

До Председателя на Научното жури, назначено от Ректора на Медицински университет, Варна “проф.д-р Параскев Стоянов“, със заповед  
NP-109-249/30.07.2019 г.

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**От проф.д-р Жанета Георгиева Тянева, дм, Член на Научно жури, определено със заповед № P-109-249/30.07.2019 г. на проф. д-р Красимир Иванов, дмн, Ректор на Медицински Университет, „Проф.д-р Параскев Стоянов“, Варна, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, в област висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести“, на д-р Таня Кирилова Шивачева, докторант на самостоятелно обучение в докторска програма “Вътрешни болести“, Катедра пропедевтика на вътрешните болести, МУ Варна**

### **Биографични данни**

Д-р Таня Кирилова Шивачева успешно завършва медицина в МУ-София през 1982. От 1985г. работи като ординатор в ИКО на Клиника по кардиология в МБАЛ „Св.Марина“ ЕАД Варна. През 1987 г. е назначена за ординатор в Клиниката по ревматология. От 1989г е асистент в Катедрата по вътрешни болести, МУ „Параскев Стоянов“ Варна. Придобива специалност вътрешни болести през 1989 г. а специалност по Ревматология през 1997 г.

От началото на 2019 год със заповед на Ректора на МУ Варна д-р Шивачева е зачислена като докторант на самостоятелна форма на обучение в докторска програма „Вътрешни

болести“ с тема на дисертацията: „Изследване на клиничната активност на ревматоидния артрит при болни провеждащи лечение с биологични средства”

Членува в Дружеството на ревматолозите в България

**Научно-изследователска дейност.**

**Дисертационен труд:** *„Изследване на клиничната активност на ревматоидния артрит при болни провеждащи лечение с биологични средства”* Дисертационният труд е от 189 страници. Библиографската справка е актуална, задълбочена и включва 264 автори като 97% са след 2010 год. Литературният обзор е детайлно и проблемно ориентиран. Дисертантът показва широки познания в обсъжданите направления.

В литературния обзор д-р Шивачева представя доказателства, че непрекъснатото системно възпаление и имунната дисфункция, характерни за РА, играят важна роля в развитие и ускоряване на съпътстващите заболявания. При болните от РА се наблюдава необичайно кумулиране на съпътстващи заболявания с най-голям дял сърдечно-съдовите заболявания, основна причина за висока смъртност. Определят се два основни принципа за началото на лечението на РА: ранна и агресивна терапия и лечение към целта. Обстойно и задълбочено се анализира и оценява активността на РА, целта на лечението, ефективност на биологичните средства, придружаващи заболявания и дългосрочна прогноза при болни от РА. Изтъква се, че липсва единно становище относно комбинираните показатели за оценка на ефективността терапевтичните подходи и таргетни молекули в ежедневната клинична практика. Изтъква се ролята на възпалението, като основна характеристика на РА, както за прогресията на функционалната инвалидизация, така и за развитието на голям брой съпътстващи заболявания и ранна смърт; В клиничната практика, като комбинирана мярка за оценка на ефективността от провежданата терапия, се допуска приложението на комбинирани показатели, отразяващи възпалителна активност на РА. Използването им позволява продължаваща остатъчна активност на РА, която независимо от приложението на скъпоструващи, биологични молекули води до компрометиране на резултатите от лечението. Тази недооценена активност може да се обсъжда като причина за влошаване на функционалния капацитет на болните и развитието на съпътстващи сърдечно-съдови заболявания или повишаване на риска за тях, които в крайна сметка водят до преждевременна смърт. Налага се изводът ,че терапевтичните варианти при болните от РА трябва да се съобразяват със съпътстващите ССЗ и рисковата характеристика за тях.

**Целта на дисертационния труд** е ясно формулирана, както и изведените от нея задачи. Представените материал и методи осигуряват валидност на получените резултати за оптимизиране оценката на клиничната активност на РА с оглед подобрена дългосрочна прогноза на болните и анализ на клиничната активност на РА при болни провеждащи лечение с биологични средства с и без придружаващи заболявания и анализ на зависимостта на активността на РА чрез DAS28 (СУЕ) и DAS28 (CRP); Определя се прогнозна вероятност за развитие на ССЗ. Предлага се алгоритъм с цел подобряване на клиничния ход на болните с РА и намаляване на риска от ССЗ. Задачите са поставени прецизно и изпълнени прецизно в научния труд.

**Изследвани са 195 болни с РА.Изполвани са съвременни статистически методи за обработка и анализ и таблици с честоти.** Връзката между две категорийни променливи, се представя в специален тип таблица-кръстосано табулиране. При анализ на данните се използва тест на Pearson chi-квадрат или Fisher тест, за качествени променливи в едномерния анализ. Изчислени са 95% доверителни интервали (95% CI) за всеки относителен риск. За обобщаване и сравняване на разликите в описателната статистика в един или повече фактори или категорийни променливи се използва Compare Means .

**Резултатите** са прецизни и убедителни. Дискусията на резултатите представя връзка между собствените резултати и данните от литературния обзор.Анализира се времето от началото на поставяне на диагнозата, до началото на лечението с биологични средства.

Обсъжда се:продължителност на лечение с биологични средства, вид на биологичния препарат: anti -TNF $\alpha$ ; anti -IL6; anti -CD20, клинични показатели свързани с нивото на активност на РА и безопасността на болните, провеждащи лечение с биологични средства. Нивото на болестна активност се интерпретира като ниско (DAS28<3.2), умерено и високо (DAS28 > 5). Болните със стойности на DAS28 < 2.6 се класифицират като болни в ремисия. Предложени са критерии за отговор към прилаганата терапия със синтетични и/или биологични средства. Д-р Шивачева установява, че най-голям относителен дял (61.3%) сред придружаващата патология при болни с РА имат ССЗ, като най-честото от тях е артериалната хипертония, следвана от исхемична болест на сърцето.

**Изводите** от направените проучвания са за по-често използване на КС терапия (70%), по-рядко прилагане на МТХ при по-голям брой болестни стави ,

по-високи стойности на VAS, по-високи стойности на DAS28 (СУЕ и CRP), които въпреки благоприятното повлияване с биологични средства остават по-високи през целия проследен период, по-висока осреднена активност на РА през целия изследван период представена синхронно с двата варианта на DAS28 (СУЕ) и DAS28 (CRP.)

При определяне на активността на РА по време на проследяването се установява: осреднена активност DAS28 (СУЕ) е по-висока от осреднена активност DAS28 (CRP) съществени разлики при категоризиране на болните по групи според активността по двете скали.

Значително намаляване на прогнозната вероятност за развитие на ССЗ може да се постигне с: намаляване на границата, категоризираща болните в състояние на ниска активност чрез DAS28 (CRP) <2.67 (30% редукция на прогнозната вероятност), въвеждане на МТХ в терапевтичния модел преустановяване на лечението с КС при първа възможност.

Приемам и съм съгласна с направените изводи и справка за приносите на дисертанта

**Приноси с теоретичен характер:** За първи път в България е описана и задълбочено разгледана в динамика активността на Ревматоидния артрит, на фона на лечение с биологични средства, в условията на реална клинична практика, при различни терапевтични модели и според присъствието на ССЗ, причините за смърт при тях, традиционните рисковите факторите, както и факторите произхождащи от същността на РА и неговото лечение, свързани с обща смъртност. Направен е анализ на традиционните рискови фактори за ССЗ в съчетание факторите произхождащи от възпалителния характер на РА и неговото лечение, в условията на реална клинична практика. Анализирани са активността на РА при болни с и без ССЗ и е представена синхронно с два варианта на комбинирания показател DAS28. Осъществен е задълбочен, изчерпателен и разгледан в динамика анализ на зависимостите между оценките на двата варианта на DAS28 и влиянието на ССЗ върху тях.

**Приноси с практико-приложен характер:** Предлага се въвеждане в ежедневната клинична практика на показател, представящ осреднена активност на РА за времеви период. Предлагат се оптимизирани стойности за DAS28 (CRP), които могат да бъдат въведени в ежедневната клинична практика, с цел: прецизиране на остатъчната активност на РА, в хода на лечение с биологични и синтетични средства; подобряване на дългосрочната прогноза на болните с отчитане на добавения СС риск. Съществен принос в дисертационния труд на д-р Шивачева е предложеният алгоритъм за индивидуална грижа при болни от РА, с крайна цел подобряване на прогнозата на болните, подобро

качество на живот, подобрена продължителност на живота. Дисертационният труд може да бъде основа за проспективна верификация на предложения прогностичен модел.

Докторантката е публикувала 2 статии по дисертационния труд. Част от резултатите са докладвани на международен форум.

**В заключение:**

д-р Таня Шивачева може да бъде определена като изследовател, способен на самостоятелна научна работа в областта на ревматология и вътрешни болести, ерудиран лекар с висок професионализъм.

Представеният дисертационен труд и научни публикации отговарят на приетите наукометрични критерии предвидени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, в област висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Вътрешни болести“.

**Предлагам с увереност на Научното жури д-р Таня Кирилова Шивачева за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“, в професионалното направление „медицина“ по специалността „вътрешни болести“**

10.09.2019 г.

Рецензент :

гр. Варна

(проф. д-р Ж. Георгиева, дм)