

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

### **„Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“**

За придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, по научна специалност „Гастроентерология“ в професионално направление: Медицина

**Автор: д-р Асияна Христофорова Петрова**

**Рецензент: Професор д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м,** професор по гастроентерология, специалист по вътрешни болести и гастроентерология, началник на МБАЛ – Варна към ВМА.

#### **I. Процедура по защита**

Със заповед № Р-109-385/ 25.08.2023 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна въз основа на решение на Факултетния съвет на факултет „Медицина“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов,, – Варна по протокол № 8/ 21.08.2023 г. и доклад с вх. № 103-3895/ 24.08.2023 г. от проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м. – Декан на факултет „Медицина“ в Медицински университет – Варна съм определен да изготвя рецензия на дисертационен труд на д-р Асияна Христофорова Петрова – лекар – гастроентеролог в Клиника по гастроентерология при УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна на тема: „Комплексна оценка на ефективността от биологична терапия при болни с активен язвен колит“, за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“ в професионално направление: Медицина.

Рецензията ми е съобразена с изискванията за оформяне на рецензия за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

#### **II. Кратки биографични данни**

Д-р Асияна Петрова е родена в град Габрово на 17.02.1988 г. Завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов,, – Варна

през 2013 г. с отличен успех. Придобива специалност Гастроентерология през 2021 г. Притежава сертификати за професионална квалификация по адбминална ехография, горна и долна ендоскопия – първо и второ ниво. Д-р Петрова работи в Клиника по Гастроентерология от 2016 година, а от 2019 г. е асистент по гастроентерология във Втора катедра по Вътрешни болест на МУ Варна. Владее английски език, притежава много добра компютърна грамотност.

### **III. Структура на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 180 страници: въведение 2 страници, литературен обзор 43 страници, цел и задачи 2 страници, материал и използвани методи 6 страници, резултати 64 страници, заключение 1 страница, библиография 229 литературни източника, от които 17 на кирилица и 212 на латиница, приложение 26 страници, изводи 9 на брой, приноси – 9. Работата е онагледена с 32 фигури и 71 таблици.

### **IV. Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Дисертационния труд е посветен на изключително актуална, значима тема – биологична терапия при пациентите с активна форма на язвен колит. Язвеният колит е хронично имунно-медирано заболяване с висока честота в развитите страни и бързо нарастваща честота във високо индустриализираните страни. Патогенезата на язвения колит е сложна и все още неясна. Болестта често прогресира във времето, протича с чести тласъци, което налага клиничната оценка и лечение да следват нейната динамична природа. Язвеният колит възниква при относително млади хора, като изисква дългосрочна и непрекъсната лекарствена терапия, която позволява заболяването да навлезе в ремисия. Водещо за лечението на язвения колит е обхватът и тежестта на болестта. Необходимо е да се установи по обективен начин активността на заболяването преди започване на лечението. Целта на обективното измерване е да се определи целесъобразността на решението за лечение и да се даде насока за бъдеща оценка на отговора на терапията. Съществуват множество модели за оценка на тежестта на ЯК, но индексът на Мейо и Индексът за активност на язвения колит (Ulcerative colitis Disease

Activity Index, UCDAI) са най-често използваните. През последните няколко десетилетия е признато, че най-добри резултати се наблюдават при пациенти, при които е постигнато заздравяване на лигавицата. Проследяването на възпалителната активност на ниво лигавица придобива все по-голямо значение и заздравяването на лигавицата се обсъжда като подходяща крайна точка в клиничните изпитвания, оценяващи биологични средства при пациенти с умерена до висока активност на язвения колит.

Дисертационният труд е едно от първите детайлни проучвания в страната по отношение на проследяване пациентите с активен язвен колит провеждащи биологична терапия.

## **V. Литературен обзор**

Литературният обзор е ценен с това, че в него подробно са разгледани етиологията, патогенезата на язвения колит, екстраинтестиналните прояви на заболяването и различните индекси за оценка активността на болестта. Описани са всички налични биологични медикаменти в нашата страна, като е анализиран и световния опит в употребата им. Разгледани са актуалните методи за диагностика и проследяване инфламаторната активност на пациентите с язвен колит провеждащи биологична терапия.

Литературният обзор завършва със заключението, че постигането на трайна ремисия е основна цел в съвременното биологично лечение.

**Целта** е ясно формулирана - да се извърши клинична оценка на ефективността и профила на безопасност от проведената биологична терапия при пациенти с активен язвен колит.

Поставените **7 задачи** са добре дефинирани и конкретни за решаване на поставената цел.

## **VI. Клиничен материал използван в дисертационния труд**

Изследвани са общо 107 лица с активна форма на язвен колит. проследени в Клиниката по гастроентерология за периода от 2015 г. – 01.08.2023 г. Включени са 52 жени и 55 мъже, на средна възраст при

поставяне на диагнозата 36,2 +/- 14,3 години, минимална 12 г. и максимална 71 г. При всички изследвани лица е направен ретроспективен анализ на медицинската документация. Всички пациенти са попълнили формуляр за информирано съгласие за участие в клиничното наблюдение и проведените анкети за качество на живот и оценка на умората.

## VII. Методи

Всички пациенти са изследвани по класическите клинични правила с основните диагностични методи – анамнеза и физикален преглед. Анамнезата е подробно снета по отношение на субективни оплаквания - брой дефекации, със/без патологични примеси, наличие/липса на коремна болка, фебрилитет, екстраинтестиналните прояви, придружаващите заболявания, приеманите медикаменти и вредни навици - тютюнопушене.

При всички включени в това наблюдение лица са проведени клинични лабораторни изследвания, както и изследване на фекален калпротектин в началото и хода на проучването. При всички 107 пациента е проведен скрининг за опортюнистични инфекции.

Терапевтичното лекарствено мониториране с установяване наличието на антилекарствени антитела и концентрация на биологичния агент в кръвта чрез метода ELISA е анализиран при 17 лица.

При всички 107 пациенти е проведена абдоминална ехография, като е извършван анализ на дебелината на дебелочревната стена в mm, наличие/загуба на хаустрация, нормална/липсваща перисталтика. На всички изследвани лица е проведена цялостна фиброколоноскопия преди започване на биологично лечение и на всеки 12 месеца след начало му. За оценка обхвата и тежестта на язвения колит при всички пациенти е използвана Монреалската класификация.

При 85 пациента е оценено качеството на живот и степента на умора. Използвани са три въпросника - Въпросникът за възпалителни чревни заболявания – IBDQ, Скалата за ежедневно въздействие на умората (Daily Fatigue Impact Scale - DFIS) и Скала за умора при възпалителни заболявания на червата ( Inflammatory bowel disease fatigue scale - IBD-F Scale).

### **VIII. Резултати, алгоритми за поведение, обсъждане, изводи, заключение и приноси на дисертационния труд.**

Пациентите са анализирани според демографските показатели пол и възраст, придружаващи заболявания, екстраинтестинални прояви. Най- често първата изява на болестта е между 25 и 65 години, като е възможна и по-късна проява след 65 години. Най-често срещаното оплакване преди включване на биологичното лечение е коремната болка при 102 (95,3%) лица, хематохезията – 106 (99,1%) и астено-адинамия при 76 (71%).

Представени са резултати от разпределението на пациентите спрямо обхвата на болестта по Монреалската класификация, клиничните симптоми, хематологични и биохимични показатели, фекални маркери. В средните стойности на хемоглобина при пациентите включени в проучването, през периода на наблюдение се отчита тенденция към повишане, като благоприятната динамика на този показател в хода на лечението показва овладяване на възпалителния процес. Статистическа значима връзка е описана между стойностите на общия белтък и тежестта на заболяването. При пациентите, при които са наблюдавани стойности на албумин <35 g/l, заболяването протича по-тежко, с необходимост от по-чести хоспитализации. Измерването нивата на CRP е лесен метод за оценка на активността и тежестта на заболяването, като анализът на данните включени в дисертационният труд съвпадат с тези докладвани от редица автори. Позитивната динамика по време на лечението доказва значението на този показател за оценка на оздравителния процес. Най-голям спад в средната стойност при изследваната група пациенти между сравняваните периоди се наблюдава при фекалния калпротектин.

Добре описано е и мястото на абдоминалната ехография и фиброколоноскопията в диагностиката и проследяването на пациентите с язвен колит.

Нагледно е представено разпределението на пациентите по групи спрямо приложения биологичен медикамент, както и са проведени различни корелации спрямо основните лабораторни и образни показатели. Посочени са

най-честите нежелани лекарствени събития свързани с употребата на биологични средства.

Използван е структуриран въпросник за оценка качеството на живот, както и два въпросника оценяващи умората при болните с активна форма на язвен колит провеждащи биологично лечение.

Предложеният алгоритъм за биологично лечение, както и създаването на действащ регистър към Клиниката по Гастроентерология е значим принос в проследяването на пациентите с активна форма на язвен колит.

При описанието на собствените резултати дисертанта прави съпоставка с тези на други автори.

Данните от проучването са представени обстойно в добре онагледени таблици, фигури и приложения.

Изводите са 9 на брой, като обективно отразяват получените резултати.

Заключението обобщава най-важните резултати от проучването.

Изведени са 9 приноса, които имат практически приложима стойност. За първи път в България е направена комплексна оценка на болните с активен язвен колит на биологична терапия.

Авторефератът е структуриран спрямо изискванията.

## **IX. Публикации и научна дейност.**

В дисертационния труд на д-р Петрова са включени 2 публикации свързани с темата, в които е първи автор, както и 3 научни съобщения от международни и национални симпозиуми и конференции.

## **X. Заключение.**

В заключение считам, че авторката на дисертационния труд показва отлична литературна осведоменост по проблема за биологично лечение при активна форма на язвен колит, както и задълбочени знания и умения.. Темата е съвременна и актуална за нашата страна, изследването е отлично организирано и изпълнено.

Всичко това ми дава основание да поставя положителна оценка на научния труд и да предложа на членовете на Научното жури при Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна, д-р Асияна Христофорова Петрова да се присъди образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“.

14.10.2023г.

Гр. Варна

Рецензент:  \_\_\_\_\_

Проф. д-р Ивайло Въжаров, д.м.