

РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на научна степен “ДОКТОР НА НАУКИТЕ” на тема: **ПАРОКСИЗМАЛНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ - РАННИ ОТКЛОНЕНИЯ В КОАГУЛАЦИОННА И ФИБРИНОЛИТИЧНА СИСТЕМА**

Автор на дисертацията:

ДОЦ. Д-Р МАРИЯ НЕГРИНОВА НЕГРЕВА, Д.М. ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС ПО КАРДИОЛОГИЯ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“-
ВАРНА Медицински факултет

Член на Научното жури, изготвил рецензията:

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, УМБАЛ Света Анна, София, Клиника по
кардиология, Медицински Университет, гр София

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. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна№ Р-109-216/20.05.2022 г. Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Първа катедрата по вътрешни болести при Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“- Варна.

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на НС „доктор на науките“ в МУ – Варна; Правилник на МУ-Варна

Структура на дисертационния труд:

Дисертацията на Доц. Негрева е написана на 213 стандартни страници, от които:

1. Заглавна страница – 1
2. Акроними – 1
3. Съдържание – 2
4. Въведение - 2
5. Литературен обзор - 70

6. Цел, задачи - 2
7. Методология - 15
8. Собствени резултати и обсъждане - 80
9. Изводи – 2
10. Приноси - 3
11. Литература – 28
12. Публикации, цитирания, справка за импакт фактор - 6

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 35:20:45%. Дисертацията съдържа общо 69 фигури и 24 таблици. В дисертационния труд са включени 577 литературни източника, от които 5 на кирилица и 572 на латиница. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

Характерни особености на труда:

Предсърдното мъждене е най-честото ритъмно нарушение в съвременното общество и не е случаен фактът, че през последните години се отчита значим напредък в изследването на патофизиологичните механизми, стоящи в основата на аритмията, търсене на фармакологични агенти, които да модифицират на клетъчно ниво наблюдавания дисбаланс и всичко това през призмата на дизайнирани и проведени проучвания върху стабилните крайни точки на проследяване. В този аспект изучаването на механизмите на тромбоембообразуване и въвеждането на фармакологични агенти, целящи неговата модификация е типичен пример за успешно внедряване в практиката на стратегии, променящи изхода на заболяването и подобряващи дългосрочната прогноза. Не по-маловажен е въпросът за определяне на пациентски рискови характеристики, предопределящи повишен риск от тромбоембообразуване, като в настоящия момент доминира стратегията на дефинирането на нисък и висок риск от тромбоемболични инциденти като прагматично средство за избор на терапевтични режими. Коагулационната и фибринолитична система имат водеща и отговорна роля в процеса на тромбоембообразуване при предсърдно мъждене и това определя значимия експериментален и клиничен интерес към тях. Познаване прецизните механизми на тяхното взаимодействие е единствената възможност за обективна оценка тромбоемболичния потенциал на заболяването и за оптимизиране антикоагулантната

стратегия. Особен интерес представляват ранните етапи от развитието на предсърдно мъждене, по-кратката му продължителност преди натрупване на товар от рискови фактори и настъпване на необратимо електрическо и структурно ремоделиране на предсърдията.

Посочените данни мотивират избора на тема от д-р Негрева – ПАРОКСИЗМАЛНО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ - РАННИ ОТКЛОНЕНИЯ В КОАГУЛАЦИОННА И ФИБРИНОЛИТИЧНА СИСТЕМА.

Литературният обзор е оформен на 68 страници и представя автора като водещ експерт по този въпрос. Последователно са обхванати епидемиологични данни и оценка на тромбемболичния риск при предсърдно мъждене, структура и нормално функциониране на коагулационната и фибринолитична система, данни от експериментални и клинични проучвания върху коагулационната и фибринолитична система при предсърдно мъждене, оценка на краткосрочния и дългосрочен тромбемболичен риск и стратегии за преодоляването му.

От обзора под формата на заключение са изведени **фактически предпоставките за проучването**. Като основни предпоставки се оформят

- Тромбообразуването при предсърдно мъждене е структурна изява на хиперкоагулабилитет, следствие на дисбаланс между многокомпонентните и прецизно взаимнорегулиращи се системи на коагулация и фибринолиза
- Проведените проучвания върху коагулационна и фибринолитична система при предсърдно мъждене са предимно при персистираща и перманентна форма с твърде малко данни при кратките епизоди (≤ 24 часа) форми на заболяването
- Неуточнен остава перипроцедурният тромбоемболичен потенциал на кратките епизоди (≤ 24 часа) пароксизмално предсърдно мъждене и необходимостта от постпроцедурна антикоагулация при много ниско рискови пациенти (CHA₂DS₂-VASc score 0 за мъже или 1 за жени)
- Неизяснена е предиктивната стойност на коагулационни и фибринолитични показатели за изява на пароксизмално предсърдно мъждене, както и на тромбоемболични инциденти, свързани с него

Целта на проучването е формулирана точно и ясно - Да изследва коагулационния статус на пациенти при пароксизмално предсърдно мъждене и продължителност на епизода ≤ 24 часа, като се проучат системите на коагулация и фибринолиза.

За постигането ѝ, са определени **9 основни задачи в дисертационния теза**:

1. Да се проучи външният път на хемокоагулация, като се изследват плазмени нива на TF и коагулационна активност на FVII.
2. Да се проучи вътрешният път на хемокоагулация чрез коагулационни фактори XII, XI, IX, VIII и плазмен гликопротеин vWF.
3. Да се изследва общият път на коагулационна каскада като се определят: 3.1. активност на основните елементи на протромбиназен комплекс - FX и FV, както и на самия тромбин (FIIa); 3.2. нива на F1+2 и FPA – ранни маркери за хемокоагулация.
4. Да се изследват основни регулатори и показатели на фибринолиза: плазминоген, t-PA, PAI-1, α 2-антиплазмин и витронектин, както и плазмено ниво на специфичния краен продукт на фибринолизата – Д-димер.
5. Да се анализира мощността на t-критерий за тестване хипотеза за равенство на средни стойности на коагулационни и фибринолитични показатели при изследвания обем на пациентска и контролна група.
6. Да се проучи влиянието на тромбоемболичната рискова характеристика на пациентите, дефинирана от CHA2DS2-VASc score, върху коагулационни и фибринолитични показатели. 79
7. Да се потърси и оцени възможната функционална зависимост на стойностите на изследваните хемостазни показатели от продължителността на епизода пароксизмално предсърдно мъждене.
8. Да се оцени прогностичната стойност на коагулационни и фибринолитични показатели чрез вероятността за поява на пароксизмално предсърдно мъждене.
9. Да се анализира предиктивната стойност на изследвани коагулационни и фибринолитични показатели за изява на артериални тромбоемболични инциденти

Силно впечатление прави **методиката на проучването**, което включва комплексни клиничко-лабораторни и инструментални инструменти. Проучването е проведено в Първа клиника по кардиология с интензивно кардиологично отделение към УМБАЛ “Св. Марина” - Варна въз основа на одобрение от Комисиите по етика на научните изследвания към същата болница (№35/29.10.2010) и Медицински университет „проф. д-р П. Стоянов“ (№9/14.10.2010), и в съответствие с изискванията на Хелзинкската декларация (The World Medical Association Declaration of Helsinki, 2008). В проучването са включени 51 пациенти с предсърдно мъждене (26 мъже и 25 жени) с първи епизод

на пароксизмално предсърдно мъждене с давност не повече от двадесет и четири часа и средна възраст 59.84 ± 1.60 г. (31-77 г.) и 52 контроли, мъже и жени по равен брой 26 (50%), на средна възраст 59.50 ± 1.46 г. (30-76 г.) без анамнестични или ЕКГ данни за предсърдно мъждене до момента. При всеки участник са изследвани общо двадесет коагулационни и фибринолитични показатели, а именно: активност на FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, плазминоген, $\alpha 2$ -антиплазмин, PAI-1; активност и нива на vWF; плазмени нива на TF, FVIII, FPA, F 1+2, t-PA, витронектин Д-димер. Пациентите са наблюдавани за изява на исхемичен мозъчен инсулт чрез годишни медицински прегледи до края на м. декември 2020 година или по-рано в случай на спиране на наблюдението по причини различни от мозъчен инсулт, но преди той да е настъпил (отказ от участие, смърт или установяване на онкологично заболяване).

Получените резултати са убедителни, добре онагледени с таблици и фигури. Представени са ясно и точно, и задълбочено съпоставени с резултати от други източници. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи. В отделните подглави има подробен анализ на наблюдаваните зависимости. Заключение отговаря на получените резултати. Същото се отнася и за направените изводи. С помощта на получените данни се установяват клиничко-лабораторни данни за развитие на хиперкоагулабилитет в първите 24 часа на пароксизмално предсърдно мъждене, следствие на значими отклонения в коагулационна и фибринолитична система. Кратките (≤ 24 часа) епизоди на заболяването са ясно очертани като протромбозно състояние, дори при нискорискова тромбоемболична характеристика на пациентите (CHA₂DS₂-VASc score = 0 при мъже или 1 при жени), като давността на епизода оказва ефект върху установените хемостазни отклонения. Очертават се първите 6 часа на заболяването като времеви интервал, дефиниращ по-нисък перипроцедурен тромбоемболичен риск. Проследяването на пациентите и търсенето на прогностични индикатори дава възможности за клинично приложение на някои хемостазни показатели отвъд хемостазната оценка, а именно възможност за предикция изявата на пароксизмално предсърдно мъждене чрез плазмена активност на плазминоген и плазмени нива на t-PA и на неговото усложнение исхемичен мозъчен инсулт чрез плазмени нива на TF, FVIII и витронектин. Посоченото дефинира и приносите от разработката, които са с оригинален характер.

Оценявам високо работата на д-р Негрева в няколко направления:

- 1) Съществува реална потребност от провеждане на клинично изпитване за установяване на промени в коагулационна и фибринолитична система сред пациенти с пароксизмално ПМ с кратка продължителност, оценка на клиничното значение и динамично проследяване,
- 2) Осъществена е значима по обем дейност при селектиране на пациенти с пароксизмално предсърдно мъждене при липса на класически рискови фактори и състояния, водещи до промяна в коагулационния статус, все пак за отбелязване е факта, че болшинството от включените пациенти имат хипертонична болест често изискваща медикаментозно лечение
- 3) Проучването използва широк кръг изследвания, които позволяват детайлният анализ на ранните промени на коагулационната активност в началния етап на предсърдното мъждене. Като всяко проучване с клинично-лабораторен дизайн реалният клиничен потенциал би бил по-ясен при налични динамични изследвания
- 4) С цел прецизиране необходимостта и оптимизиране решението за постпроцедурна антикоагулантна профилактика е потърсена зависимост на хемостазните отклонения от тромбоемболичната рискова характеристика на пациентите, дефинирана чрез CHA2DS2-VASc score, както и от времевата характеристика на епизода предсърдно мъждене; В този аспект биха били интересни данните за полови различия в коагулационните показатели извън включването на женския пол в рисковата скала
- 5) Потърсена е връзка с динамика на заболяването и риск от исхемични инциденти в дългосрочен план,
- 6) Новаторски аспект и проекция в бъдещето – анализира се нерешен въпрос в световната литература

Резултатите от дисертацията потвърждават и обогатяват познанията относно значението на коагулационната и фибринолитична система при пациенти с ранни етапи от развитието на предсърдно мъждене, като същевременно трасира и пътя на бъдещи проучвания и предизвикателства при клиничната им приложимост.

По темата на дисертацията кандидата е **публикувал** 5 пълнотекстови публикации в реферирани и индексирани в световната база данни списания, както и 5 пълнотекстови публикации в нереферирани списания с научно рецензиране. Фрагменти от дисертационния труд са представяне на научни форуми у нас и в чужбина, за което свидетелстват абстрактите от форумите, болшинството от които са в списания с импакт

фактор. Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална и отговаряща на наукометричните показатели на МУ-Варна за звена с клинично-диагностична дейност.

Заключение:

В заключение представената дисертация от **Доц. Мария Негринова Негрева, дм** съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на изискванията за присъждане на научна степен "ДОКТОР на НАУКИТЕ".

На тези основания предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на Ректора на МУ - Варна **да присъди научната степен ДОКТОР НА НАУКИТЕ** по научната специалност кардиология, на **Доц. Мария Негринова Негрева, дм**, Първа катедрата по вътрешни болести при Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“-Варна.



01.06.2022 г.

гр. София

Проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

УМБАЛ Света Анна, гр София

Медицински Университет- София