагулация и фибринолиза в хода на кратки до 24 часа епизоди на предсърдно мъждене.
- Неясен остава перипроцедурният тромбоемболичен риск на кратките до 24 часа епизоди на предсърдно мъждене при лица с много нисък риск според конвенционалната оценка с CHA2DS2-VASc score
- Неизяснена е предиктивната стойност на коагулационните и фибринолитичните плазмени маркери за оценка на риска за настъпване на тромбоемболични събития.

**Цел и задачи:** Дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: Да се изследва коагулационния статус на пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене и продължителност на епизода до 24 часа, като се проучат системите на коагулация и фибринолиза. Поставени са 9 конкретни задачи за постигане на поставената цел.

**Материал и метод:** За решаване на поставените задачи доц. д-р М. Негрева, дм анализира проспективно 51 болни с първи епизод на пароксизмално предсърдно мъждене, които са селектирани от общо 338 скринирани болни. Като контролна група са включени 52 здрави лица. Изследвани са двадесет показателя на системите на коагулация и фибринолиза. Подробно са представени използваните лабораторни методи. За интерпретация на данните са използвани най-съвременни статистически методи.

### **Резултати и обсъждане:**

Получените резултати са с оригинален характер – фундаментален и клиничен.

Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

- установява се наличие на ранен хиперкоагулабитет при пароксизмално предсърдно мъждене с давност на епизода до 24 часа дори при нискорискова тромбоемболична характеристика.
- Дори и при най-нискорисковите епизоди на аритмия е необходима перипроцедурна антикоагулация.
- Идентифицирани са биомаркери от системите на коагулация и фибринолиза, които ясно показват настъпването на протромбозно състояние.
- Времето характеристика на епизода е значим предиктор и лимитиращ фактор за установените прокоагулантни отклонения. Ранното кардиоверзио може да намали перипроцедурния тромбоемболичен риск. Времеви интервал до 6 часа от началото на заболяването може да се разглежда като най-нискорисков за тромбоемболични събития.
- Идентифицирани са биомаркери, които предиктират повишен риск за първа поява на предсърдно мъждене. Дискутира се доколко установените прокоагулантни отклонения са следствие на предсърдното мъждене или те предхождат клиничната му изява, като част от все още неизяснен патофизиологичен механизъм.

**Изводи:** Изводите отговарят на поставената цел и задачи. Добре са формулирани и логично изведени от получените резултати.

Дисертантът показва критичност спрямо проведеното изследване и посочва като ограничение – еднократното изследване на системите на коагулация и фибринолиза и липсата на проследяване след възстановяването на синусов ритъм. Това ограничение се явява обаче предпоставка за нови проучвания с дизайн, който да изследва коагулационната и фибринолитичната система в динамика.

### **Приноси:**

Представеният дисертационен труд представя резултати само с оригинален характер и е първо по рода си клинично проучване върху коагулационния баланс при кратки епизоди на предсърдно мъждене с давност до 24 часа. Изследвани са непроучвани до момента показатели на хемостазата.

Представени са доказателства за наличие на ранен хиперкоагулабилитет при пароксизмално предсърдно мъждене с давност на епизода до 24 часа

дори при нискорискова тромбоемболична характеристика. Очертана е времевата рамка до 6 часа за наличие на по-ниска прокоагулантна активност. Това аргументира необходимостта от скъсяване максимално на времето до провеждане на кардиоверзио.

Предлага се редифиниция на определението „идеални кандидати за остро кардиоверзио” и стесняване на интервала при тях до първите 6 часа от заболяването.

Някои от изследваните биомаркери са потенциални кандидати за предиктори за поява на предсърдно мъждене, както и за допълнителна предикция на тромбоемболичния риск отвъд конвенционалната оценка с CHA2DS2-VASc score.

**Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:**

Във връзка с с дисертационния труд доц. д-р М. Негрева, дм представя значителен брой публикации. Всичките 10 пълнотекстови публикации са в международни списания, а 5 от тях са в издания, които са реферирани и индексирани в световни бази данни с научна информация. В международни списания са публикувани и 4 резюмета от участия в конгреси. До момента са налице 8 цитирания на публикациите.

**Заключение:** Дисертационният труд на доц. д-р Мария Негрева, дм третира много актуален проблем в областта на кардиологията. Представеният научен труд докладва резултати само с оригинален характер и е първо по рода си клинично проучване в област, която е обект на интерес и за клиничната и за фундаменталната кардиология. Считам, че дисертационният труд на доц. д-р Мария Негрева, дм отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор на науките”. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор на науките” на доц. д-р Мария Негрева, дм.

Варна, 26.05.2022

доц. д-р Атанас Ангелов, дм

