

СТАНОВИЩЕ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На д-р Асияна Христофорова Петрова, на тема: „Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“ за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7 „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“ по научна специалност 01.03.14. „Гастроентерология“.

Научен ръководител: Доц. д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, д.м.

Изготвил становището: Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.; Интернист и гастроентеролог, Началник на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св.Марина“, Ръководител на УС Гастроентерология, хепатология и хранене към Втора Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Съгласно заповед Р-109-385/25.08.23 г. на Ректора на МУ-Варна и Протокол №1 /7.09.23 съм определена да представя настоящото становище.

1. Кратки биографични и професионални данни на докторанта:

Д-р Асияна Петрова е възпитаник на МУ – Варна. От дипломирането си през 2013 година до момента работи в Клиника по гастроентерология към Университетска болница „Св.Марина“. През 2021 година придобива специалност „Гастроентерология“, с интереси към заболяванията на долен ГИТ и специално в диагностика и проследяване на пациентите с възпалителни болести на червата. В обучението си тя овладява методите на абдоминална ехография, гастроскопия и колоноскопия. Д-р Петрова е асистент към Катедрата по Вътрешни болести от 2019 година и вече 4 години работи със студенти по „Медицина“, стажант-лекари и специализанти по Гастроентерология. Към Втора Катедра по Вътрешни болести Д-р Асияна Петрова завършва докторантура в самостоятелна форма на подготовка.

2. Актуалност на темата на дисертацията

Възпалителните болести на червата (ВБЧ) представляват тежък и значим здравен проблем, заради хроничния прогресиращ ход, засягането на млади, професионално активни хора и нарастващата честота в индустриализираните страни. Лечението на умерено-тежките и тежки форми на ВБЧ е предизвикателство, въпреки „букетът“ от съвременни медикаменти, насочени към медиатори и сигнални пътища на възпалението. Необходими стъпки в грижите за пациентите са: подходящ избор на лекарствен подход; активно мониториране на клиничния отговор, динамиката в биомаркери, ендоскопските и хистологични промени; промяна на терапията в случаите, когато целта не е постигната или са налице странични ефекти. Изискванията към специалистите, провеждащи биологично лечение на ВБЧ надхвърлят традиционните за познание, компетентност и опит, включвайки и много труд и всеотдайност за работа с пациентите. Анализът на успешността и поносимостта на биологичното лечение на

язвения колит в обединена за клиничния център разработка до момента в България не е провеждано.

3. Характеристика, обем, структура и оценка на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Асияна Петрова се състои от 180 страници и следва традиционната структура: въвеждащи думи - 2 страници; литературен обзор – 43 страници; цел и задачи – 1 страница; изследвани пациенти и използвани методи – 6 страници; резултати и обсъждане – 64 страници; заключение – 2 страници; изводи – 1 страница; приноси – 1 страница и литературна справка от 229 източника, 17 от които на български автори. Дисертацията има балансирано съдържание и е написана с ясен, разбираем и изчерпателен стил.

В литературния обзор са изложени както основните, така и най-съвременните публикации, в съображение с темата. Д-р Петрова прави изчерпателно и компетентно систематизиране за болестта Язвен колит (ЯК) с резултат писмена работа, която се чете приятно, може да послужи за обучение и е препоръчителна за прочит и от изяви специалисти в областта. Обзорът е илюстриран с 2 таблици и 7 фигури.

Целта на дисертационния труд е клинично ориентирана: да се оцени ефективността и профила на безопасност от проведената биологична терапия при пациенти с активен ЯК. Задачите са седем - ясно изложени и определят стъпките за извършване на проучването. Пациентите, обект на оценка са подбрани според избраните от дисертанта критерии за включване и изключване. Така, проучването обхваща 107 болни с вариация на възраст при поставяне на диагнозата ЯК от 12 до 71 години, които са лекувани с биологично лечение за периода от въвеждането му в терапевтичния подход през 2015 година до завършване на активното наблюдение за целите на дисертацията през 2023 година. Еволюцията на заболяването е разделена в два периода – изходно, преди започване на биологична терапия и в хода на лечението. Пациентите са индицирани и подготвяни за терапия, съгласно актуалните „Критерии за започване на лечение на улцерозен колит с биологични лекарствени продукти“. Оценка на ВБЧ е проведена по Монреалската класификация за обхват и тежест на язвения колит. Първоначално и на всеки 12 месеца от лечението е извършвана цялостна колоноскопия с проследяване на ендоскопския Мейо скор. Анализирани е динамиката на общоприетите възпалителни биомаркери (CRP, фекален калпротектин - ФКП). При 85 пациента е изследвано качество на живот и степен на умора чрез 3 въпросника, 2 от които са специфични за ВБЧ. При 17 болни са събрани данни за терапевтичното лекарствено мониториране.

Д-р Петрова прави обширен клиничен анализ на възрастта на пациентите при диагностициране, началния обхват и тежестта на ЯК, честотата на тютюнопушене, придружаващите заболявания. При оценка на симптомите преди започване на биологична терапия, според мен необосновано е отделянето на „хематохезия“ от „ректорагия“, защото се касае за степенно различие в един и същ симптом. Д-р Петрова установява, че при жени екстра-интестиналните прояви на ЯК са по-чести, спрямо мъжкия пол (56% vs. 44%). Преобладаваща част от пациентите са с панколит (67.3%), последвано от левостранен колит - 34 (31,8%) и проктит – само 1 случай. Биологичната

терапия е стартирана в рамките на 5 години от диагностициране на ЯК при 61.7% от случаите. При сравняване на основните лабораторни показатели при включване на пациентите и при проследяване в хода на биологичното лечение дисертантът показва сигнификантно подобрение на хемоглобин, намаляване на левкоцитния и тромбоцитен брой, повишаване на концентрацията на албумин в серум, тенденция за нормализиране на серумно желязо и CRP. Най-изразена динамика се отчита във фекалния маркер за възпаление, при средно равнище на ФКП изходно 1110.6 mg/kg, спрямо 163 mg/kg в края на наблюдението. Комплексният ефект на терапията може да се отчете при абдоминална ехография, като данните са за известно намаляване от медиана 8 mm до 6 mm. Дисертантът отчита, че мониторирането на нивата на медикамента и наличието на антитела към него е много полезно при вземане на решение за продължаване или промяна на терапевтичния режим. Показано е водещо значение в проследяването на пациентите с ЯК на колоноскопията, където системната оценка показва: благоприятна динамика в показателя липса на хаустрация (46.7% vs. 9.3%); изчезване на ерозиите на лигавицата при 35.5%; редуциране на дела пациенти с язвени дефекти (от 98.1% до 40.2%) и с контактно кървене (от 70.1% до 12.1%); отрицателен тест за чупливост на съдовете имат само 50% от болните в хода на наблюдението. Обобщено, намалява ендоскопската активност от 68% в тежка степен преди започване на биологично лечение до 6.8%; 26.2% от болните постигат ендоскопска ремисия. В 1/3 от лекуваните пациенти се постига желаното хистологично подобрение, отчетено като лигавично оздравяване. Общият Мейо скор намалява значително от 11.7 до 3.8 в хода на проучването. Интерес представлява предоставения анализ за приложението и изхода от терапията със стероиди. Основна част от пациентите са били третирани с anti-TNF alfa агенти: Adalimumab (52,3%); Infliximab и биоподобния Inflectra (42.1%); Golimumab (5.7%). Опитът от приложението на Vedolizumab е систематизиран при 27 пациента, а с Янускиназа инхибитори (JAK) при 12 пациента. Промяна в биологичната терапия се е наложила при 1/3 от лекуваните и много важен и подробен е предоставеният анализ за причината за преминаване в друг биологичен агент. Повишаване на дозирането, интензификация на режима, се отчита в 26% от случаите. Приложението на азатиоприн (при 35%) не отчита по-благоприятен ефект върху общия Мейо скор за оценка на терапевтичната ефективност. При всеки един биологичен агент дисертантът отчита значимо подобрение на CRP, ФКП и общия Мейо скор, който в динамика показва общо преминаване на пациентите в лека активност на ЯК. Благоприятно повлияване се отчита в качеството на живот на пациентите. Дизайнът на проучването не позволява академично сравнение в ефективността и безопасността на различните видове биологични агенти, но въпреки това дисертантът би могъл да си послужи с графичен анализ на сравнителната динамика в основните маркери за успех (като ФКП, общ и ендоскопски Мейо скор) и да се потърсят макар и в малка степен различия в изходните характеристики по подгрупи и в отговора на биологичните агенти. Д-р Петрова правилно отбелязва и комплексния характер на терапията, с участието при тласъците на парентералното приложение на човешки албумин, ниско молекулни хепарини, широкоспектърни антибиотици, перорален ванкомицин. Също така, 64% от болните са се нуждаели от парентерално приложение на железен препарат. Оперативно лечение се отчита при 1 болен. Систематично са проследявани страничните ефекти на терапията.

Наблюдението на д-р Петрова е обобщено в електронен регистър на пациентите, провеждащи биологична терапия. Компетентният подход при ЯК е обобщен в алгоритъм в края на раздела „Резултати“. Статистическите методи съответстват целта и задачите на проучването и са компетентно посочени и използвани. Собствените резултати са отлично илюстрирани чрез повече от 65 таблици и 30 фигури. Логично следствие на посочените резултат и обсъждане са 9 ясно формулирани и информативни изводи. Библиографската справка отговаря на изискванията за пълнота и актуалност. Д-р Петрова използва публикуваните данни от водещите изследователи на ВБЧ у нас.

Във връзка с дисертационния труд Д-р Асияна Петрова предлага 2 пълнотекстови публикации и 3 научни съобщения, 1 от които е на авторитетен международен форум. При всички публикации д-р Асияна Петрова е водещ автор.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приемам напълно посочените изводи, заключения и приноси на дисертационния труд.

Критични бележки

Липсват основания за критични бележки.

4. Заключение

Прегледът на дисертационния труд и предложените публикации, както и моите впечатления от задълбочената и компетентна клинична работа на д-р Петрова обосновават моето положително становище. Бих искала да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Асияна Христофорова Петрова образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

Дата: 16 октомври 2023 година

Варна

X

Irina Ivanova
MD, PhD

/Доц.Д-р Ирина Иванова, дм/