

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Мариана Иванова Гойчева, д-м

Катедра Ревматология

Медицински Факултет, Медицински Университет – София,

Клиника по ревматология, УМБАЛ „Св. Ив. Рилски“ ЕАД, гр. София

На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: Ревматология, 03.01.18

Автор: д-р Згуро Анастасов Баталов,

Докторант на самостоятелна подготовка към МУ - Пловдив, катедра “Пропедевтика на вътрешните болести”

Тема: „Блокиране на JAK/STAT сигналния път като нова терапевтична възможност при пациенти със системна склероза”

Научен ръководител: доц. д-р Мариела Генева - Попова, дм

С Протокол 1 от заседание на научното жури, определено със заповед № Р-2394/14.06.2022г. на Зам. Ректора по НИД на Медицински университет – Пловдив съм определена да изготвя рецензия.

Рецензията е базирана на изискванията на “Закона за развитие на академичния състав в Република България” и Правилника за приложението му, “Правилника за академичното развитие в Медицински университет - Пловдив”.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Получих комплект материали на хартиен и електронен носител, който е в съответствие с Чл. 70 (1) от Процедура за придобиване на ОНС “Доктор“ в МУ – Пловдив, „Правилника за академичното развитие в Медицински университет - Пловдив“ и включва дисертационен труд, автореферат, списък и ксерокопия на научните публикации, свързани с дисертационния труд и на резюметата от участия в научни форуми по темата на дисертацията, административен пакет документи.

Докторантът е приложил 3 научни публикации, и 3 резюмета от участия в научни форуми по темата на дисертацията

Документите отговарят на изискванията за изпълнение на процедура по защита на дисертационен труд.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Згуро Анастасов Баталов е роден на 01.04.1994г. в гр. Пловдив. През 2013г. завършва Езикова Гимназия „Пловдив“, а през 2019г. завършва висше образование по медицина (магистър – лекар) в МУ - Пловдив. От 2019г. до сега е лекар специализант по ревматология в Клиника по ревматология на „УМБАЛ - Каспела“ гр. Пловдив и асистент в катедра Пропедевтика на вътрешните болести към Медицински Университет – Пловдив. От 11.08.2021г. е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към катедра “Пропедевтика на Вътрешните болести”, МФ на МУ – Пловдив, която приключва в срок.

Д-р З. Баталов владее писмено и говоримо английски и немски език и е участвал в курсове по ставна ехография.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

В разработеният от д-р Згуро Баталов дисертационен труд е залегнало сравнително проучване на ефикасността и безопасността на JAK инхибитора Тофацитиниб спрямо Метотрексат в лечението на пациенти със системна склероза (SSc). Оценен е ефекта на Тофацитиниб спрямо Метотрексат върху кожната склероза, измерен чрез модифицирания Rodnan Skin Score (mRSS) и високочестотна ултрасонография, върху дигиталните улцерации, върху ставното и сухожилното ангажиране от болестта посредством US10SSc score, върху белодробното засягане и функция, върху склеротичното засягане на други вътрешни органи – слезка и черен дроб, измерено посредством еластография, върху здравно-обусловеното качество на живот посредством докладваните от пациентите резултати, измерени с помощта на няколко оценъчни средства. Изследвана е безопасността на Тофацитиниб спрямо Метотрексат, с фокусиране върху естеството, честотата и тежестта на нежеланите реакции. Тофацитиниб е първия JAK инхибитор, одобрен за лечение на някои възпалителни артропатии. Свойствата и механизъмът на действие обосновават употребата му и при други ревматични заболявания. Към днешна дата Тофацитиниб е най-често изпитваният JAK инхибитор при пациенти със SSc.

Системната склероза е рядко заболяване на съединителната тъкан, ангажиращо кожата, подлежащите тъкани, кръвоносните съдове и важни органи. Характеризира се с микросъдови увреждания и фиброза на кожата и различни вътрешни органи. Въпреки че патогенезата на SSc все още не е напълно проучена, се смята, че тя е резултат от повишена системна фиброза, васкулопатия и имунна дисфункция. Лечението на пациентите със SSc е предизвикателство, като се има предвид хетерогенността на заболяването. Към днешна дата нито една терапия не е доказала модифициращ ефект върху цялостната болестна прогресия. Имунологичните нарушения в патогенезата на SSc и неудовлетворените медицински нужди при пациенти със SSc изграждат рамката за това проучване. Базирайки се на съвременни данни за ролята на IL-

6/JAK/STAT имунната ос в патогенезата на фибротичните лезии при SSc, д-р Згуро Баталов е проучил ефекта от инхибирането на JAK/STAT сигналния път върху различните органи и тъкани прояви на заболяването и предоставя данни, подкрепящи употребата и ефикасността на JAK инхибиторите при лечението на заболяването. Илюстрирани са ползите от JAK инхибиторите при контролирането на конкретните болестни прояви. В контекста на това, представената тема отговаря на съвременните научните интереси и е напълно актуална в научно и научно-приложно отношение.

4. Познаване на проблема

Докторантът е направил системен литературен обзор, написан на 42 страници, представящ съвременните познания относно класификационните критерии и социалната значимост на системната склероза, патофизиологичните аспекти, имунопатогенезата на болестта, клинично-имунологичните характеристики и факторите, асоциирани с неблагоприятна прогноза за изхода от това комплексно системно автоимунно заболяване. В изложението на дисертацията са разгледани клиничните и патологичните прояви на SSc като резултат от: (1) абнормалитети във вродения/придобития имунитет, водещи до продукцията на автоантитела и активиране на клетъчно-медиирания автоимунитет, (2) фибропролиферативна васкулопатия на микроваскуларните ендотелни клетки/малките съдове и (3) фибробластна дисфункция, генерираща ексцесивно натрупване на колаген и други матриксни компоненти в кожата и вътрешните органи. Литературният обзор изчерпателно представя клиничните и образните методи за оценка на таргетните за заболяването тъкани и органи - кожа, мускуло-скелетна система, бял дроб, сърце, залегнали по-нататък като измервания на терапевтичните резултати за ефикасност в дизайна на проучването. Направен е преглед на всички медикаменти, прилагани до момента за лечение на болни със склеродермия от рандомизирани, плацебо-контролирани клинични проучвания, ретроспективни, експлоративни кохортни проучвания и терапевтични резултати от проследяването на серии от случаи, както и обосновка, предоставяща съществена информация за ползата от провеждането на проучване за Тофацитиниб при SSc, имайки пред вид ключовата роля на JAK/STAT сигналния път при редица имуно-медиирани ревматични заболявания, както и наблюдения на други автори от предшестващи проучвания за патогенната JAK/STAT сигнализация при SSc. Параметрите за ефикасността на Тофацитиниб и Метотрексат, прилагани съответно в двете терапевтични рамене на това контролирано, паралелно-групово проучване, са оценени от изходната визита до седмица 52 съобразно изработен график на оценяване, като всички пациенти са стриктно мониторирани за нежелани странични реакции в хода на проучването, обхващащо общо 66 пациенти, разпределени по равно в двете сравнявани терапевтични групи.

Дисертационният труд е изграден върху обширна справка, включваща 226 библиографски източника в сферата на интерес. Това показва, че докторантът е синтезирал и анализирал голям обем информация, има задълбочени познания по темата, както и аргументи

в подкрепа на позитивния профил полза/риск за Тофацитиниб при SSc, въз основа на доказателства за клинично значим ефект върху кожната склероза и белодробната функция, положителните клинични и докладвани от пациентите резултати, както и липсата на констатации за безопасност, които биха ограничили приложението на медикамента.

5. Методика на изследването

Клиничната оценка е направена с модифицирания Rodnan Skin Score (mRSS) и други валидизирани оценъчни средства, включително болесто-специфични въпросници, обхващащи основните аспекти на болестта. Анализирани са ключови имунологични параметри за заболяването. Инструменталните методи, приложени в проучването включват: двуразмерна ултрасонография за оценка на кожата, ставите и сухожилията, ехография на бял дроб, трансторакална ехокардиография, еластография на черен дроб и слезка, високорезолюционна компютърна томография на бял дроб и функционално изследване на дишането (последните две само при болните с данни за интерстициално белодробно заболяване). Приложената методика на изследване позволява изграждането на адекватен дизайн на проучването, постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите за решение в дисертационния труд. В този смисъл считам, че авторът е направил комплексна оценка на терапевтичния ефект на Тофацитиниб при пациентите със SSc, включени в проучването.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 185 стандартни машинописни страници и съдържа общоприетите раздели. Онагледен е с 26 фигури, 16 таблици и 19 приложения. Представеният дисертационен труд е съобразен с изискванията на МУ - Пловдив за структуриране и обемно съдържание, включва следните раздели: Съдържание – 2 стр., Използвани съкращения – 4 стр., Литературен обзор – 42 стр., Цел и задачи – 1 стр., Пациенти и методи – 15 стр., Резултати – 54 стр. и обсъждане – 11 стр., Изводи – 1 стр., Приноси – 2 стр., Книгопис – 25 стр., Приложения – 25стр. Използваните съкращения са коректно отразени.

Въведението очертава значимостта на изследвания проблем.

Литературният обзор е с характер на систематичен обзор, анализиращ етио-патагенезата, клиничните прояви и терапевтичните таргети при SSc. Обзорът е изчерпателен, актуален и насочва към целите и задачите на дисертационния труд, написан е в достатъчен обем и показва, че докторантът има задълбочени познания по проблема на дисертацията.

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и е съгласувана с поставените задачи.

Разделът „Пациенти и методи“ е изложен на 15 страници, с добре дефинирани включващи и изключващи критерии за проучването и описание на изследваните параметри със съвременни оценъчни средства. Приложената методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, поставни за

решение в дисертационния труд. Използваните статистически анализи са съвременни и дават възможност за достоверни заключения.

Анализът на резултатите е задълбочен и показва уменията на докторанта за събиране, оценка на информацията и анализиране на получените данни. Резултатите са подходящо представени с таблици и фигури. Обсъждането включва обосновани разсъждения и аргументации и съпоставка с данните от международната литература, както и заключително обобщение относно необходимостта от персонализиран терапевтичен подход към болните със SSc.

Изводите са изведени логично, ясно формулирани, тясно свързани с поставените цел и задачи, точно отразяват получените резултати.

Литературната справка е обширна и включва 226 библиографски източника – 14 цитации на български източници и 212 на международни източници.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Докторантът е посочил 8 приноса: 3 с оригинален характер, 3 с научно - приложен и 2 с потвърдителен характер, които обективно отразяват значимостта на получените резултати в научен план и приложимостта им в реалната клинична практика.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертацията са представени 3 публикации, едната от които е в престижно международно ревматологично списание (Rheumatology International, IF = 2.631) и са реализирани 3 участия на научни форуми. Броят на научните трудове изпълва количествените критерии, заложи в Правилника на МУ - Пловдив.

9. Лично участие на докторантката

Дисертантът е участвал лично в събирането на данните, тяхното обобщаване, анализиране и описание.

10. Автореферат

Авторефератът е написан на 73 страници, представя целите, задачите и в конспективен, обобщен вид резултатите и дискусията, изводите и приносите на дисертационния труд. Резултатите са онагледени графично за по-голяма демонстративност и представени в табличен вид, където се изисква по-голяма точност.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам.

12. Заключение

Считам, че представеният дисертационен труд “Блокиране на JAK/STAT сигналния път като нова терапевтична възможност при пациенти със системна склероза” отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и „Правилника за академичното развитие в Медицински университет - Пловдив“ за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

Дисертационният труд показва необходимите качества на докторанта за провеждане на научни изследвания, възможност за анализ на данните, обсъждане и формиране на изводи с научна и практическа стойност.

Поради гореизложеното, убедено давам **положителна оценка** за проведеното научно проучване и предлагам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят научната и образователна степен „Доктор“ на д-р Згуро Анастасов Баталов, в докторска програма по научната специалност „Ревматология“.

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



17.06.2022г.

Изготвил рецензията:

/проф. д-р Мариана Иванова, дм/