

**ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
ОБЯВЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-83 ОТ 21.03.2024 г.
НА РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИЯ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ - ВАРНА**

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, дм
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

Относно: дисертационния труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Йоана Светлозарова Стоянова, по докторска програма „Вътрешни болести“, професионално направление 7.1 Медицина, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, научна специалност „Гастроентерология“.

Тема на дисертационния труд: „Антивирусна терапия при хроничен хепатит В - динамика на вирусните маркери и дългосрочни резултати“.

Научен ръководител: доц. Д-р Ирина Иванова Иванова, дм

1. Общо представяне на процедурата

Избрана съм за член на Научното жури и на основание Протокол №1/25.03.2024 г. съм определена да изготвя становище.

Становището е подготвено в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността и Правилника за развитието на академичния състав на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна и със Закона за развитие на академичния състав на Република България.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“ в МУ - Варна.

2. Кратки биографични данни

Йоана Светлозарова Стоянова е родена на 1 февруари 1993 г. във Варна. Завършва с отличен успех Първа езикова гимназия във Варна през 2012 г. През 2018 г. завършва специалност „Медицина“ в Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна. Професионалното си развитие като лекар започва в Клиниката по вътрешни болести в УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. През 2019 г. след конкурс е назначена за лекар-асистент и преподава на студенти по българо- и англезичната програма. От януари 2020 г. е редовен докторант към Втора катедра по вътрешни болести, учебен сектор по гастроентерология, хепатология и хранене. От април 2022 г. работи в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна. Придобива

специалност по гастроентерология през януари 2023 г. Владее английски, немски и италиански езици.

3. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата

Хроничната инфекция с вируса на хепатит В (HBV) е една от най-честите причини за хронична чернодробна болест и все още е основен проблем за общественото здравеопазване в света. По данни на СЗО от 2019 г. около 296 милиона индивиди живеят с тази хронична инфекция при 1,5 милиона новоинфектирани всяка година. Високата инфекциозност на вируса определя и неговото глобално разпространение с различна честота в различни региони на света.

През последните години поради широкото прилагане на рутинна HBV ваксинация в ранната детска възраст се отчита значително намаляване на честотата на хроничната HBV инфекция. Въпреки това разпространението остава високо, като 10% от хронично заразените се диагностицират и само 2% от тях провеждат противовирусно лечение.

Съвременната терапия с инхибитори на HBV-репликацията подобрява преживяемостта и предотвратява и/или забавя прогресирането на чернодробното заболяване до чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином (HCC). Приемът на медикаменти е продължителен и е свързан с възможни странични ефекти и понякога - с трудно придържане към терапията от страна на пациента.

Важен таргет в лечението е предотвратяването на остри пристъпи (flares), трайната вирусна супресия, постигането на неоткриваема репликация (HBV-DNA) и негативирането на HBsAg. Това обуславя търсенето на нови маркери, отразяващи жизнения цикъл на HBV, с оглед мониториране на ефекта от противовирусното лечение, като синтез на вирусни протеини - HBsAg и HBcore-свързани антигени. Важни са и инструменталните методи за оценка на стадия на хроничната хепатит В-вирусна инфекция. Тези актуални и значими проблеми са предизвикателство в клиничната гастроентерология и са задълбочено проучени в настоящия дисертационен труд.

4. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд е разработен на 106 страници и е онагледен с 47 фигури и 15 таблици. Библиографската справка включва 176 източника, от които 2 на кирилица и 174 на латиница. Работата е правилно структурирана и съдържа следните части: литературен обзор, цел, задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси и библиография.

Литературният обзор е изчерпателен и пълен. Насочен е изцяло към темата. Обхваща всички аспекти на проблема и логично извежда основанията за провеждане на тази клинична разработка. Извършен е анализ на редица проучвания по темата. Показва добрата научна подготовка и отлична информираност на докторанта по разработвания проблем, както и уменията да анализира и обобщава литературните данни.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана - да се направи съвременна оценка на ефективността на антивирусното лечение и активността на хроничната хепатит В-вирусна инфекция при пациенти с дългогодишен прием на нуклеотидни/нуклеозидни аналози. Логично са изведени осем конкретни и изпълними задачи, които са пряко свързани с постигането на поставената цел.

Материал и методи. В наблюдението са включени 84 последователни пациенти с хронична HBV инфекция от регистъра на Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна през периода от май 2022 г. до ноември 2023 г. Подбраните болни отговарят на правилно дефинирани включващи и изключващи критерии. Извършен е клиничен преглед на пациентите. Осъществени са стандартни лабораторни изследвания, вирусни маркери и вирусен товар, серумни маркери за фиброза, абдоминална ехография, контрастно усилена ехография, транзиентна еластография и 2D-shear-wave еластография (при 68 болни) за определяне степента на фиброзата и стеатозата, чернодробна биопсия (при 53 лица), както и фиброгастродуоденоскопия за оценка на белезите на порталната хипертония. Използвани са адекватни статистически методи, осигуряващи достоверност на получените резултати. Анализите са извършени от докторанта, което е допълнително повишава стойността на разработката.

Резултати и обсъждане. Детайлно са анализирани демографското разпределение, фамилността, индекса на телесна маса, протичането на вирусната инфекция и придружаващите заболявания. Установена е статистически значима разлика във възрастта на пациентите в полза на по-младата възраст на болните с HBeAg(+) хроничен В хепатит. Направена е оценка на вирусния товар, като е установен по-висок такъв преди началото на терапията в групата на HBeAg(+) пациенти. Липсва връзка между изходната стойност на АЛАТ и равнището на HBV-DNA. Сравнителният анализ на изходния вирусен товар и стадия на чернодробната болест показва по-висок вирусен товар при пациентите в началния стадий на болестта, докато в стадия на чернодробна цироза началното равнище на HBV-DNA е най-ниско. Оценена е достъпността, ползата и информативността на неинвазивните серумни маркери за фиброза (APRI и FIB-4).

Противовирусното лечение е проведено с достъпните нуклеозидни/нуклеотидни (NA) аналози с различна продължителност, като над 1/3 от пациентите са с над 10 години супресия с тези медикаменти. Такова наблюдение на дълготрайна терапия над 5 години до този момент липсва в България.

Подробно е анализиран вирусологичният и биохимичният отговор при изследваните лица. Честотата на негативиране на HBV-DNA при последната визита в Клиниката по гастроентерология за оценка на антивирусното лечение е 87%. Установява се повишена честота на биохимичния отговор при лечение с NA в продължение на средно 8 години. Тя достига до 91%, а негативирането на HBV-DNA при HBeAg(-) пациенти е 87%. Коментират се причините за липсата на биохимичен отговор - чернодробна стеатоза при метаболитни фактори, MAFLD/MASLD,

инфилтрация от НСС. HBeAg(+) пациенти нормализират АЛАТ в хода на продължителното лечение с нуклеотидни/нуклеозидни аналози. Направен е анализ на динамиката на HBsAg чрез количествено измерване (qHBsAg), както и HBsAg-сероконверсията. Най-нисък qHBsAg е регистриран след 10-годишния прием на тези медикаменти.

Интерес представлява анализът на вирусологичния отговор чрез оригинално изследване на серумното ниво на HBcrAg при всички 84 лица. Важно е заключението, че въпреки неоткриваемата HBV-DNA в хода на това лечение, при 97% от болните се установява HBcrAg. Наличието му отразява количеството на хепатоцитната cccDNA, интрахепаталната обща, както и серумната HBV-DNA, което може да предвиди рецидив или развитие на НСС. Интересно е наблюдението, че пациентите със сероконверсия на HBsAg също имат откриваеми серумни нива на HBcrAg. Този известен факт отново се обяснява с жизнения цикъл на HBV. HBcrAg са показателни за продължаващата антигенна експресия и HBV-репликация и могат да бъдат надежден показател за оценка на хроничната хепатит В-вирусна инфекция и на по-нататъшното лечение. Направен е критичен детайлен анализ на връзката между HBV и метаболитните нарушения. Оценена е и динамиката в чернодробната плътност като маркер на фиброзата на фона на лечение с НА. Многогодишното лечение води до редуциране на чернодробната фиброза, оценена чрез стойностите на чернодробната плътност. При 60% от болните горната ендоскопия (фиброгастродуоденоскопията) регистрира намаляване на белезите на порталната хипертония.

Представянето на обсъждането в края на всяка глава е достойнство на дисертационния труд. Този начин на изложение прави разработваната сложна материя достъпна и разбираема. Това, както и съпоставката с данните от редица проучвания показва доброто познаване на изследвания проблем, отличното и компетентно клинично мислене на докторанта по темата.

Резултатите от наблюдението са добре онагледени с фигури и таблици.

Изведените 13 извода са коректни и са в съответствие с получените резултати. Логично отговарят на поставените цел и задачи.

Приносите са с научно-приложен, практически и оригинален характер. За първи път в България е проведен анализ на HBcore-свързани HBV антигени.

Съдържанието и качеството на автореферата напълно съответстват на разработения труд.

5. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Представени са две участия в научни форуми и една публикация, свързани с дисертационния труд, на които д-р Стоянова е първи автор.

6. Критични бележки и препоръки

Нямам критични бележки към прецизно проведеното научно изследване и представените материали. Мога да направя следните препоръки:

Броят на изследваните пациенти е логично да се посочи още и в главата „Пациенти и методи“.

В литературната справка би могло да се цитират и други български автори, имащи публикации във връзка с хроничния хепатит В.

В първия принос е уместно да се допълни, че такова наблюдение на дълготрайна терапия до този момент в България се реализира за първи път.

Предвид детайлно и задълбочено извършеното клинично проучване е желателно д-р Стоянова да повиши публикационната си активност и участие в научни форуми.

Препоръчвам на д-р Стоянова да продължи изследванията в бъдеща научно-изследователска работа с оглед на практическото приложение на новите неинвазивни серумни маркери за оценка на хроничната хепатит В-вирусна инфекция.

Заклучение

Представената разработка е резултат от съвместната работа на специалистите в Клиниката по гастроентерология и обобщава многогодишния опит на екипа относно диагностиката, лечението, наблюдението и еволюцията на хроничната хепатит В-вирусна инфекция.

Дисертационният труд на д-р Йоана Стоянова е добре планирано и структурирано научно изследване по актуален и значим здравен проблем. Отразява задълбочени познания и възможности за проучване и аналитично представяне на резултатите и адекватно аргументиране на съответните изводи. Представен е задълбочен и стойностен труд, с адекватна статистическа обработка, дело на докторанта. Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

Убедено давам своята **положителна** оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждането на образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Йоана Светлозарова Стоянова.

23.4.2024 г.

гр. Варна

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

.....
(доц. д-р Диана Ганчева-Томова, д.м.)