

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м.  
Ръководител на Първа катедра по вътрешни болести  
Медицински университет Варна  
Началник на Първа клиника по кардиология с ИКО  
при УМБАЛ „Св. Марина” Варна

на дисертационен труд за придобиване на  
образователна и научна степен „ДОКТОР“  
в Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт  
Професионално направление 7.1. Медицина,  
Научна специалност „Вътрешни болести”

на тема:

**„Изследване на клиничната активност на ревматоидния артрит  
при болни провеждащи лечение с биологично активни средства”**

на д-р **Таня Кирилова Шивачева**  
докторант на самостоятелна подготовка към „Катедра по  
Пропедевтика на Вътрешните болести”, Факултет „Медицина“  
при Медицински университет – Варна  
с научен ръководител: проф. д-р Светослав Георгиев, дм

Със заповед N: P-109-249/30.07.2019 г. на Ректора на МУ Варна съм избран за член на научното жури и съответно със заповед N: P-109-350/14.08.2019 г. съм определен да подготвя становище по процедурата за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” с кандидат д-р Таня Кирилова Шивачева.

**Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:** д-р Таня Шивачева е завършила Медицински университет София през 1982 г. През периода 1982-1985 г. работи като участъков терапевт, а от 1985 г. и досега е лекар в УМБАЛ „Св. Марина”. През 1989 г. и 1997 г. д-р Шивачева придобива специалност „Вътрешни болести” и съответно „Ревматология”. От 1989 г. д-р Шивачева е асистент в Катедрата по вътрешни болести при Медицински университет Варна. Провежда упражнения по вътрешни болести със студенти по медицина.

**Значимост на темата:** Ревматоидният артрит (РА) е хронично заболяване, което не е летално, но болните са лица на средна възраст, които имат различна степен на инвалидизация и по-кратка продължителност на живота. Много често заболяването е съпътствано от други хронични болести. Сърдечно-съдовите (СС) заболявания са най-честата коморбидност при пациентите с РА. Само с наличието на класическите рискови фактори не може напълно да се обясни защо болните с РА имат по-висок риск за изява на СС заболявания. Възпалението играе ключова роля в патогенезата на атеросклеротичния процес. По-високата честота на атеросклеротични СС заболявания сред болните с РА може да се обясни с концепцията за системния възпалителен процес, който е характерен за това ставно заболяване.

Установени са ясни критерии за ранна диагноза на РА. Целите на лечението са добре дефинирани. Налице са съвременни медикаментозни средства, с които при значима част от пациентите се постига ремисия. Липсва обаче единно становище по отношение на комбинираните показатели за оценка ефективността от приложението на новите терапевтични подходи. Въпреки лечението, болните с РА продължават да имат висока болестност и смъртност от други причини и това са преди всичко СС заболявания. Очевидно е необходим по-комплексен подход към болните с хронични заболявания каквото е и РА. При други хронични заболявания, например сърдечната недостатъчност, в някои европейски страни е наложена практиката на създаване на мултидисциплинарни екипи включващи различни медицински специалности.

**Структура на дисертационния труд:** Дисертационният труд на д-р Таня Шивачева е оформен според изискванията на 190 страници и е онагледен с 62 фигури и 33 таблици. Дисертацията е добре балансирана и включва въведение и литературен обзор (75 страници), цел и задачи (2 страници), материал и метод (21 страници), собствени резултати и обсъждане (59 страници), изводи и приноси (4 страници). Библиографията съдържа общо 292 източника (2 на кирилица), от които 32% са публикувани през последните 5 години. В автореферата са включени 40 фигури и 20 таблици.

**Литературен обзор:** Литературният обзор показва много добра осведоменост на автора по темата. Подробно са разгледани епидемиологията и социалната значимост на заболяването. Особено

внимание е отделено на стратегиите и целите на лечението. Разгледани са различните варианти на оценка на активността на РА и ефективността на биологичните средства. Подчертава се, че съществуват противоречиви данни за ефективността на лечението с биологични средства върху СС заболяемост и смъртност. Представени са съвременни данни от регистри и клинични проучвания. Във втората част на обзора авторът обсъжда проблема на коморбидността при пациентите с РА. Представени са данни от множество епидемиологични проучвания през последните 50 години. Направен е много подробен исторически анализ как се променя прогнозата на заболяването с развитието на терапевтичните подходи през последните десетилетия. Подчертава се, че болните с РА имат непропорционално по-висока коморбидност дори още при дебюта на своето заболяване. Според авторът, това продължава да бъде голямо предизвикателство за съвременната ревматология. Цяла глава от литературния обзор е посветена на наличните данни и доказателства за ефектите на основните класове лекарствени средства използвани при лечението на РА, включително и какво е отношението им към СС риск.

**Цел и задачи:** Дисертантът формулира основната цел на научната разработка като логично продължение на направения литературен обзор: Да се оптимизира оценката на клиничната активност на РА с оглед подобрена дългосрочна прогноза на болните. За постигането на тази цел са формулирани пет задачи.

**Материал и метод:** За решаване на поставените задачи д-р Шивачева анализира ретроспективно 197 последователни болни преминали през консултативния кабинет към Клиниката по ревматология при УМБАЛ „Св. Марина“. Анализирани са: демографски; клинична характеристика на РА; терапевтични варианти на лечение на РА; клинични показатели за оценка безопасността на лечението с биологични средства; клинични показатели за оценка активността на РА; лабораторни показатели за оценка активността на РА; индекси за оценка на моментната активност на РА; придружаващи заболявания; класически рискови фактори за атеросклеротично СС заболяване. За интерпретация на данните са използвани съвременни статистически методи.

**Резултати и обсъждане:** Като най-значими от намерените резултати следва да се отбележат следните:

- Най-честата коморбидност при болните с РА са СС заболявания. Средната възраст на дебюта на РА е по-висока при лицата с придружаващи СС заболявания.
- Съчетанието РА и СС заболявания се асоциира с по-често използване на кортикостероидна терапия и по-високи стойности на маркерите за възпаление.
- Липсват значими разлики във вида и продължителността на провежданата биологична терапия при болните със и без СС заболявания
- Делът на болните провеждащи монотерапия с биологични средства е значимо по-малък при пациентите с придружаващо СС заболяване.
- При болните с РА и СС заболявания средната стойност на креатинина е значимо по-висока в края на проследяването.
- Болните с РА и СС заболявания имат значимо по-висока стойност на двата варианта на скоровете DAS 28 оценяващи активността на РА.
- Съществува значително несъответствие между оценките на двата варианта на DAS 28, класифициращи болните в различните категории на активност
- За определяне прогнозната вероятност за развитие на СС заболяване дисертантът разработва няколко варианта на прогностичен модел. Основни елементи в тези модели са: болестната активност оценена с DAS 28; лечението с синтетични средства (метотрексат) и приложението на кортикостероиди.

На базата на получените резултати и направения анализ д-р Шивачева предлага лесен за изпълнение алгоритъм от три стъпки, който следва да бъде спазван както при наличие, така и при липсата на придружаващо СС заболяване. Придържането към него може да се очаква да доведе до:

- забавяне прогресията на РА
- потискане акцелерираната ранна атеросклероза
- редукция на заболяемостта и смъртността от СС заболявания.

**Изводи:** Изводите отговарят на поставената цел и задачи. Добре са формулирани и логично изведени от получените резултати.

**Приноси:** От предложените приноси за най-съществени приемам:

- За първи път в България е описана и разгледана в динамика картината на активността на РА на фона на лечение с биологични средства в условията на реалната клинична практика. Направен е анализ на традиционните рискови фактори за СС заболявания в съчетание с факторите произхождащи от възпалителния характер на РА и неговото лечение.

- Предложен е алгоритъм за индивидуална грижа при болния с РА с крайна цел подобро качество на живот и увеличена продължителност на живота.

**Публикации и научни съобщения във връзка с дисертационния труд:** Във връзка с с дисертационния труд д-р Шивачева представя само 2 публикации. Считам, че дисертантът има потенциал и материал по темата, който позволява по-голям брой публикации.

**Критични бележки:**

1. Някои от източниците в библиографията не са цитирани по общоприетите правила.
2. В началната част на автореферата липсва голяма част от използваните в текста съкращения, което създава известен дискомфорт при четене.

**Заключение:** Дисертационният труд на д-р Таня Шивачева третира много актуален проблем в областта на вътрешните болести и в частност ревматологията и кардиологията. Представени са достатъчно доказателства за наличието на зависимост между РА и СС заболявания. Понастоящем проблемът коморбидност при болните с хронични заболявания е много актуален и изследван по света. Д-р Шивачева предлага много полезен от практическа гледна точка алгоритъм за поведение, който се очаква да намали риска от изява на СС заболяване при болните с РА. Считам, че дисертационният труд на д-р Шивачева отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор”. Това ми дава основание уверено да предложа на уважаемото научно жури да гласува положително за присъждане на научната степен „Доктор” на д-р Таня Шивачева.

Варна, 08.09.2019

доц. д-р  Ангелов, дм