

До
Председателя на Научното жури
обявено със Заповед N №1743 от
29.06.2022г.

на Ректора на МУ – Плевен

Становище

от проф. д-р Крум Сотиров Кацаров, д.м.н,
Клиника по Гастроентерология, Военномедицинска Академия, 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“**

Автор: Д-р Зорница Веселинова Горчева, докторант към катедра
„Нефрология, Хематология и Гастроентерология“ на Факултет Медицина,
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

Представения 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 проложил 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 в град Мездра 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 представен на 151 страници и съдържа всички изискуеми раздели, разпределени в оптимално отношение като обем, онагледени с 43 фигури, 15 таблици и две приложения. Представени са 3 публикации във връзка с дисертационния труд.

3. Литературният обзор(ЛО) е написан на 40 стр., на ясен и достъпен език с критично представяне и анализ на представената информацията. Общия брой на цитираните заглавия е 192, пряко свързани с проучвания проблем.

Състои се от четири глави. Първа, втора и трета глава са посветени на представяне и анализ на натрупаните до момента данни по проблема - стомашни преканцерози, еволюция и връзка със малигнените заболявания на стомаха, както и диагностичните възможности за диагноза и превенция на тази трансформация. В общо девет подзаглавия подробно са разгледани хистоморфологичните варианти на т.н. стомашни преканцерози – видовете атрофичен гастрит, интестинална метаплазия, дисплазия и ролята на *N. pylori* като специфичен фактор за развитието и прогресията им. Анализирано е мястото им в общоприетия модел на стомашна канцерогенеза (каскадата на Correa), както и възможните фактори за тяхната прогресия. Представени са предизвикателствата и спорните моменти в хистологичната диагноза на стомашните преканцерозите и свързаните с тях класификационни модели. Специално внимание е посветено на мястото на двата основни хистологични модела прилагани при оценката на риска от развитие на стомашен карцином – OLGA и OLGIM. Анализирани и съпоставени са възможностите и предимствата на двата модела най-вече от гледна точка на надежността и повторемостта на получените резултати от хистологична гледна точка. Представени и анализирани са публикациите свързани с резултатите и прогностичната стойност на тяхното приложение, като база за определяне високо рисковите за развитие на стомашен карцином пациенти и определяне на клиничното поведение при тях.

Четвърта глава е посветена на биомаркерите свързани със и служещи за неинвазивна оценка на тежестта на хистологичните промени на стомашната лигавица. Представено е съвременното схващане за връзката между промените в серумните Pgl, PgII и тяхното отношение и развитието на възпалителните процеси и свързаните с тях хистологични лигавични промени. Анализирани са публикациите свързани с информационната стойност на биомаркерите, тяхното място в скрининговите програми

насочени към ранна диагностика на стомашния карцином. Представена и критично анализирана е синергичната информационна стойност на комбинирането биомаркери – Hp Ab IgG за оценка на риска от прогресия на преканцерозите към стомашен карцином.

Като логичен резултат от анализа на цитираните литературни източници са формулирани седем извода, свързани с :

- Значимостта на т.н. стомашни преканцерози – атрофичен гастрит, интестинална метаплазия и дисплазия за възникването на стомашните малигноми. Трудностите при хистологичната интерпретация и класифицирането на стомашните преканцерози, както и приложението на хистологичните скорови системи при оценка на т.н. „карциномен“ риск.
- Анализира се ролята и мястото на биомаркерите за оценка тежестта и еволюцията на стомашните преканцерози и приложението им в скрининговите диагностични пакети, насочени към ранната диагноза на стомашния карцином.
- Разгледани са съществуващите проблеми в областта на информационната комуникация между гастроентеролози и хистолози с оглед интерпретацията на морфологичните находки и клиничния подход при пациентите с повишен риск от развитие на стомашен карцином. Подчертана е необходимостта от изработване на национални регистри и унифициран диагностичен алгоритъм при тези пациенти.

Целта на научния труд е точно определена и базирана на резултатите от литературния обзор: „Да се проучи диагностичното значение 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 развитие на стомашен карцином и корелацията им с морфологичната находка.“

За изпълнението ѝ правилно са поставени 6 задачи, които обхващат всички аспекти на проблема.

4. Практическото проучване се базира на проспективно клиничко-епидемиологично изследване на 90 пациенти, разпределени в три ясно дефинирани групи. Представено е разпределението на пациентите по пол, възраст, височина, тегло, ВМІ, рискови за развитието на СК фактори, социален статус. Резултатите са въвеждани в специално създадена проспективна база данни, което повишава надеждността на получените резултати. Всички случаи са подготвени, диагностицирани и проследени в две клинични бази с участието на дисертанта като част от мултидисциплинарен екип. Основната част от проведените серологични изследвания са извършени според изследователски проект, одобрен от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при МУ Плевен. Използвани са епидемиологични, инструментални и статистически методи. Показателите за анализ са изчерпателни и подбрани правилно. Инструменталните методи са описани и илюстрирани подробно, което позволява възпроизвеждането им от други автори. Специален акцент е поставен върху диагнозата, стадирането и оценка на хистологичните промени в стомашната лигавица – атрофия, интестинална метаплазия, дисплазия, както и хистологичните промени при НР инфекцията.. Извършена е адекватна статистическа обработка на създадената за целта база данни, което позволява правилната интерпретация на резултатите и формулирането на надеждни изводи от научно-практична гледна точка.

5. Резултатите са изложени на 28 стр., структурирани в седем подгрупи. Те са добре онагледени с 10 таблици и 24 фигури, което заедно с подробното им описание улеснява възприемането на представения материал. Получените данни са следствие от заложените от дисертанта

изследователски вектори, търсещи връзките между степента и стадирането на изследваните хистологични промени, нивата на Pg I, PGII и Pg Ratio, както и на динамиката на Hp Ab IgG в трите групи пациенти. Обобщените резултати показват че:

- Съществува корелация между тежестта на атрофичните промени оценени с OLGA и нивата на изследваните биомаркери – с увеличаване степента на атрофията се наблюдава намаляване на серумните нива на биомаркерите и тяхното отношение, като то е статистически значимо в ранните стадии I и II.
- Подобна статистически значима корелация се наблюдава в динамиката на серологичните биомаркери и при ранните стадии на ИМ оценени чрез OLGIM.
- Получените резултати относно разпространението на *H.pylori* (Hp Ab IgG) сред наблюдаваните групи и връзката с интестиналната метаплазия и атрофичните лигавични промени потвърждава тригерната роля на инфекцията за възникването и развитието на тези промени.
- Не се наблюдават корелационни промени с останалите антропометрични, кръвни показатели и социални фактори.
- Сравнителен анализ на трите групи по изследваните количествени и категорийни показатели служи като основа на последващите обсъждане и изводи.

6. Обсъждането е направено в логична последователност, сравнявайки резултатите от проучването с актуалните литературните данни. Анализирани и сравнени са възможностите за приложение на методите за оценка на атрофичните промени в стомашната лигавица, като ключов етап от развитието на т.н. „карциномна каскада“. Дискутирана е ролята на скоровата система OLGA, като възможна консенсусна опция в тези случаи.

Подобен сравнителен анализ на собствени и литературни данни е направен и по отношение на считаната за общоприета скорова система за оценка на стомашната метаплазия OLGIM. В обсъждането се очертават няколко акцента:

- Понижението на стойностите на пепсиногените корелира с появата и еволюцията на атрофичните промени в стомашната мукоза, но не е белег за наличие на малигнизация. Т.е. намаляването на серумните нива на Pg I и Pg Ratio корелира с OLGA скор и би могло да се използва, като серологичен маркер за определяне на рискови групи в скринингови програми за ранна диагноза на стомашен карцином.

- Прилагането на панела маркери Pg I. PgII. Pg Ratio Hp Ab IgG би увеличило диагностичната сензитивност по отношение на атрофичните промени в стомашната мукоза, т.е. при определяне на рисковите за развитие на стомашен карцином пациенти.

- Анализа показва и автономната връзка биомаркери – хистологични промени. Т.е. не се установява влияние на пол, възраст, BMI, HP статус, бихимични промени и социални параметри върху тази връзка, което я прави стандарт за приложение в дискутираните скринингови програми.

Дисертанта удачно резюмира резултатите от обсъждането в десет извода.

7.Приносите на дисертационния труд в национален мащаб са безспорни, тъй като за първи път в България е извършено комплексно изследване на серумните нива на Пепсиноген I, Пепсиноген II и Хеликобактер пилори антитяло от клас IgG, като стойностите им са съпоставени с хистологичната находка.

Приносите с научно-приложен характер също са значими. Практически приложени и оценени са резултатите от скоровите системи за оценка на стомашната атрофия и метаплазия OLGA/OLGIM, разработен и внедрен е

унифициран интердисциплинарен фиш, както и алгоритъм за диагноза и проследяване на пациенти с преканцерозни лезии на стомаха. Разработен е и внедрен в клиничната практика регистър на лицата с преканцерозни лезии. Т.е. това са практически проиграни елементи от скринингова програма за ранна диагноза на стомашния карцином.

8. Заключение

Дисертационният труд е написан на разбираем език с точно и ясно формулирани изводи и приноси. Той отразява натрупания уникален опит на дисертанта в областта на корелацията в еволюцията и динамиката на хистологичните преканцерозни стомашни лезии и серологичните нива на т.н. биомаркери. Получените резултати правят дисертационния труд модел за съвременно ръководство при изработване на национална скринингова стратегия за ранна диагностика на стомашния карцином.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на почитаемото научно жури да присъдят на д-р Зорница Горчева образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

Проф. Крум Кацаров дмн

30.09.2022г.