

СТ А Н О В И Щ Е

от **Проф. д-р Валентина Христова Маджова**, д.м.

Ръководител на Катедрата по Обща медицина и клинична лаборатория,
Медицински Университет – Варна

на дисертационния труд на **Д-р Светлана Христова Христова**
Асистент в Катедра по Обща медицина и Клинична лаборатория,
при Медицински Факултет на Медицински Университет – Варна

на тема: **“Предиктори и прогностични индекси за клиничното протичане и
ефекта от лечение при болни от Ревматоиден Артрит”**

за присъждане на образователната и научна степен **“доктор”**

1. Общо представяне на процедурата

Съгласно Заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р-109-160/
18.04.2019г. съм определена да участвам в състава на Научното жури.

Според решение от първото заседание на научното жури от 02.05.2019 г. съм избрана
за негов председател и да представя своето становище относно научния труд на Д-р Светлана
Христова Христова за придобиване на ОНС „доктор“ по обща медицина.

Комплектът от материали на хартиен/електронен носител, който получих в срок
напълно съответства на изискванията на Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“
съгласно Правилника на МУ - Варна.

Дисертационният труд на д-р Светлана Христова е обсъден и насочен за публична
защита от Катедрения съвет на Катедрата по обща медицина и клинична лаборатория при
Медицински университет ”Професор д-р Параскев Стоянов“-Варна съгласно чл. 26, ал. 3 и
чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ и чл. 44, ал. 2 от ПРАС на МУ-Варна и Решение на ФС на
Факултета по медицина.

При подробното ми запознаване с всички налични документи не установих никакви
нарушения на процедурата по присъждане на ОНС „доктор“.

2. Кратки биографични данни

Светлана Христова Христова е родена 1974 година в град Шумен, където завършва природо-математическа гимназия. През 1998 година се дипломира като магистър по медицина в МУ – Варна. След това придобива 3 специалности: Вътрешни болести (2007), Ревматология (2011) и Обща медицина (2018).

Д-р Светлана Христова преминава в своя трудов стаж през всички етапи на лекарската професия. Започва като ординатор в ЦСМП и работи там 7 години, от 2005 година до сега е асистент в Катедрата по ОМ и клинична лаборатория. От 2010 година до настоящия момент тя работи и като ординатор в Клиниката по Ревматология на УМБАЛ «Света Марина» ЕАД.

Д-р Светлана Христова има проведени 2 обучения за добра медицинска практика от

3. Актуалност на темата и целесъобразност на целите и задачите

Дисертацията на Д-р Светлана Христова е посветена на важен за ревматологичната практика проблем, който има голямо значение и за общата медицинска практика. Това произлиза от факта, че извън клиничната база, ОПЛ са тези, които наблюдават повлияването или не, както и страничните действия на множеството биологично активни агенти, навлезли широко в медицинската практика.

Известен факт е, че броят на пациентите с хронични ревматологични страдания се увеличава в световен мащаб, особено във възрастта около 50 години. Опасността е в това, че в началото те могат да протекат безсимптомно или олигосимптоматично, но по-късно водят до тежки инвалидизиращи усложнения. Лекувани на този етап, ревматологичните болести са особено тежки и системни с доминиращо медико-социално значение в световен мащаб.

Известно е, че ревматоидният артрит (РА) е заболяване с хетерогенна клинична картина – от леко изразени ставни симптоми и засягане на малък брой стави до тежки възпалителни промени с ангажиране на много стави, бърза деструкция и наличие на извънставни прояви. До сега, в научната литература липсва достатъчно добре работещ и надежден инструмент за ежедневната клинична практика, с който да може да се прогнозира хода на РА и очаквания ефект от стартираното лечение.

Темата на дисертационния труд на д-р Светлана Христова е много актуална, тъй като се прави оценка на значението на някои предиктори и прогностични индекси за клиничното протичане и ефекта от ранното лечение при болни от ревматоиден артрит.

4. Познаване на проблема

Д-р Светлана Христова познава много добре материята, която разглежда в дисертационния си труд. В обзорната част, тя прави обстоен анализ на научната литература за период от последните 5 - 10 години относно предикторите и прогностичните индекси за клиничното протичане и ефекта от лечение при болни с ревматоиден артрит. Той обаче показва, че наред с многото изяснени моменти по тези проблеми има и доста противоречиви данни в редица проучвания.

Затова д-р Светлана Христова прилагайки познанията си относно използваните досега прогностични маркери при болни с ревматоиден артрит се насочва към същността на проблема: на кои маркери може да се доверим при прогнозиране на хода на заболяването и ефекта от прилаганото лечение.

Оказва се, че дори напредъкът в образната диагностика и използването ѝ рутинната медицинска практика макар и важен, не винаги е достатъчен за оценка на хода на лечението при болните с РА.

Нейната хипотеза е, че при спазвайки определен алгоритъм от надеждни прогностични индекси ще може да се отдиференцира групата болни, при които се очаква трудно повлияване от лечението на РА и ранна инвалидизация, към които трябва да бъде прилаган диференциран подход.

5. Методика на проучването

Важно място и по-голям обем от дисертационния труд на д-р Светлана Христова заема собственото ѝ проучване на болни с РА в опит за изясняване и определяне кои са най-важните фактори за прогнозиране на клиничния ход и особено за оценка на ефекта от прилагането на ранно лечение.

Обект са изследваните са 67 пациента на средна възраст 56.43 г. (26 ± 77 г.) с диагноза ревматоиден артрит. От тях $\frac{1}{4}$ (25.4%) са мъже и $\frac{3}{4}$ са жени (74.6%). Всички болни са насочени от общопрактикуващи лекари към специалист ревматолог и са от контингента пациенти, лекувани в Клиниката по ревматология към УМБАЛ „Света Марина” – ЕАД Варна и ДКЦ „Света Марина” ЕООД - Варна.

Диагнозата РА е поставена според критериите 2010 ACR/EULAR за РА с давност на оплакванията не повече от 12 месеца. Продължителността на проучването е от 2016 г до 2018 година, като периодът за проследяване на всеки болен е 1 година. Пациентите са одобрени по строго определени критерии, съобразени с целта и задачите на изследването.

Преди започване на проучването всички участници са подписали формуляр за информирано съгласие и специално създаден за целта въпросник, одобрени от Комисията по етика на научните изследвания в МУ - Варна с Протокол № 63/22.06.2017 г.

При всички болни след поставяне на диагнозата и включване в проучването е започнато лечение със стандартна доза метотрексат - 15 мг/седмично. Като бридж терапия в рамките до 2 месеца от началото е използван кортикостероид, а позволената доза до края на наблюдавания период е до 8мг/дн. Допълнително е провеждано лечение с фолиева киселина 2 x 0.4мг и НСПВС при необходимост.

В началото и в края на проследявания период са изследвани: CRP (изследван и на 6-ти месец), отчетени са брой оточни и болезнени стави, изчислен е DAS 28, използвана е визуална аналогова скала (VAS), направени са рентгенографии на китки, длани и пръсти-симетрична. RF с изотипове IgM, IgG и IgA, аССР антитела са изследвани при включване в проучването.

В дисертацията са използвани различни методи на оценка:

1. Клинични методи на оценка

- ✓ Анамнеза
- ✓ Преглед
- ✓ Оценка на степента на болката чрез VAS
- ✓ Оценка по DAS28 -CRP

2. Лабораторни методи за оценка

- ✓ изследване на CRP
- ✓ RF с изотипове IgM, IgG и IgA, аССР антитела

3. Рентгенографски методи за оценка

- ✓ използван метода на Simple Erosion Narrowing Score (SENS)

4. Статистически метод за оценка

- ✓ за статистическата обработка на данните е използван SPSS v20

5. Стратифициране на риска за бърза рентгенографска прогресия

- ✓ използване метода FMEA (Failure Modes and Effects Analysis - Анализ на видовете откази и последиците от тях) за оценка на идентифицирания риск.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Светлана Христова съдържа 115 страници и е онагледена с 51 таблици, 23 фигури и има 2 приложения. Списъкът на цитираната литература включва 135 заглавия, от които 4 на кирилица и 131 на латиница.

Дисертационният труд е структуриран в 7 части: въведение; цел и задачи; материал и методи; резултати и обсъждане: изработване на математически модел за прогнозиране; изводи; публикации, свързани с дисертационния труд и приноси.

Обзорът обхваща около 1/3 от дисертацията. В него Д-р Светлана Христова разглежда проблема за хетерогенността в клиничната картина на РА – от олигосимптомна форма до такава със засягане на много стави, бърза деструкция и наличие на извънставни прояви.

Важен аспект на обзора е обсъждането на факторите, които биха могли да разделят пациентите на групи в зависимост от вероятния ход на протичане на РА:

- 1) група за ранно, бързо и агресивно лечение и недопускане на тежки увреждания, функционална неспособност и инвалидизация на пациента;
- 2) група с по-леко протичане, при която е уместно провеждане на по-щадящо лечение за предпазване от страничните ефекти на агресивните медикаменти.

От литературния обзор Д-р Светлана Христова прави обобщение, което води логически до целта и задачите на цялото проучване.

Основната цел на дисертацията е точна и конкретна „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“.

За изпълнението ѝ са поставени 6 основни задачи:

- 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;

От проучването си Д-р Светлана Христова е формулирал 8 извода. Всички те отговарят на поставената цел и посочените 6 задачи.

7. Приноси и значимост на дисертационния труд за науката и практиката

Данните в проучването на д-р Светлана Христова са важни за медицинската практика. Тя е посочила 8 приноса, които са в 2 аспекта – оригинален и научно-практически.

От приносите с оригинален характер бих желала да подчертая, че това е първото у нас задълбочено и цялостно проучване, извършено в един клиничен център относно 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.

Използвайки предиктори и прогностични фактори и данните от собственото проучване е разработена методика за определяне на пациентите с РА с лоша прогноза и очакван по-агресивен ход на заболяването. Селектирането на такава група болни с РА е важно за прилагане на по-ранно и агресивно лечение с оглед превенция на ранната им инвалидизация.

При ранно установяване на високи стойности на РФ и anti-ССР, заедно с проследяване на маркерите на възпалителна активност и рентгеновите промени при РА дават възможност за избор на клинично поведение и терапевтичен подход, индивидуализиран за всеки конкретен пациент.

Посредством прогностичните фактори могат да се идентифицират и пациенти с вероятност за самоограничаване или много бавна прогресия на РА, при които не се налага агресивно лечение с потенциална токсичност.

Считам, че тази методика има голям практически и научен потенциал и може да бъде въведена като стандарт за ранна оценка на болни с РА в рутинната медицинска практика.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Д-р Светлана Христова е посочила 3 публикации, свързани с дисертационния труд и 3 участия на научни форуми, което изцяло отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „доктор“.

9. Лично участие на дисертанта

Проведеното дисертационно проучване, направените изводи и формулирани приноси са заслуга на д-р Светлана Христова и са подкрепени от нейния научен ръководител и научен консултант.

10. Автореферат

Предоставеният ми екземпляр от автореферата е достатъчен като обем, съдържание и качество и отразява основните резултати от дисертационния труд. Той отговаря напълно на изискванията, посочени в Правилника на МУ - Варна.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки и препоръки към проведеното изследване, изводи и приноси и предоставените ми материали по процедурата.

12. Лични впечатления

Обективността на становището ми не се нарушава от факта, че имам лични впечатления от д-р Светлана Христова. С нея работим заедно от 2005 година и досега.

Подготвените от нея дисертационен труд и автореферат се отличават със задълбоченост при разглеждане на проблема прогнозиране на хода и ефекта от лечението на РА. Има ясно поставена цел, добре формулирани задачи и логически правилни изводи от проучването.

Заклучение

Оценявам дисертацията на д-р Светлана Христова Христова като актуална и ценна не само за ревматологичната, но и общата медицинска практика у нас.

Дисертационният труд съдържа важни научни и практически приложими резултати и отговаря на всички на изисквания според Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагането му и съответния Правилник на МУ - Варна.

Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на изискванията на МУ – Варна.

Дисертацията показва задълбочените теоретични и практически знания и умения на Д-р Светлана Христова Христова по научна специалност „обща медицина“ и демонстрира нейните качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Всичко това ми дава право и основание да препоръчам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват **положително** и да предложат на Ректора на МУ – Варна да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Светлана Христова Христова по научната специалност „обща медицина“.

21.05.2019 г.
гр. Варна

Рецензент: Проф. Д-р Валентина Маджова, д.м.
Ръководител на Катедра ОМ и клинична лаборатория
Медицински Университет – Варна

