

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н., професор по вътрешна медицина и гастроентерология

на дисертационния труд на тема „Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“ на д-р Асияна Христофорова Петрова, лекар-асистент в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Марина“ към МУ, гр. Варна, докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедра „Вътрешни болести“, УС „Гастроентерология, хепатология и хранене“, Медицински факултет при МУ, Варна, за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ в областта на висше образование 7. здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, докторска програма „Гастроентерология“

Със заповед № Р-109-385, гр. Варна, от 25.08.2023 г. на проф. д-р Светослав Георгиев, д.м. – Ректор на Медицинския университет, гр. Варна бях утвърден за член на Научното жури по процедура за публична защита на дисертационния труд на д-р Асияна Христофорова Петрова на тема „Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“. На първото заседание на Научното жури от 12 септември 2023 г. бях определен за изготвяне на рецензия. Предоставени ми бяха всички материали, които разгледах подробно и потвърждавам, че процедурата по разкриването, разработката и допускане до защита е проведена съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и правилника за приложението му от 2010 г., както и съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет, гр. Варна. От същите документи се ръководех и при изготвянето на тази рецензия.

И днес лечението на доживотните възпалителни чревни болести (язвен колит и болест на Crohn) си остава предизвикателство пред медицината, лекарите и науката. Наред с класическата терапия с 5-ASA, глюкокортикоиди и имunosупресори, през 90-те години на XX век в терапевтичната практика навлезе биологичната терапия. С помощта на рекомбинантни технологии синтезираните протеини действат като антители срещу проинфламаторните цитокини и блокират разгъването и самоподдържането на хроничния възпалителен процес. Създадените блокери на TNF- α , антиинтерлевкини, антиинтегрини направиха за кратко време революция в лечението на хроничните автоимунните възпалителни болести и се оформиха като съвременен стандарт за лечение на умерено тежките и тежки форми. Развитието на фармакотерапията в областта на хроничните самоподдържащи се автоимунни инфламаторни болести (вкл. язвен колит) продължи с откриването на малки молекули - JAK-

инхибитори, подтискащи имунната клетъчна функция – Tofacitinib и Upadacitinib и сфинголипидните модулатори (Ozanimod, Etrasimod), регулиращи лимфоцитната миграция от лимфната тъкан до мястото на възпалението.

В хода на лечението при пациентите с язвен колит съществуват много проблеми, свързани с избор на терапия, постигане и поддържане на ремисия, ефективност на терапията, количествена преценка на отговор, лекарствен мониторинг, редукция и контрол на нежеланите лекарствени ефекти, профилактика на усложнения, хранене, качество на живот.

В своя дисертационен труд „Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“ д-р Асияна Христофорова Петрова разработва изключително актуална тема, която в момента е горещ обект на множество проучвания, спорове, с динамично променящ се терапевтичен консенсус. В последния четвърт век възпалителните болести на червата са обект на непрекъснати и последователни нововъведения в терапевтичния подход. Научният ѝ труд е добре мотивиран в научно и практическо отношение. Не са много задълбочените изследвания у нас по въпроса и те са предимно в академични центрове.

Клиниката, в която работи д-р Петрова има безспорна заслуга (заедно с другите български университетски клиники) за въвеждането в клиничната практика у нас на биологичното лечение при болните с хронични идиопатични възпалителни болести на червата. Д-р Петрова определя амбициозната си цел да извърши клинична оценка на ефективността и профила на безопасност от проведената биологична терапия при пациенти с активен язвен колит. Хроничният характер на язвения колит и рисковете, свързани с възможни усложнения или агресивно лечение са изключително важни при подхода към тези болни. За изпълнение на целта, д-р Петрова си поставя 7 основни задачи, които по мое мнение, е изпълнила отлично. Най-важните задачи се отнасят за демография, ефективност на биологичната терапия при язвен колит, нежелани прояви и качество на живот. Освен това д-р Петрова ни предлага съвременен терапевтичен алгоритъм за избор на биологичен агент и предиктори за добър отговор. Д-р Петрова създава и регистър на пациентите с биологична терапия, което е безспорен принос към грижите за тези пациенти.

Д-р Петрова изследва показателите на 107 пациенти с активен язвен колит, лекувани в Клиниката по гастроентерология, в продължение на 8 години като всички са изследвани клинично, лабораторно, ехографски, ендоскопски и патохистологично. Определени са стриктни критерии за включване в проучването, които са спазени. Проучването на д-р Петрова е голямо и представително за България проучване в тази област, потвърдено с клинична, лабораторна, ендоскопска, хистологична верификация, като са

използвани всички съвременни възможности за диагностика и лечение.

Дисертантката използва съвременни методи на изследване – клинични, лабораторни, ултразвукови, колоноскопия, патохистология като класифицира пациентите по Монреалската скала, индекса на Мейо, съвременен въпросник за качеството на живота и индекса на умора. .

Дисертантката използва адекватен статистически апарат, което ѝ позволява да направи валидни изводи и заключения. Дисертационният труд е онагледен отлично с 32 фигури и 71 таблици.

Научният труд е представен на 180 страници, структурирани в 9 глави, най-важните от които са: литературен обзор, методика на проучването, резултати с обсъждане и изводи. Съотношението между отделните части е правилно, езикът е ясен и точен, авторката представя сложната материя по достъпен и разбираем начин. Библиографията представя на практика всички съвременни публикации, свързани с темата и се състои от 229 автори публикации (17 на кирилица и 212 на латиница).

Съвременен е схващането, че целите на терапията при язвен колит са: овладяване на симптоматиката, индукция на ремисия, биохимична ремисия, клинична ремисия, ендоскопска ремисия, лигавично оздравяване, хистологична ремисия, трансмурална ремисия, дори молекулярно подобрене, поддържане на ремисия и добро качество на живот. За целта на своята дисертация, д-р Петрова прави лонгитуденален разрез в динамиката на болестта при изследвания контингент, като отчита на практика почти всички тези важни цели, използвайки съвременна методика.

В главата за собствени резултати, тя изследва подробно контингента със средна възраст 36 години при дебюта на болестта с почти равен брой мъже и жени, клинична форма по Монреал, антропометрия, проведено лечение, клинична симптоматика, екстраинтестинална манифестация, инфламаторни биомаркери. Въз основа на подробните проучвания и проследяване, авторката установява, че ранното използване на биологични лекарства или малки молекули, позволява на пациентите с активна форма на ЯК да достигнат клинична, ендоскопска и хистологична ремисия.

Д-р Петрова убедително ни показва, че биологичните средства показват висока ефикасност и безопасност за индукция и поддържане на ремисия при пациенти с умерено тежка до тежка форма на ЯК. Включени са пациенти, лекувани със биологичните средства: блокери на TNF- α - Infliximab, Adalimumab, Golimumab, антиинтегрини – Vedolizumab и малки молекули – Tofacitinib, Uradacitinib. Изследвана е подробно динамиката в хематологичните и биохимичните показатели, която подкрепя тезата за по-ранно включване на биологична терапия.

Известно е, че след въвеждането на биологичната терапия при пациентите с язвен колит се наблюдава значително понижение на необходимостта от радикално хирургично лечение. Потвърждение на това е

и установеното от д-р Петрова насочване към хирургично лечение на само един болен от цялата изследвана кохорта с приложено биологично лечение. Въпреки че проведеното биологично лечение варира в широки граници (от 2 месеца до 8 години), докторантката има достатъчно пациенти с ранно начало на биологичната терапия под 5 години от началото (62%), което ѝ позволява да направи изводи в полза на по-ранната терапия.

Д-р Петрова потвърждава категорично, че инфламаторните биомаркери CRP и фекалният калпротектин са полезни, лесно приложими и ефективни репери за проследяване на пациентите с активен язвен колит, провеждащи биологично лечение.

Друг добре изследван и проучен метод от дисертантката е ехографията на дебелото черво, което ѝ дава основание да препоръча метода като неинвазивно диагностично средство за оценка на активността при язвения колит. Подробно е показано как наблюдаваните преди началото на лечението ехографски признаци „задебелена дебелочревна стена“ и „нарушена хаустрация“ търпят благоприятна динамика след включване на биологично лечение. След лечение д-р Петрова регистрира ехографски възстановяване на нормалната хаустрация и размера на дебелочревната стена. Ехографските промени могат да се използват като предиктор за отговор към биологичното лечение.

Агресивното лечение при язвен колит понякога води до реактивация на латентна туберкулоза. В дисертацията са показани 6 случая с данни за латентна и активна туберкулоза, при които е проведено туберкулозостатична терапия и след успешното лечение при четиримва от тях е възобновена биологичната терапия. В проучването коректно са представени и два случая с *exitus lethalis* – на 52 и 55 години с язвен панколит и причини белодробен тромбоемболизъм и усложнения на COVID-19.

Описани са екстраинтестиналните прояви на язвения колит при изследваната група - 26,2% с артропатия, 3,7% с еритема нодозум, 2,8% с увеит и 4,7% с първичен склерозиращ холангит. Най-често срещаната екстраинтестинална проява е анемичният синдром – в 65,1% от изследваните лица.

Колоноскопията заема централно място в диагностиката, преценката на обхвата и проследяването на пациентите с язвен колит. Дисертантката подробно описва ендоскопската картина с всички най-важни промени – обхват, оток, хаустрация, ерозии, язви, чупливост на съдовете, възпалителна полипоза, ендоскопски Мейо-индекс. В хода на проучването авторката отчита лигавично оздравяване в 33,6%. Тя потвърждава важността на колоноскопията заедно с комплексната оценка на активността по класификацията Мейо. Д-р Петрова изтъква необходимостта от патохистологичното проследяване в хода на биологичното лечение с оглед точна регистрация на лигавично оздравяване.

Д-р Петрова описва висока ефикасност на биологично лечение по

отношение на възпалителните маркери – понижение на левкоцитен брой, CRP, СУЕ и ФКП, както и значимо повишение на показателите хемоглобин и серумно желязо. Само при 12,1% от изследваните персистира контактното кървене. Тази динамика се обуславя от адекватното и ефективно лечение с биологични средства и малки молекули. Съобщаваните от авторката данни съвпадат с тези на водещи европейски клинични центрове.

Известно е, че при тези пациенти настъпва сидеропения, свързана с хроничния възпалителен процес и кръвозагубата. Д-р Петрова установява, че 70% от наблюдаваните пациенти с язвен колит се нуждаят от интравенозно желязо, което лечение е проведено с добър резултат. Отчетено е мястото на класическата терапия на язвен колит, както и на хепарин, албумин и пробиотици в лечебния процес. Хипоалбуминемия е установена при 16% с адекватна терапия, а при 24% предвид тромбофилията е проведено лечение с нискомолекулярен хепарин.

Най-често използваната група биологични средства в изследваната кохорта е тази на TNF-α блокери (Adalimumab, Infliximab, Golimumab) – 73%, следвана от антиитегрините (Vedolizumab) – 19% и малките молекули (Tofacitinib и Uradcitinib) – 8%. При 1/3 от изследваните е направена смяна на биологичния агент в хода на наблюдението. При първична и вторична резистентност или при неприемливи странични ефекти от биологичната терапия се налага смяна. В дисертацията са включени пациенти с 1 до 3 смени на биологичната терапия в хода на наблюдението. При 26,2% е проведена интензификация на биологичното лечение. Комплексната оценка на резултата от провежданото биологично лечение е показано с проследяване на общия Мейо индекс и регистрирано понижение средно с 8 точки, което показва отличен ефект.

Д-р Петрова създава регистър на пациентите с активна форма на ЯК на биологично лечение, съдържащ подробна информация за състоянието на пациентите и проведените инвазивни изследвания. Регистърът значително улеснява наблюдението и вземането на адекватни решения при тези пациенти.

Д-р Петрова е изработила оригинален алгоритъм за действие. Тя предлага включване на биологично лечение при липса на отговор от конвенционална терапия, при кортикозависимост и кортикорезистентност. След многофакторен анализ следва избор на биологично средство и при добър отговор от лечението, пациентът остава на поддържаща доза със същия агент. При липса на терапевтичен отговор следва преоценка и терапевтичен лекарствен мониторинг с последващо терапевтично решение в зависимост от находката – интензификация, добавка на имunosупресор или смяна на биологичния агент.

Със своя научен труд д-р Асияна Петрова има оригинални приноси:

- За първи път в България е направена комплексна оценка на болните с активен язвен колит на биологична терапия в хода на провежданото лечение.
- Потвърдено е значението на инфламаторните маркери CRP и ФКП за определяне активността на болестта и за проследяване
- Оценена е ехографията като бърз и надежден метод за диагностика на активна болест и проследяване на ефекта от лечението
- Потвърждава важността на колоноскопията, Мейо-индекса и патохистологията
- Предложен е оригинален алгоритъм за биологично лечение на пациенти с активен язвен колит
- Създаден е регистър на пациентите с активна форма на язвен колит и биологично лечение.

Приносите ѝ са с научно-приложен и потвърдителен характер и са пряко приложими в клиничната практика. Със своята дисертация д-р Петрова потвърждава високата информативна стойност на неинвазивните методи за проследяване на пациентите. Проучването и заключенията на д-р Петрова са в съзвучие с препоръките на ЕССО за терапевтичен подход при тези пациенти.

Д-р Петрова има 2 публикации в научни списания, където е първи автор и 3 научни съобщения в национални и международни научни конференции и симпозиуми.

Могат да се направят следните препоръки:

- Предвид задълбоченото ѝ проучване с оригинални резултати, желателно е д-р Петрова да има по-висока публикационна активност
- Да повиши научната си активност в национални и международни научни форуми с научни съобщения, доклади или постери
- Да се включи активно в дейността на болничната IBD-група
- Добре е да се използва европейския регистър за болни с възпалителни чревни болест UR-CARE (при съгласие от болничната администрация)
- Не открихме коментар във връзка с лигавичната дисплазия предвид канцерогенния риск при ЯК
- Подобен интерес представлява групата с ПСХ, която заслужаваше по-подробно разглеждане
- Артропатията подлежи на категоризация (периферна и аксиална), не е разгледано терапевтичното повлияване при тази група пациенти
- Предлагаме да се изследва корелацията на индекса на умора със сидеремията (има съобщения, които свързват умората със сидеропенията)

Направените бележки не намаляват стойността на дисертационния труд. Ние си позволяваме да ги направим с цел бъдещо научно и клинично развитие на дисертантката.

Постигнатите резултати и изводи са ценен принос в българската гастроентерология. Д-р Асияна Петрова е млад проминентен лекар, с изграждащ се авторитет в средите на Научното дружество по гастроентерология. Тя работи във водеща клиника по гастроентерология с ръководител доц. Ирина Иванова, с вещото участие на доц. Антония Атанасова д.м.н, водещ експерт в България в областта на възпалителните чревни болести, с неocenимата помощ на рано напусналата ни доц. Миглена Стамболийска, д.м. и с активното съдействие и ръководство на доц. Диана Ганчева, д.м., и в сътрудничество с всички останали колеги от клиниката и болницата.

Д-р Асияна Петрова е завършила с отличен успех висшето си медицинско образование през 2013 г., има признати специалност по гастроентерология от 2021 г. и близо 10 годишен лекарски стаж. Има 2 свидетелства за високоспециализирани дейности в гастроентерологията по абдоминална ехография с Доплер и терапевтична ендоскопия – двете с II ниво. Тя е активен участник в терапевтичната и научна активност на Клиниката по гастроентерология в университетската болница във Варна, където работи от 2014 г., както и в значими български и международни научни форуми по гастроентерология. Членува в Националното дружество по гастроентерология и в ЕССО (за 2015 г.). Участвала е в национални и европейски конгреси и симпозиуми по гастроентерология и възпалителни чревни болести в Барселона, Прага и Бордо.

Имам дългогодишен поглед върху развитието на гастроентерологията във Варна и у нас, познавам д-р Петрова като съвестен изследовател с оригинален почерк, уважаван и ценен клиничен лекар, с богат опит в областта на възпалителните чревни болести.

Проучването на д-р Асияна Петрова е задълбочено и научно издържано изследване с комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит. То има своите забележителни научни и практически приноси. Смятам, че този труд притежава висока научна стойност и полезна практическа приложимост.

Оценявайки цялостно дисертационния труд на д-р Петрова с нейните комплексни проучвания, впечатляващи резултати, оригинални приноси, научна и практическа значимост, смятам, че представеният дисертационен труд на д-р Петрова отговаря напълно на изискванията за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” и давам своя позитивен вот.

Позволявам си да препоръчам същото и на уважаемите членове на Научното жури.

06.10.2023 г.
гр. Варна


Проф. Д-р Искрен Коцев, д.м.н.
ВМА, МБАЛ-Варна