

До
Председателя на Научното жури
обявено със Заповед №1743 от
29.06.2022г.
на Ректора на МУ-Плевен

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Петко Иванов Карагъзов, д.м., FASGE

Отделение по интервенционална гастроентерология, Аджибадем Сити
Клиник УМБАЛ Токуда, гр. София

Относно : Дисертационен труд на тема:

„Роля на Пепсиноген I, Пепсиноген II и Хеликобактер пилори
Антитяло от клас IgG , като неинвазивни биомаркери за оценка
тежестта на хроничен атрофичен гастрит и риска от стомашен
карцином“ за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по
научна специалност „Гастроентерология“ на д-р Зорница Веселинова
Горчева, докторант към катедра „ Нefрология, Хематология и
Гастроентерология“, Факултет Медицина на Медицински Университет –
Плевен

Научен ръководител: Проф. Д-р Крум Кацаров, д.м.н.

Доц. Д-р Иван Лалев, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали и документи от д-р Зорница Горчева на хартиен и електронен вариант е съобразен с изискванията на Закон за развитие на академичния състав на Република България, Правилника за неговото прилагане, Закона за Висшето образование, Правилника за развитие на академичния състав на МУ Плевен, а именно:

- Дисертационен труд
- Автореферат
- Списък на научните публикации
- Автобиография, дипломи, заповеди, протоколи и др.

Докторантът е приложил 3 (три) пълнотекстови публикации на английски език публикувани в български и международни реферирани научни издания.

Д-р Зорница Горчева е зачислена като редовен докторант със заповед N 605/19.03.2018 на Ректора на МУ -Плевен, по докторска програма „Гастроентерология“, професионално направление 7.1 Медицина в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт.

На заседание на Катедрен съвет на катедра „Нефрология, Хематология и Гастроентерология“ и с Решение на Факултетен съвет, на Факултет Медицина – Протокол N 15/06.06.2022г., докторантът е отчислен с право на защита, считано от 06.06.2022г.

Наборът от документи отговаря на изискванията и след като се запознах детайлно с процедурата по разработване, представяне и развитие на обучението по докторската програма, считам че отговарят на нормативната база. Представените документи доказват законосъобразността и пълнотата на проведеното обучение и процедура.

2. Кратки биографични данни за докторантна

Д-р Зорница Веселинова Горчева е родена през 1987г. Завършва с пълно отличие средното си образование в Езикова Гимназия „Йоан Екзарх“ гр.Враца през 2006г. Завършва висше образование – „Магистър“ по „Медицина“ в Медицински Университет Плевен с отличие през 2012г. През 2016г придобива ОНС „Магистър“ по „Обществено здраве и здравен

мениджмънт“ в Медицински университет Плевен. През 2019г придобива специалност по Гастроентерология. От 2020г е специализант по Онкология. От 2012г до 2019г е лекар гастроентеролог в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Георги Странски“ Плевен, а към настоящия момент е лекар гастроентеролог в Клиника по Вътрешни болести към УМБАЛ „Света Марина“ Плевен. Асистент по гастроентерология в катедра „Сестрински терапевтични грижи“, Факултет по Здравни Грижи, МУ Плевен.

Д-р Горчева има сертификати по конвенционална и интервенционална Гастроскопия – първо и второ ниво, както и по конвенционална и доплерова абдоминална ехография. Има проведени курсове и специализации в Military University Hospital Prague – „EUS/Narrow band imaging Workshop” – 2019г., “State of the Art diagnosis and Therapy of Gastrointestinal Neoplasms with AI Support“- 2021г., Chromendoscopy Hands – on Session, ESGE 2019.

Дисертационният труд е написан на 151 стандартни машинописни страници, онагледен е с таблици и фигури и съдържа всички необходими раздели, изискуеми за придобиване на образователно-научна степен „Доктор“. Книгописът съдържа 192 литературни източника, всички на латиница. Авторът представя публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд, вкл. статии, публикувани в реферирани издания. Литературният обзор е написан на 41 страници, на ясен и достъпен език и включва четири раздела. В първия подробно са разгледани класификациите на гастритите, включително в исторически аспект. Проследява се еволюцията на популярната Сидни- класификация, включително в обновения вариант и се изтъква критично липсата на прогностичност по отношение риска от развитие на стомашен карцином. На достъпен език авторът въвежда и разяснява системите OLGA и OLGIM, както и прогностичната им стойност по отношение риск от развитие на онкологично заболяване, изтъквайки липсата на достатъчно проучвания и

свързаната с това ниска степен на доказателства. В изложението си авторът отдиференцира остър от хроничен гастрит, подчертавайки честите трудности в хистологичното различаване и изтъква важността на класифицирането на гастритите според тяхната етиология. Във втория раздел проследява в исторически план установяването на връзка между стомашната интестинална метаплазия и рака и дискутира популярната каскада на Корея- актуален и до днес модел за карциногенеза при интестинален тип стомашен карцином. В „стегнат“ и разбираем стил са представени схващанията относно неатрофичен и атрофичен гастрит, ролята на мултифокалния атрофичен гастрит в стомашната карциногенеза. Изтъкват се и редица неизяснени въпроси като например, дали Хеликобактер пилори не играе водеща роля при възникване и на корпусния или тип „А“ гастрит, за който традиционно се смята, че е с автоимунна генеза. Критично е разгледана интестиналната метаплазия и нейната роля във възникването на стомашния карцином, определяйки я като „point of no return“ в развитието на патологичния процес, отчитайки и неяснотата, защо при едни процесът е изключително бавен, а при други в резултат на неизяснени потенциращи фактори карциногенезата протича бързо с „прескачане“ на етапи. Изтъква се ролята на Хеликобактер пилори в патогенезата и липсата на обратно развитие на интестиналната метаплазия. Дисплазията се разглежда като предпоследен етап от стомашната карциногенеза. Изглаждайки терминологичните различия, авторът изтъква важността на нейното познаване и детекция, което би могло да „промени играта“ при стомашния карцином. Интестиналният тип стомашен карцином се определя като финален етап в карциногенната каскада. Дискутират се и разликите в хода и прогнозата при интестинален и дифузен карцином, определящи и различни терапевтични стратегии. В третия раздел от литературния обзор авторът отделя внимание на преканцерозните лезии и състояния на стомаха и рисковите фактори за

тяхното възникване. Обръща се внимание на ролята на Хеликобактер пилори като фактор, индуциращ и поддържащ възпаление, което е в състояние да отключи и амплифицира канцерогенеза. Изтъква се, че различията в щамовете на ХП по отношение на вирулентността, както и различията в генетичния терен на инфектираните индивиди предопределят различния изход от инфекцията. Представени са и данни върху проучвания и на други фактори като диетичен режим, тютюнопушене, статус на бивш пушач, както и все още неизяснени фактори. Изтъква се и корелацията между стадия по OLGA и OLGIM и риска от развитие на стомашна неоплазия, както и важната бележка, че използването на двете системи самостоятелно крие риск за пропускане на пациенти с висок риск от развитие на неоплазия и необходимостта от едновременното им прилагане или обединяване в една (TAIM). В отделен раздел авторът представя литературни данни относно наличните неинвазивни биомаркери. По отношение на пепсиноген I, пепсиноген II и съотношението пепсиноген I/II, данните относно чувствителност, специфичност и диагностична точност, са обещаващи, но като негатив се изтъква хетерогенността между методите за изследването им, както и необходимостта, тестът да бъде локално валидиран за отделните популации. Интересни данни за представени по отношение на Хеликобактер пилори IgG антияло-тест, който определено се подценява у нас. Изследването му заедно с пепсиноген I и съотношението пепсиноген I/II може успешно да стратифицира риска и да идентифицира неинвазивно пациентите с най-висок риск за дисплазия и карцином. В раздела „Изводи от литературния обзор“ авторът, правейки критичен преглед на публикуваните данни, набелязва дискутабилни и нерешени въпроси, като необходимостта от въвеждане на общо валидирани скали и методи за оценка на интестинална метаплазия и стомашна атрофия в клиничната практика, което би довело до ранно откриване и адекватно поведение при

стомашни преканцерози. Друг дискутабилен момент от обзора са противоречивите данни относно ефективността на неинвазивните биомаркери да детекция на индивиди с повишен риск за развитие на стомашен карцином, неизяснената динамика в стойностите на серумните пепсиногени и антителата за Хеликобактер пилори във връзка с пола и напредването на възрастта, неизяснената взаимовръзка между развитието на интестинална метаплазия и атрофия и факторите на средата, необходимостта от локално валидиране на неинвазивните тестове, както и нуждата от подобряване на комуникацията между гастроентеролози и патолози. Гореизброените спорни моменти, както и безспорната необходимост от разработване на алгоритъм за диагностика и проследяване на пациенти с преканцерозни лезии на стомаха у нас, дават основания на автора за провеждане на въпросното проучване.

Целта на проучването е формулирана ясно- да се проучи диагностичното значение на серумните биомаркери за оценка тежестта на стомашната атрофия и риска от малигнена трансформация. За постигане на целта, авторът формулира 6 задачи, подчинени конкретно на постигане на целта- изследване на серумните нива при здрави, при пациенти с атрофия, както и при такива, с хистологично доказан стомашен карцином. Да се изследва корелацията с OLGA и OLGIM стадия, зависимостта между стойностите на биомаркерите и някои конкретни особености на изследваните индивиди, анализ на клиничните характеристики и стила на живот на пациентите със стомашна атрофия, както и да се изработи адаптиран към националните особености алгоритъм за проследяване и поведение при пациенти с атрофичен гастрит.

Едно от най-големите достойнства е проспективният дизайн на проучването. Включени са 90 пациенти, разпределени в три групи:

1. Контроли- 23 здрави

2. „Таргетна“ група- 30 пациентни с хистолоично потвърдена атрофия и /или интестинална метаплазия.
3. „Карциноми“- 30 пациенти с ендоскопски и хистологично потвърден стомашен карцином.

За попадане в една от трите групи, авторът дефинира ясни критерии. При всички са изследвани и отразени BMI, социален статус, образования, наличие или не на съпътстващи заболявания. Снета е подробна анамнеза по отношение фамилна история за стомашен рак, диетични навици, тютюнопушене, наличие или отсъствие на диспептични симптоми.

Използвани са документален, социологичен, клинични, лабораторни, ендоскопски и биопсичен методи. Детайлно са обяснени лабораторните методи за изследване на пепсиноген I и II, съотношение, Хеликобактер пилори IgG антитяло. Подробно са изложени използваните хистологични и имунохистохимични методи при доказване на атрофия, интестинална метаплазия и аденокарцином, както и допълнително оцветяване за детекция на инфекция с Хеликобактер пилори. В раздела „Методи“ допълнително са описани и използваните съвременни патохистологични критерии за стадиране, определяне на тежест и активност на гастрита, стадиране на атрофичните промени, на метаплазията и на диспластичните лезии. Инфекцията с Хеликобактер пилори е диагностицирана хистологично и стадирана по тристепенна скала по Чан. Използваните : дескриптивен анализ, тестове за проверка на хипотези, за проверка на разпределението за нормалност, коефициенти за Post Hoc множествени сравнения и т.н. гарантират достоверност, точна и коректна обработка на информацията, истинност на изводите. Използвани са статистически пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3.

В раздела „Резултати“ е извършена характеристика на участниците в проучването по пол, възраст, съпътстващи заболявания. Установява се, че трите групи са статистически изравнени по известните замъгляващи

фактори, което е предпоставка за коректност на сравненията. При вътрегруповия анализ на пациентите в група 2 се вижда, че най-голям относителен дял са с лека атрофия (63.3%), следвани от тези със средна (26.7%), най-малко са с тежка атрофия (n=3/10%). Анализирайки интестиналната метаплазия в същата група, авторът установява, че най-много са с т.нар. пълна интестинална метаплазия (50%). Пепсиноген I е с най-висока стойност при лека атрофия, като разликата в стойността, сравнено с лека или средна, е статистически значима. Липсва разлика в стойностите на Пепсиноген II в трите подгрупи (лека, средна и тежка атрофия). Съотношението I/II е по-високо при тези с лека атрофия, в сравнение с тези със средна, като разликата е статистически значима. Сходна зависимост в стойностите авторът наблюдава и при анализ на интестиналната метаплазия в същата група. Анализ на зависимостта между стойностите на пепсиногените, съотношението им и дисплазията не е било възможно да бъде извършена поради факта, че само една от категориите е била със статистическа представителност. От представените данни ясно личи корелацията между стойностите на серумния маркер за Хеликобактер пилори и степента на колонизация, определена на хистологичен материал. Установява се ясна връзка между стадия според OLGA и серумните пепсиногени, като с увеличаване на стадия, стойностите на пепсиноген I, както и на съотношението I/II бележат перманентен спад, което всъщност доказва безспорната значимост на тези неинвазивни маркери и корелацията им с риска от високостепенна стомашна атрофия. Сходна връзка се установява и между стойностите на биомаркерите и стадия по OLGIM. Не се установява връзка със статуса на Х. пилори, не се установява зависимост между стойностите на пепсиногените, съотношението им от една страна и пола и възрастта на участниците в проучването от друга. В „Резултати“ авторът установява и други важни зависимости като факта, че при напреднала възраст се

наблюдава и по-висока степен на стомашна атрофия. Не се установява връзка между степента на атрофия, лабораторните показатели, съпътстващите заболявания и ВМІ. Интерес представлява и липсата на връзка между степента на атрофия и общопризнати рискови фактори като тютюнопушене, консумация на алкохол или прекомерна употреба на сол, докато липсата на връзка между степента на атрофия и горно-диспептичните симптоми изглежда очаквана. Предложеният от автора клиничен фиш е с голяма практическа стойност и е израз на необходимостта от подобряване на комуникацията между патолози и гастроентеролози. Предложеният алгоритъм за поведение според стойностите на биомаркерите позволява бързо и екзактно идентифициране на пациентите с повишен риск.

Проучването на Д-р Горчева доказва ролята на неинвазивните биомаркери Пепсиноген I, Пепсиноген II и съотношението Пепсиноген I/II за идентифициране на пациентите с повишен риск за развитие на стомашен аденокарцином. Златен стандарт за диагностика на премалигнени състояния и лезии на стомаха е горната ендоскопия с биопсия. Проблемът не само у нас, но и в повечето европейски страни е в ниската достъпност на процедурата, високата цена и липсата на достатъчно подготвени кадри. Това е сериозна пречка, ендоскопският метод да бъде въведен като инструмент за скрининг за стомашен карцином. От друга страна е известно, че в Източна Европа честотата на стомашния карцином е релативно висока и болшинството от случаите се диагностицират в напреднал стадии със силно ограничена 5-годишна преживяемост. Освен това напредъкът в ендоскопската терапия дава възможност за успешно миниинвазивно излекуване на ранния стомашен карцином, което определя безспорната нужда от ранна диагностика. Използването на неинвазивни тестове за идентифициране на високорисковите пациенти със стомашна атрофия и интестинална метаплазия е пряко свързано с възможността

диагностициране на стомашния карцином в ранен стадии, гарантиращо 5-годишна преживяемост близка до 100%. Доказаната от д-р Горчева ясна зависимост между стойностите на биомаркерите и стадия по OLGA и OLGIM ги прави надежден метод за неинвазивно идентифициране на високорискови индивиди и ясно определят ролята им като потенциален метод за скрининг. Проучването е първо по рода си в страната, като проспективният му дизайн, наличието на контролна група и използваните статистически методи определят високата достоверност на получените резултати и направените на базата на тях изводи. Пионерско по своя характер, то е в състояние да промени ежедневната клинична практика, както и безспорно съдбата на пациентите с риск за развитие на стомашен карцином, идентифицирайки ги в стадии, когато карциногенезата е контролируема, а защо не и обратима.

В заключение представеното проучване е пионерско по своя характер, получените резултати са в състояние, безспорно да променят ежедневната клинична практика в нашата страна. Въвеждането и рутинното изследане на серумните биомаркери е в състояние да стратифицира риска и да идентифицира пациентите с напреднала атрофия и интестинална метаплазия. Това би довело до диагностициране на повече пациенти със стомашен карцином в ранен стадии и да подобри значително тяхната преживяемост. Насочването на фокуса към високорисковите пациенти би довело до повишено диагностициране на диспластични лезии и ранен карцином, които са напълно лечими с ендоскопски резекционни техники.

В дисертационния труд, в раздел „резултати“ изложението на места е претрупано с цифри, литературният обзор заема почти 1/3 от цялото изложение. Малкият брой участници в отделните групи понякога препятства извършване на статистически анализ и получаване на достоверни резултати. Може би е добре и да се извърши анализ на

евентуалната икономическа ефективност на предложените тестове, имайки предвид актуалната цена и достъпност на горната ендоскопия и биопсията в нашата страна. Горепосочените забележки не намаляват стойността на дисертационния труд.

Имайки предвид актуалната и изключително добре подбрана тема, дизайна на проучването, екзактно формулираните цел и задачи, достоверността на получените резултати, както и безспорната актуалност на тематиката, богатата литературна справка, направените практически изводи и безспорните приноси, призовавам Уважаемото Жури да гласува „ЗА“ присъждането на образователно-научна степен „Доктор“ на Д-р Зорница Горчева.

02.10.2022

Гр. София



.....

/Доц. Петко Карагъзов, д.м., FASGE/