

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,
Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
“Проф. д-р Ст. Киркович” – УМБАЛ “Александровска”,
Медицински Университет – София

на дисертационен труд на тема:

“Съдови ефекти на биологичната и таргетно-синтетичната терапия при пациенти с ревматоиден артрит”

по докторска програма „Вътрешни болести” в професионално направление 7.1 Медицина,

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на д-р **Георги Александров Герганов**, докторант в редовна форма на обучение към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на факултет „Медицина” в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

Заповед No P-109-499/02.12.2025 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна за назначаване на научно жури.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 179 страници, от които 49 страници - литературен обзор; 20 страници - цел, задачи, материал и методи; 50 страници - резултати; 17 страници - дискусия; 2 страници – изводи и приноси; 30 страници - библиография (с общ брой 521 цитирани източници, от които 4 - на български автори).

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин, с относително спазване на пропорциите между отделните му части според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. Пациентите с **ревматоиден артрит (РА)** са с **повишен сърдечно-съдов** риск, който се определя не само от по-високата честота на традиционните рискови фактори при тях, но и от ролята на хроничния възпалителен процес при РА за прогресия на атеросклерозата.

2. От особен интерес са проучванията върху: (1) специфичните за РА

механизми на ендотелна дисфункция и артериална ригидност, и (2) влиянието на противовъзпалителната терапия върху артериалната еластичност при пациенти с РА.

3. В клиничен аспект вниманието е насочено към ефекта на биологичните медикаменти върху динамиката на сурогатните маркери за ранно съдово увреждане при РА.

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че д-р Герганов задълбочено се е запознал с наличната литература по въпроса. Той обобщава, че:

1. В различни изследвания са установени **сърдечно-съдови ползи от биологичните и таргетните синтетични терапии** при пациенти с РА, но подлежащите механизми все още не са достатъчно добре проучени.

2. Данните от литературата показват, че **лечението с TNFi е свързано с подобряване на ендотелната функция**, редукция на дебелината интима-медия и благоприятно повлияване на показателите за артериална ригидност.

3. **За JAK инхибиторите**, обаче, данните са сравнително противоречиви, като **липсват категорични резултати за тяхната сърдечно-съдова безопасност**. Освен това, няма достатъчно сравнителни проучвания за ефектите на различните таргетни терапии при РА.

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Целта е ясно формулирана:

Да се сравнят показателите за артериална ригидност, оценена с ЕхоКГ, нивата на ADMA и липидните параметри на пациенти с РА, лекувани с TNF инхибитора adalimumab спрямо тези, лекувани с JAK инхибитора upadacitinib и контролна група от здрави индивиди.

За изпълнението на тази цел са поставени **5 конкретни задачи.**

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

В проучването са включени 79 пациенти с поставена диагноза РА по АКР/ЕУЛАР критериите за ранен РА или по Нюйоркските модифицирани критерии за установен РА. Те са разделени в две групи: (1) 41 - на лечение ≥ 6 мес. с TNF инхибитор и (2) 38 - на терапия ≥ 6 мес. с JAK инхибитора upadacitinib. Всички пациенти с РА са от Диспансера за болни с възпалителни ставни заболявания, лекуващи се с биологични таргетно-синтетични болесто-променящи антиревматични медикаменти към Клиниката по ревматология в УМБАЛ „Света Марина“.

В контролната група са включени 30 здрави доброволци от персонала на УМБАЛ „Света Марина“ и МУ–Варна, както и пациенти в Клиниката по ревматология, хоспитализирани поради дегенеративни ставни заболявания, т.е. без ставни възпалителни болести или системни заболявания на съединителната тъкан.

Посочени са ясни изключващи критерии:

- ✓ коронарна атеросклеротична болест, ХСН, значима клапна сърдечна болест, постоянно предсърдно мъждене,
- ✓ преживян исхемичен мозъчен инсулт, периферна артериална болест,
- ✓ захарен диабет тип 1 или 2, ХБЗ $\geq$ IIIa ст.,
- ✓ терапия със системни глюкокортикостероиди в доза >10 мг преднизолонов еквивалент,
- ✓ системно заболяване на съединителната тъкан, припокриващо се с РА (СЛЕ, болест на Sjogren и др.),
- ✓ онкологично заболяване, което е активно или е било диагностицирано в рамките на последните 5 години.

Използвани са следните **методи**:

1. Клинични – анамнеза, физикален статус, клинична оценка на ставна ангажираност по 28-ставен протокол, изчисляване по съответните формули на индекси на болестна активност (DAS28-ESR, DAS28-CRP и CDAI); оценка на 10-годишния индивидуален сърдечно-съдов риск чрез Framingham Risk Score (FRS);

2. Лабораторни – СУЕ, CRP, пълен липиден профил, концентрация на ендогенния асиметричен диметиларгинин (ADMA) в серума чрез количествен имуноензимен метод (ELISA);

3. Инструментални – ехокардиографска оценка на показатели за артериална ригидност на дясната обща каротидна артерия чрез апарат Aloka ProSound Alpha 7 (скорост на пулсовата вълна, бета-индекс на ригидност, индекс на усилване /аугментационен индекс/, артериален комплайнс, константа на еластична деформация).

Направена е **съвременна статистическа обработка на резултатите** чрез специализиран софтуер Jamovi - версия 2.6.23, като нулевата хипотеза е дефинирана при ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

Използвани са:

- ✓ дескриптивна статистика: за количествените променливи са изчислявани средна стойност и стандартно отклонение, а за категориите променливи - абсолютна честота (n) и относителна честота (%),
- ✓ еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) – за оценка на

различията между показателите в трите изследвани групи; преди извършване на ANOVA е проверена хомогенността на дисперсиите чрез теста на Levene,

- ✓ тест на Shapiro–Wilk за оценка на нормалността на разпределението,
- ✓ t-тест за сравнение на количествени променливи при нормално разпределение и Mann-Whitney тест – при разпределение, различно от нормалното или при липса на хомогенност на дисперсиите,
- ✓ хи-квадрат тест (χ^2) - за анализ на категорийни променливи, а при малки очаквани честоти ($n < 5$) е използван Fisher's exact test,
- ✓ корелационен анализ: с коефициент на Pearson (за оценка на линейна зависимост между непрекъснати променливи при нормално разпределение) или коефициент на Spearman (непараметричен метод, при липса на нормално разпределение),
- ✓ многовариантен линейен регресионен анализ с изграждане на два регресионни модела: (1) сравнение на двете лечебни групи с контролната група по отношение на общите за трите групи показатели: възраст, пол, индекс на телесна маса, тютюнопушене, липиден профил и (2) сравнение между двете терапевтични групи по отношение на свързаните с болестта фактори: продължителност на заболяването и на лечението, предшестващ прием на биологични медикаменти, предшестваща терапия с кортикостероиди, CUE, CRP, индекси за болестна активност.

Характеристика на резултатите и дискусията:

Авторът установява следното:

1. В изследваната популация пациенти с РА са налице по-високи стойности на показателите за артериална ригидност, оценени с EhoKG, при лечение с JAK инхибитора upadacitinib спрямо контролите и несигнификантно повишени стойности при TNFi. Не се откриват статистически значими разлики в тези показатели между двете терапевтични групи (TNFi спрямо upadacitinib).
2. Нивата на ADMA не се различават значимо между контролите и двете лечебни групи, както и между TNFi и upadacitinib. Нивата на ADMA показват корелация единствено с тютюнопушенето.
3. Лечението с upadacitinib е свързано с повишаване на нивата на общия холестерол и LDL-C спрямо TNFi и контролите.
4. Установена е зависимост между показателите за артериална ригидност и болестната активност (особено CDAI), докато нивата на ADMA не корелират с активността на заболяването.
5. Данните от многовариантния регресионен анализ показват, че: болестната активност, продължителността на болестта и терапевтичният режим са независими фактори, асоциирани с наличието на съдова увреда.

Резултатите са представени в 63 таблици и са добре онагледени с 28 цветни фигури и диаграми.

Направена е **аналитична дискусия** на получените клинични и ехокардиографски резултати за промените в показателите за артериална ригидност при пациенти с РА на различни терапевтични режими, както и съпоставка с литературните данни. Коректно са посочени **ограниченията на проучването**.

Съгласен съм със справката за приносите на дисертационния труд.

Заклучение:

За първи път у нас е проведено **едноцентрово проучване**, в което директно се сравняват ефектите на лечението с TNF-инхибитори и JAK-инхибитора upadacitinib върху **показателите за артериална ригидност при пациенти с РА**. Трябва да се изтъкне актуалността на избраната тема, както и **задълбоченото познаване от автора** на публикуваната до момента литература по дискутираните въпроси.

На базата на получените резултати са изведени важни **заклучения**:

✓ **за ползите от ехокардиографската оценка** на маркерите за ранно съдово увреждане при РА и

✓ **за установената зависимост между артериалната ригидност и болестната активност**, представена чрез CDAI (клиничен индекс на болестна активност). Този индекс е базиран изцяло на клинични параметри (без необходимост от лабораторни изследвания), поради което е особено подходящ за приложение в клиничната практика, вкл. в амбулаторни условия.

Този труд може да послужи като основа за провеждане на допълнителни проучвания с цел по-прецизна оценка на сърдечно-съдовия риск и оптимизиране на **комплексния подход при пациентите с РА у нас**.

Това ми дава основание да гласувам с **положителен вот** за присъждане на образователната и научна степен **“Доктор”** по докторска програма **„Вътрешни болести”** в професионално направление **„Медицина“** на **д-р Георги Александров Герганов**, докторант в редовна форма на обучение към Катедра по пропедевтика на вътрешните болести на факултет **„Медицина”** в Медицински университет **„Проф. д-р Параскев Стоянов”** – Варна.

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

12.01.2026 г.

проф. д-р Николай Рунев, дм