

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Елена Светлозарова Димитрова

Клиника по кардиология, МБАЛ „Национална кардиологична болница“ – София

Относно дисертационен труд

**БИОХИМИЧНИ И ЕХОГРАФСКИ БЕЛЕЗИ ЗА РАННО СЪРДЕЧНО-СЪДОВО УВРЕЖДАНЕ
ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНДИЛОАРТРИТИ**

Разработен от д-р Мирослав Пенев Марков

**За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност
„Вътрешни болести“**

Становището е изготвено според Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в МУ-Варна. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р-109-426/06.10.2025 г.

Представеният комплект материали и документи от д-р Мирослав Пенев Марков на хартиен и електронен носител е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение, както и с правилата на МУ-Варна от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“. Дисертацията е написана на 144 стандартни страници, разделена в 13 глави както следва: Въведение; Литературен обзор; Цел и задачи; Материал и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Приноси; Ограничения; Заключение; Списък на публикации, свързани с дисертационния труд; Благодарности; Библиография. В дисертацията се съдържат 33 фигури и 30 таблици. Библиографията включва 363 източника, като голяма част от цитираните трудове са през последните 10 години и освен това са цитирани и публикации на български автори.

Темата на дисертацията не е нова, но продължава да бъде актуална поради необходимостта от натрупване на допълнителни данни по отношение на атерогенезата при пациентите с хронични възпалителни заболявания и в частност валидирането на неинвазивните методи, оценяващи артериалната ригидност, и серумните биомаркери за предсказване на субклинична атеросклероза.

Литературният обзор е изчерпателен и добре структуриран, като са представени епидемиологията и патогенезата на различните спондилоартрити, както и връзката между хроничното възпаление и атеросклеротичния процес. Задълбочено е коментирана и ролята на адхезионните молекули, както и на значението и начините за изследване на артериалната ригидност.

Целта на дисертационния труд е ясно дефинирана – да се оцени ролята на съдовите ултразвукови показатели и на адхезионните молекули като маркери за ранна атеросклероза при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит. Проучването цели да установи дали възпалителният процес е в основата на развитието на съдови промени и дали съществуват специфични разлики между двете нозологични единици и спрямо здрави контроли. Допълнително се анализира взаимодействието между възпалителната активност, липидния метаболизъм и артериалната ригидност в контекста на сърдечносъдовия риск.

За постигането на поставената цел, изследването си поставя следните конкретни **задачи**:

1. Да се сравнят съдовите ултразвукови показатели (CIMT, β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP) между пациентите с анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит и здрави контроли с цел оценка на артериалната ригидност.
2. Да се анализират и сравнят нивата на адхезионните молекули VCAM-1 и ICAM-1 между трите изследвани групи с оглед ролята им като маркери на ендотелна дисфункция.
3. Да се оцени връзката между болестната активност (ASDAS-CRP, BASDAI, DAS28), възпалителните маркери (CRP, CUE) и съдовите показатели във всяка от групите и да се установят потенциални различия между тях.
4. Да се сравнят липидният профил, атерогенните индекси и сърдечносъдовите рискови скорове между пациентите с анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит и контроли и да се проследят техните зависимости със съдовите промени и адхезионните молекули.
5. Да се оцени влиянието на демографски и клинични фактори (пол, възраст, артериална хипертония, тютюнопушене, терапевтичен статус) върху съдовите, лабораторните и клиничните показатели при пациентите със спондилоартрити.

Изследването е проведено в УМБАЛ „Света Марина“ – Варна и МУ-Варна в Клиника по вътрешни болести, Клиника по ревматология, Клинична имунология и Клинична

лаборатория върху общо 154 участници. Те са разделени в 3 групи – с анкилозиращ спондилит (АС), с псориатичен артрит (ПсА) и контролна група от доброволци без данни за възпалително ставно заболяване или установена сърдечно-съдова патология. Всички участници са подбрани на база предварителен скрининг, проведен в Клиниката по вътрешни болести и Клиниката по ревматология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, в периода 2023–2024 г. Пациентите са били проследявани амбулаторно или хоспитализирани по клинична процедура №42, като диагностичният процес и терапевтичният подход са следвали утвърдените стандарти и препоръки на EULAR. Преди включването в проучването всички участници са подписали информирано съгласие. Етичното одобрение е предоставено от Комисията по етика на Медицински университет – Варна, съгласно утвърдените регулаторни и етични изисквания за провеждане на научни изследвания с участие на хора. Информацията за участниците в проучването е събирана чрез пряк клиничен преглед, структурирано интервю и допълнителна оценка на наличната медицинска документация. При пациентите с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит са използвани данни от амбулаторни прегледи, епикризи, лабораторни резултати и образни изследвания, налични в медицинските им досиета. При контролната група данните са набирани чрез директно снемане на анамнеза, физикален преглед и провеждане на изследвания по стандартизиран протокол. За всеки участник е попълнена индивидуална регистрационна карта, включваща демографски данни, клинична диагноза (за пациентите), данни за давност на заболяването, провеждана медикаментозна терапия, тютюнопушене, стойности на артериално налягане, лабораторни и ехографски показатели, както и резултати от оценка на болестна активност. От инструменталните изследвания е проведена ехография с измерване на дебелината на комплекса интима-медия (CIMT) – утвърден морфологичен маркер за ранна субклинична атеросклероза, както и следните показатели за артериална ригидност: β -stiffness индекс, pulse wave velocity β (PWV β), arterial compliance (ACo), augmentation index (AIx) и pressure-strain elastic modulus (Ep). От лабораторните изследвания са включени липопротеини (общ холестерол, HDL-C, LDL-C, TG), C-реактивен протеин, СУЕ, адхезионни молекули (sVCAM-1, sICAM-1). Допълнително са изчислени атерогенни и хемодинамични индекси, както и сърдечно-съдови рискови фактори. Възпалителната активност е оценена посредством валидирани композитни индекси, специфични за съответните заболявания. Изключени са пациентите с известно атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване, както и сърдечна недостатъчност,

ритъмно-проводни нарушения, захарен диабет, хронично бъбречно заболяване и други състояния, които могат да повлияят на изследваните показатели. За обработка на данните и получаването на резултатите са използвани подходящи **статистически методи**.

Резултатите са представени в 55 страници, добре структурирани и онагледени. Включените групи са добре балансирани по отношение на повечето демографски характеристики, като разликите в пола и възрастта отразяват по-скоро особеностите на самите заболявания. Специално внимание е обърнато на провежданата терапия, болестната активност в отделните групи и атерогенните индекси, които сочат по-висока атерогенност при пациентите с възпалителни заболявания. Сърдечно-съдовият риск е оценен посредством скалата Framingham и по-новите SCORE2/SCORE2-OP, като въпреки липсата на статистически значима разлика между групите изглежда, че последният по-точно отразява този риск. Разликите в изследваните ултразвукови показатели насочват към по-изразена артериална промяна при възпалителните състояния. Интересни са и данните по отношение на адхезионните молекули, които не се различават съществено в групите. При пациентите с АС още веднъж е демонстрирана връзката между високата активност на заболяването, системното възпаление и ранните промени в съдовата ригидност и ендотелната дисфункция. Особено ценни с оглед бъдещи изследвания са резултатите, касаещи ефекта на различните биологични терапии, върху проследяваните показатели и потенциално различния възпалителен и съдов профил между терапевтичните групи. Представени са и корелационни анализи между ехографските показатели и някои традиционни сърдечносъдови рискови фактори. Важно е потвърждението на ролята на хипертриглицеридемията за съдовата увреда, както и мястото на изследването на каротидната IMT като чувствителен маркер за липидно-медирана субклинична атеросклероза. В същото време изглежда, че някои утвърдени атерогенни индекси имат ограничена предсказваща стойност по отношение на артериалната ригидност в популацията с възпалителни артропатии.

В **обсъждането** е направен логичен и задълбочен анализ на получените резултати, като са направени и съответни съпоставки с публикуваните в литературата данни. Резултатите са обобщени в 6 основни извода.

Направените изводи и заключението напълно отговарят на получените резултати.

Приносите на дисертацията са разделени в три групи – с научно-теоретичен характер, с научно-практически характер и с потвърдителен характер. Резултатите от

дисертацията потвърждават, допълват и обогатяват познанията ни относно спондилоартритите, патогенезата на хроничното възпаление и неговото значение за развитието на атеросклероза. Освен това за първи път в България се изследват едновременно структурни (CIMT) и функционални (β -stiffness, PWV, AI, ACo, EP) показатели на артериалната ригидност при пациенти с анкилозиращ спондилит и псориатичен артрит, измерени с ехотракинг методика, в съчетание с оценка на маркерите за ендотелна активация ICAM-1 и VCAM-1. Също така за първи път у нас се прави съпоставка на ефектите на различни таргетни терапии (анти-TNF, анти-IL-17, JAK-инхибитори) върху показателите за ендотелна функция и артериална еластичност при пациенти със спондилоартропатии. Изрично са посочени и ограниченията на настоящото проучване.

Основните резултати от дисертационния труд са публикувани в 2 научни труда и във връзка с тях са реализирани 2 участия в научни форуми.

В заключение, представената от д-р Мирослав Пенев Марков дисертация съдържа резултати, които напълно отговарят на изискванията за присъждане на образователна и научна степен "доктор". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания по научната специалност и освен това демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. **На базата на тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ по научната специалност „Вътрешни болести“ на д-р Мирослав Пенев Марков.**

27.10.2025 г.

Доц. д-р Елена Димитрова, д.м.

МБАЛ „Национална кардиологична болница“ - София

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679