

РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с процедура присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ в област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт по професионално направление 7.1 „Медицина“ и научна специалност „Кардиология“, Медицинския университет-Варна, ФАКУЛТЕТ „МЕДИЦИНА“ ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, УС КАРДИОЛОГИЯ

Член на Научното жури, изготвил рецензията – **проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм**

Конкурсът за Научното жури по конкурса е назначено със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна № Р-109-479/ 20.11.2025 г

Рецензията е изготвена 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.

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на академична длъжност «професор» и правилника на МУ – Варна.

Дисертационният труд е разработен от д-р Розен Красимиров Григоров, докторант в редовна форма на обучение, Медицинския университет-Варна, **ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, УС КАРДИОЛОГИЯ** с тема **„Време за преминаване на контраст през миокарда при пациенти с незначима коронарна болест“**, научен ръководител проф. д-р Светослав Георгиев д.м.

Декларирам липсата на конфликт на интереси при изготвяне на рецензията.

Не съм установил плагиатство в представените ми за рецензирани трудове.

Актуалност и значимост на темата

Ишемичната болест на сърцето е водеща причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб, често като клинична проява на съпътстващи рискови фактори и тяхната комбинация. Няколко фактора обуславят здравните последици от нейното широко

разпространение – острота на поява на симптоматиката, наличие, тежест и локализация на коронарните лезии по епикардните коронарни артерии, съпстващо състояние на левокамерната функция и т.н. Концепцията за исхемия при липса на обструктивна коронарна болест се формира постепенно след внедряването на коронарната ангиография през 60-те години на XX век. Още тогава става ясно, че при част от пациентите с клинична суспекция за ИБС не се откриват обструктивни лезии в епикардните съдове. В опит да се въведе ясно разграничение и да се подчертае значимостта на този клиничен фенотип, през последните години се утвърдиха термините ANOCA (ангина при необструктивна коронарна болест) и INOCA (исхемия при необструктивна коронарна болест), които описват съответно симптоматични пациенти и/или пациенти с доказана исхемия при липса на обструктивни стенози >50% по епикардните артерии. Патофизиологичната основа на ANOCA/INOCA включва широк спектър от нарушения в коронарната циркулация, които могат да се класифицират условно като епикардна вазомоторна дисфункция и коронарна микроваскуларна дисфункция (КМД), а в някои случаи и като тяхна комбинации. При част от пациентите се наблюдават вазоспастични феномени, докато при други водеща роля има абнормната регулация на съдовия тонус и ремоделирането на артериолите и капилярната мрежа, определящи намален коронарен резерв на кръвотока (CFR) и повишено микроваскуларно съпротивление. Допълнително, наличието на миокарден мускулен мост (myocardial bridging) може да допринася за исхемичните симптоми при част от пациентите.

Ангиографските техники като TIMI frame count и myocardial blush grade (MBG) се използват за оценка на епикардния коронарен кръвоток и индиректна оценка на микроваскуларната функция. Проучванията показват тяхната потенциална полза при диагностициране на МВД, като пациентите демонстрират увеличен брой кадри по TIMI и намалени стойности на MBG. От клинична гледна точка важно е успоредно с диагностицирането на определена абнормност да съществува ясно определен алгоритъм за неговото благоприятно повлияване и индивидуализиране на подхода при тези болни. Проучването CorMicA (CORonary MICrovascular Angina trial) демонстрира, че инвазивното функционално профилиране и адаптирането на лечението според установения ендотип на ANOCA води до значимо подобрене на симптомите и качеството на живот в сравнение със стандартния подход, неподкрепен от функционалната диагностика. Това подчертава необходимостта от достъпни, надеждни и рутинно приложими методи за оценка на

микроциркулацията, които да подпомогнат диагностицирането и терапевтичната стратификация на пациентите с ANOCA.

Изложеното до голяма степен обуславя провеждането на настоящата дисертационна работа, като я определя като особено актуална в област с непосредствени клинични нужди.

Анализ на дисертационния труд

Дисертационният труд включва 158 страници и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи на проучването, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, заключение, приноси, приложения и библиография. Онагледен е с 31 таблици и 28 фигури. Литературната справка съдържа 332 цитирани заглавия като над 90% от посочените източници са от последните 10 години. Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в списания и 4 представяния на научни форуми.

Дисертационният труд е структуриран както следва:

Литературният обзор е представен на 55 страници и е структуриран в няколко направления - ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест (с *Алгоритъм за инвазивна диагностика при ANOCA/INOCA*); коронарна микроваскуларна дисфункция (МВД); флуороскопски методи за оценка на коронарния кръвоток; лечение при пациентите с ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест (ANOCA/INOCA). Впечатление правят добрата структура на изложението и детайлният критичен анализ на използваните параметри. На база липетатурния обзор са изведени целите и задачите на дисертационната разработка

Цел и задачи

Д-р Григоров поставя за **цел** на своята изследователска работа дефинирането 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 и да анализираме връзката му с тежестта на ангинозната симптоматика при тези болни.

Оформени са следните **задачи**:

1. Стандартизиране на методиката за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ), включително: скорост на записа, използвано контрастно

вещество, параметри на автоматичната инжекционна система (скорост и обем), както и стандартни ангиографски проекции за визуализация на коронарния синус.

2. Да се определи средната стойност на ВПКМ в изследваната кохорта.
3. Да се оцени тежестта на ангинозната симптоматика чрез използване на стандартизиран въпросник и клинична оценка от лекуващия екип.
4. Да се регистрират променливи, които могат да повлияят на стойността на ВПКМ, включително: миокардна маса, хемодинамични условия по време на изследването.
5. Индексиране на ВПКМ спрямо миокардната маса, сърдечната честота и средното артериално налягане в остиума на коронарната артерия по време на изследването.
6. Да се анализира връзката между индексирания ВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика, оценена чрез класа по CCS и стандартизиран въпросник за ангина.
7. Да се потърсят фактори, които биха могли да предсказват стойността на индексирания ВПКМ като класически сърдечно-съдови рискови фактори и приемана медикаментозна терапия.

Проучването е проведено в Клиника по инвазивна кардиология към УМБАЛ “Св. Марина” – Варна в периода март 2023 г. – април 2025 г., след одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (№128/02.03.2023 г.) към Медицински университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна. Всички включени пациенти са подписали информирано съгласие за участие.

Методология

Проведено е крос-секционно обсервационно проучване включващо 102 пациенти на средната възраст 61.5 ± 9.9 г, от които жените са 59% ($n = 60$). Първоначалната оценка включва клинични и демографски данни. Събрана е информацията относно сърдечно-съдови рискови фактори: възраст, индекс на телесна маса (BMI), наличие на захарен диабет, артериална хипертония, дислипидемия, тютюнопушене. Допълнително са документирани съпътстващи заболявания и извършвани предходни коронарни ангиографии. Пациентите са класифицирани от първи до четвърти функционален клас по CCS (Canadian Cardiovascular Society), използван стандартизиран въпросник за оценка на

гръдната симптоматика – Seattle Angina Questionnaire (SAQ), преведен на български език, който оценява пет аспекта на функционалния статус. След извършване на коронарография и при липса на обструктивна коронарна болест, при пациентите е измерено времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ). Инвазивното изследване, клиничната оценка и попълването на въпросника са проведени на фона на непрекъснат прием на антиишемичната терапия. Крайната точка е определяне на средното индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) при пациенти с нестенозираща коронарна болест и изследване на корелацията на иВПКМ с тежестта и честотата на ангинозната симптоматика, оценена чрез функционалния клас по CCS и SAQ и са анализирани променливи, които могат да повлияят на стойността на иВПКМ, като класическите сърдечно-съдови рискови фактори и вида и броя на приеманите медикаменти.

Получените резултати са представени ясно, добре онагледени с фигури и таблици, като спрямо поставените задачи е удачно подбрана подходяща статистическа обработка на данните.

Могат да се обобщят следните основни резултати от проучването

1. Методиката за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) може да бъде стандартизирана и приложена в клиничната практика посредством унифициран протокол, включващ фиксирани параметри на автоматичната инжекционна система, скорост на запис и ангиографски проекции, както и стриктно дефинирани критерии за определяне на началния и крайния кадър. Посоченото осигурява висока степен на надеждност при определяне на стойността на показателя.
2. Стойността на ВПКМ се влияе от някои физиологични и анатомични променливи. Проведеният корелационен анализ установи слаба, но статистически значима положителна зависимост между ВПКМ и миокардната маса, както и отрицателна зависимост със средното артериално налягане. Връзката със сърдечната честота беше слаба и статистически незначима, но честотата беше включена в процеса на индексирание от физиологична гледна точка, предвид добре установеното ѝ влияние върху миокардната перфузия. Прилагането на комбинирано индексирание на ВПКМ спрямо тези три параметъра цели елиминиране на физиологичната вариабилност и подобряване на съпоставимостта между различните пациенти.

3. Съществува статистически значима връзка между индексираното ВПКМ и тежестта на симптоматиката, оценена чрез функционалния клас по CCS и Сياتълския въпросник за ангина (SAQ). Пациентите с по-високи стойности на иВПКМ демонстрират по-висок CCS клас и по-ниски резултати от SAQ – особено в категориите за физическо ограничение и честота на ангинозната симптоматика, което подкрепя приложимостта на индекса като обективен маркер за тежестта на симптомите.
4. Не са идентифицирани класически сърдечно-съдови рискови фактори или медикаментозни терапии, които да предсказват стойността на иВПКМ. Въпреки включването на данни за пол, възраст, класически рискови фактори като артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия, както и медикаментозно лечение в регресионния анализ, нито един от тези фактори не показва статистически значимо влияние върху стойностите на иВПКМ.

Приноси

Посочени са осем приноса с предимно с оригинален научен характер, които приемам напълно. Посочените приноси показват актуалността на темата и прецизността на дисертанта.

Приноси с фундаментален характер:

1. Разработен и теоретично обоснован е нов ангиографски индекс – индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), който интегрира три основни физиологични параметъра – миокардна маса, средно артериално налягане и сърдечна честота. Методът цели елиминиране на индивидуалната хемодинамична вариабилност и предлага количествен, стандартизиран и потенциално възпроизводим подход за оценка на миокардната контрастна динамика, с възможност за приложение при диагностиката и лечението на пациенти с микроваскуларна дисфункция

Приноси с научно-приложен характер:

1. За първи път е приложена стандартизирана методика за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) при пациенти с ангина и необструктивна коронарна анатомия, включваща автоматизирана инжекционна система с фиксирани параметри, кадрова честота и скорост на записа.

2. За първи път е описана средна стойност на ВПКМ в кохорта от пациенти с ангина и липса на сигнификантни епикардни стенози, което поставя основа за използването му като количествена променлива в клиничната и научната практика.

3. Разработено е индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ), което отчита влиянието на миокардната маса, артериалното налягане и сърдечната честота върху контрастната динамика и елиминира влиянието на физиологични различия между отделните пациенти, подобрявайки обективността и сравнимостта на резултатите.

4. Установена е статистически значима връзка между по-високи стойности на иВПКМ и по-тежката ангинозна симптоматика, което подкрепя приложимостта на иВПКМ като маркер за степента на микроваскуларната дисфункция при пациентите с ANOCA.

5. Представена е нова концепция за приложение на иВПКМ като диагностичен инструмент при пациенти с ANOCA и съмнение за микроваскуларна дисфункция, чрез количествена оценка на миокардната контрастна динамика, извършена без необходимост от допълнително оборудване, въвеждане на водач за измерване в коронарните артерии, фармакологична провокация или удължаване на ангиографската процедура. Подходът не води до повишен риск за пациента, не увеличава времето за изследване и лъчевото натоварване за пациента и оператора и не е свързан с допълнителни разходи.

Авторефератът е добре структуриран, представя най-същественото от дисертационния труд и отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и ППЗРАСРБ. Посочените фигури и таблици спомагат за лесното разбиране на резултатите.

В заключение

В заключение представената дисертация от д-р Розен Красимиров Григоров съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и надхвърлят изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност,

като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване. Считаю, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна.

На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на Ректора на МУ Варна да присъди научната и образователна степен „доктор“ по докторска програма кардиология, на д-р Розен Красимиров Григоров.

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

08.01.2026 г.

проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

МУ – София

Член на Научното жури