РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м.
Професор по кардиология
към Катедра по кардиология и ревматология,
Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Със заповед № Р-109-299 от 20.08.26 г. на Ректора на Медицински Университет-Варна и с решение на научно жури с протокол 1/03.09.2026 г., съм назначен да изготвя рецензия за защита на дисертационен труд на тема:

„КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ПЕНТРАКСИН 3 ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО, КОИТО НЕ ПОДЛЕЖАТ НА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИОННА ПРОЦЕДУРА“

за придобиване на образователна и научна степен „**ДОКТОР**“
на **д-р Димитър Тихомиров Христов**

Научна организация: Катедра по кардиология и ревматология, УС по Кардиология, Факултет по медицина, Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна

Професионално направление **7.1. Медицина, Научна специалност „Кардиология“, докторска програма „Кардиология“**

Научен ръководител: проф. д-р Светослав Георгиев, д.м., Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна.

Кратки биографични данни:

Д-р Димитър Христов е роден в гр. Плевен. От 2014-2020 г. е студент в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, където придобива ОКС Магистър по Медицина. Започва работа във Втора Клиника по кардиология-инвазивна на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна и МУ-Варна през 01.2021 г. като лекар-асистент към Първа Катедра по вътрешни болести, която длъжност заема до м.01.2026 г. От 01.2026 г. е на длъжност Преподавател към Катедра по кардиология и ревматология, УС по кардиология, Факултет Медицина, МУ-Варна. Заедно с това, той е и специализант по кардиология, като през 06.2025 г. придовиба специалност Кардиология. От 2021 г. е докторант редовна форма на обучение по докторска програма Кардиология към МУ-Варна.

Д-р Христов има свидетелство за придобита професионална квалификация по високоспециализирана дейност по ехокардиография-базисно ниво и по ултразвукова съдова диагностика.

Д-р Христов проявява интерес към научната дейност още като студент и има редица участия в конгреси, конференции и публикации.

Д-р Христов владее английски език, с ниво на компетентност С1.

Представената документация по конкурса за образователна и научна степен „Доктор“, обявен с решение на Факултетен съвет на Факултет Медицина, МУ-Варна с протокол Ns 63/17.08.2026 r. е според изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС на Медицински Университет-Варна.

Актуалност на темата

Биомаркерите са измерими количествени биологични параметри, които могат да имат значимо влияние при определени клинични състояния. Използването на различни биомаркери в медицината все повече нараства. Идеалният биомаркер трябва да е свързан с изхода от заболяването и, понякога, дори да е сурогатен краен резултат, да е фактор за развитието на заболяването, но да е независим от други установени рискови фактори, да е ясна физиологичната изява на биомаркера, която да се използва при интерепретиране на резултатите в различни популации, да има и прогностична стойност отвъд известните традиционни рискови фактори, при налични стандартизирани начини на изследване, на сравнително ниска цена.

Исхемичната болест на сърцето (ИБС) е едно от най-разпространените сърдечни заболявания в световен мащаб. Тя е честа причина за смърт и инвалидност в света, като за България е една от най-фаталните заболявания. Клиничното протичане е разнообразно и дълго време безсимптомно. ИБС е най-честата причина за преждевременна болестност и смъртност, което има своите неблагоприятни икономически и социални последици.

Възпалението има първична, основополагаща и поддържаща роля в развитието и прогресията на атеросклерозата и нейните усложнения. Този процес се потенцира от различни рискови фактори, като дислипидемия, артериална хипертония, тютюнопушене и др., като инициращата стъпка е ендотелната дисфункция. Самото възпаление е сложно взаимодействие на клетъчни и хуморални фактори, с активното участие на оксидирания холестерол, кислородните радикали и гладкомускулните клетки на съдовата стена. Като резултат, се развиват атеросклеротични плаки, които могат да обтурират съдовия лумен в различна степен, но водят до ремоделиране на артериите и до клинична изява на хроничен коронарен синдром. При усложнение (руптура, хеморагия и др.) в самата плака се получава нестабилност и като резултат се стига до остър коронарен синдром.

През последните години научното дирене търси и намира различни биомаркери, които да ни показват кога има повишен риск от развитие на ИБС или да са предвестници на неблагоприятна прогноз. Редица от тях, като С-реактивният протеин, хомоцистеин, пероксидази и др., се наложиха като полезни в ежедневната клинична практика или в изследователската дейност. Независимо от тяхната полезност, резидуалният риск за развитие на ИБС остава сравнително висок, което отваря възможност за търсене на други и нови биомаркери, които да подобрят дефиниране на лицата с висок сърдечно-съдов риск или на болните с потенциално неблагоприятна прогноза при вече налично заболяване. Един такъв перспективен биомаркер е пентраксин 3 (PTX3). Като представител на семейството на възпалителните пептиди пентраксини, той има потенциал да даде допълнителна дълбочна в познанието на процеса на атеросклерозата във връзка с известни рискови фактори за ИБС, а също и да предсказва неблагоприятно клинично развитие при хронични форми на заболяването.

Всичко това прави проблемът, разгледан в настоящия дисертационен труд, значим и дисертабилен.

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд се съдържа в 126 стандартни машинописни страници. Библиографията обхваща общо 211 литературни източника, всички на латиница. Богато илюстриран е с 30 фигури и 23 таблици, които информират достатъчно за разглежданите проблеми и са прегледни.

Дисертацията е структурирана в следния вид:

Въведение – 2 страници

Литературен обзор – 38 страници (30% от обема на дисертацията);

Цел и задачи – 1 страница;

Участници и методи – 6 страници (5%);
Резултати и обсъждане – 48 страници (38%);
Фармакоикономически анализ – 2 страници (0,2%);
Изводи – 1 страница;
Приноси на научния труд – 1 страница;
Заключение – 1 страница;
Недостатъци и бъдещи перспективи – общо 2 страници;
Списък с публикации – 1 страница;
Приложения – 2 страници;
Книгопис – 14 страници.

Считам, че структурата на дисертационния труд отговаря на общопритетите изисквания.

Литературен обзор

Написан е компетентно и показва отлично познаване на наличната информация по проблема. Книгописът включва 211 заглавия, всички на латиница. ***Препоръка:*** *Имало е възможност за търсене на източници и на кирилица, макар че в достъпната българска научна литература няма подобни изследвания по тази тема.*

В първата част е направен подробен анализ на ролята на възпалението в развитието на атеросклерозата при хората. В исторически план са посочени първоначалните изследвания и са откроени настоящите постижения в научното дирене. Разгледани са сложните вазимодействия между клетъчни, генетичини и хуморални фактори за развитието на нискоактивния възпалителен процес, в осовата на които стои ендотелната дисфунция. Прави се обоснован извод, че възпалението има първична, основополагаща и поддържаща роля в развитието и прогресията на атеросклерозата и нейните усложнения, като измерването на възпалението чрез използване на биомаркери може да има клинично приложение за оценка на прогнозата при пациенти с исхемична болест на сърцето и да бъде цел за лечение и забавяне развитието на атеросклеротичния процес.

Втората част от литературната справка е с фокус върху патогенезата на обструктивната коронарна атеросклероза. Според съвременните разбирания тя е в основата на хроничния коронарен синдром в различните негови разновидности. Миокардната исхемия може да се дължи на промени в големите резистентни артерии или в микроциркулацията. Във възникването на исхемията важна роля играят хемодинамични и неврохуморални механизми, но съществено значение има и ремоделирането на коронарните съдове като резултат от атеросклеротичните промени в съдовата стена. Описани са два вида на ремоделиране – положително и отрицателно, като двата описани типа ремоделиране могат да съществуват едновременно при един пациент. С увеличаването на атеросклеротичния товар се намалява коронарния резерв, а това води до изтощаване на компенсаторните авторегулаторни механизми и до клинична изява на ИБС.

Третата част е посветена на клиничната оценка на тежестта на ангинозната симптоматика. Посочени са основните видове стенокардия. Наред с известните класификационни системи, които имт своите ограничения, днес за оценка на тежестта на ангина пекторис се ползват и различни въпросници. Разгледани са накратко основните видове въпросници, които се използват понастоящем. В изложението се подчертава, че Сиатълският въпросник за ангина (SAQ) е болестно специфичен, разглежда изявата на симптомите в няколко домейна, чувствителен е на минимални промени в състоянието на болния при проследяване и е валидиран в различни проучвания, включително и съкратеният 7-точков вариант.

В четвъртата част на обзора са разгледани биомаркерите на възпалението с роля при ИБС. Посочени са основните характеристики на биомаркера като секретиран в циркулацията белег за възпаление. Като достойнство на дисертацията бих посочил отдиференцирането на потенциалната роля на всеки биомаркер като рисков фактор за развитие на заболяването или само като маркер на риска и опосредстващ измерител на този риск. Накратко са разгледани основните известни досега маркери на възпалението при ИБС, като С-реактивния протеин, интерлевкини, фибриноген, металопероксидаза и др., с техните положителни страни и недостатъци. Специално внимание в обзора е отделено на ролята на пентраксин-3 като по-съдово специфичен представител на семейството на дълговерижните пентраксини. Наблегнато е, че той е специфичен маркер по отношение на съдовото възпаление и не само отразява пасивно съдовото възпаление в хода на развитието на атеросклерозата, но има активна роля в нейната прогресия и вероятно е с протективен ефект по отношение на развитие на атеросклерозата. Дават се доказателства, че PTX3 участва по три различни самостоятелни и независими сами по себе си патогенетични механизми при развитието на сърдечно-съдовата патология (ендотелна дисфункция, инхибиране на неоангиогенезата, оксидативен стрес и възпаление). Посочени са и други потенциални ползи на PTX3, като участие в имунитета, неоангиогенезата и онкогенезата, както и наличието на екстремно завишаване при други сериозни възпалителни състояния, като ревматоиден артрит, сепсис, възпалителни чревни заболявания, бъбречна увреда и много други. В този раздел са обсъдени и различни нормални стойности на PTX3 в зависимост от възрастта и пола.

Накрая са разгледани и доказателствата за връзка между PTX3 и основни рискови фактори за ССЗ и с основни клинични форми на ССЗ – остър коронарен синдром с и без ST-елевация и хроничен коронарен синдром. Във всички тези случаи има завишение на биомаркера, но с различна доказателственост за връзка и прогностична стойност. Интересен аспект в работата на дисертанта е изследването на ефектите на установени антиатеросклеротични медикаменти върху PTX3, като статините, и значението им.

Логичното обобщение на неизвестните и на противоречията в ролята наPTX3 е естествена обосновка за изследването на проблема в настоящия дисертационен труд.

Богатият литературен материал е целево синтезиран, осмислен с вещина, зрялост и критичност.

Цел и задачи

Ясно е дефинирана основната цел на дисертационния труд: Да се дефинира риска от рехоспитализации при болни от исхемична болест на сърцето, при които реваскуларизационните процедури не са опция, чрез изследване нивата на пентраксин 3.

Във връзка с основните цели са представени и 5 конкретни задачи, свързани с установяване на нивата на PTX3, с корелацията на биомаркера с клиничната изява на стабилна стенокардия, с рехоспитализации и нови инвазивни изследвания по повод на влошаване на ИБС, както и връзката им с нивата на PTX3 изходно. В резултат на анализите, като крайна задача се търсят пациентите с повишен риск на базата на проведените изследвания.

Участници и методи

Дисертационният труд е основан на проспективно проследени общо 80 болни до 70-годишна възраст, при които наличната коронарна атеросклероза е доказана чрез селективна коронарна ангиография, но при които не се налага реваскуларизация поради установена <70% стеноза по лумен в поне една коронарна артерия или поради дифузна коронарна атеросклероза. Всички болни са били изследвани в периода за периода декември 2022-януари 2025 год., като проследяването на последния болен е приключило

през м.септември 2025 г. ***Като забележка, не е описан метод на изчисление на необходимия брой изследвани лица, което е предпоставка за получаване на валидни и практически статистически значими резултати.***

Разделът методи е представен добре и подробно от д-р Христов. Дизайнът на проучването с отделните стъпки е прегледно описан графично. Изброени са подробно използваните въпросник за тежестта на ангината, показателите на клиничня преглед, инвазивните и неинвазивни инструментални изследвания, лабораторните изследвания. От последните, особено детайлно е посочена методиката за изследване на PTX3 рез методиката ELISA.

Получените данни са обработени статистически с много богат набор статистически методи, включително корелационни техники, еднофакторен и многофакторен логистичен регресионен анализ техники за оценка на правилността на хипотезите.

Резултати

Резултатите са представени последователно в няколко раздела:

- Изходни характеристики на пациентите. Изследваните пациенти са на средна възраст малко под 60 год. и с леко превалиране на мъжкия пол. Пациентите са с наднормено тегло или затлъстяване в 88% от случаите. Те са в големия процент от случаите с ехографски запазени размери и систолна функция на лявата камера, но с недобър контрол на липидите. В използваната антиангинозна терапия преобладават бета-блокери и дихидропиридиновите блокери на калциевите канали, самостоятелно или в комбинация. Комбинирана терапия са ползвали 41% от изследваните лица, като преобладава двойната и по-малко тройната комбинация от медикаменти. Рисковата характеристика е типична за пациенти с ИБС. Подробно е разгледана клиничната тяжест на ИБС и разпределението на симптоматиката според различните домейни на използвания въпросник. Обоснавава се използването на непараметрични анализи при използване на клининчите променливи с липсата на нормалното им разпределение. ЕКГ промени в покой се намират при около половината от болните, като те корелират очаквано с повишена левокамерна мускулна маса.
- Рисков профил на пациентите. Профилът е типичен за болни с ИБС – над 90% с хипертония, всеки пети със захарен диабет, 42% са пушачи и голяма част са с дислипидемия. Прави впечатление недобрият контрол на LDL-холестерола, независимо от приложението на умерено или високо интензивна статинова терапия. Малко са болните с предхождащи интервенции, като почти по равно болните имат понастоящем едно-, дву- и триклоново коронарно засягане.
- Изходните нива на PTX3. В изследваната група 11 (14%) имат повишени нива на PTX3 над 2,419 ng/mL. Жените са с номинално по-високи средни нива на биомаркера, което не може да се обясни само с разликата във възрастта между половете. Няма статистически значима корелация между традиционните рискови фактори и нивата на PTX3, с изключение на болните с дислипидемия. Това подсказва за вероятен независим механизъм на повишение на риска при повишение на PTX3 и се потвърждава и от други автори. В тази посока на размисъл е и липсата на връзка на PTX3 и CRP, друг маркер за възпаление. От друга страна, в изследваната група се наблюдава тренд на намаляване на нивата на биомаркера в зависимост от наличието и интензивността на терапията със статини, макар и статистически незначимо. Известни са плейотропните ефекти на статините и понижаването на PTX3 може да се използва като маркер на противовъзпалителното им действие, отвъд CRP.

- Нивата на PTX3 са по-високи при болни с изразена клинична изява на заболяването. Най-изразени тези са при ограничението на физичската активност според SAQ, като се наблюдава слаба значима отрицателна корелация с показателите за физическо ограничение. Прагова стойност над 1,1025ng/mL има най-добра предсказваща стойност за отграничаване на лека от тежка ангина пекторис, с AUC 0,654 (95%CI 0,51–0,80, p =0,028). Подобни са резултатите и за раздела на SAQ „Честота на ангинозната симптоматика“. Тук предсказващата стойност на PTX3 е с по-голяма чувствителност, AUC 0,72 (95% CI 0,56–0,88, p = 0,01). По-слаба е връзката на биомаркера с другите раздели за оценка на тежестта на заболяването – „Качество на живот, „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение от лечението“. Това вероятно е свързано с това, че PTX3 отразява по-скоро тежестта на симптоматиката и на ограничението на физическия капацитет.
- Пентраксин 3 и клинично проследяване. След средно 16 месеца проследяване са регистрирани общо 11 рехоспитализации за повторна ангиография (14%), при 9 придружени от интервенция. По-често рехоспитализациите са при мъжете и при тези с по-високи изходни стойности на PTX3. Корелацията между биомаркера е слаба положителна и зстатистически значима (p=0,017). AUC е 0,72 и показва значима умерена дискриминативна способност на PTX3 да отдиференцира пациенти с повишен риск от рехоспитализации по повод акцелерация на ангинозната симптоматика. Определена е стойност на PTX3 ≥ 0,9205 ng/mL като оптимална прагова стойност за предсказване на риска от рехоспитализации. Няма разлика между двете групи с висок и нисък PTX3 и разпределението на традиционните рискови фактори. Многофакторният регресионен логистичен анализ показва над 5 пъти по-висок риск от повторна катетеризация, с или без интервенция след корекция за тютюнопушене, дислипидемия и ЗД тип 2. Интересен е фактът, че оптимизиране на медикаментозното лечение при тези с прогресия на заболяването е било направено само в малко над една трета. Добавеното на PTX3 подобрява прогностичната стойност за предсказване нови инциденти над традиционните рискови фактори, с AUC 0,754 (95% CI 0,62–0,89, p = 0,007).

Като положителна черта на натоящия дисертационен труд е ***фармакоикономичният анализ.*** Той показва, че стратегия с рутинно изследване на PTX3 води до **само една рехоспитализация по-малко, за да се постигне благоприятно отношение разход-полза.**

Като ***препоръка*** *бих посочил избягването на представянето на едни и същи резултати в табличен и графичен вид*.

Обсъждането разглежда подробно използваната методика, прави сравнение на демографските характеристики на включените в настоящото изследване с тези от други проучвания, показва близостта на получените резултати за PTX3 с подобни проучвания, направени сред различни по вид популации. Посочва се, че намерената прогностична стойност в настоящото проучване е висока и надхвърля досега получените индикативни стойности на риска, макар и само за нефатален краен стрдечно-съдов изход. И други проучвания показват тази зависимост със смъртността и болестността, макар резултатите в тях да са противоречиви.

Посочени са коректно **ограниченията** на изследването, които са свързани с малкия брой изследвани лица, с едномоментното изследване на PTX3 и липса на проследяването на биомаркера във времето, с краткия срок на проследяване на болните, с недостатъчно използване на функционални методи за обективизация на исхемия като краен изход, както и със сравнение с hsCRP. Във връзка с посочените ограничения са набелязани и **бъдещи перспективи** за развитие на изследването.

Изводите са общо **7** и са в съответствие с поставената цел и задачи.

Заключението обобщава цялостната работа по дисертацията и направените изводи в резултат на свършеното и получените резултати. Пентраксин 3 е съдово-специфичен биомаркер, който може да бъде интегриран в клиничната практика. Биомаркерът може да намери приложение в подпомагане на процеса на първоначалната оценка относно тежестта и честотата на ангинозната симптоматика. При пациентите с коронарна атеросклероза, които не подлежат на реваскуларизационна процедура може да отдиференцира пациенти с висок риск за последващи рехоспитализации въз основа на изходните стойности на пентраксин 3.

Изведени са **4 приноси – 3 с оригинален характер и 1 с потвърдителен характер**, които са с научно-практическа стойност. Напълно приемам приносите.

Библиографията обхваща многостранно проблема за изследване на ИБС и ролята на биомаркерите и в частност на PTX3. Прави добро впечатление, че болшинството заглавия са от последните години. Цитираните източници са подредени според изискванията. **Недостатък е липсата на цитиране на разработки на кирилица.**

Трябва да се отбележи добре написаният текст, с точен научен стил и добро оформление. Дисертацията е добре илюстрирана, което допълва основния текст.

Авторефератът е общо 72 страници, изготвен е според стандартите и коректно представя основните проблеми и резултати, разгледани в дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 2 статии в български издания, 1 едно от които е реферирано в международните бази данни. Д-р Христов е първи и единствен автор в публикациите.

В заключение считам, че дисертационният труд, представен от **д-р Димитър Тихомиров Христов,** на тема **„КЛИНИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ПЕНТРАКСИН 3 ПРИ БОЛНИ С ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО, КОИТО НЕ ПОДЛЕЖАТ НА РЕВАСКУЛАРИЗАЦИОННА ПРОЦЕДУРА“,** е оригинално научно изследване, което представя нов биомаркер за оценка на клиничната прогресия на атеросклеротичното исхемично заболяване. Това изследване доказва, че PTX3 надгражда над традиционните рискови фактори при оценката на влошаване на стенокардията. Той има и прогностична стойност за предсказване на краткосрочно влошаване на атеросклеротичния процес с оглед нови рехоспитализации и инвазивни процедури при болни с известна ИБС, но без първоначално липса на индикации за инвазивно лечение. Дисертацията има значима научна и практическа стойност в ежедневната клинична работа и показва добър икономически резултат на включването на PTX3 в алгоритъма на проследяване на болните с подходящ профил на ИБС. Тя притежава всички качества и **ОТГОВАРЯ НА ИЗИСКВАНИЯТА** на закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за приложението му в МУ-Варна, **ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА и НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**, поради което убедено давам **ПОЛОЖИТЕЛНА оценка.**

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

Варна
20.10.2026 г.

/……/
проф. д-р Йото Йотов, д.м.