

До Председателя на Научно жури,
назначено със заповед на Ректора на
Медицинския университет-Варна
№Р-109- 236/01.06.2022 г.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев
Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична
болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“,
определено със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна
№Р-109-236/01.06.2022 г.

Относно: дисертационен труд на д-р Светослав Павлов Димитров, докторант в самостоятелна форма на обучение, Медицинския университет-Варна, с тема на дисертационния труд
„Детерминанти на качеството на живот при пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит: анализ, базиран на основните аспекти на болестта“
научен ръководител доц. д-р Атанас Ангелов, д.м.
област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7. Медицина, по докторска програма „Вътрешни болести“.

Представените от д-р Светослав Павлов Димитров документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет, Варна. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Кратки биографични данни

Д-р Светослав Павлов Димитров е роден през 1983 г. в гр. Варна. Завършва с отличен успех Пета гимназия с преподаване на чужди езици „Йоан Екзарх“, гр. Варна през 2002 г. Завършва медицина с отличен успех в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 2008 г. и е удостоен с наградата „Златен Хипократ“ и право на специализация по избор. От 2008 г. започва работа като ординатор, а от 2009 г. е специализант по Ревматология в Клиниката по Ревматология към УМБАЛ „Света Марина“, гр. Варна. През 2013 г. след спечелен конкурс е назначен като асистент по Ревматология към УС по Кардиология и Ревматология, от 2017 г. в УС по Ревматология. През 2013 г. придобива специалност Ревматология. В педиода на специализацията си посещава редица курсове: 09/2011 - ISDC Bone Densitometry Course – София, България, 09/2012 - Курс в областта на спондилоартритите в болница Шарите, Берлин, 07/2012 - Курс в областта на спондилоартритите в Загреб, Хърватска, 03/2012 - Курс по епидемиология и медицинска статистика в Университета в Абърдийн, Шотландия, 06/2012 - Курс по мускулоскелетна ултрасонография, 2012-2014 - Онлайн курс по Ревматология за период от 2 години, ръководен от Европейската лига за борба срещу ревматизма (EULAR). От 2020 г. е докторант по научна специалност вътрешни болести, към Катедрата по Пропедевтика на вътрешните болести, МУ – Варна.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е съвременна и актуална.

Качеството на живот е влошено при всички ревматологични заболявания.

Въвеждането и приложението в ежедневната практика на критериите на ASAS допринасят за възможността за ранно диагностициране на болните в предрентгенографската фаза на спондилоартрит. Това ранно разпознаване на заболяването неминуемо довежда до повишен брой болни в световен мащаб и свързаните с това социални и икономически последици. Влиянието на аксиалния спондилоартрит върху качеството на живот става още по-значимо, като се вземе предвид фактът, че симптомите на заболяването по дефиниция стартират преди 45-та годишнина. В етапа на активна възраст на пациента хроничното прогресиращо възпалително ставно заболяване в значителна степен лимитира различни аспекти на ежедневната дейност.

Аксиалният SpA влошава качеството на живот, свързано със здравето (HRQoL). В няколко проучвания, сравняващи здравно-обусловеното качество на живот при болни от аксиален спондилоартрит и общата популация, се докладва за статистически значимо по-ниско HRQoL при болните от спондилоартрит. В контекста на аксиалния спондилоартрит понижението на HRQoL е по-значимо за сметка на промените във физическата функция на болните, сравнено с психо-емоционалните аспекти на заболяването.

Ефектът от заболяването върху физическата функция на болните е значим. Отчита се отражението и върху редица други аспекти на живота – в личен и социален план (образование, създаване на семейство и кариерен растеж). Разширяването на набора от терапевтични средства от групата на антицитокиновата терапия при спондилоартрит съвпада времево със създаването на ASAS критериите и отново насочва фокуса на внимание към проблема с качеството на живот на болните от nr-/r-ax SpA.

Установено е, че редица фактори са свързани със затруднения в работата и загуба на производителност на работното място. Безработицата се свързва с по-голямата възраст на пациентите, социална депривация, голямата давност на заболяването, функционално увреждане и депресия. Абсентеизмът се асоциира с активността на заболяването и депресия, докато презентеизмът – с по-напредналата възраст на болните, активността на заболяването, тревожността и нивото на депресия.

Пациентите с nr-ax SpA се отличават с по-кратка давност на симптомите на заболяването и въпреки че липсват рентгенологични белези, те се характеризират със значима тежест на заболяването. Сравнени с болните с r-axSpA, нивата на оценената от болния болестна активност и функционалните промени, свързани със заболяването, демонстрират сходни резултати.

Анализи на двете фази на ax SpA – nr-ax SpA и ax SpA, посочват различия, свързани с давността на симптомите, половото разпределение и възрастта на пациентите. Независимо от значимо по-ниската степен на възпалителна активност, както и сравнително съхранена аксиална подвижност при болните от nr-ax SpA, двете фази имат сходства по отношение на болестна активност, физическа функция и качество на живот.

Установява се връзка между ASDAS, изчислен чрез CRP и качеството на живот, дължащо се на физическата функция, но проучване не доказва връзка между качеството на живот и MCS (Mental composite score). Нивото на болестна активност частично допринася за влошеното качество на живот, като според авторите има и други фактори, които го променят.

Различни скали за оценка на нивото на качество на живот при болните от аксиален спондилоартрит са използвани в литературата. Докладваните от пациента данни се категоризират в две основни групи инструменти за оценка на качеството на живот – генерични и специфични (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life – ASQoL*). Болест-специфичният въпросник за оценка на качеството на живот ASQoL е широко прилаган в широката спектър на спондилоартрита. Той е лесен за възприемане от пациента, включва

аспекти не единствено фокусирани върху физическата функция на болния и отнема кратко време за попълване.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Светослав Димитров е оформен на 158 страници според изискванията и съдържа въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, 14 приложения и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 35 фигури и 40 таблици.

Въведението е на 2 стр. **Литературният обзор** е представен на 29 страници показва добрата осведоменост на автора по отношение на спондилоартритите, клиниката, диагностиката, оценката на активността на болестта, отражение на спондилоартрит върху качеството на живот на болните и лечението на аксиалния спондилоартрит.

Авторът показва добра информираност по темата на дисертацията. На базата на литературния обзор извежда *изводи*:

1. Благодарение на експертите от ASAS са налице ясни критерии за класифициране на спондилоартрит. Тези критерии правят възможна ранната диагностика и установяването на заболяването в предрентгенологичната му фаза.
2. Продължаващата изследователска дейност в областта на съвременните терапевтични патогенетични средства представлява огромен успех при лечението на аксиалния спондилоартрит. Приложението на антицитокиновата терапия слага край на периода от време, през който наличието на спондилоартрит се асоциира със задължителни структурни изменения, прогресия на болестта и инвалидизация на болните.
3. Наблюдава се нарастване в световен мащаб на данните за същността и хода на протичане на ранната нерентгенографска фаза на аксиалния спондилоартрит.
4. Налице е подобрение в разбирането на основните характеристики на заболяването в тази фаза и анализиране на предикторите за прогресия на структурните изменения на ОДА.
5. Нерентгенографският аксиален спондилоартрит се характеризира с кратка давност на симптомите и същевременно може да се асоциира със значителна по степен болестна активност. Болните от nr-ax SpA се характеризират с високи нива на клинична и лабораторна болестна активност. Силно засегнати са още физическата функция на болните и качеството на живот, свързано не само със здравето, но и с други аспекти на живота.
6. В редица ревматологични центрове магнитнорезонансната томография на сакроилиачните стави и гръбначния стълб вече не е резервна образна методика за диагностика, а се прилага успешно в ежедневната практика. Предимствата му пред конвенционалната рентгенография и компютърната томография позволяват ранното установяване на заболяването в предрентгенологичната му фаза.
7. След създаването на съвременната концепция за спондилартрита се заличи митът за преобладаване на спондилоартрита при мъжете, а с това и се установиха редица различия при протичането на заболяването в двата пола. Наличието на тези данни би довело до съкращаване на времето, необходимо за диагностично уточняване и би дало възможност за ранна диагностика, адекватно лечение и запазване на качеството на живот.

На базата на литературния обзор извежда *нерешени задачи и проблеми*:

1. Преобладаващата част от данните в литературата се отнасят за рентгенографския аксиален спондилоартрит. Към настоящия етап от развитието на ревматологията продължава събирането и анализирането на данни относно протичането, развитието и структурната прогресия на nr-ax SpA. Предвид ниската честота на спондилоартрита във всичките му фази, този процес вероятно ще продължи и в следващите години.
2. Основните акценти при обсъждане на nr-ax SpA до момента са основно върху анализи на критериите за класифициране и предимствата на образните методи, както и обучение на

специалистите ревматолози при разчитане на образите чрез МРТ на СИС и гръбначния стълб. Необходим е по-задълбочен анализ на оцената на болестната активност и физическа функция на болните в ранната фаза на заболяването.

3. Липсват достатъчен брой сравнителни анализи на различните аспекти на болестта при болните от образното и клинично рамо на *nr-ax SpA*, както и влиянието върху качеството им на живот.

4. Наблюдава се тенденция за прогресия във времето на *nr-ax SpA* към *r-ax SpA* с различна вероятност според отделните автори, което е вероятно свързано с редица предиктори за структурна прогресия, които е необходимо внимателно да се анализират.

5. В реалната клинична практика предстои да се натрупат данни от ефекта на различните антицитокиннови медикаменти върху възможностите за контрол на болестната активност, запазване на физическата функция, подобрене на качеството на живот на болния и предотвратяване на структурната увреда.

Библиографията съдържа 202 цитирани заглавия, от които 1 е обявена, че е на кирилица и 201 на латиница. Всички цитации са изписани на латиница. В цитации 102 и 106 е оставен и кратък анализ на съдържанието на публикацията.

Д-р Светослав Димитров си поставя за **цел** на своята изследователска работа да изследва качеството на живот и факторите, влияещи върху него (в това число основните аспекти на болестта – активност, функция и увреда, измерени посредством докладвани от пациента резултати, гръбначна подвижност и статус на ОДА и МРТ на СИС) при болни от *nr-ax SpA* от българската популация.

За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се оцени тежестта на изява на симптомите посредством измерване на нивото на болестната активност при пациенти с *nr-ax SpA*, включително екстрааксиалните прояви предвид хетерогенната фенотипна изява на болестта.
2. Да се оцени степента на възпалението на сакроилиачните стави (СИС) посредством магнитнорезонансната скорингова система за активност SPARCC и да се изследва асоциацията между показателите за клинична болестна активност и възпалението на магнитнорезонансната томография (МРТ).
3. Да се проучи доколко болестта създава ограничения във физическата функция посредством сравнителен анализ на болните с *nr-ax SpA* и здрави индивиди.
4. Да се анализират промените в гръбначната подвижност и статуса на опорнодвигателния апарат като цяло (вкл. ангажиране на периферни стави, ентези, дактилит) в българската популация от болни с *nr-ax SpA*.
5. Да се проучи здравно-обусловеното качество на живот и рисковите фактори за влошаването му.
6. Да се изследват клиничните, лабораторните и МРТ характеристики при мъжете и жените и да се определи дали съществуват полови различия в тежестта на *nr-ax SpA*.
7. Да се изследва връзката на отделните фармакологични терапии с клиничните и лабораторните параметри на болестния процес.

Методичен подход: Изследването е проведено сред 202 пациенти с болка в кръста с давност над 3 месеца, от които 160 болни с възпалителен тип болка в кръста (ASAS критерии за ИВР) и 42 с недостатъчен брой критерии за възпалителна гръбначна болка, обособени в контролна група. Участниците в групата с възпалителен тип гръбначна болка са подразделени в две подгрупи – клинично и образно рамо (съответно 62 болни с HLA B27 антигенно носителство + две или повече прояви на спондилоартрит и 98 болни с МРТ данни за ВМЕ + поне една проява на спондилоартрит). След провеждане на всички изследвания се оформят три групи – болни от *nr-ax SpA* (образно рамо), *nr-ax SpA* (клинично рамо), и контролна група болни с

невъзпалителен тип болка в гръбначния стълб. Антигенното носителство на HLA B27 се наблюдава в 80.6% в групата болни от образното рамо, при 100% от болните в клиничното рамо и в 14.6% от контролната група. Относителният дял на болните от nr-ax SpA, които не провеждат лечение, е 36.8% спрямо 66.6% от контролната група. В обединената група болни (група А + група Б) пациентите, които приемат нестероидни противовъзпалителни средства, са 48.1%, а сулфасалазин – 15%.

Статистическият анализ включва описателна статистика, статистическо оценяване и проверка на статистически хипотези (параметрични и непараметрични), регресионен и корелационен анализ, които са в съответствие с хипотезата и поставените цели.

Резултати: Получените резултати на д-р Светослав Димитров са изложени прилежно на 51 страници от дисертационния труд. Резултатите са добре онагледени. Получените резултати отговарят на поставените цели на изследването.

Обсъждането на резултатите е представено на 13 страници и анализира получените данни и сравнява, където е възможно, с други публикации по темата. Предложен е и алгоритъм при диагностициране на нерентгенографски аксиален спондилоартрит в ежедневната клинична практика, което значително повишава качествата на дисертационния труд.

Незначителна забележка е, че в дисертационният труд авторът използва при изписване на стойностите на някои лабораторни параметри латиница, а при други кирилица.

Доброто познаване на проблематиката и задълбочеността на автора дават възможност за набелязване на бъдещи допълнения към настоящия научен труд. Бъдещите анализи, които биха били от важно значение при болните от nr-ax SpA, може да бъдат разглеждани в няколко посоки:

1. Да се оцени в бъдеще колко от болните от nr-ax SpA преминават във фазата със структурни изменения (АС) и колко от тях остават в нерентгенографската фаза и за колко време. Каква е вероятността за прогресия?
2. Колко от пациентите в клиничното рамо след определен период от време имат вече МРТ възпалителни промени, т.е. преминават в подгрупата на образното рамо. Каква е вероятността за „конверсия“? Как се променя качеството на живот на болните при преминаване от една група в друга?
3. Да се оценят в динамика МРТ възпалителните промени, да се оцени има ли възможност за „самозатихване“ на болестта.
4. Как навлезлите вече в практиката регистрирани за лечение на nr-ax SpA биологични средства влияят върху болестната активност, степента на прогресия и възможностите за трайна ремисия за заболяването?

Изводи: Д-р Светослав Димитров предлага 8 извода. Те произлизат от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Установена е положителна корелационна зависимост между лабораторните биомаркери на възпаление и клиничните индекси за болестна оценка и функционалната увреда при болните от nr-ax SpA.
2. Промените на магнитнорезонансната томография на сакроилиачните стави демонстрират силна положителна корелационна връзка с маркерите за възпаление и скоростите за оценка на болестната активност при болните от образното рамо nr-ax SpA.

3. Нерентгенографският аксиален спондилоартрит оказва влияние върху физическата функция. Функционалната увреда е по-висока при болните с извънгръбначни симптоми – периферен артрит или ентезит.
4. Промените в гръбначната подвижност при nr-ax SpA са достоверно по-изявени спрямо контролната група. Образното рамо на nr-ax SpA демонстрира статистически значимо по-висока степен на аксиална увреда спрямо клиничното рамо.
5. Качеството на живот на болните от nr-ax SpA е по-ниско спрямо контролната група болни. То корелира позитивно с лабораторните биомаркери за възпаление и индексите за оценка на болестната активност. Не е открита значима разлика между нивото на качество на живот при болните от образното и клинично рамо на nr-ax SpA.
6. Установени са статистически достоверно по-високи стойности на ОФП и ASDAS-CRP при мъжете с nr-ax SpA спрямо жените. Липсват достоверни разлики в оценката на физическата функция, качеството на живот и SPARCC между половете.
7. Провежданото лечение с НСПВС и сулфасалазин не оказва влияние върху болестната активност (BASDAI) и физическата функция (BASFI) при болните от nr-ax SpA.
8. Установено е негативното влияние на тютюнопушенето върху качеството на живот (ASQoL) при болните от nr-ax SpA.

Приноси: Приносите са 10, разделени в две групи - с **оригинален характер** (5) и с **потвърдителен характер** (5) и са важни за клиничната практика.

➤ **Приноси с оригинален характер**

1. За първи път в България се разглеждат и анализират болните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит – тяхната демографска характеристика, оценка на лабораторната и болестна активност, физическа функция, двигателен дефицит и качество на живот.
2. За първи път в България и едно от малкото изследвания в света, което сравнява образното и клинично рамо на болните от нерентгенографски аксиален спондилоартрит.
3. За първи път в България и едно от малкото изследвания в света, което сравнява двата пола не само в общата група болни от nr-ax SpA, но и по подгрупи.
4. За първи път в България се установява връзката на скоринговата система SPARCC с нивото на обща болестна активност и качество на живот при болните от nr-ax SpA.
5. За първи път е предложен опростен алгоритъм в помощ на ежедневната клинична практика на ревматолога, който има за цел оптимизиране на възможностите за ранна диагностика на SpA в нерентгенографската фаза.

➤ **Приноси с потвърдителен характер**

1. Повърждава се, че въпреки отсъствието на необратими структурни изменения и кратка давност на симптомите при nr-ax SpA качеството на живот е влошено.
2. Потвърждава се приблизително еднаквото полово представяне при nr-ax SpA, както и връзката на мъжкия пол с по-високи нива на болестна активност.
3. Потвърждава се връзката между острофазовите показатели и нивото на оценка на болестната активност.
4. Потвърждават се по-високите нива на болестна активност според ASDAS-CRP при болните с извънаксиални прояви.
5. Потвърждава се връзката на тютюнопушенето с влошеното качество на живот, измерено чрез ASQoL, на болните от nr-ax SpA.

Авторефератът е представен на български и на английски езици, българският вариант съдържа 92 страници, английският – 59 стр. и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 4 публикации в списания и 3 представяния на научни форуми.

Заключение: Оценявам работата на д-р Светослав Павлов Димитров на тема *„Детерминанти на качеството на живот при пациенти с нерентгенографски аксиален спондилоартрит: анализ, базиран на основните аспекти на болестта“* като интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считаю, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Светослав Димитров убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Светослав Павлов Димитров образователната и научна степен „Доктор“.

30.06.2022
София

Изготвил:



проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм