

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.
Първа катедра по вътрешни болести, УС по кардиология
Медицински Университет „проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Относно: дисертационен труд за присъждане на научна степен „Доктор на науките“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Кардиология“

на доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м.,
Първа Клиника по кардиология с ИКО към УМБАЛ „Св. Марина“-Варна и Първа катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

Тема на дисертацията: „Пароксизмално предсърдно мъждене – ранни отклонения в коагулационната и фибринолитична система“

Със заповед на Ректор на МУ-Варна № 109-216/20.05.2022 г. и на базата на решение на Факултетен съвет на Факултет „Медицина“ по протокол № 65/17.05.2022 г. съм избран за член на **научно жури** и след негово първо заседание съм определен да изготвя **становище** за горепосочения дисертационен труд. Представените документи съответстват на Правилника за развитие на Академичния състав на МУ-Варна.

1. Биографични данни и професионално развитие

Доц. д-р Мария Негрева завършва средното си образование през 2000 г. в Първа езикова гимназия с основен профил „Английски език“ и висшето си образование през 2006 г. в МУ „Проф. д-р П. Стоянов“-Варна. След придобиване на ОКС Магистър по медицина, от 2006 до 2008 г. тя работи като лекар-ординатор в Първа Клиника по кардиология с ИКО към УМБАЛ „Св. Марина“-Варна. През 2008 год. е избрана за асистент по вътрешни болести към Първа катедра по вътрешни болести, Факултет по медицина, която длъжност заема до 2016 год. През 2013 год. придобива и клинична специалност Кардиология.

След успешно защитен дисертационен труд на тема „Динамика в оксидативния статус при пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене“, през 2015 г. тя получава ОНС „**Доктор**“ по научна специалност „Кардиология“. От 2016 год. и до настоящия момент заема академична длъжност „Доцент“ по Кардиология към Първа катедра по вътрешни болести, а от 2018 г. е ръководител на УС по кардиология в състава на същата катедра. Доц. д-р Негрева има допълнителна професионална квалификация по ехокардиография – фундаментално и експертно ниво. Специализирала е в Италия, Германия по ехокардиография и електрофизиология.

Основните научни интереси на доц. Мария Негрева са свързани с ритъмни и проводни нарушения и най-вече предсърдното мъждене. Задълбочените научни изследвания са свързани с оксидативни и коагулационни промени при пациенти с ПМ с възстановен ритъм, както и с настъпващите ехокардиографски промени при тези болни. В тази посока са основните публикации и темата на дисертационния ѝ труд. Тя има над 60 пълнотекстови публикации и 35 участия в научни форуми, основно свързани с научните ѝ интереси в аритмологията. Тя участва в един проект по Фонд научни изследвания на МОН. Доц. Негрева е научен ръководител на двама докторанти и научен консултант на един докторант.

Тя преподава по вътрешни болести и кардиология на студенти по медицина и специализанти по кардиология в МУ-Варна. Има издадена 1 монография и участва в подготовката на 5 учебни пособия.

Владее английски френски и немски езици.

2. Актуалност на проблема

Предсърдното мъждене (ПМ) е най-честото диагностицирано ритъмно нарушение в клиничната практика. Честотата на появата му нараства в световен мащаб през последните двадесетина години и достига до 3% от общата популация на възраст над 20 год. Появата му нараства с възрастта, като на възраст над 80 год. болестността е над 10%. ПМ повишава риска от неблагоприятен изход при болните, като те имат два пъти по-висока смъртност и заболяемост. Основен клиничен проблем на заболяването са тромбоемболичните усложнения – мозъчносъдови и екстракардиални съдови инциденти. Мозъчният инсулт е петкратно по-чест при болните с ПМ отколкото при лица без аритмията на същата възраст и със сходна полова характеристика. Тромбоемболичният риск в дългосрочен план и последващата продължителна антикоагулантна терапия поставя изисквания за търсене на предиктивни фактори при отделните болни, които да предскажат необходимостта и продължителността на лечението. Използваните скорови системи са валидирани в големи епидемиологични и клинични проучвания и се използват в ежедневната практика. Но всички те не са достатъчни за прецизиране на индивидуалните характеристики на отделните болни и за персонализиране на лечението, тъй като остатъчният риск все още е висок, особено във високорисковата група. От експериментални и клинични проучвания върху коагулационната и фибринолитична система на болните с ПМ се установява значима хиперактивност на коагулационната система при болни с продължително ПМ, но малко са проучванията върху промените във фибринолитичната система. Освен това, непроучените остават тези промени в двете системи при епизоди на ПМ <24 часа от началото. Неизяснена е предиктивната стойност на коагулационни и фибринолитични показатели за изява на пароксизмално предсърдно мъждене, както и на тромбоемболични инциденти, свързани с него.

Тези неизяснени въпроси естествено насочват научните търсения на доц. Негрева в тази посока. С оглед клиничната значимост на тромбоемболичните инциденти при предсърдно мъждене и безспорната необходимост от прецизна антикоагулация при тях са аргумент в полза на необходимостта от комплексно проучване върху коагулационна и фибринолитична система в ранните часове (първите 24 часа) от клиничната изява на пароксизмално предсърдно мъждене.

3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 217 стандартни страници. Той е правилно структуриран и съдържа основните части: въведение; литературен обзор; цел, задачи; материал и методи; резултати и обсъждане; изводи; научни приноси; използвана литература; публикации и участия, свързани с дисертационния труд и забелязани цитирания на трудовете в научната литература, със съответния импакт фактор.

Литературният обзор е изчерпателен и е написан на правилен български език на 69 страници. Дава задълбочен анализ на изследвания проблем в светлината на най-съвременните проучвания. Съдържанието му е изцяло насочено към основната цел и задачи

на дисертацията. Ясно са основните дискуссионни и нерешени проблеми във връзка с коагулацията и фибринолизата при ПМ, които се явяват основен мотив за разработване на дисертационния труд.

Целта е ясно и кратко формулирана: да се изследва коагулационният статус на пациенти при пароксизмално предсърдно мъждене и продължителност на епизода ≤ 24 часа, като се проучат системите на коагулация и фибринолиза. От нея следват логично и обосновано **9** конкретни и ясни **задачи**, пряко свързани с постигането на основната цел на научния труд.

Разделът „Материал и Методи“ е представен много точно на 16 страници. Описан е точно дизайнът на изследването – проспективно изследване на 51 болни с първи пристъп на пароксизмално предсърдно мъждене, по равно мъже и жени, и 52 контроли без аритмия на сходна възраст. Ясно са посочени включващите и изключващи критерии. Подробно са характеризирани основните клинични, лабораторни и ехографски показатели на двете групи. Детайлно и в подробности са посочени начинът на вземане на кръвни проби, тяхното съхранение и методите за изследване на общо двадесет коагулационни и фибринолитични показатели. За анализ на данните са използвани надежни и адекватни статистически методи, които гарантират достоверност на получените резултати и на направените заключения.

Резултатите от собственото проучване са детайлно представени и подходящо онагледени с 69 фигури и 24 таблици. В направената дискусия, паралелно с представянето на получените резултати се обсъждат значението на получените резултати, предимствата и недостатъците им, като те се сравняват с известното досега в международната литература.

Анализите започват със сравнение на двете групи, който показва, че липсват значими разлики в демографската характеристика и ехографските показатели на участниците. Регистрирани са отклонения в коагулацията при болните с ПМ. Нивата на TF и FVII са значимо по-високи в пациентската група, което показва значимо активиране на външния път на коагулационната каскада в първите 24 часа от началото на аритмията. При пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене е установена повишена коагулационна активност на FXII, FXI и FIX, както и на FVIII, vWF и на колаген-свързващата активност на гликопротеина. Установеното им активиране предоставя възможности за търсене на нови фармакологични подходи за адекватна и безопасна антикоагулация при заболяването. Измерени са по-високи нива и на други коагулационни фактори, като основни елементи на протромбиназен комплекс FX и FV и на самия тромбин (FIIa), като и на F1+2 и FPA в първите часове от възникване на ПМ. Обобщеният анализ на резултатите дава обективно основание да се предположи, че кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене се асоциират със значимо повишена активност на коагулационната система, която има своята специфика и системен характер. Наблюдава се хиперкоагулабилитет, който е безспорна предпоставка за тромбообразуване при кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене.

Изследването на фибринолитичната система на болни с пароксизмално ПМ също показва важни отклонения. Активността на плазминоген, нивата на t-PA и на D-димер са по-високи при болните с ПМ в сравнение със здрави контроли, докато активността на PAI-1 и на $\alpha 2$ -антиплазмин и на плазмените нива на витронектина са по-ниски. Тези резултати показват, че ранните промени във фибринолитичната активност, следствие на усилен синтез на плазмин и намалена активност на фибринолитичните инхибитори PAI-1 и $\alpha 2$ -антиплазмин, най-вероятно са патофизиологичен отговор на хиперкоагулация.

Направена е подробна оценка на адекватността на използваната извадка чрез анализ на мощността на t-критерия. Той показва, че броят на селектираните участници за всяка група е достатъчен и адекватен. В следващата глава е оценена връзката между рисковата характеристика за емболични инциденти на болните с ПМ чрез CHA2DS2-VASc модел и нарушения в коагулационния и фибринолитичния статус. Установява се, че единствено активността на α 2-антиплазмин е по-висока при пациенти с умерен и висок тромбоемболичен риск, докато другите показатели са без разлика между двете групи на пациенти с ПМ. Логично се прави извода, че клиничната изява на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално ПМ се асоциира със значими протромбозни отклонения в коагулационния статус, които не се предопределят от влошената тромбоемболична рискова характеристика на пациентите, оценена с CHA2DS2-VASc score системата. Последната е основна детерминанта за тромбоемболичния риск в дългосрочен план.

Данните от направените корелационни и регресионни анализи потвърждават, че по-дългите епизоди на ритъмното нарушение се асоциират със значимо по-изразени отклонения в ключови коагулационни показатели. Прокоагулантните отклонения при кратките епизоди (≤ 24 часа) пароксизмално предсърдно мъждене не са статично явление, а имат динамичен характер, като той е най-подчертан в първите шест часа на заболяването. Продължителността на епизода се оказва критично значим предиктор за динамиката в прокоагулантните отклонения през първите шест часа от клиничната изява на аритмията. Въз основа на построените логистични модели и изчислената им коректност, седем от изследваните двадесет коагулационни и фибринолитични показатели представят добра възможност за правилно класифициране на наблюдаваните случаи. Предиктивна стойност за повишен риск от мозъчен инсулт имат възрастта, CHA2DS2-VASc скор оценка, повишените нива на TF и FVIII и ниските нива на вибронектина, които са оценени чрез многофакторен анализ на преживяемостта.

Дисертационният труд представя и **девет извода**, които обобщават наблюдаваните резултати. Открояват се и **научни приноси** с оригинален фундаментален и клиничен характер:

1. Проведено е първо по рода си клинично проучване върху коагулационния баланс при кратки епизоди пароксизмално предсърдно мъждене с продължителност ≤ 24 часа. Извършен е обективен анализ на изследваните двадесет показатели на коагулационна и фибринолитична система.

2. Представени са директни и убедителни доказателства за развитие на ранен значим системен хиперкоагулабилитет в хода на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално ПМ. Той обективно показва повишен перипроцедурен тромбоемболичен риск при тези епизоди.

3. За първи път е изследвана директно връзката между перипроцедурния тромбоемболичен потенциал на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално ПМ и тромбоемболичната рискова характеристика на пациента.

4. Показано е, че първите шест часа на пароксизмално предсърдно мъждене носят значимо по-ниска прокоагулантна активност.

5. Представените резултати не само се съгласуват с последните препоръки на Европейското дружество по кардиология за лечение на кратките (≤ 24 часа) епизоди пароксизмално предсърдно мъждене, публикувани през 2020 год., но в значителна степен ги надграждат.

6. Изследваните клинично-лабораторни показатели предоставят възможности за използването им отвъд хемостазната оценка, чието въвеждане в клиничната практика налага допълнителни проучвания:

- създаване на нови ефективни антикоагулантни средства, на основата на представените факти за FXI и FXII, с очакван силно редуциран хеморагичен риск, спрямо утвърдените анти-FIIa и анти-FXa;

- използване на някои от изследваните показатели като маркери за предикция на пароксизмално предсърдно мъждене;

- прогнозиране на основното усложнение на пароксизмалното предсърдно мъждене - исхемичен мозъчен инсулт.

Библиографията включва 577 литературни източника, от които 5 на кирилица и 572 на латиница.

Във връзка с дисертационния труд са представени 10 публикувани пълнотекстови **статии** – 5 в реферирани и индексирани списания и 5 в други, 4 публикувани резюмета от участия в международни конгреси и 7 участия в конгреси, конференции и симпозиуми у нас и извън България. В 7 от пълнотекстовите статии и във всички резюмета доц. Негрева е първи автор, а в 3 е втори. Нейните публикации са цитирани в международната литература общо 8 пъти.

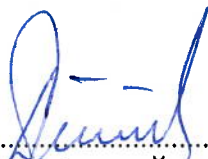
4. Заключение

Дисертационният труд на доц. д-р Мария Негринова Негрева разглежда един актуален проблем в кардиологията с фундаментално и клинично значение – ролята на промените в коагулацията в ранните часове от развитие на пароксизмално ПМ. Проучените пациенти са достатъчно брой, което и е и статистически доказано. Използвани са съвременни адекватни на целта и задачите методи на изследване. Получените резултати са добре обобщени и анализирани и водят до важни изводи и значими приноси.

Дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на научна степен „Доктор на науките“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаваните членове на научното жури да присъдят на доц. д-р Мария Негринова Негрева, д.м., научната степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Кардиология“.

30.05.2022 г.
гр. Варна


.....
/проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м./