

РЕЦЕНЗИЯ

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

Със заповед № Р-109-479 от 20.11.25 г. на Ректора на Медицински Университет-Варна и с решение на научно жури с протокол 1/03.12.2025 г., съм назначен да изготвя рецензия за защита на дисертационен труд на тема:

„ВРЕМЕ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ НА КОНТРАСТ ПРЕЗ МИОКАРДА ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕЗНАЧИМА КОРОНАРНА БОЛЕСТ“

за придобиване на образователна и научна степен **„ДОКТОР“**
на **д-р Розен Красимиров Григоров**

Научна организация: Първа Катедра по вътрешни болести, 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 Розен Григоров е роден в гр. Русе. От 2015-2021 г. е студент в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, където придобива ОКС Магистър по Медицина с отличие. Започва работа във Втора Клиника по кардиология-инвазивна на УМБАЛ „Св. Марина“-Варна през 2021 г. като лекар-ординатор. От м.февруари 2022 г. до момента е асистент към Първа ктедра по вътрешни болести, УС по кардиология, Факултет Медицина, МУ-Варна и като специализант по кардиология. От 2023 г. е докторант редовна форма на обучение по докторска програма Кардиология към МУ-Варна.

Д-р Григоров има специализация по програма Еразъм+ в Клиника по кардиология във Вроцлав, Полша, и едномесечен престой в Отделение по интервенционална кардиология в Сърдечно-съдов център, Аалст, Белгия, м.10.2025г. Има множество награди и спечелени стипендии още от студентските години.

От предоставената справка става ясно, че д-р Григоров проявява интерес към научната дейност още като студент, в резултат на което има значителен по брой публикации и участия в научни форуми у нас и в чужбина.

Д-р Григоров владее английски и руски език.

Представената документация по конкурса за образователна и научна степен „Доктор“, обявен с решение на Факултетен съвет на Факултет Медицина, МУ-Варна с протокол 49/10.11.2025 г. е според изискванията на ЗРАСРБ и ПРАС на Медицински Университет-Варна.

Актуалност на темата

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. От друга страна, ИБС е най-честата причина за внезапна смърт, особено при лица над 60 години.

Вниманието върху тази патология традиционно се фокусира върху обструктивната коронарна болест, дефинирана като наличието на хемодинамично значими стенози, засягащи епикардните коронарни артерии. Въпреки това, голям брой пациенти с типична ангинозна симптоматика или с доказана исхемия при функционални изследвания не демонстрират значими стенози при коронарна ангиография. Въпреки многократната промяна в терминологията на необструктивната ИБС (последно дефинирана като ANOCA/MINOCA), тя се оказва често срещан проблем. Около половината случаи на стабилна АП, които са били подложени на сърдечна катетризация, се оказват с минимални или липсващи промени по епикардите коронарни съдове, като при жени относителният дял на ANOCA/MINOCA достига 70%. И въпреки постигнатите успехи в разбирането за патогенезата на този процес, диагностиката на състоянието си остава предизвикателство. Рутинната коронарна ангиография, използвана за изключване на обструктивна КАБ, не позволява директна оценка на състоянието на микроциркулацията, като са предложени различни други образни методики за оценка на микроциркулацията. Освен това, пациентите с ANOCA/MINOCA имат по-лоша прогноза отколкото общата популация. Редица проучвания показват, че лицата с ANOCA имат повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития, включително миокарден инфаркт и сърдечна смърт, както и значимо влошено качество на живот, персистираща симптоматика и повишена честота на хоспитализации при тези пациенти.

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

Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд се съдържа в 158 стандартни машинописни страници. Библиографията обхваща общо 332 литературни източника, всички на латиница. Богато илюстриран е с 31 цветни и черно-бели фигури и 28 таблици, които информират достатъчно за разглежданите проблеми и са прегледни.

Дисертацията е структурирана в следния вид:

Въведение – 3 страници

Литературен обзор – 55 страници (35% от обема на дисертацията);

Цел и задачи – 1 страница;

Материал и методи – 7 страници (4%);

Резултати – 30 страници (19%)

Дискусия – 20 страници (13%)

Изводи – 2 страници

Заклучение – 2 страници

Приноси на научния труд – 2 страници

Списък с публикации – 1 страница

Приложения – 5 страници

Книгопис – 25 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 324 заглавия, всички на латиница.

В първата част е направен подробен анализ на проблема исхемична болест на сърцето при липса на значима коронарна болест (ANOCA/MINOCA). Представени са дефиницията, историческо развитие на проблема, разпространението и значението на микроваскуларните усложнения. Посочени са основните подтипове на ANOCA/MINOCA в контекста на функционалната коронарна анатомия, както и основните патофизиологични механизми. Представени са основните диагностични методи – ивазивни и неинвазивни и предложеният алгоритъм за функционални тестове за демаскиране на основните подтипове на ANOCA/MINOCA.

Втората част от литературната справка е с фокус върху микроваскуларната дисфункция (МВД). Тя започва с преглед на основните рискови фактори, които подпомагат възникването на нарушенията в миокардната микроциркулация. Представената класификация подчертава, че микроваскуларна дисфункция може да настъпи при различни форми на сърдечна увреда – съдова, при миокардно засягане (напр. Кардиомиопатии) или предизвикано от човешка интервенция. В този раздел на обзора подробно е разгледана неинвазивната диагностика на МВД, като стрес ехокардиографията, миокардната перфузионна визуализация чрез еднофотонна емисионна компютърна томография (SPECT), позитронно-емисионна томография (PET), сърдечно-съдовият магнитен резонанс (CMR) и КТ перфузионната ангиография. Представени са предимствата и недостатъците на всяка една методика. Представени са и методите за изчисление на инвазивните параметри, използвани за оценка на КМД, като коронарен кръвоток и резистаентност (CFR, MRR, IMR, HMR, RRR и др.).

Третата част е посветена на флуорографските методи за оценка на коронарния кръвоток. Показано е, че чрез определени техники може да се получи достоверна информация не само за степента на стеноза на епикардните съдове, но и за оценка на кръвотока в съдовете. Представени са предимства и недостатъци на различни методики, като TIMI frame count, cTFC, MBG, TMPG, CCFC, CSFT, IMR. Разгледани са и основните ангиографски находки, които могат да насочат изследващия за наличие на ANOCA – тортуозни съдове, ектазии, микрофистули.

Накрая са разгледани и основните методи на лечение на МВД, като са посочени немедикаментозни средства чрез промяна в начина на живот, основни медикаменти за повлияване на рисковите фактори и като вазодилататори. Потърсено е и мястото на инвазивни начини на лечение при наличие на мускулен мост и при наличие на МВД.

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

Цел и задачи

Ясно е дефинирана основната цел на дисертационния труд: дефиниране на нов, лесно възпроизводим, максимално изчистен от външни въздействия метод за флуороскопска оценка на микроциркулацията, наречен индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) при пациенти без значима епикардна коронарна болест. Като втора подцел се анализира връзката му с тежестта на ангинозната симптоматика при тези болни.

Във връзка с основните цели са представени и 7 конкретни задачи, свързани със стандартизиране на метода по отношение на брой кадри, използвано количество контрастно вещество и проекции, установяване на средни стойности, индексирани на ВПКМ спрямо СЧ, налягане и миокардна маса, установяване на показатели с влияние върху ВПКМ, установяване на корелация между ВПКМ и тежестта на стенокардията,

дефинирана чрез стандартизиран въпросник и търсене на предиктивни фактори за промяна на ВПКМ при болни с ANOCA.

Материал и методи

Дисертационният труд е основан на проспективно проследени общо 102 болни над 18-годишна възраст, които са индицирани за коронарна ангиография по повод на ангинозни оплаквания за периода март 2023-април 2025 год. Прецизно са описани включващите и изключващите критерии. Прави впечатление, че броят на изследваните лица е предварително изчислен, което е предпоставка за получаване на практически и статистически значими резултати.

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Григоров, като клиничните, лабораторни и ехокардиографски данни са систематично и адекватно събирани от обучени медицински лица и са използвани валидизирани скали и въпросници. Използваният дизайн на проспективно срезово проучване е единственият възможен за доказване на изследваната хипотеза.

Подробно е описана методиката за изчисление на ВПКМ чрез инвазивна коронарография, като всички изследвания са извършени от дисертанта.

Получените данни са обработени статистически с много богат набор статистически методи. Използвани са разнообразни модели, включително линейни регресионни техники за оценка на правилността на хипотезите.

Резултати

Резултатите са представени последователно в няколко раздела:

- Характеристика на пациентите. Изследваните пациенти са на средна възраст над 60 год. и очаквано преобладава женският пол. Рисквата характеристика е типична за пациенти с ИБС. Подробно е разгледана клиничната тежест на ИБС и разпределението на симптоматиката според различните домейни на използвания въпросник. Обосновава се използването на непараметрични анализи при използване на клиничните 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.
- Характеристика на изследването. Представените резултати показват средна стойност на ВПКМ от близо 5 сек, между 2,5 и 7,7 сек. Основният показател за МВД е индексирани за СЧ, АН и ЛКММ по два различни начина – чрез корелационни коефициенти и чрез линейна регресия. Индексиранието, обаче не променя съществено времето за отмиване на контраста, тъй като изходно има близко до нормалното разпределение, а корелацията между избраните променливи и ВПКМ е слаба. *Като забележка може да се отбележи, че дисертантът е предпочел корелационното уравнение пред регресионното, което не е особено коректно, тъй като е избран по-ниско доказателствен метод на установяване на вазомозависимост, въпреки посочените в дискусията причини за избора му.*
- Времето за отмиване на контрастната материя показва умерена корелация с тежестта на ангина пекторис и с някои от домейните за ангина по въпросника на Сياتъл – физическо ограничение, честота на ангинозната симптоматика и възприятие на болест. Тази зависимост се засилва след изключване на болните с анатомични аномалии. Разделянето на подгрупи според стойностите на иВПКМ под и над средната стойност показва съществено по-значимо забавяне на отмиването при наличие на тежка ангина и при значимо нарушение в качеството на живот.
- Анализ на предиктори на ВПКМ. Извършените сравнения не показват съществено влияние на обичайните рискови фактори за ИБС, на ЕКГ промените и на

прилаганата терапия върху времето за отмиване на контрастна материя. Това се потвърждава и от многофакторния линеен регресионен анализ, при който единствената гранична сигнификантност е достигната от наличието на камерно-коронарни микрофистули. Неслучайно подобрите показатели обясняват едва малко над 2% от вариабилността на ВПКМ.

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

Дискусията подробно обсъжда използваната методика, прави сравнение на демографските характеристики на включените в настоящото изследване с тези от други проучвания, показва предимствата от методологична гледна точка на настоящата методика в сравнение с досега използвани групи флуороскопични методи. Подчертава се уникалността на използваната методика за индиректна оценка на МВД. Отново се обсъжда липсата на асоциация между времето на преминаване на контрастната материя и традиционните рискови фактори за ИБС, както и корелацията с тежестта на аниозната симптоматика и с някои аспекти на качеството на живот при болните с АНОСА. Бих посочил, че в тази част се получава известно повторение на обсъждането с направеното вече в раздела Резултати.

Посочени са коректно **ограниченията** на изследването, които са свързани със самата методика на ангиографско изследване, с използвания метод на иВПКМ и с липсата на функционално определяне на ИБС и на МВД. Подчертана е и необходимостта от динамично проследяване. Във връзка с посочените ограничения са набелязани и **бъдещи перспективи** за развитие на изследването.

Изводите са общо 6 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. *И тук, обаче, е допуснато известно повторение с вече споменатото в разделите дискусия и изводи. Бих препоръчал и заключение, че ангиографските методи са първоначални и насочващи и трябва да бъдат последвани от по-детайлно изследване на МВД с лабораторни и други методи за по-точно и персонализирано лечение.*

Изведени са **8 приноси** – **1 с фундаментална стойност, 6 с оригинален характер и 2 с потвърдителен характер**, които са с теоретична и научно-практическа стойност и които напълно приемам..

Библиографията обхваща многостранно проблема за изследване на ИБС без значима коронарна патология и на микроваскуларната дисфункция, с подробно познаване на използваните методи за това. Прави добро впечатление, че болшинството заглавия са от последните 5 и 10 години. **Недостатък е липсата на цитиране на разработки от български автори, каквито са налице. Освен това, библиографският материал е подреден по реда на споменаване, а не по азбучен ред.**

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 3 статии: 1 в индексирано в международната база данни и 2 в реферирани български издания. Д-р Григоров е първи автор в публикациите.

В заключение считам, че дисертационният труд, представен от **д-р Розен Красимиров Григоров**, на тема **„ВРЕМЕ ЗА ПРЕМИНАВАНЕ НА КОНТРАСТ ПРЕЗ МИОКАРДА ПРИ ПАЦИЕНТИ С НЕЗНАЧИМА КОРОНАРНА БОЛЕСТ“**, е оригинално научно изследване, което представя нов стандартизиран метод за индиректна оценка на микроваскуларното засягане при болни с

ИБС с предимствата на лесно изпълнимо, без необходимост от скъпа апаратура и допълнителни консумативи, с добра разделителна способност според тежестта на стенокардията. Това изследване може да се използва за първоначално отсяване на болните с „болни“ артерии, които се насочват за коронарна ангиография и при които има смисъл от по-нататъшно подробно изследване и персонализирано лечение. Дисертацията има значима научна и практическа стойност в ежедневната клинична работа в ангиографската лаборатория. 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.**

Варна
05.12.2026 г.

/.....
проф. д-р Йото Йотов, д.м.

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