

СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести
Медицински университет Варна
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО
при УМБАЛ „Св. Марина” Варна

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление 7.1. Медицина,
Научна специалност „Кардиология”

на тема:

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

на д-р Розен Красимиров Григоров
редовен докторант към Първа катедра по вътрешни болести,
Факултет Медицина при Медицински университет – Варна
с научен ръководител: проф. д-р Светослав Георгиев, д.м.

Със заповед N: P-109-479/20.11.2025 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно на основание протокол N: 1/03.12.2025 г. съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” с кандидат д-р Розен Красимиров Григоров.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта: Д-р Розен Григоров е завършил Медицински университет Варна през 2021 г. От 2021 г. е лекар-специализант по Кардиология във Втора кардиологична клиника – инвазивна към УМБАЛ „Св. Марина” Варна. От 2023 г. е редовен докторант към Първа катедра по вътрешни болести. Участва в преподаването на дисциплината Вътрешни болести I част на студенти по Медицина 4-ти курс. Д-р Григоров проявява афинитет към научно-изследователска работа и за сравнително краткия период след дипломирането си има участие в над 20 публикации и участва с научни съобщения в над 20 конференции.

Значимост на темата: Дисертационният труд третира тема, която исторически не е нова, но която продължава да бъде актуална и да бъде обект на изследвания. Концепцията за исхемия при липса на обструктивна коронарна болест се формира след навлизането на коронарната ангиография през 60-те години на миналия век. При част от пациентите с клинична суспекция за исхемична болест на сърцето (ИБС) не се откриват обструктивни лезии в епикардните коронарни артерии. Данните от регистри показват, че до преди десетина години повече от

половината пациенти насочвани за елективна инвазивна коронарна ангиография (ИКА) се оказват без обструктивна коронарна болест. След навлизането в рутинната клинична практика на компютъртомографската коронарна ангиография (КТКА) при значимо по-малко болни ИКА установява липса на обструктивна коронарна артериална болест. И двата образни метода (ИКА и КТКА) не могат в много от случаите да дадат ясен отговор има ли данни за микроваскуларна ангина при конкретния болен.

Промени се дефиницията на хроничния коронарен синдром. Въведоха се понятията ANOCA (ангина при необструктивна коронарна болест) и INOCA (исхемия при необструктивна коронарна болест), които описват съответно симптоматични пациенти и пациенти с доказана исхемия при липса на обструктивни стенози >50% по епикардните коронарни артерии.

Инвазивната коронарна ангиография, използвана за изключване на обструктивна коронарна болест, не позволява директна оценка на състоянието на микроциркулацията поради своята ограничена разделителна способност. Европейските препоръки за лечение на хроничните коронарни синдроми подчертават значението на диагностиката на микроваскуларната ангина чрез инвазивно изследване на коронарния резерв (CFR) и индекса на микроваскуларна резистентност (IMR) при пациенти с персистиращи симптоми и ангиографски нормални коронарни артерии. Въпреки препоръките, широкото приложение на тези техники остава ограничено поради относително ниската им достъпност, допълнителни рискове и процедурно време за изпълнение и необходимостта от добре обучен персонал за правилно интерпретиране на резултатите и избягване на грешки.

Структура на дисертационния труд: Дисертационният труд на д-р Григоров е оформен според изискванията на 158 страници и е онагледен с 28 фигури, 31 таблици и 2 приложения. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (48 страници), цел и задачи (1 страница), материал и методи (7 страници), собствени резултати (30 страници), обсъждане (19 страници) и изводи и приноси (6 страници). Библиографията съдържа общо 332 източника. В автореферата са включени 22 фигури и 23 таблици.

Литературен обзор: Д-р Григоров последователно разглежда историческото развитие на концепцията за ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест и дава данни за разпространението на този вариант на ИБС. Подробно е представена функционалната анатомия на коронарните артерии, както и подтиповете и патофизиологията на ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест. Детайлно са представени съвременните инвазивни и неинвазивни диагностични възможности за функционална оценка на коронарните артерии, включително и алгоритъма за инвазивна диагностика при ANOCA/INOCA. В следващата глава д-р Григоров се фокусира върху коронарната микроваскуларна дисфункция. Последователно са разгледани: рисковите фактори за микроваскуларна дисфункция; класификацията на микроваскуларната дисфункция; неинвазивните диагностични методи за установяване на микроваскуларна дисфункция, като ясно са посочени

предимствата и недостатъците на различните методики. Много задълбочено са разгледани възможностите на инвазивните методи за диагностика на коронарната микроваскуларна дисфункция, основаващи се на измерване на коронарния кръвоток, както и на флуороскопските методи за оценка на коронарния кръвоток. В отделна глава д-р Григоров представя съвременните възможности за лечение при пациентите с ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест.

Цел и задачи: Дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: да дефинира 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 анализира връзката му с тежестта на ангинозната симптоматика.

Материал и методи: За решаване на поставените задачи в проучването са включени 102 участници. Проучването е крос-секционно с проспективно включване на пациентите, обсервационно и едноцентрово, проведено в реални клинични условия. Анализираните показатели са: демографски; рискови фактори за атеросклеротична съдова болест; медикаментозно лечение; придружаващи заболявания; антропометрични данни; лабораторни показатели (кръвна глюкоза, липиден профил, креатинин, пълна кръвна картина, коагулационен статус). Според клиничната оценка на симптоматиката е приета или отхвърлена ангиозна симптоматика и пациентите са класифицирани от първи до четвърти функционален клас по CCS (Canadian Cardiovascular Society). Приложен е също стандартизиран въпросник за оценка на гръдната болка – Seattle Angina Questionnaire (SAQ). При всички пациенти е извършена трансторакална ехокардиография с цел оценка на размерите на лявата камера, миокардната маса, систолната и диастолната функция, клапния апарат и предполагаемото налягане в белодробната артерия.

След извършване на коронарография и при липса на обструктивна коронарна болест, при пациентите е измервано ВПКМ. Подробно е описан метода на определяне на ВПКМ. Оценката на ВПКМ е извършвана от двама независими изследователи при всеки пациент. В случаите, когато разликата между наблюдателите надвишава 0,2 секунди (еквивалентно на 2 кадъра при скорост на запис 10 кадъра/секунда) е провеждана повторна оценка и се определя консенсусна стойност.

За интерпретация на данните са използвани съвременни статистически методи.

Резултати и обсъждане: Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

1. Методиката за измерване на ВПКМ може да бъде стандартизирана и приложена в клиничната практика. Измерването на ВПКМ е технически осъществимо, количествено възпроизводимо и подлежащо на стандартизация. Прилагането на 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, осигурява висока степен на надежност при определяне на стойността на показателя.

2. Проучването е първото, което описва показателя индексирано време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) при пациенти с ангина и необструктивна коронарна анатомия.

3. Тежестта на ангиозната симптоматика в кохортата е обективно значима, въпреки липсата на анатомично доказана обструкция. Средната оценка на функционалния клас по CCS, както и резултатите от въпросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), демонстрират клинично значима симптоматика – със стойности, съпоставими или дори по-ниски (по-силно изразена симптоматика и по-ниско качество на живот) от тези, наблюдавани при пациенти с обструктивна коронарна болест. Това подчертава, че липсата на анатомична обструкция не следва да води до подценяване на оплакванията.

4. 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 е слаба и статистически незначима, но честотата е 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.

5. Съществува статистически значима връзка между индексираното ВПКМ и тежестта на симптоматиката, оценена чрез функционалния клас по CCS и Сиатълския въпросник за ангина (SAQ). Пациентите с по-високи стойности на иВПКМ демонстрират по-висок CCS клас и по-ниски резултати от SAQ.

6. С помощта на регресионния анализ не са идентифицирани класически сърдечно-съдови рискови фактори или медикаментозни терапии, които да предсказват стойността на иВПКМ.

На базата на получените резултати и направения анализ д-р Григоров предлага прилагане на стандартизирана ангиографска методика и автоматизирана система за инжектиране за измерване на ВПКМ в реални клинични условия. За разлика от утвърдените методи за оценка на коронарната микроциркулация като CFR и IMR, иВПКМ не изисква въвеждането на допълнителен катетър или водач в коронарните артерии, не увеличава времетраенето и лъчевото натоварване по време на изследването и не е свързан с допълнителни финансови разходи. Това го прави особено подходящ за рутинно приложение в клиничната практика. Диагностичната стратегия, базирана на иВПКМ, би могла да служи като начална стъпка в стратификацията на пациентите с ангина и ангиографски нормални епикардни коронарни артерии, насочвайки към последващи интервенции и терапевтични решения.

Допълнително достойнство на дисертационния труд е, че дисертантът е достатъчно критичен към проведеното изследване и в отделна глава представя ограниченията на проучването:

- Липса на проследяване на данни за функционално доказателство на исхемия
- Ограничения, свързани с методиката за измерване на ВПКМ
- Липса на валидиране спрямо утвърдени функционални методи
- Възможен ефект на медикаментозната терапия върху иВПКМ
- Ниска обяснителна способност на използваните регресионни модели
- Липса на проследяване и динамична оценка

Д-р Григоров посочва кои са бъдещите перспективи след това проучване:

- Необходимо е провеждането на проспективни проучвания с по-големи кохорти, които да позволят по-прецизна статистическа оценка и да подобрят генерализируемостта на резултатите.
- Проследяване на пациентите във времето с оглед на клиничната еволюция, отговора на терапията и възникването на сърдечно-съдови събития би позволило оценка на прогностичната стойност на иВПКМ, както и на неговия потенциал за стратификация на риска.
- Необходимо е валидиране на иВПКМ спрямо установени инвазивни функционални методи, включително CFR и IMR, за установяване на способността на иВПКМ да отразява патологични стойности, асоциирани с микроваскуларна дисфункция.

В обобщение, бъдещите изследвания следва да се фокусират върху валидирането на метода, стратификация на риска, интегрирането му във функционалната диагностична оценка и оценката на клиничната полза от терапевтична интервенция на база индекса, за да може иВПКМ да се утвърди като надежден инструмент за диагностика и персонализирано лечение при пациенти с ангина без обструктивна коронарна болест.

Приноси: От предложените приноси за най-съществени приемам:

Приноси с оригинален характер:

- 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
- 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.

- 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.

Приноси с потвърдителен характер:

- Потвърдена е липсата на ясна връзка между класическите сърдечно-съдови рискови фактори (възраст, пол, артериална хипертония, диабет тип 2, дислипидемия) и тежестта на симптоматиката при пациентите с ANOCA, което е в съответствие с публикувани данни от големи проучвания при пациентите с ангина и липса на обструктивна коронарна болест.
- Потвърдено е, че пациентите с ANOCA често са с изразена симптоматика и са подложени на интензивна медикаментозна терапия въпреки липсата на ангиографска обструкция.

Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд: Във връзка с дисертационния труд д-р Григоров представя три публикации (две от тях в списания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни) и четири участия в научни форуми.

Критични бележки: В библиографията липсват източници на кирилица. Изследвания касаящи индексираното време за преминаване на контраст през миокарда липсват със сигурност, но вероятно са налице публикации по темата ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест.

Заключение: Проведеното от д-р Розен Григоров научно изследване третира актуален проблем в областта на кардиологията – диагностичен подход при пациентите с вероятна коронарна микроваскуларна дисфункция. Предложен е лесно приложим в ежедневната клинична практика диагностичен метод, който е в рамките на проведената ИКА, но не изисква въвеждането на допълнителен катетър/водач в коронарните артерии, не увеличава времетраенето и лъчевото натоварване на изследването и не е свързан с допълнителни финансови разходи. Дисертационният труд на д-р Григоров отговаря напълно на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор“ на д-р Розен Григоров.

Варна, 04.01.2026

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