

РЕЦЕНЗИЯ

Във връзка с дисертационен труд за присъждане на **образователната и научна степен „ДОКТОР“** на тема: **„Предиктори и прогностични индекси за клинично протичане и ефекта от лечение при болни от ревматоиден артрит“**

Автор на дисертацията:

Д-р Светлана Христова Христова, докторант на самостоятелна подготовка, докторска програма обща медицина, Катедра обща медицина и клинична лаборатория, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна

Научен ръководител:

Проф. Валентина Христова Маджова, д.м.

Научен консултант

Доц. д-р Владимир Найденов Кадинов, д. м.

Член на Научното жури, изготвил рецензията –

проф. д-р Арман Шнорк Постаджиян, дм, Катедра обща медицина, 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-109-160/18.04.2019 г.

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с процедура за придобиване на ОНС „доктор“ и правилника на МУ – Варна.

Д-р Светлана Христова Христова е родена на 08.09.1974г. в гр. Шумен. През 1998г. се дипломира като магистър по медицина към Медицински университет Варна и започва своята професионална кариера като лекар веднага след завършване на висшето си образование – първоначално в ЦСМП – гр. Варна (1998-2005 год), а от 2010 год като лекар-терапевт в Клиника по Ревматология към МБАЛ „Св.Марина“ - Варна. От 2005 год след успешно положен конкурс е назначена като асистент по обща медицина

към Катедра обща медицина и клинична лаборатория, МУ-Варна. През февруари 2016г. е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Обща медицина“ към Медицински Университет Варна. През януари 2007г. след успешно полагане на държавен изпит д-р Русева придобива специалност Вътрешни болести. На 01.юни 2011г придобива специалност Ревматология, а в началото на 2018г и специалност по Обща медицина. Преминала е сертифицирано обучение по GCP The Institute of Clinical Research UK през юни 2007г. и по GCP през май. 2015г. Д-р Христова е член на Българския Лекарски Съюз и EURACT (European Academy of Teachers in General Practice and Family Medicine).

Д-р Христова е изпълнила в срок всички заложи в индивидуалния учебен план задачи и дейности. Успешно е положила изпит за докторантски минимум.

Структура на дисертационния труд:

Дисертацията на Д-р Светлана Христова е написана на 115 стандартни страници, от които:

1. Заглавна страница – 1
2. Акроними – 1
3. Съдържание – 1
4. Въведение - 1
5. Литературен обзор - 43
6. Цел, задачи, методология - 7
7. Собствени резултати – 5
8. Обсъждане - 36
9. Изводи – 2
10. Приноси - 1
11. Литература – 12
12. Приложения - 3
13. Списък на публикациите и научните участия имащи отношение към дисертацията – 1

Съотношението обзорна: методична: резултатно-разборна част е оптимално, съответно 30:10:60%. Дисертацията съдържа общо 23 фигури, 51 таблици и има 2 приложения. В книгописа са включени 135 източника, от които 4 на кирилица и 131 на латиница. Всички цитирани заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем.

По темата на дисертацията кандидата е публикувал три работи, приети и отпечатани в списание „Обща медицина“.

Ръководи занятия по учебни дисциплини: студенти специалност „Медицина“, „Обща медицина“, „Организация на грижа за болния“ и специализанти „Основи на обща медицина“. Общо има над 10 научни публикации и над 30 участия в научни конгреси.

Въз основа на тези факти научната активност в периода на изготвяне на труда се оценява като оптимална.

Характерни особености на труда:

Темата на дисертацията „Предиктори и прогностични индекси за клинично протичане и ефекта от лечение при болни от ревматоиден артрит“ е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема, актуалност в настоящия момент и проекция в бъдещето. Това е първото у нас задълбочено проучване за установяване на ролята на прогностичните фактори и дефиниране на тези от тях, които имат най-голямо значение за определяне на терапевтичното поведение при болни с ранен ревматоиден артрит. От особено важно значение е възможностите за използване на получените резултати в общата медицинска практика.

Като практикуващ кардиолог имам особен афинитет към разработки по посочената тема. Значението на механизмите на възпалението и имунитета в патогенезата на възпалителните ставни заболявания има дълга история и доведе до създаване и приложение на нови и ефективни стратегии в лечението като антицитокинова терапия, имунологични интервенции, модулиране на баланса между Th1/Th2 отговор. За разлика, значението на механизми на възпалението и имунитета в патогенезата на атеросклерозата е сравнително ново направление и на този етап води до формулиране на повече въпроси, отколкото ясни отговори. Последните изследвания в тази насока акцентират върху локалното активиране на редица молекулярно-биологични пътища и тяхното значение в зараждането, прогресията и особено дестабилизирането на атеросклеротичните плаки. Като следствие от тази идея беше потърсено и открито значимо сходство във възпалителния и имуноен отговор при пациенти с ОКС и ВСЗ. И при двете групи заболявания има повишена локална концентрация на възпалителни медиатори с последващо активиране на редица вторични цитокини и растежни фактори и индуциране на острофазов отговор, който оказвайки системен ефект може да доведе до редица проатерогенни промени –

оксидативен стрес, ендотелна дисфункция, проатерогенен липиден профил, протромботичен ефект. В този аспект изключително важен е въпросът за провеждана терапия пречупен през етапа на развитие на заболяването. Естествената еволюция в последствие би следвало да отчита както първичните симптоми и тяхната динамика, така и промяната на биомаркери, полиморбидитета и ефект на терапията пречупена през посочените фактори. У нас липсата на работещ модел за неговото организационно осъществяване, координиране и въвеждане на качествени индикатори за проследявания ефект, обуславят нуждата от провеждането на настоящата работа. Допълнително затруднение произхожда от факта, че съвременната организация на процесите в здравеопазването трудно изграждат мултидисциплинарен подход на диагностика, наблюдение и проследяване на пациентите.

Литературният обзор е оформен на 43 страници и представя автора като водещ експерт по въпроса. Последователно са обхванати влиянието на ревматоидния артрит като тежко инвалидизиращо заболяване върху индивида и обществото, епидемиология на заболяването, диагностика и оценка на болестната активност, като особено внимание е обърнато на надеждните прогностични фактори. От обзора под формата на заключение са изведени фактически предпоставките за проучването.

Целта на проучването е формулирана точно и ясно - да се установят кои прогностични индекси са с най-голямо значение за предсказване клиничното протичане и ефекта от лечението при болни с ревматоиден артрит с оглед използването им в клиничната практика. Счита за изключително удачно фокусирането в настоящия дисертационен труд върху група пациенти с РА и давност на заболяването до една година и хомогенна начална терапия включваща метотрексат, метилпреднизолон, фолиева киселина.

За постигането ѝ дисертантката е определила 6 основни **задачи** в дисертационния си труд:

- 1) разработване на оригинален въпросник (анкетна карта) за пациенти с РА относно симптомите на заболяването, протичането и лечението, провеждано до момента;
- 2) оценка на значението на вариабилните и невариабилни прогностични фактори при група болни с РА;
- 3) оценка на лабораторните и клиничните маркери на възпалението като предиктори на клиничния ход на заболяването;

- 4) сравнение на промените в костната структура чрез конвенционалната рентгенография по отношение на костното увреждане в началото и в края на проследявания период;
- 5) оценка на чувствителността и специфичността на ревматоидния фактор от IgM, IgG и IgA изотипове, антитела срещу цикличния цитрулиниран пептид (aCCP) с оглед преценка на тяхната прогностичност за хода и ефекта от лечението при болни с РА;
- 6) създаване на прогностични индекси за тежестта на РА и очаквания ефект от лечението на болните с РА;

Самото оформяне на последователността на поставените задачи е пример за структуриране на научно изследване – от разработване на въпросник за пациенти с РА, свързан с началото на тяхното наблюдение - симптоми, протичане и лечение, провеждано до момента, през проследяване и оценка на клиника, лаборатория и рентгенови изследвания до създаване на прогностични индекси за тежестта на заболяването и очаквания ефект от лечението.

Силно впечатление прави методиката на проучването, което включва анкетен метод, оценка степента на болката, изследване и оценка на CRP и отговорните антитела, както и рентгенографски метод за оценка- SENS, и FMEA – метод за оценка на идентифицирания риск. Наличието на ретроспективна и проспективна част в проучването засилва значението на получените резултати.

Получените **резултати** са убедителни. Представени са ясно, точно - общо за изследвания контингент, както и по подгрупи, като дават възможност за проследяване и сравнение на данните. За получаването им са използвани напълно подходящи статистически методи. Всяка глава завършва с обобщение на получените данни като докторантът прави успешен опит за тяхното интегриране в насока изграждане на работещ подход.

Залючението отговаря на получените резултати, същото се отнася и за направените **изводи**. **Приносите** на дисертацията са с подчертан научно-приложен характер, добре формулирани и са резултат от проучването. Изведен е алгоритъм за поведение при пациенти с РА- чрез използване на предиктори и прогностични фактори е разработена методика за определяне на прогнозата на заболяването- бърза или бавна прогресия и това дава възможност за избор на клинично поведение и терапевтичен подход, индивидуализиран за всеки конкретен пациент.

Оценявам високо разработката на д-р Христова в няколко направления:

1. Това е първото у нас задълбочено проучване за установяване на ролята на прогностичните фактори и дефиниране на тези от тях, които имат най-голямо значение за определяне на терапевтичното поведение при болни с ранен РА.
2. Изработен е математически модел за прогнозиране на тежестта на заболяването при болни от РА чрез използване на логистична регресия.
3. Обърнато е специално място на управление на установения риск чрез предхождаща оценка на идентифицирания риск (чрез метода *FMEA*) с цел адекватно поведение за оптимизиране състоянието на пациентите с РА.
4. Предложеният модел е на базата съвременни диагностични и терапевтични методи.
5. Изработената методика има потенциал да бъде въведена като стандарт за ранна оценка на болни с РА в рутинната ревматологична практика.
6. Бих препоръчал продължаване на работата на д-р Христова в направление проучване на предложения модел и в по-напреднали етапи от заболяването, както и опит за интегриране на съпътстваща патология /сърдечно-съдов риск например/ и ефект на провежданата терапия, включително и с биологични средства. Посоченият аспект е отворен в специализираната литература и считам, че биха могли да бъдат получени важни резултати.
7. Наличието на придобита специалност по Вътрешни болести, Ревматология и обща медицина може да подпомогне д-р Христова за предлагането на алгоритъм на поведение, адаптиран за нуждите на общата медицинска практика, но и за нуждите на доста по-широк кръг специалности.

Резултатите от дисертацията потвърждават, доуточняват, допълват и обогатяват познанията относно ролята на прогностичните фактори и дефиниране на тези от тях, които имат най-голямо значение за определяне на терапевтичното поведение при болни с ранен РА, като проучването е с голяма методическа и практическа стойност за нашата страна.

Заключение:

В заключение представената дисертация от Д-р Светлана Христова Христова съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и надхвърлят изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР". Дисертационният труд показва, че докторантът притежава

задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и обсъждане на научно изследване.

На тези основания изразявам положителния си вот и предлагам на уважаемите членове на Научното Жури да гласуват положително и предложат на Ректора на МУ - Варна **да присъди научната и образователна степен „доктор“** по научната специалност обща медицина, на Д-р Светлана Христова Христова, Катедра по обща медицина и клинична лаборатория, Медицински Университет – Варна



19.06.2019 г.

Проф. д-р Арман Постаджиян, д.м.

Катедра Обща медицина,
Медицински Университет, София