

РЕЦЕНЗИЯ

относно дисертационен труд по процедура за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР”.

Автор на дисертационния труд: д-р Таня Кирилова Шивачева, докторант на самостоятелна подготовка, научна специалност „ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ”-, Катедра „Пропedeutика на вътрешните болести”, Факултет по „Медицина”, МУ - „Проф. д-р Параскев Стоянов” – гр. Варна.

Тема на дисертационния труд: „Изследване на клиничната активност на ревматоидния артрит, при болни провеждащи лечение с биологични средства”.

Научен ръководител: Проф. д-р Светослав Живков Георгиев, д.м.

Рецензент: Проф. д-р Николай Йорданов Пенков, д.м.н., Изпълнителен директор на СБАЛ по Кардиология-гр. Варна, Български кардиологичен институт.

Дисертационният труд на д-р Таня Шивачева разглежда актуален проблем в съвременната ревматология – изследва на клиничната активност на ревматоидния артрит, при болни провеждащи лечение с биологични средства и търси връзката и със ССЗ и смъртност. Ревматоидният артрит е хронична възпалителна и деструктивна артропатия с прогредиентен ход. Известно е, че през последните 20-25 г бяха натрупани много и убедителни научни данни, които показват че атеросклерозата е възпалителна болест. Пусков момент в този процес е ендотелната дисфункция. Тя е свързана с редица фактори и води до намалена продукция на NO и до ограничаване неговите полезни ефекти - вазодилатация, противовъзпалително, антитромботично действие и др. Този процес може да се поддържа и потенцира от наличието на хроничен възпалителен процес какъвто е РА. В миналото имаше съобщения, според които болни с ревматична болест, които провеждат активна противовъзпалителна и антибиотична терапия имат и по-малка честота на ИБС. Освен това се смята за доказано, че нестабилните форми на ИБС при над 50% от случаите се развиват след интеркурентно или всякакво друго инфекциозно възпалително заболяване. Едно проучване, като това на д-р Шивачева заслужава адмирации, тъй като резултатите от него биха могли да покажат има ли връзка и каква е тя между активността на РА и ССЗ и смъртност.

Дисертационният труд на д-р Шивачева е в резултат на предварително добре замислено ретроспективно клинично проучване и крие всички рискове на подобен род изследвания. Трудът е написан на 190 стандартни страници и е онагледен с 62 фигури и 33 таблици.

Литературната справка е въз основа на 292 заглавия, от които 2 на кирилица и 290 на латиница, по-голямата част от които публикувани през последните 10 години. Направен е исторически преглед, според който описанието на класическата картина на РА е от 1800 г., т.е. касае се за сравнително нова за медицинската практика болест. Разгледани са съвременното определение и социалните аспекти на РА. Изтъква се, че РА води до ранна смъртност, дължаща се на съпътстващите заболявания и на персистиране активността на артропатията. Подробно са описани стратегиите, целите и терапевтичното поведение при болните от РА. Особено място е отделено на оценката на активността на болестния процес и ефективността на биологичните терапевтични средства. Анализирани са качеството на живот на болните и неговото подобряване при лечение с биологични средства. Дългосрочната прогноза е разгледана в два аспекта – качество и продължителност на живот. Значително място е отделено на придружаващите РА болести, като акцента е върху ССЗ и смъртност. Самият РА не се счита за летална болест. Смъртността при РА се дължи на извънставни усложнения най-често инфекции и на придружаващи болести, обикновено СС и неоплазми. Подобавашо място е отделено на традиционните СС рискови фактори и на увеличаване ролята на същите от лечението с нестероидни противовъзпалителни и кортикостероидни медикаменти. Обзорът показва, че автора познава отлично проблема и анализира данните изключително компетентно, в резултат на което той завършва с изводи, които служат за база на направеното от автора клинично проучване.

Цел и задачи на проучването. Целта на дисертацията е логично изведена от нерешените и спорни въпроси и е дефинирана точно и ясно. Задачите общо 5 на брой уточняват пътищата за реализиране на целта.

Клиничен материал и ползвани методи за изследване. Анализирани са медицинската документация на общо 209 болни с РА, преминали през диагностично – консултативния кабинет на Клиниката по Ревматология, УМБАЛ „Св-Марина“ – гр. Варна за период от 01.06.2017 – 30.09.2018 г. След приложение на критериите за подбор и изключващите критерии за лечение с биологични средства остават 197 болни.

Допълнително отпадат още двама болни – един поради тумор на белия дроб и един поради остра полиорганна недостатъчност. Остават 195 болни достатъчно за целта на проучването и отговарят на критериите на НЗОК за лечение с биологични средства.

Методите за изследване на болни са съвременни и високо информативни, подробно описани в дисертационния труд. Те позволяват да се получи информацията, която е необходима за реализиране на целта и поставените задачи.

Статистическият анализ на резултатите е широко обхванен и ползва методи, които позволяват точна оценка на тяхната значимост.

Резултати и обсъждане. Болните от РА, провеждащи лечение с биологични средства обикновено са жени (85.3%), на възраст над 40 г (90.7%), с давност на болестния процес над 10 г., с ерозивни ставни промени при над 65% от тях и с ВМІ над нормата при 66.5%. С увеличаване продължителността и тежестта на РА, ВМІ се редуцира и се развива т.н. ревматоидна „кахексия“. При 70.3% от болните с РА се открива придружаващо заболяване, в 61.3% от случаите то е СС, като на първо място е АХ и на второ - ИБС. Съчетанието на РА със ССЗ обикновено е по-често на фона на терапия с КС, по-голям брой болестни стави и по-високи стойности на VAS и DAS28. Активността на РА се представя с по-висока осреднена стойност на DAS 28 (СУЕ) в сравнение с тази на DAS 28 (CRP). Рискът за повишена ССЗ и смъртност при болните с РА, провеждащи биологично-активна терапия е в зависимост от активността на болестния процес, определена чрез стойностите на DAS 28 (CRP).

Комбинирането на биологичните средства със синтетични - МТХ понижава риска, а съчетанието с КС го повишава. Прогнозната вероятност за ССЗ при болни с РА може да бъде намалена значително при понижаване границата на DAS 28 (CRP). Това се постига при стойност на показателя < 2.67, която категоризира болните като такива с ниска активност на РА. От съществено значение при липса на противопоказание е прилагането на комбинирана терапия с биологични средства и МТХ и преустановяване на лечението с КС колкото е възможно по-рано.

Изводи. Целта на дисертацията е изпълнена. Изводите са 6 на брой. Смятам, че те точно, както и съвсем ясно отговарят на поставените задачи и получените резултати.

Приноси на дисертационния труд. Изследването на д-р Шивачева е с оригинален и потвърдителен характер. Това е първото у нас изследване, което разглежда в динамика активността на РА, на фона лечение с биологични средства при различни

терапевтични модели и в зависимост от придружаващите ССЗ. Подробно е разгледана преждевременната смъртност при болни от РА и причините, които я обуславят. Анализирани са традиционните рискови фактори за ССЗ в съчетание с възпалителния процес при РА и неговото лечение. Анализирана е активността на РА при болни с и без ССЗ и е представена с двата варианта на комбинирания показател DAS28.

Предлага се на клиничната практика показател, представящ осреднена активност на РА за времеви период. Той дава по-реална представа за активността на РА по време на лечение, по-добра прогностична информация и избягва моментни ефекти върху лабораторните показатели. Предлагат се оптимизирани стойности на DAS28(CRP) за точна оценка остатъчната активност на РА и подобряване дългосрочната прогноза на болните в зависимост от СС риск. Предлага се алгоритъм за индивидуални грижи при болни от РА с цел подобряване прогнозата: качество и продължителност на живот.

Авторефератът на дисертационния труд е със стандартна структура. Резюмира точно и ясно дисертационния труд.

Публикации и участия в научни форуми. Д-р Шивачева представя 2 публикации свързани с дисертационния труд. Те са отпечатани в реномирани чуждестранни научни списания. Прави впечатление обаче, че публикациите предхождат с цели 5-6 години идеята за дисертационен труд и извършените в последствие научни изследвания. Това означава, че връзката на публикациите с дисертационния труд е само тематична и те не отразяват етапите на научното изследване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Интересна научна разработка, третираща актуален проблем, базирана на достатъчен брой ретроспективно анализирани болни. Литературният обзор е с научни достойнства и може да служи за справка по темата, въпреки, че на места е натоварен с много пропедевтична информация. Целта на дисертацията и задачите за реализирането ѝ са формулирани точно и ясно. Клиничният материал е достатъчен за реализиране на поставената цел и задачи. Методите за изследване са съвременни и достатъчно информативни. Получените резултати са в синхрон с литературните данни. Показват мястото и ролята на биологичните средства при лечение РА. Качеството на живот при болните от РА се определя до голяма степен от активността на артропатията. Ревматоидният артрит не е смъртоносна болест. Смъртността при него е свързана с инфекциозни усложнение и придружаващите СС и неопластични заболявания. Изводите са 6 на брой и точно отговарят на поставената цел

и задачи. Направените публикации във връзка с дисертационния труд са 2 и не отразяват извършеното в научния труд. Затова предлагам на автора данните от дисертационния труд допълнително да бъдат популяризирани сред кардиологичната и ревматологичната общности у нас, а и в чужбина.

Научният труд на д-р Шивачева е с приносен и потвърдителен характер и напълно покрива изискванията за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“. Ето защо предлагам на членовете на научното жури да гласуват за това с положителен вот.

28. 09. 2019 г.

Варна

РЕЦЕНЗЕНТ

(Проф. д-р Николай Пенков, дмн)

