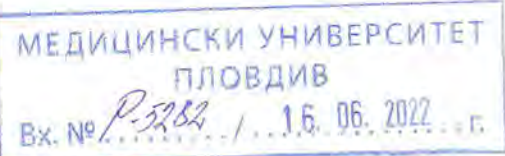


РЕЦЕНЗИЯ  
защита за ОНС „Доктор“



от проф д-р Стоянка Владева, дм  
Тракийски Университет – гр. Стари Загора

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'  
професионално направление 7.1. Медицина  
докторска програма „ Ревматология“ Шифър 03.01.18.

Автор: д-р Згуро Анастасов Баталов

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Пропедевтика на Вътрешни болести, Медицински Факултет, Медицински  
Университет - Пловдив

Тема: „БЛОКИРАНЕ НА JAK/STAT СИГНАЛНИЯ ПЪТ КАТО НОВА ТЕРАПЕВТИЧНА  
ВЪЗМОЖНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИСТЕМНА СКЛЕРОЗА“

Научен ръководител: доц д-р Мариела Генева-Попова, дм

Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести, Медицински Факултет, Медицински  
Университет - Пловдив

1.Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив и включва следните документи:

- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- списък на участията в научни форуми
- ксерокопия на публикации

2.Представяне на докторанта с акцент върху биографични данни във връзка с процедурата.

Д-р Згуро Анастасов Баталов е роден на 1. април 1994 година в Пловдив. През 2013 година завърша с отличие ЕГ „Пловдив“, а 2019 година завършва медицина в МУ – град Пловдив като получава награда „Златен Хипократ“ от Ректора на Медицински университет- Пловди. От 2021 година е зачислен като свободен докторант към Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести, Медицински Факултет, Медицински Университет – Пловдив, с ръководител доц д-р Мариела Генева-Попова, дм. Д-р Згуро Анастасов Баталов специализира ревматология от 1.2.2019 година в Университетска Клиника по Ревматология „Каспела“, Пловдив.

### 3. Актуалност на тематиката

Прогресивната системна склероза (ПСС) е част от хетерогенната група системни ставни заболявания. Сравнително голямата честота на болестта, наличието на ивънставни и системни прояви и настъпващата инвалидизация на пациентите, имат съществено социално-икономическо значение и обуславят актуалността на проблема. За да се избегне ранната инвалидизация на болните и иницирането на неподходяща терапия е необходимо да се познават колкото може повече аспекти от него. Липсата на ефективни скринингови изследвания и биомаркери водят понякога до недоразпознаване на болестта, закъсняващо и неефикасно лечение. Обоснованата необходимост от търсене на нови, надежни биомаркери за диагноза и ново лечение, които да иницират ремисия, налага анализиране на вече установени и нови медикаменти, които да имат нов терапевтичен подход, получени при изследване на голяма група болни с ПСС.

Тази актуална проблематика включва системно и комплексно анализиране на терапията с различни медикаменти при пациенти с ПсА, тъй като това би помогнало за избор на подходяща прицелна терапия, което мотивира провеждането на това научно изследване.

Изхождайки от горенаписаното считам, че темата на д-р Згуро Баталов е актуална и значима за ревматологията, тъй като тя се опитва да проучи нови, неразработени до този момент терапевтични подходи за лечение на болни с ПСС и да акцентуира на разликата им с вече познати.

Налице е актуалност на разработваните в дисертационния труд проблеми в научно и научно-приложно отношение.

### 4. Познаване на проблема

Литературата, на която дисертанта се позовава, включва 226 автора като са представени водещите световни и наши изследователи, свързани с проблема на

дисертационния труд. Цитираните български автори и статии са 14 и са свързани с основни литературни източници от българската медицинска литература.

Обзорът е написан на 51 страници и включва детайлно анализиране на етиопатогенезата на ПСС, клиничната характеристика на ПСС, нови биомаркери за диагноза и прогноза за болестта, оценка на прицелните органи чрез имунологични и инструментални методики.

Литературният обзор завършва с критичен поглед върху това, че въпреки че етиологията и патологичните механизми на ПСС не са напълно изяснени, болестта се появява в резултат на многостъпални и многофакторни процеси, включващи промени в имунната система, генетични и фактори на околната среда. Сложната взаимовръзка и паралелно протичащи и взаимно потенциращи се процеси на възпаление, автоимунно активиране и фиброза, проявени в различна степен в хода на болестната еволюция, обуславят индивидуалната хетерогенност на клиничната характеристика. Ограничен е броят на клиничните проучвания при ПСС, свързани с ролята на цитокиновия дисбаланс и връзката му с обективните показатели за летален изход (сърдечно и белодробно включване) и не са налични в литературата данни за връзката между серумните и образните биомаркери, обективизиращи предикторите за прогресия на заболяването (ангажирането на ОДА).

Въпреки лавинообразното нарастване на предлагани терапии за ПСС, все още няма еднозначно мнение за блокирането на JAK/STAT-път и използването на тофацитиниб при болни с ПСС. Установено е, че няма изследвания на ефекта от терапията с Тофацитиниб върху кожното засягане, оценено чрез mRSS и високочестотна ултрасонография и върху ставното и сухожилно засягане, оценено чрез US10SSc score, няма изследване на ефекта от терапията с Тофацитиниб върху белодробното засягане оценено чрез ултрасонография, върху засягането на слезка и черен дроб, оценено чрез еластография, върху дигиталните улцерации, няма изследване на качеството на живот на пациентите при лечение с Тофацитиниб, оценено чрез пациентски въпросници PROMIS 29, SHAQ, PGA VAS, CGA VAS, както и изследване на безопасността при лечение с медикамента.

Логично, литературният обзор завършва с извеждане на целта на проучването, която е оценка на ефикасността и безопасността на Тофацитиниб за повлияване на кожното, ставното и вътреорганно ангажиране при пациенти със Системна склероза сравнено с лечение с Метотрексат.

## 5. Методика на изследването

Избраната методика на изследване – изследване чрез оценка на mRSS и високочестотна ултрасонография и ставното и сухожилно засягане, ултрасонографска Оценка на проследена плътността на черен дроб и слезка, оценка на индексите PROMIS 29, SHAQ, PGA VAS, CGA VAS при пациенти с ПСС на различни терапевтични схеми позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

#### 6. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд е написан на 185 стандартни машинописни страници и съдържа общоприетите раздели. Онагледен е с 26 фигури, 16 таблици и 19 приложения.

Представеният дисертационен труд е съобразен с изискванията на МУ - Пловдив за структуриране и обемно съдържание – включва следните раздели: Съдържание – 2 стр., Използвани съкращения – 4 стр., Литературен обзор – 51 стр., Цел и задачи – 1 стр., Пациенти и методи – 15 стр., Резултати и обсъждане – 51 стр., Обобщение – 11 стр, Изводи – 1 стр., Приноси – 2 стр., Книгопис – 24 стр., Приложения – 25стр. Използваните съкращения са коректно отразени.

Литературният обзор е с характер на систематичен обзор, анализиращ етиопатагенезата на ПСС и ролята на различни биомаркери за диагностика и лечение на ПсА. Обзорът е изчерпателен, актуален и насочва към целите и задачите на дисертационния труд. Обзорът е написан в достатъчен обем и показва, че докторантът има задълбочени познания по проблема на дисертацията.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и съответства на поставените задачи.

Разделът „Пациенти и методи“ е подробен и последователно разработен. Добре са описани начина на изследване на кожа, вътрешни органи и опорно-двигателна система.

Резултатите са обективни, нагледно представени с таблици и фигури и добре интерпретирани с използването на съвременни статистически методи – междинни анализи (непараметричен анализ Mann-Whitney; Kruskal-Wallis) и крайни анализи (post hoc анализите на Dunn и Dunn-Bonferroni). Графичното представяне на непрекъснатите променливи е с „boxplot“ диаграми, използвана е SPSS версия 23.0.

Изводите са правилно аргументирани и съответстват на поставената цел и изпълнените задачи. Те синтезират анализа на данните от обзора и собственото проучване.

Литературната справка включва достатъчно заглавия от български и чужди заглавия, което още веднъж подчертава актуалността на разглеждания проблем на световно ниво и необходимостта от разработването му у нас.

Дисертацията е написана грамотно.

#### 7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Докторантът е посочил 8 приноса: 3 с оригинален характер, 5 методични, 8 с научно - приложен, 3 с научно - теоретичен характер и 2 с потвърдителен характер, които обективно отразяват значимостта на получените резултати в научен план и приложимостта им в реалната клинична практика.

Приносите с оригинален характер доказват, че това е първото проучване, доказващо ефекта от терапията с TOF върху кожното засягане, оценено чрез mRSS и високочестотна ултрасонография и ставното и сухожилно засягане, оценено чрез US10SSc score в сравнение с лечението с MTX при болни с СС, оценката на плътността на черен дроб и слезка при пациенти със ПСС в хода на лечение и първото проучване на PROMIS 29, SHAQ, PGA VAS, CGA VAS при пациенти с ПСС на различни терапевтични схеми

Приноси с научно-приложен характер доказват, че дигиталните улцерации при СС не се увеличават при лечение на СС с TOF, разработените скали и индекси (PROMIS 29, SHAQ, PGA VAS, CGA VAS) за активност на СС могат да се прилагат в рутинната ревматологична практика и е оценена ролята на ултрасонографията и еластографията при болни със СС като диагностичен метод

Приноси с потвърдителен характер доказват, че лечението с TOF не предизвиква по-тежки инфекции (включително и херпес-зостер вирусна инфекция), в сравнение с лечение с MTX и че безопасността при лечение с TOF и докладваните нежелани лекарствени реакции не доказва по-чести или тежки събития при болни със СС на лечение с TOF, в сравнение с тези на лечение с MTX.

#### 8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са 6 публикации (3 в чуждестранни списания и 3 в национални списания) и са реализирани 8 участия на научни форуми. Броят на научните трудове изпълва количествените критерии, заложили в Правилника на МУ - Пловдив.

#### 9. Лично участие на докторант

#### 9. Лично участие на докторант

Докторантът лично е участвал в проведеното дисертационно изследване, като той лично е оценял състоянието на опорно-двигателната система и активността на ПСС.

#### 10. Автореферат

Авторефератът представя целите, задачите, резултатите и дискусиата, изводите и приносите на дисертационния труд в конспективен, обобщен вид. Резултатите са онагледени графично за по-голяма демонстративност и представени в табличен вид, където се изисква по-голяма точност. Авторефератът дава цялостна представа за получените резултати и приноси на дисертационния труд.

#### 11. Критични забележки и препоръки

нямам

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Згуро Анастасов Баталов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Ревматология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, да продължи процедурата за финализиране на дисертационния труд чрез публична защита за получаване на *образователната и научна степен 'доктор'* на д-р Згуро Анастасов Баталов в докторска програма по Ревматология.

16.6.2022 г.

**Изготвил рецензията:** проф д-р Стоянка Владева, дм  
Тракийски Университет, гр Стара Загора

Заличено на основание  
Чл 5 §1, б. "В" Регламент (ЕС) 2015/679