

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на Ректора на
Медицинския университет-Варна
Р-109-479/ 20.11.2025 г.

СТАНОВИЩЕ

от проф. Борислав Георгиев Георгиев

**Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“,
определено със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна
№ Р-109-479/ 20.11.2025 г**

Относно: дисертационен труд на д-р Розен Красимиров Григоров, докторант в редовна форма на обучение, Медицинския университет-Варна, с тема на дисертационния труд

**„Време за преминаване на контраст през миокарда при пациенти с незначима
коронарна болест“**

научен ръководител проф. д-р Светослав Георгиев д.м.

област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление
7.1. Медицина, по докторска програма „Кардиология“.

Представените от д-р Розен Красимиров Григоров документи – дисертационен труд, автореферат на български и английски език и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор” и правилника на Медицински университет, Варна. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е изключително актуална, особено след въвеждане на 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 и задълбочената научна работа по изясняване на значимостта на тази патология в контекста на болестност и смъртност при наличната незначима коронарна болест. Значителният брой пациенти с ангинозна симптоматика, насочени за провеждане на коронарна ангиография, при които липсва обструктивна епикардна коронарна болест, както и по-лошата прогноза на тези пациенти спрямо общата популация и липсата на надежден, лесно приложим и достъпен метод за изследване на коронарната микроциркулация са предпоставка за провеждане на научното изследване.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Розен Красимиров Григоров е оформен на 158 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи на проучването, материали и методи, резултати и дискусия, изводи, заключение, приноси, приложения и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 31 таблици и 28 фигури.

Литературният обзор е представен на 55 страници и е структуриран в няколко точки - 1. Ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест (с *Алгоритъм за инвазивна диагностика при ANOCA/INOCA*); 2. Фокус върху коронарната микроваскуларна дисфункция (МВД); 3. Флуороскопски методи за оценка на коронарния кръвоток; 4. Лечение при пациентите с ангина/исхемия при необструктивна коронарна болест (ANOCA/INOCA). Ясният изказ и стегнатото представяне на данните показват задълбочено познаване на дискутираните данни.

Библиографията съдържа 332 цитирани заглавия всички на латиница. Всички цитации са изписани правилно.

Д-р Розен Григоров си поставя за **цел** на своята изследователска работа да дефинираме 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.

За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се стандартизира 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 индексираното 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 индексираното ВПКМ като класически сърдечно-съдови рискови фактори и приемана медикаментозна терапия.

Методичен подход: Проведено е крос-секционно проучването с проспективно включване на пациентите, обсервационно и едноцентрово, проведено в реални клинични условия. В проучването са включени 102 пациенти, покриващи критериите за включване, 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. По време на покой е извършен пълен клиничен преглед и регистриране на ЕКГ с анализ за наличие на признаци на исхемия. Анализирани са кръвни проби за нива на общ, LDL- и HDL-холестерол, серумен креатинин, пълна кръвна картина и коагулационен статус. Проведена е трансторакална ехокардиография (ТТЕ) с цел оценка на размерите на лявата камера, миокардната маса, систолната и диастолната функция, клапния апарат и предполагаемото налягане в белодробната артерия. Най-чести сърдечно-съдови рискови фактори артериална хипертония и дислипидемия (94% и за двете променливи), тютюнопушенето (57%), захарният диабет тип 2 (22%), среден индекс на телесна маса е $30,5 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$, eGFR – $86,5 \pm 14,8 \text{ ml/min/1.73m}^2$. 97% са със запазена левокамерна систолна функция (над 50%).

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 антиисхемичната терапия, при наличие на такава. 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 стандартизиран въпросник за ангина – Seattle Angina Questionnaire (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.

Статистическите анализи са извършени с помощта на Python чрез Pandas за манипулация с данни, NumPy за числови операции, SciPy за статистически тестове и Matplotlib/Seaborn за визуализация на данни. Данните от ангиографиите, ехокардиографиите, въпросниците и лабораторните показатели са въвеждани и предварително валидирани в структурирана електронна база. Предварителният анализ на основните непрекъснати променливи включваше проверка за нормалност на разпределението чрез Shapiro–Wilk тест, както и визуална оценка чрез Q-Q графики и хистограми. С цел запазване на консистентност и избягване на допускания за нормалност при корелационен и сравнителен анализ, в хода на проучването са използвани непараметрични статистически методи. Непрекъснатите променливи са представени чрез средна стойност и стандартно отклонение или медиана и междуквартилен интервал (IQR), а категориалните – чрез абсолютен и относителен дял (%).

За оценка на връзката между иВПКМ и функционалния клас ангина по CCS е използван коефициент на ранговата корелация на Spearman. Анализът включи отделно корелацията на Spearman на иВПКМ с всеки от петте компонента на SAQ.

Извършен е междугрупов сравнителен анализ при участниците разделени в две групи според средната стойност на иВПКМ - пациенти с иВПКМ под средната стойност („бърза“ група), и пациенти с иВПКМ над средната стойност („бавна“ група). Предвид не-нормалното разпределение на резултатите от SAQ и ординалния характер на резултатите от CCS, за статистическо сравнение беше използван U-тест на Mann–Whitney. Проведени са два отделни многофакторни линейни регресионни анализа с цел идентифициране на независими предиктори за стойността на иВПКМ.

Резултати: Получените резултати на д-р Розен Григоров са изложени прилежно и са добре онагледени.

Миокардната маса, средното артериално налягане (СрАН) и сърдечната честота (СЧ) влияят върху скоростта на преминаване на контраст през коронарните артерии. За да се отчете влиянието на тези физиологични фактори върху изследваното ВПКМ, са разгледани два подхода за индексирание: Индексирание чрез относителни корелационни коефициенти (използван за проучването) и Индексирание чрез регресионни коефициенти.

Оценката на връзката между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика се базира на корелационен анализ между стойностите на иВПКМ и функционалния клас на пациентите според класификацията на CCS. Включени са всички пациенти от проучването и установява умерена положителна зависимост между иВПКМ и CCS клас с висока статистическа значимост.

Интересен е корелационният анализ с помощта на коефициента на Спирман между иВПКМ и петте подкатегории на въпросника Seattle Angina Questionnaire (SAQ), който установява статистически значима умерена отрицателна корелация между иВПКМ и категория „Физическо ограничение“, умерена отрицателна корелация с „Честота на ангинозната симптоматика“, при категория „Възприятие за болест“ се установява слаба,

но статистически значима отрицателна връзка, а при категориите „Стабилност на ангинозната симптоматика“ и „Удовлетворение от лечението“ няма статистическа значимост.

Дисертационният труд е много богат на различни анализи по зададените задачи, някои от които са за първи път в литературата така добре представени и интерпретирани.

Обсъждането на резултатите е отделено в отделна глава и сравнява получените резултати на дисертанта с публикации по темите.

Проучването предоставя нова потенциална възможност за оценка на коронарната микроциркулация при пациенти с ангина без значима епикардна коронарна болест чрез използване на индексираното време за преминаване на контраст през миокардна (иВПКМ). Методът е бърз и технически лесен за изпълнение по време на конвенционална коронарна ангиография, не е свързан с допълнителни рискове за пациента и допълнителни разходи. Основните резултати подчертават връзката между удълженото време за преминаване на контраст през миокарда и тежестта на ангинозната симптоматика, оценена чрез функционалния клас по CCS и Сиатълския въпросник за ангина.

В проучването е приложен иновативен и стандартизиран ангиографски подход за оценка на миокардната контрастна динамика, чрез измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ), последвано от индексирание (иВПКМ), отчитащо трите основни физиологични променливи, които влияят на перфузията – средното артериално налягане (СрАН), сърдечната честота (СЧ) и миокардната маса.

За разлика от публикуваните до момента проучвания, използващи различни флуороскопски методи за оценяване на микроциркулацията с ръчно инжектиране на контраста чрез спринцовка – подход, свързан със значителна вариабилност по отношение на приложената сила, обем и скорост на инжектиране – в проучването е използвана автоматизирана инжекционна система (Acist CVi) с прецизно зададени обем (6 ml), скорост (2 ml/s) и време за достигане на пиковата скорост – rise time (0,5 s), което елиминира хетерогенността, произтичаща от индивидуалните особености на ръчното инжектиране и свързаните с него вариации в изследвания показател, като по този начин осигурява по-висока степен на стандартизация и възпроизводимост спрямо по-ранните методики. Дисертационният труд предлага методологично решение на редица недостатъци на предходните проучвания чрез стандартизиране както на контрастното приложение, така и на интерпретацията, като времето на преминаване се индексирва спрямо СрАН, СЧ и миокардната маса. Индексирането ограничава влиянието на индивидуалните вариации, свързани с хипо- или хипердинамична циркулация и анатомични различия, и осигурява по-обективна основа за сравнение между отделни пациенти.

До момента в наличната литература не са публикувани данни за време на преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ), определено по описания в дисертационния труд начин. Това проучване предоставя първа по рода си количествена характеристика на този параметър. Но и трасира насоки за бъдеща стратификация на пациенти въз основа на микроваскуларната функция. Индексираното ВПКМ цели да изключи максимално индивидуалната вариабилност и да отразява реалната ефективност на микроциркулацията. Предложената методика надгражда над установените подходи, като съчетава техническа достъпност, стандартизирано инжектиране на контраст и физиологично обоснована корекция – едновременно клинично приложима и научно валидна.

След индексирание според СрАН, СЧ и миокардната маса средната стойност на иВПКМ е 4,97 секунди, със стандартно отклонение $\pm 1,02$ секунди. Проведеният Shapiro–Wilk тест потвърди липсата на статистически значимо отклонение от нормалност ($p = 0,390$; $W = 0,9865$), а Q-Q графиката демонстрира добро съответствие между емпиричните и теоретичните стойности. Формата на разпределението на иВПКМ остава сходна с тази на

неиндексираното ВПКМ – процесът на индексиране е постигнал желаната физиологична корекция, без да въвежда изкривяване на данните, като същевременно подобрява възможността за междуиндивидуално сравнение и аналитична приложимост.

Междугруповите различия допълват и разширяват установената корелация между иВПКМ и тежестта на ангинозната симптоматика, като демонстрират, че дори при използване на опростена прагова стойност е възможно статистически и клинично значимо разграничаване между пациенти с различна симптомна изява. Това придава допълнителна практическа стойност на иВПКМ – не само като непрекъсната физиологична мярка, но и като потенциален инструмент за потвърждаване на клиничната тежест при пациенти с ANOCA. Наблюдението, че пациентите с по-изразена симптоматика имат и по-продължително време за преминаване на контраста, подкрепя хипотезата за подлежаща микроциркулаторна дисфункция и би могло да открие възможности за по-добро фенотипизиране и индивидуализирано лечение в бъдеще.

Допълнителен сравнителен анализ между пациенти, стратифицирани спрямо средната стойност на иВПКМ („бърза“ и „бавна“ група), потвърди липсата на значими разлики между групите по отношение на класическите рискови фактори и анатомични вариации. Нито една от категориалните променливи, вкл. пол, хипертония, захарен диабет, дислипидемия, тютюнопушене или наличие на коронарни особености, не показва статистически значима асоциация с принадлежност към съответната група. При непрекъснатите променливи (възраст, BMI, eGFR, LDL) не се установиха съществени разлики, с изключение на възрастта, при която се наблюдава гранична тенденция към по-високи стойности в „бавната“ група без статистическа значимост.

Важно е да се отбележи, че подобна слаба връзка с традиционните рискови фактори се наблюдава и в мащабни проучвания при пациенти с ANOCA, при които честотата на хипертония, дислипидемия и диабет е системно по-ниска в сравнение с тази при обструктивна ИБС.

В представеното проучване се установява значително натоварване с кардиометаболитни рискови фактори, което отличава кохортата с високорисков профил дори в отсъствие на ангиографски значими стенози. Тази констатация има важно патофизиологично значение, тъй като се предполага, че артериалната хипертония, инсулиновата резистентност, дислипидемията и хроничното възпаление – състояния често свързани с повишен съдов риск – допринасят за развитието на ендотелна дисфункция и ремоделиране на микросъдовото русло. Това подкрепят хипотезата, че микроваскуларната ангина при тази популация не е доброкачествена или „функционална“ проява, а отразява съществени структурни и/или функционални изменения в съдовата стена, които изискват целенасочена диагностична и терапевтична стратегия.

Данните от проучването подчертават терапевтичната хетерогенност при пациенти, представящи се с ангина и все още неизяснен коронарен статус. В рутинната практика лечението често се базира на симптомите и придружаващите заболявания, без ясна представа за подлежащия механизъм. Дори след изключване на обструктивна коронарна болест чрез ангиография, остава неясно защо много от тези пациенти продължават да бъдат симптоматични. Това създава нужда от допълнителни, лесно приложими методи за оценка на микроциркулацията, които могат да насочат към възможна микроваскуларна дисфункция или ANOCA. В този контекст, иВПКМ би могъл да бъде потенциално полезен инструмент за идентифициране на тези пациенти, да помогне за индивидуализиране на терапията или да насочи към необходимостта от по-задълбочен функционален анализ на коронарната циркулация.

Д-р Розен Григоров е критичен към получените резултати, което формулира в ограниченията на своето проучване, но и ясно трасира бъдещи изследвания по темата.

Изводи: Д-р Розен Григоров предлага 6 извода. Те произлизат от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Методиката за измерване на времето за преминаване на контраст през миокарда (ВПКМ) може да бъде стандартизирана и приложена в клиничната практика.

Изследването демонстрира, че 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 надеждност при определяне на стойността на показателя.

2. Средната стойност на индексираното време за преминаване на контраст през миокарда (иВПКМ) в изследваната кохорта е 4.96 ± 1.12 секунди. Разпределението на стойностите показва ясна централна тенденция, с минимални и максимални стойности съответно 2.40 и 7.70 секунди. Настоящото проучване е първото, което описва тази величина при пациенти с ангина и необструктивна коронарна анатомия.

3. Тежестта на ангинозната 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 беше слаба и статистически незначима, но честотата беше включена в процеса на индексиране от физиологична гледна точка, предвид добре установеното ѝ влияние върху миокардната перфузия. Прилагането на комбинирано индексиране 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 – особено в категориите за физическо ограничение и честота на ангинозната симптоматика, което подкрепя приложимостта на индекс като обективен маркер за тежестта на симптомите.

6. Не бяха 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: Приносите са 8, разделени в три групи - с фундаментален характер (1), с оригинален характер (4) и с потвърдителен характер (2).

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.

Приноси с потвърдителен характер:

1. 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.
2. Потвърдено е, че пациентите с ANOCA често са с изразена симптоматика и са подложени на интензивна медикаментозна терапия въпреки липсата на ангиографска обструкция.

Авторефератът е представен на български и на английски езици, българският вариант съдържа 72 страници, английският – 69 стр. и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 3 публикации в списания и 4 представяния на научни форуми.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Розен Красимиров Григоров на тема „*Време за преминаване на контраст през миокарда при пациенти с незначима коронарна болест*“ като интересна в научно отношение, иновативна като концепция и важна за инвазивната коронарна диагностика. Считам, 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. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Розен Григоров убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Розен Красимиров Григоров образователната и научна степен „Доктор“.

08.01.2026
София

Изготвил:

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

проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм