

**РЕЗЮМЕТА НА НАУЧНИТЕ ТРУДОВЕ
НА Д-Р РОЗАЛИНА ИВАНОВА БАЛАБАНСКА, ДМ,
главен асистент към Гастроентерологична клиника**

представени за участие в обявления в Държавен вестник (бр.85 от 14.10.2025 г.) конкурс за „Доцент“ в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Гастроентерология“ за нуждите на Клиниката по гастроентерология на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

**I. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“ И ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С
ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

1.Балабанска, Розалина. Дисертационен труд “Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит- клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (Fibroscan) “, 145 стр., „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, София, 2021. Диплома №23, регистрационен номер 0023/30.09.2021

Резюме: В дисертационния труд е направен ретроспективен анализ на 170 пациенти с метаболитен синдром и неалкохолна стеатозна чернодробна болест в различен стадий – от обикновена стеатоза до неалкохолен стеатохепатит с фиброза до стадий на начална цирроза. Извършена е комплексна оценка на състоянието на черния дроб, която включва: анамнестични данни със субективна симптоматика, придружаващи заболявания, антропометрични показатели (ръст, тегло, BMI, обиколка на талията), лабораторни и образни изследвания (ехография, транзиентна еластография, магнитнорезонансна спектроскопия), както и хистологичен резултат от биопсично изследване на черния дроб. При 135 пациенти е извършена чернодробна биопсия за хистологична оценка на степента на стеатозата, възпалителната активност и фиброзата с използване на SAF скорова система, оценка на фиброза по Metavir и Kleiner. При група от 20 пациенти е направен Liver Multiscan – магнитнорезонансна спектроскопия с определяне на количеството на мазнините в черния дроб, съдържанието на желязо, заедно с калкулиране на LIF score за оценяване степента на

прогресия на чернодробното увреждане.

Доказана е корелация и пряка зависимост между телесното тегло, BMI и обиколката на талията със степента на мастно натрупване в черния дроб. Приложена е транзиентна еластография с апарат Фиброскан, която се утвърждава като стандарт в ежедневната практика за неинвазивно откриване и количествено измерване на чернодробната стеатоза, едновременно с определяне на наличие на фиброза и стадирането ѝ. Създадени са собствени cut off (пределни стойности) за стадиране на чернодробната стеатоза на базата на измерване с CAP на Фиброскан. В настоящото проучване се установява статистически значима корелация между FibroScan и хистологичното изследване при чернодробна биопсия за диагноза на чернодробна стеатоза и фиброза като силата на корелационната зависимост е умерена. За стеатозата е налице Pearson корелация с Correlation coefficient $r=0.37$, $p<0.0001$, както и положителна рангова корелация на Spearman ($\rho=0.3000$, $p=0.0005$). За фиброзата също се установява положителна корелация ($\rho=0.3779$, $p<0.0001$). Транзиентната еластография може да измести извършването на чернодробна биопсия в голям процент от случаите и е подходяща като неинвазивен метод за периодично проследяване (мониториране) на състоянието на черния дроб в хода на терапевтично повлияване. При всички пациенти е определен FIB-4 и FAST score. FIB-4 и транзиентната еластография са достатъчни за преценка на степента на фиброза при чернодробно увреждане. С неинвазивни методи – Фиброскан, ехографско изследване, серумни маркери може да се разграничи проста стеатоза от неалкохолен стеатохепатит. FAST score (на базата на измерване на фиброза и стеатоза с Фиброскан и ACAT) може успешно да диференцира пациентите с повишен риск от прогресия и усложнения от NASH. Създаден е диагностичен алгоритъм за оценка състоянието на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, ЗД или затлъстяване, както и диагностичен клиничен алгоритъм за изследване при пациенти с чернодробен проблем (отклонение в чернодробните ензими или в ехографската находка). Значимостта на проблема чернодробна стеатоза и стеатохепатит се обуславя от широкото разпространение, връзката с други метаболитни нарушения и социално значими заболявания, повишен сърдечно-съдов риск, риск от прогресия до цироза и чернодробен рак, с усложнения и повишена смъртност. От друга страна процесът е обратим и при своевременно откриване и предприемане на мерки е възможно подобрене и възстановяване на чернодробния паренхим.

Abstract: This dissertation work includes a retrospective analysis of 170 patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease at different stages – from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis with fibrosis to the stage of early cirrhosis. A comprehensive assessment of the liver condition was performed, which included: anamnestic data with subjective symptoms, concomitant diseases, anthropometric indicators (height, weight, BMI, waist circumference), laboratory and imaging studies (ultrasound, transient elastography, magnetic resonance spectroscopy), as well as histological results from liver biopsy. In 135 patients, a liver biopsy was performed for histological assessment of the degree of steatosis, inflammatory activity and fibrosis using the SAF scoring system, fibrosis assessment according to Metavir and Kleiner. A group of 20 patients underwent Liver Multiscan - magnetic resonance spectroscopy to determine the amount of fat in the liver, iron content, along with calculating the LIF score to assess the degree of progression of liver damage. correlation and direct relationship between body weight, BMI and waist circumference with the degree of fat accumulation in the liver has been proven. Transient elastography with the Fibroscan device was applied, which is established as a standard in daily practice for non-invasive detection and quantitative measurement of hepatic steatosis, simultaneously with determining the presence of fibrosis and its staging. Own cut offs (limit values) have been created for staging hepatic steatosis based on measurement with the Fibroscan CAP. In the present study, a statistically significant correlation was established between FibroScan and the histological examination of liver biopsy for the diagnosis of hepatic steatosis and fibrosis, as the strength of the correlation dependence was moderate. For steatosis, there is a Pearson correlation with Correlation coefficient $r=0.37$, $p<0.0001$, as well as a positive Spearman rank correlation ($p=0.3000$, $p=0.0005$). A positive correlation was also found for fibrosis ($p=0.3779$, $p<0.0001$). Transient elastography can replace liver biopsy in a large percentage of cases and is suitable as a non-invasive method for periodic monitoring of the liver condition during the course of therapeutic response. FIB-4 and FAST score were determined in all patients. FIB-4 and transient elastography are sufficient to assess the degree of fibrosis in liver injury. With non-invasive methods - Fibroscan, ultrasound examination, serum markers, simple steatosis can be distinguished from non-alcoholic steatohepatitis. FAST score (based on measurement of fibrosis and steatosis with Fibroscan and ASAT) can successfully differentiate patients with an increased risk of progression and complications of NASH. A diagnostic algorithm has been created for

assessing the condition of the liver in patients with metabolic syndrome, diabetes or obesity, as well as a diagnostic clinical algorithm for examining patients with liver problems (abnormal liver enzymes or echocardiographic findings). The significance of the problem of hepatic steatosis and steatohepatitis is determined by its widespread prevalence, association with other metabolic disorders and socially significant diseases, increased cardiovascular risk, risk of progression to cirrhosis and liver cancer, with complications and increased mortality. On the other hand, the process is reversible and with timely detection and measures, improvement and restoration of the liver parenchyma is possible.

2. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2. Комитова Т, Митова Р, Генев Й, Григоров Н, Алексиев А, Попов Д, Ханджиев С, Цонев Р, **Балабанска Р**, Иванова И. Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб. Диагностичен и терапевтичен ултразвук. 2020, Vol.28, №1, ISSN 1310-1153

Резюме: Поради все по-широкото навлизане на неинвазивните методи за оценка на чернодробна фиброза при пациенти с дифузни чернодробни заболявания БАУМ публикува Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб. Настоящите правила имат за цел дефиниране на метода, технологията, определяне на необходимата апаратура, техника на изпълнение, дефиниране на клиничните индикации и създаване на протокол за извършване на изследването. Правилата са изградени на базата на правилата и препоръките на Световната и Европейската федерация по ултразвук в медицината - WFUMB (World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology, 2015) и EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2017). Чернодробната еластография има място като първа линия за оценка на чернодробната фиброза при пациенти с вирусни хепатити. Настоящите национални правила и препоръки за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза чрез еластография синхронизират този вид диагностика в страната ни с актуалната медицинска практика и регламентират приложението на метода.

Abstract: Due to the increasing penetration of non-invasive methods for assessing liver fibrosis in patients with diffuse liver diseases, BAUM has published National Rules and Recommendations for Conducting Ultrasound Elastography of the Liver. The current rules aim to define the method,

technology, determine the necessary equipment, performance technique, define the clinical indications and create a protocol for performing the study. The rules are based on the rules and recommendations of the World and European Federation of Ultrasound in Medicine - WFUMB (World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology, 2015) and EFSUMB (European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology, 2017). Liver elastography has a place as a first line for assessing liver fibrosis in patients with viral hepatitis. The current national rules and recommendations for non-invasive assessment of liver fibrosis by elastography synchronize this type of diagnosis in our country with current medical practice and regulate the application of the method.

3. Балабанска Р. Чернодробна стеатоза и какво е стеатохепатит. Medical magazine, 2021, 3 (86), 78-81, ISSN 1314-9709

Резюме: Отлагането на мазнини в чернодробните клетки, известно като стеатоза, е най-честото патологично състояние на черния дроб. За стеатоза се говори когато мазнините в черния дроб нахвърлят 5% от теглото му или когато при хистологично изследване повече от 5% от хепатоцитите са изпълнени с мастни капки. Акумулирането на триглицериди в черния дроб се дължи на повишено постъпване на мастни киселини в черния дроб, повишена де ново липогенеза и намалено изчистване чрез бета-оксидация или секреция на VLDL. Различават се най-общо два вида чернодробна стеатоза- неалкохолна стеатозна чернодробна болест -NAFLD и алкохолна чернодробна болест-AFLD. Неалкохолната стеатозна болест (NAFLD) се определя като спектър от чернодробни нарушения и варира от обикновена стеатоза (NAFL) до стеатохепатит (NASH) с или без фиброза. Когато на фона на стеатозата се появи и възпаление се развива стеатохепатит, а прогресията на чернодробната фиброза води до развитие на цироза с нейните усложнения, свързани с порталната хипертония-асцит, кървене от варици на хранопровода, енцефалопатия.

През последните години честотата на чернодробната стеатоза се увеличава, което се свързва с нарастващата честота на затлъстяването, на захарния диабет и на повишената консумация на алкохол.

Abstract: The accumulation of fat in liver cells, known as steatosis, is the most common pathological condition of the liver. We talk about steatosis when fat in the liver exceeds 5% of its weight or when histological examination shows that more than 5% of hepatocytes are filled with

fatty droplets. The accumulation of triglycerides in the liver is due to increased influx of fatty acids into the liver, increased de novo lipogenesis, and decreased clearance through beta-oxidation or VLDL secretion. Actually, there are two types of liver steatosis – non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (AFLD). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is defined as a spectrum of liver disorders, ranging from simple steatosis (NAFL) to steatohepatitis (NASH), with or without fibrosis. When inflammation accompanies steatosis, steatohepatitis develops, and the progression of liver fibrosis can lead to cirrhosis with its complications related to portal hypertension—ascites, variceal bleeding, encephalopathy. In recent years, the incidence of liver steatosis has increased, which is associated with the rising prevalence of obesity, diabetes, and increased alcohol consumption.

4. Балабанска Р. Как да разберем имаме ли стеатоза на черния дроб. GP News, 2021, 4 (250), 22-28, ISSN 1311-4727

Резюме: Транзиентната еластография с апарат Фиброскан се утвърждава като стандарт в ежедневната практика във водещите гастроентерологични клиники по света. Тя дава възможност едновременно да се определи както степента на мастна инфилтрация, така и плътността на органа, отговаряща на тежестта на фиброзата, която е важен критерий за прогнозата и прогресията на чернодробното заболяване. CAP (controlled attenuation parameter) дава отговор има ли прекомерно отлагане на мазнини и в каква степен. Този метод е лесно изпълним, неболезнен, безвреден, базиран на ултразвуковия метод и може да се прилага многократно при проследяване на пациентите със затлъстяване или чернодробни проблеми.

Своевременното неинвазивно измерване както на фиброзата така и на тежестта на стеатозата при пациентите с чернодробен проблем, затлъстяване, метаболитни нарушения, осигурява прецизна диагноза и адекватно лечение. Доказано е, че стеатозата е обратим процес и при премахване на вредния фактор може да настъпи пълно възстановяване на чернодробната структура. Фиброзата, когато не е напреднала до цироза, също е реверзибелна. Има смисъл профилактично да се определи състоянието на черния дроб чрез известните неинвазивни методи като лабораторна диагностика, абдоминална ехография и транзиентна еластография и при налични отклонения своевременно да се предприемат диетични и лечебни мероприятия.

Abstract: Transient elastography with FibroScan has established itself as a standard in daily practice at leading gastroenterology clinics worldwide. It allows for the simultaneous assessment of both the degree of fatty infiltration and liver stiffness, which corresponds to the severity of fibrosis—a key criterion for the prognosis and progression of liver disease. The Controlled Attenuation Parameter (CAP) indicates whether there is excessive fat deposition and to what extent. This method is easy to perform, painless, harmless, based on ultrasound, and can be applied repeatedly for monitoring patients with obesity or liver problems. Timely non-invasive measurement of both fibrosis and steatosis in patients with liver problem, obesity, or metabolic disorders provides an accurate diagnosis and appropriate treatment. It has been proven that steatosis is a reversible process, and removing the harmful factor can lead to complete restoration of liver structure. Fibrosis, when it has not progressed to cirrhosis, is also reversible. It makes sense to proactively assess liver health using well-known non-invasive methods such as laboratory tests, abdominal ultrasound, and transient elastography, and to promptly take dietary and therapeutic measures if any abnormalities are detected.

5. Vassilev, M; **Balabanska, R**; Andonova S; Bichev S; Tzvetanska A; Tzonev R; Yurukova N; Vassileva J; Spasov L; Zlatkov V; Savov A. The Minor IL28B SNP RS8099917 Allele frequency is increased in a cohort of chronic liver disease patients as compared to the general population. 62nd Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD). Hepatology, Oct 2011, 54, 1195A-1196A, ISSN 0270-9139, poster 1770, *резюме от конгрес, IF 11.665, SJR 5.012, Web of science, Scopus*

Abstract:The minor IL28b SNP rs8099917 has been associated with progression to chronic infection and failure to respond to antiviral therapy in HCV patients. Considerable variation in carriage frequencies (range, 2%-31%) have been reported in different ethnicities. The AIM was to study the allele frequency and genotype distribution of this SNP in our specific general population and in a cohort of chronic liver diseases patients. In this crosssectional study rs8099917 genotyping was performed by PCR and SSCP analysis. A 91 bp nucleotide fragment, which included the SNP, was amplified. The genotypes identified by SSCP were confirmed by direct sequencing. A total of 174 subjects were studied. The control Group A consisted of 74 randomized and anonymized ethnic DNA bank samples (m/f=37/37); Group B-43 HCV patients (m/f=26/17); Group C-32 chronic HBV patients (m/f=21/11); Group D-25 patients with advanced liver disease and

transplanted livers. DISCUSSION: The frequency of rs8099917 in healthy individuals in our region is similar to that of Italians from Toscana. The prevalence of the was higher as minor/heterozygous genotype in HCV patients compared to the reported for Spanish, Australian and Swiss populations. As expected, minor allele frequency was greater in the HCV therapy non-responder patients. The increased frequency of the minor allele in our Ci/Ltx group, as compared to the control group, was unexpected. It might be due to a more general relationship of IL28b with liver inflammation or due to a study population selection bias and needs further study.

Резюме: Minor IL28b SNP rs8099917 е свързан с прогресия до хронична инфекция и неуспех на отговор на антивирусна терапия при пациенти с HCV. Съобщава се за значителни вариации в честотата на носителство (диапазон 2%-31%) при различните етноси. Целта е да се проучи честотата на алелите и разпределението на генотипа на този SNP в нашата специфична обща популация и в кохорта от пациенти с хронични чернодробни заболявания. В това кръстосано проучване генотипизирането на rs8099917 беше извършено чрез PCR и SSCP анализ. Беше амплифициран нуклеотиден фрагмент от 91 bp, който включваше SNP. Генотипите, идентифицирани чрез SSCP, бяха потвърдени чрез директно секвениране. Общо бяха изследвани 174 пациенти. Контролната група А се състоеше от 74 рандомизирани и анонимизирани проби от етническа ДНК банка (m/f=37/37); Група В - 43 пациенти с HCV (m/f=26/17); Група С - 32 пациенти с хроничен HBV (m/f=21/11); Група D - 25 пациенти с напреднало чернодробно заболяване и трансплантиран черен дроб. Дискусия: Честотата на rs8099917 при здрави индивиди в нашия регион е подобна на тази при италианците от Тоскана. Разпространението на минорния/хетерозиготен генотип е по-високо при пациенти с HCV в сравнение с отчетените данни за испанската, австралийската и швейцарската популации. Както се очакваше, честотата на минорния алел е по-голяма при пациентите, които не са отговорили на HCV терапията. Повишената честота на минорния алел в нашата Ci/Ltx група, в сравнение с контролната група, е неочаквана. Това може да се дължи на по-обща връзка между IL28b и възпаление на черния дроб или на пристрастие при подбора на изследваната популация и се нуждае от допълнително проучване.

6. Lawitz, E; **Balabanska, R**; Charles E; Friedman S; Gutierrez J; Niitsu Y; Poordad F; Sanyal A; Tanaka Y; Thienel U; Ying W; Maruyama K. Clinical Phase 1b/2 Study Results for Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of ND-L02-s0201, a Novel Targeted Lipid Nanoparticle (LNP) Delivering HSP47 siRNA for the Treatment of Patients with Advanced Liver Fibrosis. 68th Annual

Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) / Liver Meeting, Hepatology, Oct 2017, 66, 237A-237A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 14.079, SJR 5.541, Web of science, Scopus*

Abstract: ND-L02-s0201 is an injectable lipid nanoparticle with a novel vitamin A analogue encapsulating a chemically-modified siRNA that inhibits heat shock protein 47 (HSP47), a collagen chaperone in hepatic stellate cells. This Phase 1b/2 study aimed to evaluate the pharmacokinetics (PK), safety and efficacy of ND-L02-s0201 administered for 5 weeks in subjects with advanced liver fibrosis. Conclusion: In NASH and HCV subjects with advanced liver fibrosis, treatment with ND-L02-s0201 for 5 weeks was associated with improvements in fibrosis, as assessed by biopsy. ND-L02-s0201 showed linear PK and was well-tolerated, with no dose-limiting toxicities up to 0.6 mg/kg/wk. These results support further evaluation in patients with advanced liver fibrosis.

Резюме: ND-L02-s0201 е инжекционна липидна наночастица с нов аналог на витамин А, капсулиращ химически модифицирана siRNA, която инхибира топлинния шок протеин 47 (HSP47), колагенов шаперон в чернодробните звездовидни клетки. Това проучване фаза 1b/2 има за цел да оцени фармакокинетиката (ФК), безопасността и ефикасността на ND-L02-s0201, прилаган в продължение на 5 седмици при пациенти с напреднала чернодробна фиброза. Заключение: При пациенти с NASH и HCV с напреднала чернодробна фиброза, лечението с ND-L02-s0201 в продължение на 5 седмици е свързано с подобрения във фиброзата, оценени чрез биопсия. ND-L02-s0201 показва линейна ФК и е добре поносим, без дозолимитираща токсичност до 0,6 mg/kg/седмица. Тези резултати подкрепят понататъшна оценка при пациенти с напреднала чернодробна фиброза.

7. Цонев Р, Стоянова К, **Балабанска Р**, Аргирова Р, Дечева А. Фиброскан в ежедневната практика. Национална конференция по гастроентерология с международно участие, 2-4 юни 2016 г, Варна

Резюме: Сравнени са резултатите от неинвазивно изследване с Фиброскан на чернодробната плътност и хистологичния резултат с оценка по Метавир от чернодробна биопсия при 102 пациенти с хронично чернодробно заболяване (40 жени и 62 мъже на възраст между 21 и 70 год.) Пациенти с HCV-52, с HBV - 33, с чернодробна цироза - 25 Пациенти с лека фиброза - 33, с умерена фиброза - 40 и с напреднала фиброза-29. Налице е статистически достоверна

зависимост при оценка на пациентите с фиброза-F0/1, както при F3/4 и липсва статистическа зависимост при пациенти с F2. Представените данни са близки до международните данни за сравнителен анализ между двете методики и можем да предложим навлизането на методиката в регулярната клинична практика за оценка на пациенти с хронични чернодробни заболявания и проследяване на тези пациенти след приключване антивирусното лечение.

Abstract: The results of a non-invasive Fibroscan examination of liver density and the histological result with Metavir assessment from liver biopsy in 102 patients with chronic liver disease (40 women and 62 men aged between 21 and 70 years) were compared. Patients with HCV-52, with HBV - 33, with liver cirrhosis - 25 Patients with mild fibrosis - 33, with moderate fibrosis - 40 and with advanced fibrosis - 29. There is a statistically significant correlation in the assessment of patients with fibrosis-F0/1, as well as with F3/4 and there is no statistical correlation in patients with F2. The presented data are close to the international data for comparative analysis between the two methods and we can suggest the introduction of the method into regular clinical practice for the assessment of patients with chronic liver disease and monitoring of these patients after completion of antiviral treatment.

II. ХАБИЛИТАЦИОНЕН ТРУД – МОНОГРАФИЯ

8. Балабанска, Розалина. “Чернодробна стеатоза”, Просвета-София, 2025, 183 стр.,
Рецензенти: Проф. Красимир Антонов, д.м., Проф. Искрен Коцев, д.м., ISBN 978-954-01-4559-4

Резюме: В монографията „Чернодробна стеатоза“ са представени съвременните схващания за етиологията, разпространението, патогенезата, генетичните фактори, хистологичните промени, диагностиката и лечението на това болестно състояние, свързано с отлагане на мазнини в чернодробните клетки. За чернодробна стеатоза се говори, когато мазнините представляват над 5% от теглото на черния дроб. Различават се най-общо два вида чернодробна стеатоза – метаболитно- асоциирана (означавана преди като неалкохолна) стеатозна чернодробна болест (MASLD) и алкохолна чернодробна болест (ALD).

Повишеният калориен прием, консумацията на алкохол и намалената физическа активност през последните години несъмнено довеждат до зачестяване на стеатозната чернодробна болест, която се превръща в най-честата хронична чернодробна болест по

света. С чернодробна стеатоза са 25-30 % от населението по света, поради което се говори за световна пандемия от затлъстяване и чернодробна стеатоза.

Чернодробната стеатоза е чернодробната изява на метаболитния синдром, включващ централно затлъстяване, инсулинова резистентност, хиперлипидемия, хипергликемия и артериална хипертония. MASLD се установява при 70% от хората с наднормено тегло или затлъстяване, при 90% от тези с болестно затлъстяване, както и при 70% от диабетиците.

Акумулирането на триглицериди в черния дроб се дължи на повишено постъпване на мастни киселини в черния дроб, повишена *de novo* липогенеза и намалено изчистване на мастните киселини чрез бета-окисление или чрез секреция на VLDL (very low density lipoproteins) от чернодробните клетки. Продължителното натрупване на триглицериди в чернодробните клетки води до метаболитна дисфункция и повишена възпалителна активност с последваща фиброза.

Метаболитно-асоциираната стеатозна болест (MASLD) се определя като спектър от чернодробни нарушения и варира от обикновена стеатоза (MASL) до стеатохепатит (MASH) с или без фиброза. Когато на фона на стеатозата се появи и възпаление се развива стеатохепатит, а прогресията на чернодробната фиброза води до развитие на цироза и хепатоцелуларен рак.

Чернодробната стеатоза е обратим процес при отстраняване на причината. Това налага своевременно откриване с бързи, достъпни неинвазивни методи и предприемане на действия за овладяването ѝ.

Лечението при чернодробна стеатоза се базира на спиране на консумацията на алкохол, промяна в начина на живот (диета с намален калориен прием, повишена физическа активност), включване на подходящи медикаменти.

Abstract: The monograph “Liver steatosis” presents the current understanding of the etiology, prevalence, pathogenesis, genetic factors, histological changes, diagnosis and treatment of this disease condition associated with fat deposition in liver cells. Liver steatosis is referred to when fat accounts for more than 5% of the weight of the liver. There are generally two types of liver steatosis – metabolic-associated (previously referred to as non-alcoholic) fatty liver disease (MASLD) and alcoholic liver disease (ALD). Increased calorie intake, alcohol consumption and reduced physical activity in recent years have undoubtedly led to an increase in the incidence of fatty liver disease, which is becoming the most common chronic liver disease in the world. 25-

30% of the world's population has fatty liver, which is why there is talk of a global pandemic of obesity and fatty liver. Liver steatosis is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome, which includes central obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, hyperglycemia, and arterial hypertension. MASLD is found in 70% of overweight or obese people, in 90% of those with morbid obesity, and in 70% of diabetics. The accumulation of triglycerides in the liver is due to increased fatty acid entry into the liver, increased de novo lipogenesis, and reduced clearance of fatty acids by beta-oxidation or by secretion of VLDL (very low density lipoproteins) by liver cells. The prolonged accumulation of triglycerides in liver cells leads to metabolic dysfunction and increased inflammatory activity with subsequent fibrosis.

Metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD) is defined as a spectrum of liver disorders and ranges from simple steatosis (MASL) to steatohepatitis (MASH) with or without fibrosis. When inflammation occurs against the background of steatosis, steatohepatitis develops, and the progression of liver fibrosis leads to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatic steatosis is a reversible process when the cause is removed. This requires timely detection with rapid, accessible non-invasive methods and taking action to control it. Treatment of liver steatosis is based on stopping alcohol consumption, changing lifestyle (diet with reduced calorie intake, increased physical activity), and the inclusion of appropriate medications.

III. ПУБЛИКАЦИИ В ИЗДАНИЯ, КОИТО СА РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ A. С ИМПАКТ ФАКТОР

9. Hou J; Gane E; **Balabanska R**; Zhang W; Zhang J; Lim T; Xie Q; Yeh C; Yang S; Liang X; Komolmit P; Leerapun A; Xue Z; Chen E; Zhang Y; Xie Q; Chang T; Hu T-H; Lim S; Chuang W-L; Leggett B; Bo Q; Zhou X; Triyatni M; Zhang W; Yuen M-F; Efficacy, safety, and pharmacokinetics of capsid assembly modulator linvencorvir plus standard of care in chronic hepatitis B patients”, *Clinical and Molecular Hepatology*, 2024, 30(2), pp.191-205, ISSN 2287-2728, *IF 16.9, SJR 3.636, Web of science, Scopus*

Abstract: Four-week treatment of linvencorvir (R07049389) was generally safe and well tolerated, and showed anti-viral activity in chronic hepatitis B (CHB) patients. This study

evaluated the efficacy, safety, and pharmacokinetics of 48-week treatment with linvencorvir plus standard of care (SoC) in CHB patients. 68 patients completed the study. No patient achieved functional cure (sustained HBsAg loss and unquantifiable HBV DNA). By Week 48, 89% of treatment-naïve patients (10/10 Cohort B; 24/28 Cohort C) reached unquantifiable HBV DNA. Unquantifiable HBV RNA was achieved in 92% of patients with quantifiable baseline HBV RNA (14/15 Cohort A, 8/8 Cohort B, 22/25 Cohort C) at Week 48 along with partially sustained HBV RNA responses in treatment-naïve patients during follow-up period. Pronounced reductions in HBeAg and HBcrAg were observed in treatment-naïve patients, while HBsAg decline was only observed in Cohort C. Most adverse events were grade 1-2, and no linvencorvir-related serious adverse events were reported. Conclusions: 48-week linvencorvir plus SoC was generally safe and well tolerated, and resulted in potent HBV DNA and RNA suppression. However, 48-week linvencorvir plus NUC with or without Peg-IFN did not result in the achievement of functional cure in any patient.

Резюме: Четириседмичното лечение с линвенкорвир (R07049389) е като цяло безопасно и добре поносимо и показва антивирусна активност при пациенти с хроничен хепатит В (CHB). Това проучване оценява ефикасността, безопасността и фармакокинетиката на 48-седмично лечение с линвенкорвир плюс стандартно лечение (SoC) при пациенти с CHB. 68 пациенти завършват проучването. Нито един пациент не постига функционално излекуване (трайна загуба на HBsAg и неизмерима HBV ДНК). До 48-ма седмица 89% от нелекуваните пациенти (10/10 Кохорта В; 24/28 Кохорта С) достигат nedоловима HBV ДНК. Nedоловима HBV РНК е постигната при 92% от пациентите с количествено измерима изходна HBV РНК (14/15 Кохорта А, 8/8 Кохорта В, 22/25 Кохорта С) на 48-ма седмица, заедно с частично устойчиви HBV РНК отговори при нелекувани пациенти по време на периода на проследяване. При нелекувани пациенти са наблюдавани изразени намаления на HBeAg и HBcrAg, докато намаление на HBsAg е наблюдавано само в Кохорта С. Повечето нежелани реакции са били от степен 1-2 и не са съобщени сериозни нежелани реакции, свързани с линвенкорвир. Заключение: 48-седмичният курс с линвенкорвир плюс SoC е като цяло безопасен и добре поносим и води до мощно потискане на HBV ДНК и РНК. Въпреки това обаче 48-седмичният курс

Линвекорвир плюс NUC със или без Peg-IFN не е довел до постигане на функционално излекуване при нито един пациент.

10. Yuen M-F; **Balabanska R**; Cottreel E; Canducci F; Gane E.J; TLR7 agonist RO7020531 versus placebo in healthy volunteers and patients with chronic hepatitis B virus infection: a randomized, observer-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2023, 23 (4), pp.496-507 ISSN 1473-3099, *IF* 36.4, *SJR* 6.329, *Web of science*, *Scopus*

Abstract: Toll-like receptor 7 (TLR7) agonists augment immune activity and have potential for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infection. We aimed to assess the safety and tolerability of RO7020531 (also called RG7854), a prodrug of the TLR7 agonist RO7011785, in healthy volunteers and patients with chronic HBV infection.

The primary outcome was the safety and tolerability of RO7020531, as measured by the incidence and severity of adverse events and the incidence of laboratory, vital sign, and electrocardiogram abnormalities, and was analysed in all participants who received at least one dose of the study medication. All tested doses of RO7020531 were safe and had acceptable tolerability in healthy volunteers and patients. The most frequent treatment-related adverse events among the total study population were headache (15 [9%] of 160 participants), influenza-like illness (seven [4%] of 160 participants), and pyrexia (ten [6%] of 160 participants). Most adverse events were mild and transient. There were no severe or serious adverse events in healthy volunteers. In the patient cohorts, there was one severe adverse event (influenza-like illness with 170 mg of RO7020531) and one serious adverse event (moderate influenza-like illness with a 3-day hospitalisation in a treatment-naïve patient receiving RO7020531). Due to acceptable safety and tolerability, RO7020531 should continue to be developed for the treatment of patients with chronic HBV infection.

Резюме: Агонистите на Toll-like рецептор 7 (TLR7) усилват имунната активност и имат потенциал за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит В (HBV). Целта е да оценим безопасността и поносимостта на RO7020531 (наричан още RG7854), пролекарство на TLR7 агониста RO7011785, при здрави доброволци и пациенти с хронична HBV инфекция. Честотата и тежестта на нежеланите събития

и честотата на лабораторни, жизненоважни и електрокардиографски аномалии са анализирани при всички участници, получили поне една доза от изследваното лекарство. Всички тествани дози RO7020531 са безопасни и имат приемлива поносимост при здрави доброволци и пациенти. Най-честите нежелани реакции, свързани с лечението, сред общата популация на проучването са главоболие (15 [9%] от 160 участници), грипоподобно заболяване (седем [4%] от 160 участници) и пирексия (десет [6%] от 160 участници). Повечето нежелани реакции са леки и преходни. Не са установени тежки или сериозни нежелани реакции при здрави доброволци. В кохортите пациенти е имало едно тежко нежелано събитие (грипоподобно заболяване със 170 mg RO7020531) и едно сериозно нежелано събитие (умерено грипоподобно заболяване с 3-дневна хоспитализация при нелекуван пациент, получаващ RO7020531). Поради приемливата безопасност и поносимост, RO7020531 трябва да продължи да се разработва за лечение на пациенти с хронична HBV инфекция.

11. MacQuillan, G.; Elkhatab, M.; Antonov, K.; Valaydon, Z.; Davidson, S.; Fung, S. K.; Vincent, C.; Bailey, R.; Chen, F.; Cooper, C.; Roberts, S.; Vachon, M. L.; Coffin, C. S.; Matthews, M.; Radicheva, M.; Knox, S. J.; Yan, R.; Thi, E. P.; Chan, C.; Liu, J.; MacQuillan, G.; Eley, T.; Stamm, L. M.; Sims, K.; Anderson, M.; Picchio, G.; Wang, G.; **Balabanska, R.**; Tsrancheva, R.; George, Jacob "Preliminary off-treatment responses following 48 weeks of vebicorvir, nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor, and AB-729 combination in virologically suppressed patients with hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis B: analysis from an open-label phase 2 study". *Hepatology* 78(S1):S1-s2154, 2023, *IF 13.0, SJR 5.011, Web of science, Scopus*

Abstract: ABI-H0731-204 (NCT04820686) is an ongoing, open-label study assessing the safety and antiviral activity of the vebicorvir (VBR) +AB-729+Nrtl combination in virologically suppressed (VS) patients (pts) with HBeAg negative chronic hepatitis B (CHBV) infection. Vebicorvir is a 1st-generation core inhibitor and AB-729 is a single trigger GalNAc-siRNA which targets all HBV RNA transcripts. Initial end of treatment virologic responses have been previously described, here we report preliminary off treatment responses. Sixty-five VS HBeAg negative pts received VBR+AB-729+Nrtl (n=32), VBR+Nrtl (n=16) or AB-729+Nrtl (n=17) for 48 weeks. VBR 300 mg QD was

administered orally and AB-729 as a 60 mg subcutaneous injection, every 8 weeks. All regimens were safe and well tolerated. Interim data indicate that the addition VBR to AB-729+Nrtl does not result in greater on-treatment or post-treatment improvements in markers of active HBV infection as compared to AB-729+Nrtl.

Резюме: ABI-H0731-204 (NCT04820686) е отворено проучване, оценяващо безопасността и антивирусната активност на комбинацията вебикорвир (VBR) + AB-729 + Nrtl при вирусологично супресирани (VS) пациенти (пат) с HBeAg-негативна хронична хепатит В (CHBV) инфекция. Вебикорвир е основен инхибитор от 1t-поколение, а AB-729 е GalNAc-siRNA с единичен тригер, която е насочена към всички HBV РНК транскрипти. Шестдесет и пет VS HBeAg-негативни пациенти са получили VBR + AB-729 + Nrtl (n=32), VBR + Nrtl (n=16) или AB-729 + Nrtl (n=17) в продължение на 48 седмици. VBR 300 mg QD е прилаган перорално, а AB-729 като подкожна инжекция от 60 mg, на всеки 8 седмици. Всички схеми са безопасни и се понасят добре. Междинните данни показват, че добавянето на VBR към AB-729+Nrtl не води до по-изразено подобрене на маркерите за активна HBV инфекция по време на или след лечение в сравнение с AB-729+Nrtl.

12. Hou J, E Gane, W Zhang, J Zhang, MF Yuen, TH Lim, **R Balabanska**, Q Xie, P Komolmit, X Liang, W Zhang, X Zhou, Z Xue, M Triyatni, E Chen, Y Zhank, Q Bo-“Hepatitis B virus antigen reduction effect of RO7049389 plus NUC with/without Peg-IFN in chronic hepatitis B patients”. Journal of Hepatology, 2022, v. 77 n. S1, p. S299, ISSN 0168-8278, IF 25.7, SJR 7.398, Web of science, Scopus

Abstract: RO7049389 is a Class I HBV core protein allosteric modulator. In addition to potent suppression of HBV replication, in mouse model studies, RO7049389 also induced HBsAg and HBeAg reduction alongside transient and controlled immune responses. Here we report on HBV antigens reduction with RO7049389+NUC ± Peg-IFN in chronic hepatitis B patients (NCT02952924). Method: NUC-suppressed patients received RO7049389+NUC (Cohort A, n = 32); treatment-naïve patients received RO7049389 +NUC without (Cohort B, n = 10) or with (Cohort C, n = 30) Peg-IFNalpha for 48 weeks. At Week 48, all patients except those who met NUC stopping criteria (HBV DNA 1 log10IU/ml HBsAg decline. Larger mean HBsAg declines were observed in patients with

baseline HBsAg >4 log₁₀IU/ ml. Genotype C patients (n = 11) achieved the largest mean HBsAg decline (1.7 log₁₀IU/ml at Week 48) compared to other genotypes.

Conclusion: RO7049389 did not induce obvious HBV antigen reduction in NUC-suppressed patients. RO7049389+Peg-IFN+NUC led to larger HBsAg declines, especially in difficult-to-treat Genotype C patients. HBeAg positivity and high HBsAg baseline levels seemed to positively modulate the ability of RO7049389+Peg-IFN+NUC to reduce HBsAg. Positive correlation between graded TEAFs and categorical maximal HBsAg declines may be consistent with the concept of a “good” ALT flare during RO7049389 ± Peg-IFN treatment.

Резюме: RO7049389 е алостеричен модулатор на основния протеин на HBV от клас I. В допълнение към мощното потискане на репликацията на HBV, в проучвания с миши модел, RO7049389 също така индуцира намаляване на HBsAg и HBeAg, наред с преходни и контролирани имунни отговори. Тук докладваме за намаляване на HBV антигените с RO7049389+NUC ± Peg-IFN при пациенти с хроничен хепатит В (NCT02952924). Метод: Пациенти, на лечение с NUC, са получили RO7049389+NUC (Кохорта А, n = 32); нелекувани пациенти са получили RO7049389 +NUC без (Кохорта В, n = 10) или с (Кохорта С, n = 30) Peg-IFN алфа в продължение на 48 седмици. По-големи средни спадове на HBsAg са наблюдавани при пациенти с изходен HBsAg >4 log₁₀IU/ml. Пациентите с генотип С (n = 11) са постигнали най-голям среден спад на HBsAg (1,7 log₁₀IU/ml на 48-ма седмица) в сравнение с други генотипове. Заключение: RO7049389 не е индуцирал очевидно намаляване на HBV антигена при пациенти на терапия с NUC. RO7049389+Peg-IFN+NUC са довели до по-големи спадове на HBsAg, особено при трудно лечими пациенти с генотип С. HBeAg позитивността и високите изходни нива на HBs Ag изглежда са модулирали положително способността на RO7049389+Peg-IFN+NUC да намалява HBsAg. Положителна е корелацията между градуираните TEAF и категоричния максимален HBsAg. Пониженията може да са в съответствие с концепцията за „добро“ повишаване на ALT по време на лечение с RO7049389 ± Peg-IFN.

13. Francque, SM; Bedossa,Ratzu V; Anstee Q; Bugianesi E;Sanyal A; Loomba R.;Harrison S, **Balabanska R**; Mateva L; Lanthier N; Alkhoury N; Moreno C, Schattenberg J;

Stefanova-Petrova D;Vonghia L; Rouzier R;Guillaume M;Hodge A;Romero-Gomez M; Huot-Marchand P; Baudin M; Richard M;Abitbol L; Broqua P; Junien J; Abdelmalek M. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH”, New England Journal of Medicine, Oct 2021, 385 (17), 1547-1558, ISSN 0028-4793, *IF 17.298*, *SJR 5.235*, *Web of science*, *Scopus*

Abstract:Management of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is an unmet clinical need. Lanifibranor is a pan-PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) agonist that modulates key metabolic, inflammatory, and fibrogenic pathways in the pathogenesis of NASH. In this phase 2b, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, patients with noncirrhotic, highly active NASH were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive 1200 mg or 800 mg of lanifibranor or placebo once daily for 24 weeks. A total of 247 patients underwent randomization, of whom 103 (42%) had type 2 diabetes mellitus and 188 (76%) had significant (moderate) or advanced fibrosis. The percentage of patients who had a decrease of at least 2 points in the SAF-A score without worsening of fibrosis was significantly higher among those who received the 1200-mg dose, but not among those who received the 800-mg dose, of lanifibranor than among those who received placebo (1200-mg dose vs. placebo, 55% vs. 33%, $P=0.007$; 800-mg dose vs. placebo, 48% vs. 33%, $P=0.07$). The results favored both the 1200-mg and 800-mg doses of lanifibranor over placebo for resolution of NASH without worsening of fibrosis (49% and 39%, respectively, vs. 22%), improvement in fibrosis stage of at least 1 without worsening of NASH (48% and 34%, respectively, vs. 29%), and resolution of NASH plus improvement in fibrosis stage of at least 1 (35% and 25%, respectively, vs. 9%). In this phase 2b trial involving patients with active NASH, the percentage of patients who had a decrease of at least 2 points in the SAF-A score without worsening of fibrosis was significantly higher with the 1200-mg dose of lanifibranor than with placebo. These findings support further assessment of lanifibranor in phase 3 trials.

Резюме: Лечението на неалкохолния стеатохепатит (NASH) е незадоволена медицинска нужда. Ланифибранор е пан-PPAR (пероксизомен пролифератор-активиран рецептор) агонист, който модулира ключови метаболитни, възпалителни и фиброгенни пътища в патогенезата на NASH. В това двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване фаза 2b, пациенти с нециротичен, високо активен

NASH са били разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 да получават 1200 mg или 800 mg ланифибранор или плацебо веднъж дневно в продължение на 24 седмици. Общо 247 пациенти са били рандомизирани, от които 103 (42%) са имали захарен диабет тип 2, а 188 (76%) са имали значителна (умерена) или напреднала фиброза. Процентът на пациентите, които са имали намаление от поне 2 точки в SAF-A скалата без влошаване на фиброзата, е значително по-висок сред тези, които са получили доза от 1200 mg, но не и сред тези, които са получили доза от 800 mg ланифибранор, отколкото сред тези, които са получили плацебо (доза от 1200 mg спрямо плацебо, 55% спрямо 33%, $P=0,007$; доза от 800 mg спрямо плацебо, 48% спрямо 33%, $P=0,07$). Резултатите са в полза както на дозите от 1200 mg, така и на 800 mg ланифибранор в сравнение с плацебо по отношение на разрешаване на NASH без влошаване на фиброзата (съответно 49% и 39% спрямо 22%), подобрение във фаза на фиброза с поне 1 без влошаване на NASH (съответно 48% и 34% спрямо 29%) и разрешаване на NASH плюс подобрение във фаза на фиброза с поне 1 (съответно 35% и 25% спрямо 9%). В това проучване фаза 2b, включващо пациенти с активен NASH, процентът на пациентите, които са имали намаление от поне 2 точки в SAF-A резултата без влошаване на фиброзата, е бил значително по-висок при дозата от 1200 mg ланифибранор, отколкото при плацебо. Тези открития подкрепят по-нататъшна оценка на ланифибранор в проучвания фаза 3.

14. Newsome, PN; Buchholtz, K; Cusi K, Linder M; Okanoue T; Ratziu V; Sanyal A; Sejling A; Harrison, SA for the NN9931-4296 investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis” *New England Journal of Medicine*, Mar 2021, 384 (12), 1113-1124, ISSN 0028-4793, *IF 176.082*, *SJR 24.907*, *Web of science*, *Scopus*

Abstract: Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) is a common disease that is associated with increased morbidity and mortality, but treatment options are limited. We conducted a 72-week, double-blind phase 2 trial involving patients with biopsyconfirmed NASH and liver fibrosis of stage F1, F2, or F3. In total, 320 patients (of whom 230 had stage F2 or F3 fibrosis) were randomly assigned to receive semaglutide at a dose of 0.1 mg (80 patients), 0.2 mg (78 patients), or 0.4 mg (82 patients) or to receive placebo (80 patients). The

percentage of patients in whom NASH resolution was achieved with no worsening of fibrosis was 40% in the 0.1-mg group, 36% in the 0.2-mg group, 59% in the 0.4-mg group, and 17% in the placebo group. This phase 2 trial involving patients with NASH showed that treatment with semaglutide resulted in a significantly higher percentage of patients with NASH resolution than placebo. However, the trial did not show a significant between-group difference in the percentage of patients with an improvement in fibrosis stage.

Резюме: Неалкохолният стеатохепатит (НАСХ) е често срещано заболяване, свързано с повишена заболеваемост и смъртност, но възможностите за лечение са ограничени. Проведохме 72-седмично, двойносляпо проучване фаза 2, включващо пациенти с потвърден чрез биопсия НАСХ и чернодробна фиброза в стадий F1, F2 или F3. Общо 320 пациенти (от които 230 с фиброза в стадий F2 или F3) бяха разпределени на случаен принцип да получават семаглутид в доза 0,1 mg (80 пациенти), 0,2 mg (78 пациенти) или 0,4 mg (82 пациенти) или да получават плацебо (80 пациенти). Процентът на пациентите, при които е постигнато разрешаване на НАСХ без влошаване на фиброзата, е 40% в групата с 0,1 mg, 36% в групата с 0,2 mg, 59% в групата с 0,4 mg и 17% в групата с плацебо. Това фаза 2 проучване, включващо пациенти с NASH, показва, че лечението със семаглутид води до значително по-висок процент пациенти с разрешаване на NASH в сравнение с плацебо. Проучването обаче не показва значителна разлика между групите в процента на пациентите с подобрение в стадия на фиброза.

15. **Balabanska, R;** Yuen, MF; Cottreel E.;Chen E.;Duan D.;Jiang Q.;Patil A.;Triatny M.;Upmanyu R.;Zhu Y.;Canducci F.;Gane E. Targeting TLR7 with RO7020531: Phase 1 study of the safety, PK, PD and antiviral activity in patients with chronic hepatitis B not receiving antiviral therapy“, Hepatology, Dec 2021, 74 (6), 1399A-1399A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 17.298, SJR 5.235, Web of science, Scopus*

Abstract: Stimulation of toll-like receptors (TLRs) activates innate and adaptive immune responses, potentially allowing functional cure of Chronic Hepatitis B (CHB) in combination therapy. RO7020531 is a double prodrug of a TLR7 agonist, RO7011785, and was previously demonstrated to be safe and acceptably tolerated in healthy volunteers and virally suppressed CHB patients up to 170mg every other day (QOD). Safety,

pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and antiviral activity of RO7020531 were assessed in CHB patients not receiving antiviral treatment.

Conclusion: RO7020531 was safe and acceptably tolerated in naïve CHB patients and stimulated TLR7 activation, resulting in robust antiviral responses. It is currently under further investigation in the phase 2 PIRANGA platform trial of combination therapy to achieve functional cure in HBV.

Резюме: Стимулирането на Toll-подобни рецептори (TLR) активира вродени и адаптивни имунни отговори, което потенциално позволява функционално излекуване на хроничен хепатит В (CHB) в комбинирана терапия. RO7020531 е двойно пролекарство на TLR7 агонист, RO7011785, и преди това е доказано, че е безопасен и приемливо поносим при здрави доброволци и пациенти с CHB с вирусна супресия до 170 mg през ден (QOD). Безопасността, фармакокинетиката (PK), фармакодинамиката (PD) и антивирусната активност на RO7020531 са оценени при пациенти с CHB, които не получават антивирусно лечение. Заключение: RO7020531 е безопасен и приемливо поносим при нелекувани пациенти с CHB и стимулира активирането на TLR7, което води до силни антивирусни отговори. В момента е в процес на допълнително проучване във фаза 2 на платформата PIRANGA за комбинирана терапия за постигане на функционално излекуване на HBV.

16. Geretti A; Gane E.;Lacombe K.;**Balabanska R**; Attley G;Teixeira P;Luangsay S; Triyantni M; Lu S.;Lin S; Yuen, MF. Liver-directed targeting of PD-L1 with RO7191863, a locked nucleic acid, in chronic hepatitis B: first report of phase 1 tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics”, *Hepatology*, Dec 2021, 74 (6), 1409A-1410A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 17.298, SJR 5.235, Web of science, Scopus*

Abstract: Targeting the PD-L1/PD-1 pathway is an emerging approach in curative strategies for chronic hepatitis B (CHB), to date explored using monoclonal antibodies. RO7191863 is a liver-directed N-acetylgalactosamine (GalNac)-conjugated single stranded oligonucleotide that induces RNaseH-mediated degradation of PD-L1 mRNA. Pre-clinical proof of concept studies showed target engagement, intra-hepatic expansion of primarily CD4, CD8, NK and antigen presenting cells, and induction of dose-dependent antiviral responses. This first study with R07191863 in patients with CHB was designed to

assess the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of different doses and regimens. Conclusion: These initial safety and efficacy data indicate the feasibility of targeting the PD-L1/PD1 pathway by liver directed suppression of PD-L1 mRNA expression, and support continued development of RO7191863 in combination with other new molecular entities towards a functional cure of chronic HBV infection.

Резюме: Насочването към PD-L1/PD-1 пътя е нов подход в лечебните стратегии за хроничен хепатит В (CHB), като до момента е изследван с помощта на моноклонални антитела. RO7191863 е чернодробно насочен N-ацетилгалактозамин (GalNac)-конюгиран едноверижен олигонуклеотид, който индуцира RNaseH-медирано разграждане на PD-L1 mRNA. Предклинични проучвания показват вътречернодробно покачване на CD4, CD8, NK и антиген-представящи клетки и индуциране на дозозависими антивирусни отговори. Това първо проучване с RO7191863 при пациенти с CHB е разработено, за да се оцени безопасността, поносимостта, фармакокинетиката (PK) и фармакодинамиката (PD) на различни дози и режими. Заключение: Първоначалните данни за безопасност и ефикасност показват положителен резултат от PD-L1/PD1 пътя чрез потискане на експресията на PD-L1 mRNA в черния дроб и подкрепят продължаващото разработване на RO7191863 в комбинация с други нови молекулярни единици за функционално лечение на хронична HBV инфекция.

17. Francque, SM; Bedossa, P; Ratziu V; Anstee Q; Bugianesi E; Sanyal A; Loomba R; Harrison S; **Balabanska R**; Mateva L; Lanthier N; Alkhouri N; Moreno C; Schattenberg J; Stefanova-Petrova D; Vonghia L; Rouzier R; Guillaume M; Leroy V; Romero- Gomez M; Hodge A; Huot-Marchand P; Sabin N; Baudin M; Abitbol JL; Broqua P; Junien JL; Abdelmalek, MF. The PanPPAR agonist Lanifibranor induces both resolution of NASH and regression of fibrosis after 24 weeks of treatment in non-cirrhotic NASH: results of the NATIVE phase 2b trial”, Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD). Hepatology, Nov 2020, 72, 9A-11A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 17.425, SJR 5.488, Web of science, Scopus*

Abstract: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) are nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation and fibrogenesis. Lanifibranor is a

well-balanced agonist of the 3 PPAR isotypes with a broader and superior efficacy over single and dual PPAR agonists in various pre-clinical models. In this large Phase 2b trial of patients with active NASH, lanifibranor, a panPPAR agonist, significantly improved key histological endpoints as well as glycaemic control and lipid profile after only 24 weeks of treatment. Most notably, lanifibranor also met the combined endpoint of resolution of NASH and concomitant regression of fibrosis. The favourable safety profile further places lanifibranor as a promising drug for NASH treatment.

Резюме: Пероксизомните пролифератор-активирани рецептори (PPAR) са ядрени рецептори с ключови регулаторни функции в метаболизма, възпалението и фиброгенезата. Ланифибранор е добре балансиран агонист на 3-те PPAR изотипа с по-широка и превъзходна ефикасност в сравнение с единични и двойни PPAR агонисти в различни предклинични модели. В това голямо проучване фаза 2b при пациенти с активен NASH, ланифибранор, panPPAR агонист, значително подобри ключовите хистологични крайни точки, както и гликемичния контрол и липидния профил само след 24 седмици лечение. Най-важното е, че ланифибранор постигна и комбинираната крайна точка за разрешаване на NASH и съпътстваща регресия на фиброзата. Благоприятният профил на безопасност допълнително поставя ланифибранор като обещаващо лекарство за лечение на NASH.

18. Francque, SM; Bedossa, P; Ratzliff V; Anstee Q; Bugianesi E; Sanyal A; Loomba R; Harrison S; **Balabanska R**; Mateva L; Lanthier N. Selection based on SAF activity score, not NASH CRN NAFLD Activity score, leads to selection of a patient cohort with more severe NASH with more advanced fibrosis: experience from the NATIVE Phase 2b study of the PanPPAR agonist Lanifibranor. Liver Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) Hepatology, Nov 2020, 72, 1033-1035, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 17.425, SJR 5.488, Web of science, Scopus*

Abstract: NAFLD Activity Score (NAS) by NASH CRN is most frequently used to describe steatohepatitis severity but combines steatosis and activity. SAF scoring separately reports steatosis and activity, gives equal weight to ballooning and lobular inflammation and defines ballooning based on cell size, thereby potentially more accurately and reproducibly scoring activity. By using SAF A $\geq$ 3 as inclusion criterion

rather than $NAS \geq 4$, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis (although no a priori minimum fibrosis criterion was set). These results support the concept of deleting steatosis from a score of NASH activity in order to select the more severe patients for pharmacological treatment.

Резюме: Скалата за активност на NAFLD (NAS) от NASH CRN се използва най-често за описание на тежестта на стеатохепатита, но комбинира стеатоза и активност. SAF оценката отчита стеатоза и активност отделно, дава еднаква тежест на балонирането и лобуларното възпаление и определя балонирането въз основа на размера на клетките, като по този начин потенциално по-точно и възпроизводимо оценява активността. Чрез използване на SAF $A \geq 3$ като критерий за включване, вместо $NAS \geq 4$, NATIVE подбира по-голям процент пациенти с изразена активност на стеатохепатита и напреднала фиброза. Тези резултати подкрепят концепцията за изваждане на стеатозата от оценката за активност на NASH, за да се отсяват за фармакологично лечение тези с но-напреднала болест.

19. Yuen, MF; **Balabanska, R**; Agarwal K;Zhu Y; Grippa J; Jin Y; Jiang Q; Triyanti M; Upmanyu R; Glavini K; Racek T; Gane E., Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and viral data after 6-weeks of dosing with TLR7 agonist RO7020531 in chronic hepatitis B patients Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) / Liver Meeting. Hepatology, Oct 2019, 70, 431A-432A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 14.679, SJR 5.377, Web of science, Scopus*

Abstract: RO7020531 is a double prodrug of the active toll-like receptor 7 (TLR7) agonist RO7011785 in clinical development for a curative regimen against chronic hepatitis B (CHB). We present the interim data from 3 CHB patient cohorts on safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) and HBsAg dynamics.

Conclusion: RO7020531 was safe and acceptably tolerated in 6-week QOD dosing in CHB patients, with predictable PK and solid evidence of immune activation across all patients. Conclusions on HBsAg dynamics could not be made due to the short treatment duration. RO7020531 is currently being tested in not-treated CHB patients. Its clinical benefit in promoting functional cure will be evaluated in combination studies of longer duration.

20. Gane, EJ; Agarwal, K; **Balabanska R**; Zhu Y; Gao L; Grippo J; Jin Y; Triyantni M; Folitar I; Upmanyu R; Glavini K; Coakley E; Racek T; Yuen, MF. TLR7 Agonist RO7020531 Triggers Immune Activation after Multiple Doses in Chronic Hepatitis B Patients. 68th Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD) / Liver Meeting. Hepatology, Dec 2018, 68 (6), 1468A-1469A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 14.971, SJR 5.096, Web of science, Scopus*

Abstract: RO7020531 is a double prodrug of the active toll-like receptor 7 (TLR7) agonist RO7011785 and is in clinical development as a component of a curative treatment regimen against chronic hepatitis B (CHB). RO7020531 previously demonstrated activation of TLR7 signaling in healthy volunteers when given as single ascending doses (SAD) and multiple ascending doses (MAD). These new data from this study demonstrate the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) in virologically suppressed CHB patients. This first cohort of 10 virologically suppressed CHB patients received 150 mg RO7020531/placebo every other day (QOD) for 6 weeks and were followed up for 6 weeks after the last dose. Safety, tolerability and PK were assessed. RO7020531 was safe and had acceptable tolerability in 6-week QOD dosing in CHB patients, with evidence of immune activation across all patients. Based on these encouraging data, further CHB patient cohorts are being enrolled to define the optimal dose, which can be used in future studies in combination with other HBV therapies towards a CHB cure regimen.

Резюме: RO7020531 е двойно пролекарство на активния агонист на Toll-like рецептор 7 (TLR7) RO7011785 и е в клинично разработване като компонент на лечебен режим срещу хроничен хепатит В (CHB). RO7020531 преди това демонстрира активиране на TLR7 сигнализацията при здрави доброволци, когато се прилага като единични покачващи се дози (SAD) и многократни покачващи се дози (MAD). Тези нови данни от това проучване демонстрират безопасността, поносимостта, фармакокинетиката (PK) и фармакодинамиката (PD) при вирусологично супресирани пациенти с CHB. Тази първа кохорта от 10 вирусологично супресирани пациенти с CHB получава 150 mg RO7020531/плацебо през ден (QOD) в продължение на 6 седмици и е проследявана в продължение на 6 седмици след последната доза. Оценени са безопасността, поносимостта и PK.

RO7020531 е безопасен и има приемлива поносимост при 6-седмично QOD дозиране при пациенти с CHB, с доказателства за имунна активация при всички пациенти. Въз основа на тези обнадеждаващи данни се включват допълнителни кохорти пациенти с хроничен хепатит В (CHB), за да се определи оптималната доза, която може да се използва в бъдещи проучвания в комбинация с други HBV терапии за режим на лечение на CHB.

21. Pan, C; Izumi, N; Angus P; Duseja E; Nurmukhametova E; **Balabanska R**; Nguyen T; Yang J; Lin L; Gaggar A; Flaherty F; Subramanian M; Ryder S; Chuang W-L; Marcellin P. Use of noninvasive biomarkers to assess fibrosis regression in cirrhotic patients during nucleos(t)ide therapy. International Liver Congress (ILC). Journal of Hepatology, Apr 2018, 68, S501-S501, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 18.946, SJR 6.274, Web of science, Scopus*

Abstract: The aim of this study is to evaluate commonly used and novel serum biomarkers as a tool in monitoring regression of fibrosis in CHB patients with advanced fibrosis on NUC therapy. 118 patients had FibroTest score ≥ 0.75 at baseline. Improvement observed with FibroTest, FIB-4, and APRI during the first 48 weeks of initial therapy may over estimate improvement of fibrosis and instead show the impact of liver inflammation. Assessment of these biomarkers compared to ELF and Pro-C3 will be presented.

Резюме: Целта на това проучване е да се оценят често използваните и новите серумни биомаркери за оценка на регресията на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и напреднала фиброза, които са на стабилна NUC терапия. 118 пациенти са имали FibroTest резултат $\geq 0,75$ в началото на изследването. Подобренето, наблюдавано с FibroTest, FIB-4 и APRI през първите 48 седмици от началната терапия, може да надцени подобренето на фиброзата и вместо това да покаже въздействието на чернодробното възпаление. Представена е оценка на тези биомаркери в сравнение с ELF и Pro-C3.

22. Flaherty, J; Kim, K; Jackson A, Myers R, Subramanian M, Agarwal K, Kin Kong M, Lee KS, **Balabanska R**, Ma M, Pan C, Abdurakhmanov D, Bae H. Predictors of HBeAg loss in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B during treatment with tenofovir

alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. HIV Medicine, Apr 2017, 18, 42-43, ISSN 1464-2662, *резюме от конгрес, IF 2.932, SJR 1.394, Web of science, Scopus*

Poster 90 Abstract: Elevated pre-treatment serum alanine aminotransferase (ALT) and active histologic disease have been associated with HBeAg loss during oral antiviral therapy for chronic hepatitis B (CHB). Our objective was to evaluate factors associated with HBeAg loss during treatment with tenofovir alafenamide (TAF) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Methods: The study included adults with HBeAg-positive CHB enrolled in a Phase 3 trial (Study GS-US-320-0110) comparing TAF 25 mg QD vs. TDF 300 mg QD. Results: Among 850 included patients, the median age was 36 yrs, 82% were Asian, and median baseline (BL) ALT and HBV DNA were 86 U/L (IQR 60–139) and 8.0 log₁₀ IU/mL (IQR 7.0–8.6), respectively. 112 patients (13.2%) lost HBeAg and 81 patients (9.5%) had HBeAg seroconversion at Week 48. HBeAg loss was similar between the TAF and TDF treatment groups (13.8% vs. 11.9%; P = 0.519). Compared with subjects with persistent HBeAg-positivity, those with HBeAg loss were older (median age, 35 vs. 40 yrs), and had higher median BL ALT (84 vs. 115 U/L), a higher prevalence of presumed cirrhosis (Fibro- Test ≥ 0.75 : 6.8% vs. 15.9%), and lower median BL serum HBV DNA (8.0 vs. 7.6 log₁₀ IU/mL) (all P < 0.005). Patients with HBeAg loss had greater median decline in HBV DNA at Week 12 (4.6 vs. 4.3 log₁₀ IU/mL; P = 0.009), but not Week 48 (6.1 vs. 6.2 log₁₀ IU/mL; P = 0.573). Conclusions: A minority of subjects treated with TAF or TDF experience HBeAg loss with 48 weeks of treatment. Older age, higher BL serum ALT, and lower HBV DNA are associated with higher rates of response.

Резюме: Повишените серумни нива на аланин аминотрансфераза (ALT) преди лечението и повишената хистологична активност на хепатита са свързани със загуба на HBeAg по време на перорална антивирусна терапия за хроничен хепатит В (CHB). Нашата цел беше да оценим факторите, свързани със загубата на HBeAg по време на лечение с тенофовир алафенамид (TAF) или тенофовир дизопроксил фумарат (TDF). Методи: Проучването включва възрастни с HBeAg-позитивен CHB, включени в проучване фаза 3 (проучване GS-US-320-0110), сравняващо TAF 25 mg QD с TDF 300 mg QD. Загубата на HBeAg е била сходна между групите на лечение с TAF и TDF (13,8% спрямо 11,9%; P = 0,519). Закljučения: Малка част от пациентите, лекувани с TAF или TDF, постигат изчистване на HBeAg след 48 седмици лечение. По-

напредналата възраст, по-високите серумни BL ALT и по-ниските HBV ДНК са свързани с по-високи нива на отговор.

23. Pan, CQ; Kong M; Lee KS; **Balabanska R**; Flaherty J; Kim K; Myers R; Subramanian M; Abdurakhmanov D; Ma M; Bae H; Agarwal K. Predictors of HBeAg loss in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B during treatment with tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate. 67th Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases (AASLD, Hepatology, Oct 2016, 64, 931A-931A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 13.246, SJR 5.229, Web of science, Scopus*

Abstract: Elevated pre-treatment serum alanine aminotransferase (ALT) and active histologic disease have been associated with HBeAg loss during oral antiviral therapy for chronic hepatitis B (CHB). Our objective was to evaluate factors associated with HBeAg loss during treatment with tenofovir alafenamide (TAF) or tenofovir disoproxil fumarate (TDF). Conclusions: A minority of subjects treated with TAF or TDF experience HBeAg loss with 48 weeks of treatment. Older age, higher BL serum ALT, and lower HBV DNA are associated with higher rates of response.

Резюме: Повишените серумни нива на аланин аминотрансфераза (ALT) преди лечението и активното хистологично заболяване са свързани със загуба на HBeAg по време на перорална антивирусна терапия за хроничен хепатит В (CHB). Нашата цел беше да оценим факторите, свързани със загубата на HBeAg по време на лечение с тенофовир алафенамид (TAF) или тенофовир дизопроксил фумарат (TDF). Заключение: Малка част от пациентите, лекувани с TAF или TDF, изпитват загуба на HBeAg след 48 седмици лечение. По-напредналата възраст, по-високите серумни нива на аланин аминотрансфераза (BL) и по-ниските нива на HBV ДНК са свързани с по-високи нива на отговор.

24. Dignass, A; Stoynov, S; Dorofeyev A; Grigorieva G; Tomsova E; Altorjay I; Tuculanu D; Bunganic I; Pokrotnieks J; Kupcinskas L; Dilger K; Greinwald R; Mueller, R on behalf of the international Budenofalk **Study Group**. Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: A double-blind, double-dummy, randomised trial. Journal of Crohns & Colitis, Sep 2014, 8 (9), 970-980, ISSN 1873-9946, *IF 6.234, SJR 1.676, Web of science, Scopus*.

Abstract: Oral budesonide 9 mg/day represents first-line treatment of mild-to-moderately active ileocolonic Crohn's disease. However, there is no precise recommendation for budesonide dosing due to lack of comparative data. A once-daily (OD) 9 mg dose may improve adherence and thereby efficacy.

Conclusions: Budesonide at the recommended dose of 9 mg/day can be administered OD without impaired efficacy and safety compared to 3 mg TID dosing in mild-to-moderately active Crohn's disease.

Резюме: Пероралният будезонид 9 mg/ден представлява лечение от първа линия при леко до умерено активна илеоколична болест на Crohn. Въпреки това, няма точна препоръка за дозиране на будезонид поради липса на сравнителни данни. Еднократна дневна доза от 9 mg може да подобри придържането към лечението и по този начин ефикасността. Заключение: Будезонид в препоръчителната доза от 9 mg/ден може да се прилага веднъж дневно без нарушена ефикасност и безопасност в сравнение с дозирането от 3 mg три пъти дневно при леко до умерено активна болест на Crohn.

25. Vassilev, M; **Balabanska, R**; Andonova S; Bichev S; Tzvetanska A; Tzonev R; Yurukova N; Vassileva J; Spassov L; Zlatkov V; Savov A. Regional prevalence of IL28B SNPs rs8099917& rs12979860 in general population and in a cohort of chronic liver diseases patients. 10th Joint Meeting of the International Cytokine Society (ICS). Cytokine, Sep 2012, 59 (3), 524-524, ISSN 1043-4666, *резюме от конгрес, IF 2.518, SJR 1.179, Web of science, Scopus*

Abstract: The minor IL28b SNPs rs8099917& rs12979860 have been associated with progression to chronic infection and failure of antiviral therapy in HCV patients. Considerable variation in carriage frequencies has been reported in different ethnicities. Our AIM was to study their allele frequency and genotype distribution in our ethnic specific general population and in a cohort of chronic liver diseases patients. Conclusion. The frequency of rs8099917 in healthy individuals in our region is similar to that of Italians from Toscana. The prevalence of the minor/heterozygous genotype in HCV patients was higher as compared to the reported for Spanish, Australian and Swiss populations. Minor allele frequency was greater in the HCV therapy nonresponder patients. The rs12979860

genotype frequency in patients with advanced chronic liver disease and liver transplant recipients was similar to the recently reported for Ci/Ltx by Fabris in J.Hepatol.

Резюме: Минорните IL28b SNPs rs8099917 и rs12979860 са свързани с прогресия до хронична инфекция и неуспех на антивирусната терапия при пациенти с HCV. Съобщава се за значителни вариации в честотата на носителство при различните етноси. Нашата цел беше да проучим честотата на алелите им и разпределението на генотипа в нашата етнически специфична обща популация и в кохорта от пациенти с хронични чернодробни заболявания. Заключение. Честотата на rs8099917 при здрави индивиди в нашия регион е подобна на тази при италианци от Тоскана. Разпространението на минорния/хетерозиготен генотип при пациенти с HCV е по-високо в сравнение с отчетеното за испанските, австралийските и швейцарските популации. Честотата на минорните алели е по-голяма при пациентите, които не са отговорили на HCV терапия. Честотата на генотип rs12979860 при пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване и реципиенти на чернодробна трансплантация е подобна на наскоро отчетената за Ci/Ltx от Fabris в J.Hepatol.

26. Vassilev, M; **Balabanska, R**; Andonova S; Bichev S; Tzvetanska A; Tzonev R; Yurukova N; Vassileva J; Spasov L; Zlatkov V; Savov, A. Regional prevalence of IL28B SNPS RS8099917&RS12979860 in general population and in a cohort of chronic liver diseases patients. 47th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver (EASL). Journal of Hepatology, Apr 2012, 56, S67-S68, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 9.858, SJR 3.367, Web of science, Scopus*

Abstract: The minor IL28b SNPs rs8099917&rs12979860 have been associated with progression to chronic infection and failure of antiviral therapy in HCV patients. Considerable variation in carriage frequencies has been reported in different ethnicities. Our AIM was to study their allele frequency and genotype distribution in our ethnic specific general population and in a cohort of chronic liver diseases patients. Rs8099917 genotyping was performed by PCR/SSCP analysis; rs12979860 by PCR/RFLP. A total of 255 subjects were studied. The frequency of rs8099917 in healthy individuals in our region is similar to that of Italians from Toscana. The prevalence of the minor/heterozygous genotype in HCV patients was higher as compared to the reported for Spanish, Australian and Swiss populations. Minor allele frequency was greater in the HCV therapy non-

responder patients. The rs12979860 genotype frequency in was similar to the recently reported for Ci/Ltx by Fabris in J. Hepatol.

Резюме: Минорните IL28b SNPs rs8099917 и rs12979860 са свързани с прогресия до хронична инфекция и неуспех на антивирусната терапия при пациенти с HCV. Съобщава се за значителни вариации в честотата на носителство при различните етноси. Нашата цел беше да проучим честотата на алелите им и разпределението на генотипа в нашата етнически специфична обща популация и в кохорта от пациенти с хронични чернодробни заболявания. Заключение. Честотата на rs8099917 при здрави индивиди в нашия регион е подобна на тази при италианци от Тоскана. Разпространението на минорния/хетерозиготен генотип при пациенти с HCV е по-високо в сравнение с отчетеното за испанските, австралийските и швейцарските популации. Честотата на минорните алели е по-голяма при пациентите, които не са отговорили на HCV терапия. Честотата на генотип rs12979860 при пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване и реципиенти на чернодробна трансплантация е подобна на наскоро отчетената за Ci/Ltx от Fabris в J.Hepatol.

27. Krastev, Z; Jelev, D; Ivanova A; Antonov K; Kosseva O; Kotzev I; Ivanova I; **Balabanska, R.** Maintenance PEGInterferon Alfa-2A treatment reduces HBsAg level in genotype D HBeAg- negative Interferon esponders (INTERIM results). 46th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver (EASL). Journal of Hepatology, Mar 2011, 54, S292-S292, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 9.264, SJR 2.819, Web of science, Scopus*

Abstract: One-year treatment with peginterferon alfa-2a (Peg IFNG-2a) provides sustained response (SR) in only 10% of genotype-D patents with HBeAg-negative CHB. Extended 2-year therapy was shown to increase significantly both SR rate (29%) and HBSAg-clearance in these difficult-to-treat patients. We evaluated the relapse rate and serum HBSAg level during additional 96-week of maintenance cyclic treatment with Peg IFNu-2a in endof-treatment responders to initial 48-week IFN-based therapy.

Conclusions: The proposed treatment approach was associated with consolidation of ETR in 59% of patients as well as with significant and progressive decrease of serum HBSAg

level, especially in sustained responders. Long-term cyclic treatment was safe and well tolerated.

Резюме: Едногодишно лечение с пегинтерферон алфа-2а (Peg IFNG-2a) осигурява устойчив отговор (SR) само при 10% от пациентите с генотип D и HBeAg-негативен СНВ. Продължителната 2-годишна терапия е показала значително повишаване както на процента на SR (29%), така и на клирънса на HBSAg при тези трудни за лечение пациенти. Оценихме честотата на рецидивите и серумното ниво на HBSAg по време на допълнителни 96-седмични поддържащи циклични лечения с Peg IFN алфа-2а при пациенти, отговорили в края на лечението на първоначалната 48-седмична терапия, базирана на IFN. Заключение: Предложеният подход на лечение е свързан с консолидиране на ETR при 59% от пациентите, както и със значително и прогресивно намаляване на серумното ниво на HBsAg, особено при пациенти с устойчив отговор. Дългосрочното циклично лечение е безопасно и добре поносимо.

28. Long, WA; Younossi, Z; Lawitz E; Kotzev I; Takov D; Tchernev K; Rigney A; Ghalib R; Stoinov S; **Balabanska R**; Mehra P; Krastev Z. Timing and frequency of depression during HCV-treatment with Controlled-release-IFNA2B (CR2B) VS. Pegylated-IFNA2B (PEG2B): Results from SELECT-2, A randomized-open-label-72-week comparison in 116 treatment-naïve patients with genotype-1 HCV. 46th Annual Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver (EASL). Journal of Hepatology, Mar 2011, 54, S181-S182, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 9.264, SJR 2.819, Web of science, Scopus*

Abstract: Depression is an important side-effect of HCV treatment that affects treatment compliance. In this trial, we compared onset-times and rates of depression on CR2b versus PEG2b using two methods: adverse event collection, versus patient self-reports using Beck's Depression Inventory (BDI). In a 72-week Phase 2b trial (SELECT-2), 116 treatment-naïve G-1 chronic HCV patients were randomized and dosed q2weeks with CR2b [Locteron®, Biolex Therapeutics, USA] or weekly with PEG2b [PegIntron®, Merck, USA]. All subjects received weight-based ribavirin (800–1400 mg). Depression was collected as an AE during weekly-clinic visits for 12 weeks, at monthly-clinic-visits through 48 weeks, and at three-month intervals thereafter. BDI was completed by patients

monthly for the first 12 weeks and every three months thereafter. The onset times and rates of depression through 48 weeks were similar by both methods.

Conclusions: Depression was a common problem by Week 12 on PEG2b and on the highest dose of CR2b (640 ug) whether measured by clinic visits or BDI self-report. The lower rates of depression on 320ug and 480ug CR2b evident through Week 48 may offer an important advance in the treatment of HCV.

Резюме: Депресията е важен страничен ефект от лечението на HCV, който влияе върху спазването на режима на лечение. В това проучване сравнихме времето за поява и честотата на депресия при CR2b спрямо PEG2b, използвайки два метода: събиране на нежелани събития, спрямо самооценката на пациентите, използвайки инвентаризацията за депресия на Beck (BDI). В 72-седмично проучване фаза 2b (SELECT-2), 116 нелекувани пациенти с хроничен HCV G-1 бяха рандомизирани и получаваха CR2b [Locteron®, Biolex Therapeutics, САЩ] на всеки 2 седмици или PEG2b [PegIntron®, Merck, САЩ] седмично. Всички участници получаваха рибавирин (800–1400 mg) според телесното тегло. Депресията беше оценена като нежелана реакция по време на седмични посещения в клиниката в продължение на 12 седмици, при месечни посещения в клиниката до 48 седмици и на тримесечни интервали след това. BDI беше попълван от пациентите ежемесечно през първите 12 седмици и на всеки три месеца след това. Времето за поява и честотата на депресия до 48 седмици бяха сходни и при двата метода. Заключение: Депресията е била често срещан проблем до 12-та седмица при PEG2b и при най-високата доза CR2b (640 µg), независимо дали е измерена чрез посещения в клиниката или чрез самооценка от BDI. По-ниските нива на депресия при 320 µg и 480 µg CR2b, наблюдавани до 48-та седмица, могат да предложат насока в лечението на HCV.

29. Long, WA; Takov, D; Tchernev K; Kotzev I; Rigney A; Krastev Z; Stoyanov S; **Balabanska R**; Lawitz E; Younossi Z; Ghalib R; Zuckerman E; Safadi R; Tur-Kaspa R; Assy N; Lurie Y. Q2week controlled-release-Interferon Alpha2B + Ribavirin reduces Flu-like symptoms > 50% and provides equivalent efficacy in comparison to weekly Pegylated-Interferon Alpha 2B+Ribavirin in treatment-naïve-Gynotype-1-chronic hepatitis-C : Results from EMPOWER, A randomized-open-label-12-week-comparison in 133 patients. 45th Annual

Meeting of the European-Association-for-the-Study-of-the-Liver. Journal of Hepatology, 2010, 52, S467-S467, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 9.334, SJR 2.927, Web of science, Scopus*

Abstract: The aim of this study was to test the hypothesis that 480ug controlled-release-interferon-alpha2b (CR2b) dosed q2weeks reduces flu-like symptoms (FluSxs) but retains equal efficacy compared to pegylated interferon alpha2b (PEG2b) dosed weekly in treatment-naïve-genotype-1 (G1) chronic HCV patients treated with weight-based ribavirin. In these 101 patients, q2week-480 ug-CR2b over 12 weeks provided (a) >50% reduction in FluSxs that preceded the possible impact of the q2week dosing interval, and (b) equivalent antiviral efficacy. Days missed from work may also be reduced.

Резюме: Целта на това проучване беше да се тества хипотезата, че 480 µg интерферон алфа2b с контролирано освобождаване (CR2b), дозиран на всеки 2 седмици, намалява грипоподобните симптоми (FluSxs), но запазва същата ефикасност в сравнение с пегилиран интерферон алфа2b (PEG2b), дозиран седмично при нелекувани пациенти с хроничен HCV генотип 1 (G1), лекувани с рибавирин, дозиран според телесното тегло. При тези 101 пациенти, 480 µg CR2b на всеки 2 седмици в продължение на 12 седмици е осигурило (a) >50% намаление на FluSxs, което е предшествовало евентуалното въздействие на интервала на дозиране на всеки 2 седмици, и (б) еквивалентна антивирусна ефикасност. Дните, пропуснати от работа, също могат да бъдат намалени.

30. Lawitz E, Younossi Z, Mehra P, Rigney A, Krastev Z, Balabanska R et al, Early viral response of controlled-release Interferon alpha 2b and Ribavirin vs.Pegylated-Interferon alpha 2b and Ribavirin in treatment naïve genotype 1 hepatitis C: 12 week results (Select - 2 trial), Journal of Hepatology, 2010, suppl.1,vol.52, ISSN 0168-8278, *IF 9.334, SJR 2.927, Web of science, Scopus*

Abstract: A microsphere-based controlled-release formulation of interferon alpha2b (CR2b) designed to reduce dosing frequency and side effects is being investigated. The aim of this study was to compare efficacy and safety of CR2b dosed q2weeks to pegylated interferon alpha2b (PEG2b) dosed weekly in treatment-naïve genotype1 (G1) HCV patients treated with weight-based ribavirin. Conclusions: CR2b dosed q2weeks provided antiviral efficacy equivalent to weekly PEG2b. FluSxs were half as frequent on CR2b;

modest neutropenia occurred more commonly on CR2b but the neutropenia did not interfere with achievement of EVR.

Резюме: Изследва се формула на интерферон алфа2b (CR2b) с контролирано освобождаване на базата на микросфери, предназначена да намали честотата на дозиране и страничните ефекти. Целта на това проучване е да се сравни ефикасността и безопасността на CR2b, дозиран на всеки 2 седмици, с пегилиран интерферон алфа2b (PEG2b), дозиран седмично при нелекувани досега пациенти с HCV генотип 1 (G1), лекувани с рибавирин, базиран на теглото. Заключение: CR2b, дозиран на всеки 2 седмици, осигурява антивирусна ефикасност, еквивалентна на седмичния PEG2b. Грипните заболявания (FluSx) са били наполовина по-редки при CR2b; умерена неутропения се е наблюдавала по-често при CR2b, но неутропенията не е пречила на постигането на EVR.

31. Marcellin, P; Buti, M; Krastev Z; Gurel S; **Balabanska R**; Dusheiko G; Myers R; Heathcote J; Sorbel J; Anderson J; Mondou E; Rousseau F. Two year Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) treatment and Adefovir Dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B (Study 102), preliminary analysis. 59th Annual Meeting of the American-Association-for-the-Study-of-Liver-Diseases. Hepatology, Oct 2008, 48 (4), 370A-371A, ISSN 0270-9139, *резюме от конгрес, IF 11.355, SJR 4.767, Web of science, Scopus*

Abstract: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), a nucleotide analogue and obligate chain terminator, is approved for the treatment of HIV-1 with 1.5 million patient-years of safety experience. TDF has activity against hepatitis B virus (HBV) and recent approval for the treatment of chronic HBV (CHB) in Europe. Conclusion: TDF produced potent, continuous viral suppression and was well tolerated through week 96. Patients switching to TDF after 48 weeks of ADV treatment benefited with significant additional viral suppression and had a similar response to patients treated with TDF for 96 weeks.

Резюме: Тенофовир дизопроксил фумарат (TDF), нуклеотиден аналог и облигатно-верижен терминатор, е одобрен за лечение на HIV-1 с 1,5 милиона пациентогодини опит в безопасността. TDF има активност срещу вируса на хепатит В (HBV) и е наскоро одобрен за лечение на хроничен HBV (CHB) в Европа. Заключение: TDF е довел до мощно, продължително вирусно потискане и е бил добре поносим до 96-та

седмица. Пациентите, преминали на TDF след 48 седмици лечение с ADV, са се повлияли значително допълнително от вирусното потискане и са имали подобен отговор на пациентите, лекувани с TDF в продължение на 96 седмици.

32. Mechkov, G; **Balabanska, R**; Tzonev R; Minkova S; Georgiev A. No correlation between the alanine aminotransferase (ALT) levels and the histological activity index (HAI) in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology, 2000, 32, 192-192, ISSN 0168-8278, *резюме от конгрес, IF 3.761, SJR 1.219, Web of science, Scopus*

Abstract: It is strange that 25-30% of the patients with chronic viral hepatitis C and positive HCV-RNA in the serum have normal ALT values and different morphological changes varying from minimal to severe hepatitis. We aimed at comparing the level of ALT and the histological activity index in patients with chronic C hepatitis. Material and methods: During 1997-1999 43 patients, 14F/29M (mean age 30,23±13,43 years, range 17-61) were studied. Anti-HCV were detected by II generation ELISA and RIBA, HCV-RNA in the serum by PCR. The ULN for ALT was 42 UA. Histological changes were graded according to the score system of K. Ishak (Grading varying from 0 to 18). The data were statistically calculated using nonparametric unpaired test of Mann-Whitney. Conclusions: 1.The values of ALT in patients with chronic hepatitis C do not correlate with the severity of histological changes in the liver. 2.Similar morphological picture is found in patients with wide variety of ALT levels. 3.There is no significant difference between the mean ALT levels in patients with minimal and severe hepatitis determined by HAI (p=0,8958). 4.The progression in histological necroinflammatory activity does not correspond with parallel elevating of ALT levels.

Резюме: Странно е, че 25-30% от пациентите с хроничен вирусен хепатит С и положителна HCV-РНК в серума имат нормални стойности на ALT и различни морфологични промени, вариращи от минимален до тежък хепатит. Целта ни беше да сравним нивото на ALT и индекса на хистологична активност при пациенти с хроничен хепатит С. Материали и методи: През периода 1997-1999 г. бяха изследвани 43 пациенти, 14Ж/29М (средна възраст 30,23±13,43 години, диапазон 17-61). Анти-HCV бяха открити чрез ELISA от II поколение и RIBA, HCV-РНК в серума чрез PCR. Хистологичните промени бяха оценени съгласно системата за оценка на К. Ишак

(оценка от 0 до 18). Данните бяха статистически изчислени с помощта на непараметричен несдвоен тест на Ман-Уитни. Изводи: 1. Стойностите на ALT при пациенти с хроничен хепатит С не корелират с тежестта на хистологичните промени в черния дроб. 2. Подобна морфологична картина се наблюдава при пациенти с голямо разнообразие от нива на ALT. 3. Няма значима разлика между средните нива на ALT при пациенти с минимален и тежък хепатит, определен чрез HAI ($p=0,8958$). 4. Прогресията в хистологичната некроинфламаторна активност не съответства на паралелно повишаване на нивата на ALT.

33. Mechkov, G; **Balabanska, R**; Tzonev R; Nedeltcheva K. Prevalence of mixed cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus related chronic liver diseases. GUT, Oct 1997, 41, A133-A134, ISSN 0017-5749, *резюме от конгрес, IF 4.546, Web of science*
Abstract: Hepatitis C virus (HCV) appears to be a major cause of mixed cryoglobulinemia (CG). We aimed at determining the prevalence of CG in patients (pts) with biopsy-proven chronic liver diseases associated with HCV infection. The relationship of CG to the severity of the liver damage is determined. The effect of alpha-interferon treatment on CG is also analysed. The prevalence of CG was studied in 31 consecutive pts (22 M, 9 F; mean age 51.5 ± 13.8 years, range 18-74). Cryoglobulins were detected by the method of Bradford, MM. 73 respectively). Thus, in this small series of pts a very high prevalence of CG is detected in association with HCV infection. The severity of CG is not significantly different between cirrhotic and non-cirrhotic pts. Alpha-interferon treatment does not seem to have an effect on CG.

Резюме: Вирусът на хепатит С (HCV) изглежда е основна причина за смесена криоглобулинемия (CG). Целта ни беше да определим разпространението на CG при пациенти с доказано чрез биопсия хронично чернодробно заболяване, свързано с HCV инфекция. Определена е връзката на CG с тежестта на чернодробното увреждане. Анализиран е и ефектът от лечението с алфа-интерферон върху CG. Разпространението на CG е изследвано при 31 пациенти (22 мъже, 9 жени; средна възраст $51,5 \pm 13,8$ години, диапазон 18-74). Криоглобулините са открити по метода на Bradford, MM, съответно 73). В тази малка серия от пациенти е установена много висока разпространеност на CG във връзка с HCV инфекция. Тежестта на CG не е

значимо различна между пациенти с цироза и без цироза. Лечението с алфа-интерферон вероятно няма ефект върху CG.

В. БЕЗ ИМПАКТ ФАКТОР

34. Осиченко А, **Р.Балабанска**, Приложими ли са в България насоките на KDIGO за превенция, диагноза, оценка и лечение на хепатит С при диализните пациенти? Какво показва практиката в Клиниката по диализа на УМБАЛ Токуда - София? Are the KDIGO guidelines for prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in dialysis patients applicable in Bulgaria? What does the practice in Dialysis Clinic of UMHAT Tokuda Sofia, show? Нефрология, диализа и трансплантация, 2024, 30 (1), pp.24-31, ISSN 1312-5257, *SJR 0.101, Scopus*

Резюме:Проучването е направено на базата на указанията на KDIGO от 2022 г., които представляват целенасочена актуализация на насоките от 2018 г. за превенция, диагностика, оценка и лечение на хепатит С при пациенти с ХБЗ. Целта на настоящата презентация е да покажем до каква степен могат да бъдат изпълнени тези препоръки при пациентите в Клиниката по диализа на УМБАЛ Токуда София. Материал и методи: За периода 01.01.2020 г. – 31.12.2022 г. са проследени 11 пациенти с HCV инфекция на хрониидиализа, лекувани в Клиниката, които са провеждали конвенционална диализа 3 пъти седмично по 4 часа. Пациентите са обследвани с оглед 5-те насоки на препоръките: 1) откриване и оценка на HCV при пациенти с ХБЗ; 2) лечение на HCV инфекция; 3) предотвратяване на предаването на HCV в хемодиализните структури; 4) контрол на HCV-инфектирани пациенти преди и след бъбречна трансплантация 5) диагностика и лечение на бъбречни заболявания, свързани с HCV инфекцията. Резултати: В рамките на тези насоки сме оценили възможностите за тяхното приложение. Анализирали сме причините за неуспешното имплементиране на някои от тях в условията на Клиниката. Заключение: Приложението на указанията на KDIGO от 2022 г. относно откриването, оценката, лечението и менажирането на HCV-инфектираните пациенти на хрониидиализа е напълно възможно и приложимо в условията на голяма мултипрофилна болница в България, каквато е УМБАЛ Токуда. Въведените практики и алгоритми на поведение при тези пациенти се доближават максимално до светоните стандарти, препоръчани

от KDIGO.

Ключови думи: хемодиализа, хепатит С инфекция, KDIGO.

Abstract: The study was based on the 2022 KDIGO guidelines, which are a targeted update of the 2018 guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of hepatitis C in patients with CKD. The purpose of the presentation is to show to what extent these recommendations can be fulfilled by the patients at the Dialysis Clinic of UMHAT Tokuda Sofia. Material and methods: For the period 01.01.2020 - 31.12.2022, 11 patients with HCV infection on chronodialysis, treated at the Clinic, who performed conventional dialysis 3 times a week for 4 hours, were followed. The patients were examined in view of the 5 guidelines of the recommendations: 1) detection and evaluation of HCV in patients with CKD; 2) treatment of HCV infection; 3) prevention of HCV transmission in hemodialysis structures; 4) control of HCV-infected patients before and after kidney transplantation 5) diagnosis and treatment of kidney diseases related to HCV infection. Results: Within these guidelines, we have assessed the possibilities for their application. We have analyzed the reasons for the unsuccessful implementation of some of them in the conditions of the Clinic. Conclusion: The application of the 2022 KDIGO guidelines on the detection, evaluation, treatment and management of HCV-infected patients on chronodialysis is completely possible and applicable in the conditions of a large multispecialty hospital in Bulgaria, such as UMHAT Tokuda. The implemented practices and behavior algorithms for these patients come as close as possible to the world standards recommended by KDIGO.

Key words: hemodialysis, hepatitis C infection, KDIGO.

35. Mechkov, G; **Balabanska, R.**; Tsonev, R. Focal lesions in the spleen - prevalence and ultrasonographic characteristics. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 2000, 26, Suppl. 2, A150-A150, Poster IP035, ISSN 0301-5629, резюме от конгрес, *SJR 0.642, Scopus*

Abstract: We aimed at determining the prevalence of the focal lesions in the spleen and the value of ultrasonographic patterns for the exact clinical diagnosis. The ultrasonographic findings were proved with respective surgical, histological or autopsy findings. For a 5-years period (1994-1999) focal lesions in the spleen were detected by ultrasonography in 68 of 18240 (0.37%) examined patients (p.) at mean age 54.1 ± 13.6 (49 males and 19

females). The splenic calcificates with the image of "sky with stars" had highest incidence (46 of 68 p.-67,6%). They were found after malaria, tuberculosis, trauma or continuous venous congestion due to portal hypertension. The remaining focal lesions were: subcapsular hematoma- 5p, splenic rupture- 2 p., splenic infarcts- 2 p., myelofibrosis with enlarged spotty spleen- 3 p., haemangioma-2 p., lymphoma infiltration with hypoechogenic lesions- 3p., multiple metastatic spleen lesions- 4 p. respectively with malignant melanoma, ovarian carcinoma, carcinoma of the breast and carcinoid (apudoma); hydatid cysts with multiple small daughter cysts as an isolated localization of echinococcal disease-1p. The focal lesions in the spleen are extremely rare. They have typical ultrasonographic image and their correct interpretation is of utmost importance for the precise clinical diagnosis.

Резюме: Целта ни е да определим разпространението на фокалните лезии в слезката и значението на ултразвуковите характеристики за точната клинична диагноза. Ултрасонографските находки бяха сравнени със съответните хирургични, хистологични или аутопсионни находки. За 5-годишен период (1994-1999 г.) фокални лезии в слезката бяха открити чрез ултразвук при 68 от 18240 (0,37%) изследвани пациенти (р.) на средна възраст $54,1 \pm 13,6$ години (49 мъже и 19 жени). Калцификатите в слезката с образ на „звездно небе“ имаха най-висока честота (46 от 68 р. - 67,6%). Те са открити след малария, туберкулоза, травма или продължителна венозна конгестия, дължаща се на портална хипертония. Останалите фокални лезии бяха: субкапсуларен хематом – при 5 пациенти, руптура на слезката – при 2, инфаркти на слезката - 2 пациенти, миелофиброза с уголемен петнист далак - 3, хемангиом - 2, лимфомна инфилтрация с хипоехогенни лезии – при трима, множествени метастатични лезии на слезката -при 4 пациенти, съответно със злокачествен меланом, карцином на яйчниците, карцином на гърдата и карциноид (апудом); хидатидни кисти с множествени малки дъщерни кисти като изолирана локализация на ехинококова болест -при 1 пациент. Фокалните лезии в слезката са изключително редки. Те имат типичен ултразвуков образ и правилната им интерпретация е от първостепенно значение за прецизната клинична диагноза.

36. Mechkov, G; Tsonev, R.; **Balabanska, R**; Georgiev A; Minkova S. Comparison between alanine aminotransferase levels (ALT) and the morphological patterns in patients with

chronic viral hepatitis treated with Interferon. World Congress of Gastroenterology, 1998, Digestion, 1998; 59 (suppl.3); 1-757, 298-298, ISSN 0012-2823, *резюме от конгрес, Web of science*

Abstract: Alanine aminotransferase (ALT) levels are widely used as indicators of hepatic function. Many investigators find a correlation between ALT levels and liver disease progress with the former rising when morphological changes become more severe. The aim of this study is to compare ALT levels with the histological changes in patients with chronic viral hepatitis. Conclusions: 1. The same morphological picture is found in patients with a large variety of ALT-levels. 2. There is no statistically significant correlation between histological activity and ALT levels. 3. Higher ALT- levels do not necessarily correspond with greater severity of morphological changes! The ALT levels should not be used as indicators of hepatic function and of interferon treatment in part of chronic viral hepatitis patients.

Резюме: Нивата на аланин аминотрансфераза (ALT) се използват широко като индикатори за чернодробната функция. Много изследователи откриват корелация между нивата на ALT и прогресията на чернодробното заболяване, като първите се повишават, когато морфологичните промени станат по-тежки. Целта на това проучване е да се сравнят нивата на ALT с хистологичните промени при пациенти с хроничен вирусен хепатит. Заключение: 1. Същата морфологична картина се установява при пациенти с голямо разнообразие от нива на ALT. 2. Няма статистически значима корелация между хистологичната активност и нивата на ALT. 3. По-високите нива на ALT не съответстват непременно на по-голяма тежест на морфологичните промени! Нивата на ALT не трябва да се използват като индикатори за чернодробната функция и за лечение с интерферон при част от пациентите с хроничен вирусен хепатит.

IV. ПУБЛИКАЦИИ, РЕФЕРИРАНИ В НАЦИОНАЛНИЯ РЕФЕРЕНТЕН СПИСЪК НА НАЦИД

37. **Балабанска Р**, Стеатозна чернодробна болест– нови термини (номенклатура) и неинвазивна оценка, MEDINFO, 2024, 4, 76-78, ISSN 1314-0345

Резюме: Чернодробната стеатоза е най-честото чернодробно увреждане и може да е

метаболично обусловено или свързано с алкохолна консумация. През 2023 година е приета нова класификация и терминология за състоянията с чернодробна стеатоза. Комплексна оценка за състоянието на черния дроб може да се получи с неинвазивни методи като лабораторни показатели, абдоминална ехография и транзиентна еластография на черния дроб с апарат Фиброскан. Така може да се определи има ли стеатоза и каква е нейната степен, да се уточни налична ли е фиброза и дали е напреднала до степен на цирроза.

Ключови думи: чернодробна стеатоза, SLD, MASLD, MASH, ALD, Фиброскан

Abstract: SLD – New nomenclature and non-invasive assessment

Liver steatosis is the most common liver injury and can be metabolically or alcohol-related. In 2023, a new classification and terminology for conditions with liver steatosis was adopted. A complex assessment of the condition of the liver can be obtained with non-invasive methods such as laboratory tests, abdominal ultrasound and transient elastography of the liver with Fibroskan. Thus, it is possible to determine whether there is steatosis and what its degree is, to specify whether fibrosis is present and whether it has progressed to the degree of cirrhosis.

38. **Балабанска Р**, Добре ли е черният дроб- неинвазивна оценка с Фиброскан, GP News, 2024, (4), 41-44, ISSN 1311-4727

Резюме: Комплексна оценка за състоянието на черния дроб може да се получи с неинвазивни методи като лабораторни показатели, абдоминална ехография и транзиентна еластография на черния дроб с апарат Фиброскан. Така може да се определи има ли стеатоза и каква е нейната степен, да се уточни налична ли е фиброза и дали е напреднала до степен на цирроза. Всеки пациент с наднормено тегло или затлъстяване, с наличен ЗД тип 2 или фамилна обремененост за ЗД, всеки с редовна или прекомерна консумация на алкохол или прекаран вирусен хепатит следва да бъде подложен на профилактично изследване на черния дроб с неинвазивно измерване на стеатозата и чернодробната фиброза.

Ключови думи: чернодробна стеатоза, Фиброскан

Abstract: Is the liver o'k? Non-invasive assessment of the liver with Fibroskan

A complex assessment of the condition of the liver can be obtained with non-invasive

methods such as laboratory tests, abdominal ultrasonography and transient elastography of the liver with Fibroscan. Thus, it can be determined whether there is steatosis and what is its degree, to specify whether fibrosis is present and whether it has progressed to liver cirrhosis. Any overweight or obese patient, with present DM type 2 or a family history of DM, anyone with regular or excessive alcohol consumption or viral hepatitis should undergo a prophylactic liver examination with non-invasive measurement of steatosis and liver fibrosis.

Key words: liver steatosis, Fibroscan

39. Лъончева К, В.Пенева, **Р.Балабанска**, Рекреативна употреба на анаболни андрогенни стероиди в спортните среди. Клиничен случай на полиорганна недостатъчност след прием на коктейл от анаболни стероиди и кленбутерол, MEDICAL MAGAZINE, февруари 2024, 54-61, ISSN 1314-9709

Резюме:Напоследък се срещахме все по-често с пациенти с токсично чернодробно увреждане, причинено от протеинови продукти и анаболни средства, приемани с цел активни спортни занимания и трупане на мускулна маса. Често дозите са твърде високи, съставът на продуктите неясен и пораженията в организма сериозни и полиорганни. Това ни кара да се запознаем по-подробно с различните препарати, производни на тестостерон и анаболни стероиди, да научим повече за техния механизъм на действие и странични прояви. Залитането по културизъм и напompване на тялото може да бъде пагубно за здравето. Задаваме въпроса : Мускули или здраве? Изберете сами...

Представеният клиничен случай е доста демонстративен за тежките поражения, които безразборното приемане и в големи дози на анаболни стероиди и Кленбутерол могат да причинят при спортисти и бодибилдъри с развитие на животозастрашаваща полиорганна недостатъчност, остър респираторен дистрес синдром, токсично чернодробно увреждане.

Abstract:Recreational use of anabolic androgenic steroids in sports environments. A clinical case of multi-organ failure following the intake of a cocktail of anabolic steroids and clenbuterol

Recently, we are increasingly encountering patients with toxic liver damage caused by

protein products and anabolic substances taken for the purpose of active sports activities and muscle mass gain. Often the doses are too high, the composition of the products unclear, and the damage to the body serious and multi-organ. This prompts us to become more familiar with the various preparations derived from testosterone and anabolic steroids, to learn more about their mechanisms of action and side effects. Obsession with bodybuilding and body bulking can be detrimental to health. We pose the question: Muscles or health? Choose for yourself...The presented clinical case is quite illustrative of the severe damage that indiscriminate use and high doses of anabolic steroids and Clenbuterol can cause in athletes and bodybuilders, leading to life-threatening multi-organ failure, acute respiratory distress syndrome, and toxic liver damage.

40. Лилова М, **Р.Балабанска**, Алфа-1 антитрипсинов дефицит- клиничен случай от практиката. Българска хепатогастроентерология, 2024,1,21-24, ISSN 1311-3593

Резюме: Дефицитът на алфа-1-антитрипсин (A1AD) е ко-доминантно автозомно генетично заболяване, характеризиращо се с ниски нива на алфа-1-антитрипсин (AAT) в кръвта, нагъване неправилно на молекулата в хепатоцита по време на биогенезата, водещо до активиране на вътреклетъчните пътища на протеолиза. Тези вътреклетъчни полимери предизвикват каскада от увреждания, което предразполага към ранно появяващо се чернодробно увреждане. Макар и сравнително често сред групата на генетично унаследяваните заболявания дефицитът на ААТ е все още рядко диагностициран и подценяван проблем. В световен мащаб се счита, че само около 5% от пациентите с дефицит на ААТ са диагностицирани, което означава, че останалите пациенти не могат да се възползват от мерките за намаляване на смъртността, като например спиране на тютюнопушенето, алкохола, метаболитния синдром или наличните специфични терапии.

Abstract: Alpha-1-antitrypsin deficiency (A1AD) is a co-dominant autosomal genetic disorder characterized by low blood levels of alpha-1-antitrypsin (AAT), misfolding of the molecule in the hepatocyte during biogenesis, leading to activation of intracellular proteolysis pathways. These intracellular polymers trigger a cascade of damage that predisposes to early-onset liver injury. Although relatively common among the group of genetically inherited diseases, AAT deficiency is still a rarely diagnosed and

underestimated problem. Worldwide, it is estimated that only about 5% of patients with AAT deficiency are diagnosed, meaning that the remaining patients cannot benefit from measures to reduce mortality, such as smoking cessation, alcohol, metabolic syndrome or available specific therapies.

41. Лилова М, **Р.Балабанска**, Синдром на Dubin-Johnson- наследствена директна хипербилирубинемия. Българска хепатогастроентерология, 2024,1,31-37, ISSN 1311-3593

Резюме: Синдромът на Дюбин-Джонсън е свързан с дефект в хепатоцелуларната екскреция на конюгиран билирубин. Касе се за генетично разстройство, предавано по автозомно рецесивен път с мутации в ABCC2 (CMOAT / MRP2) ген, който кодира АТР-зависим транспорт на органични аниони, локализиран към каналикуларната мембрана. Това води до нарушен жлъчен каналикуларен транспорт на органични аниони, включително на конюгиран билирубин. Повечето пациенти са безсимптомни. Може да се прояви като хронична или интермитентна жълтеница или с лека болка в горния десен квадрант на корема. Характерна хистологична находка е отлагането на черен или тъмен кафеникав пигмент в лизозомите на хепатоцитите. При тези пациенти е повишена и уринната екскреция на копропорфирин I. Протичането на заболяването е благоприятно като не се откриват други нарушения в чернодробните функции.

Abstract: Dubin-Johnson syndrome is associated with a defect in hepatocellular excretion of conjugated bilirubin. It is a genetic disorder transmitted in an autosomal recessive manner with mutations in the ABCC2 (CMOAT/MRP2) gene, which encodes an ATP-dependent transporter of organic anions localized to the canalicular membrane. This results in impaired bile canalicular transport of organic anions, including conjugated bilirubin. Most patients are asymptomatic. It may present as chronic or intermittent jaundice or with mild pain in the right upper quadrant of the abdomen. A characteristic histological finding is the deposition of black or dark brownish pigment in the lysosomes of hepatocytes. In these patients, urinary excretion of coproporphyrin I is also increased. The course of the disease is favorable, with no other abnormalities in liver function being detected.

42. Лъончева К, **Р.Балабанска**, Инфекциозна мононуклеоза и чернодробно увреждане-обща информация и представяне на клиничен случай с иктер. GP News, април 2023, (4), 20-27, ISSN 1311-4727

Резюме: Инфекциозната мононуклеоза е често инфекциозно заболяване, особено при млади хора. Протича обичайно с фебрилитет, болки в гърлото, увеличени шийни лимфни възли, като може да се наблюдава и реактивен хепатит с повишени чернодробни ензими и дори хипербилирубинемия от директен тип с лек иктер. При изследването на кръвната картина се наблюдават характерни промени с покачване на процента на моноцитите и атипични лимфоцити, а серологично се доказват антитела от клас IgM с нарастващ титър и последваща поява на EBV- IgG. В лечението се е утвърдил имуностимулиращият препарат Изопринозин и се включват витамини, антипиретици, понякога антибиотик с оглед на ангина, но често неправилното назначаване на Амоксицилин от пеницилиновата група може да доведе до еритемен обрив по цялото тяло, поради което се избягва употребата му. Чернодробното засягане изисква стриктен диетичен режим без алкохол и мазни храни, както и добавяне на препарати с хепатопротективен ефект. В диференциалната диагноза при реактивен хепатит следва да се изключи жлъчно-панкреасна патология, остър вирусен хепатит А, В, С, Е, както и медикаментозен хепатит (DILI).

Представен е случай при млада жена с фебрилно-интоксикационен синдром и гастроинтестинални прояви, чернодробни отклонения и иктер, лекостепенна спленомегалия и последващо ангажиране на тонзилите с ангина и лимфаденопатия, като е демонстриран ходът на вирусологичните изследвания и динамиката в нивата на антителата от клас IgM и IgG (EBV VCA IgM и EBV VCA IgG), както и бързото повлияване на цитолитичните чернодробни ензими. При случаи с цитолиза с или без хипербилирубинемия следва в диференциалната диагноза да се има предвид и инфекциозната мононуклеоза като възможна причина.

Abstract: “EBV infection and liver damage- general information and a case report with hepatitis and jaundice”

Infectious mononucleosis is a common infectious disease, especially in young people. It

presents usually with fever, sore throat, enlarged cervical lymph nodes, and reactive hepatitis with increased liver enzymes and even direct hyperbilirubinemia can be observed.

In CBC and blood smear

examination, typical changes with the increase in the percentage of monocytes and atypical lymphomonocytes are observed, and serologically demonstrates IgM antibodies with a growing titer and subsequent appearance of EBV-IgG. The treatment includes immunomodulating agent Isoprinosine and the vitamins, antipyretics, sometimes an antibiotic for angina, but often the improper prescription of penicillin antibiotic Amoxicillin can lead to an erythema rash throughout the body, which is why its use is avoided. Liver involvement requires a strict dietary regimen without alcohol and fatty foods, as well as the addition of hepatoprotective treatment. In the differential diagnosis in reactive hepatitis, biliary-pancreatic pathology, acute viral hepatitis A, B, C, E, as well as drug induced liver injury (DILI) should be excluded. A case report is presented of a young woman with febrile-intoxication syndrome and gastrointestinal manifestations, liver abnormalities and jaundice, mild splenomegaly and subsequent involvement of tonsils with angina and lymphadenopathy, demonstrating the course of virological examinations and dynamics in the level of antibodies (EBV VCA IgM and EBV VCA IgG), as well as rapid response of cytolytic liver enzymes. In cases of cytolysis with or without hyperbilirubinemia, infectious mononucleosis should also be taken into account in the differential diagnosis as a possible cause.

43. **Балабанска Р**, И.Търнев, М.Господинова, Д.Коемджиев, О.Асенов, Т.Тодоров, А.Тодорова, М.Лилова. Херeditарна транстиретинова амилоидоза със смесен клиничен фенотип: описание на 48-годишен пациент с мутацията Glu89Gln с гастроентерологични, неврологични и сърдечни прояви. Medical Magazine, 2022, 3, 12-15, ISSN 1314-9709

Резюме: Транстиретиновата амилоидоза (АТТР) е рядко наследствено, автозомно-доминантно заболяване, дължащо се на точкови мутации в гена за белтъка транстиретин (ТТР). Характеризира се с неразтворими извънклетъчни фибрилни отлагания в различни тъкани и органи, което води до нарушена функция на органите. Има прогресиращ ход и води до намаляване на продължителността на живот с над

10 години. Заболяването е описано за пръв път от Корино Андраде в Северна Португалия през 1952 година, като в България се среща предимно в Югозападна България. Понастоящем са идентифицирани 122 семейства в България с пет различни мутации, като най-често срещаната е Glu89Gln и е специфична за балканско средиземноморския район. Други по-рядко срещани мутации са Val30Met, Ser77Phe, Ser52Pro, Gly47Glu.

Транстиретинът (преди означаван като преалбумин) се синтезира предилекционно в черния дроб, както и в хориоидалния плексус в главния мозък и ретината и служи като транспортен протеин на тироксина и на ретинол-свързващия протеин.

При ХАТТР най-често се наблюдава отлагане на амилоид в периферните нерви, съответно водещо до периферна аксонна полиневропатия, в сърцето - до рестриктивна кардиомиопатия, в гастроинтестиналния тракт - с изява на неспецифична симптоматика. Клинично се проявява предимно с неврологична симптоматика- слабост, болка, изтръпване или мравучкане на крайниците.

Представен е случай на пациент на 48 години с консумативен синдром и хронична диария с дългогодишна давност, изразена отпадналост, парестезия на крайниците, интермитентно накуцване и слабост предимно в долните крайници. След консултация с невролог по повод периферната полиневропатия е проведено генетично изследване с доказана мутация Glu89Gln, която е най-честата мутация в българската популация. Диагностицирането на АТТР е процес, изискващ мултидисциплинарен подход. Диагнозата АТТР често се поставя със закъснение или се пропуска, а нейното ранно диагностициране е изключително важно, тъй като има одобрен медикамент (стабилизатор на транстиретина), който е по-ефикасен в начален стадий на заболяването.

Abstract: Transthyretin amyloidosis (ATTR) is a rare hereditary, autosomal-dominant disease caused by point mutations in the transthyretin (TTR) protein gene. It is characterized by insoluble extracellular fibrillar deposits in various tissues and organs, leading to impaired organ function. The disease progresses over time and reduces life expectancy by over 10 years. The disease was first described by Corino Andrade in Northern Portugal in 1952 and is primarily found in southwestern Bulgaria. Currently, 122 families with five different mutations have been identified in Bulgaria, with the most

common being Glu89Gln, which is specific to the Balkan-Mediterranean region. Other less common mutations are Val30Met, Ser77Phe, Ser52Pro, and Gly47Glu. Transthyretin (previously known as prealbumin) is predominantly synthesized in the liver, as well as in the choroid plexus of the brain and the retina, and serves as a transport protein for thyroxine and retinol-binding protein. In ATTR, amyloid deposition is most commonly observed in the peripheral nerves, leading to peripheral axonal polyneuropathy, in the heart - to restrictive cardiomyopathy, and in the gastrointestinal tract - presenting with nonspecific symptoms. Clinically, it mainly manifests with neurological symptoms such as weakness, pain, numbness, or paresthesia in the limbs. A case is presented of a 48-year-old patient with consumptive syndrome and chronic long-standing diarrhea, pronounced fatigue, paresthesia in the limbs, intermittent limping, and weakness primarily in the lower extremities. Following consultation with a neurologist regarding peripheral polyneuropathy, genetic testing was conducted, confirming the Glu89Gln mutation, which is the most common mutation in the Bulgarian population. Diagnosing ATTR is a process that requires a multidisciplinary approach. The diagnosis of ATTR is often delayed or missed, and early diagnosis is extremely important, as there is an approved medication (a transthyretin stabilizer) that is more effective in the early stages of the disease.

44. Балабанска Р. Метаболитен синдром и чернодробна стеатоза. MEDINFO, 2021, 6, 70-74, ISSN 1314-0345

Резюме: В резултат на ширещата се епидемия от затлъстяване по света нараства честотата на чернодробната неалкохолна стеатозна болест (NAFLD), която застава във фокуса на хепатолозите като главна причина за повишени чернодробни ензими и хронично чернодробно увреждане. Чернодробната стеатоза може да се дължи на различни причини (хранителни, медикаментозни, токсични, вродени метаболитни дефекти и други), но най-често е свързана с инсулинова резистентност, абдоминално затлъстяване и други белези на метаболитен синдром. NAFLD може да прогресира до NASH (неалкохолен стеатохепатит) с риск за развитие на чернодробна цироза и хепатоцелуларен рак.

Abstract: Metabolic syndrome and liver steatosis

Keywords: NAFLD, NASH, liver steatosis, Metabolic syndrome, insulin resistance

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is very prevalent in the general population as a consequence of the epidemics of obesity and metabolic syndrome and has become the main referral question to hepatologists and the main reason for elevation of liver enzymes and chronic liver damage. Different reasons can lead to liver steatosis (nutritional, toxic, medications, congenital metabolic disorders), but the most often is insulin resistance, visceral obesity and other signs of metabolic syndrome.

NAFLD may progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), or even liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

45. Цонев Р, **Р. Балабанска**, А.Цветанска, А.Петров, А.Чавушян, А.Канчелов, М.Стоянов, Противовирусно лечение при лица с HCV инфекция, прилагащи субституиращо лечение с метадон и ревия - пилотно проучване. Българска хепатогастроентерология, 2014, 1, 16-17, ISSN 1311-3593

Резюме: Пациентите, които са стабилни и приемат субституиращи лекарствени средства, целящи да намалят абстинентните им прояви и следени активно от лекуващите ги психиатри, също влизат в програмата за лечение на хронични вирусни хепатити и цирози. Първите проучвания, свързани с лечение на хронични вирусни хепатити с Интерферон, Рибавирин и Метадон бяха песимистични относно процента на трайния вирусен отговор/SVR/, той беше при лечение с Пегасис и Рибавирин не повече от 40%, а в някои по-стари студии, при които се използваше Интрон-А-и Рибавирин го 25%. Това се отдаваше на това, че при вземане на Метадон, медикамента се метаболизира през черния дроб, има стабилно насищане в тъканите и трудно се излъчва, предизвиквайки цитолитична реакция. Целта на настоящото проучване е да се проследят резултатите от противовирусно лечение при пациенти с хронични вирусни хепатити, приемащи субституиращи медикаменти Метадон или Ревия, като се оцени биохимичния, вирусологичния отговор, както и зависимостта между вирусологичния отговор и хистологичната активност. От направеното пилотно проучване произтичат следните изводи:

1. Разпределението на пациентите по генотипи е съответстващо на това в други студии и потвърждава факта, че при подобна група от пациенти ще преобладава 3-ти генотип- 21%.

2. Лечението на пациентите с хронични вирусни хепатити, провеждащи паралелно субституираща терапия имат добри шансове при лечение на хроничен вирусен С хепатит, подобни на тези пациенти без употреба на такава- 58.33% траен вирусологичен отговор.

3. Налице е отличен биохимичен отговор.

4. Няма съпоставимост на резултатите от лечението и хистологичната активност.

Abstract: Patients who are stable and taking substitution medications to reduce their withdrawal symptoms and are actively monitored by their treating psychiatrists are also included in the program for the treatment of chronic viral hepatitis and cirrhosis. The first studies related to the treatment of chronic viral hepatitis with Interferon, Ribavirin and Methadone were pessimistic about the rate of sustained viral response (SVR), it was not more than 40% with treatment with Pegasys and Ribavirin, and in some older studies, when using Intron-A and Ribavirin, it was 25%. This was attributed to the fact that when taking Methadone, the drug is metabolized through the liver, has a stable saturation in the tissues and is difficult to excrete, causing a cytolytic reaction. The aim of this study is to monitor the results of antiviral treatment in patients with chronic viral hepatitis receiving substitution drugs Metadon or Revia, as well as to assess the biochemical, virological response, as well as the relationship between virological response and histological activity. The following conclusions emerge from the pilot study:

1. The distribution of patients by genotypes is consistent with that in other studies and confirms the fact that in a similar group of patients the 3rd genotype will prevail - 21%.
2. The treatment of patients with chronic viral hepatitis, conducting parallel substitution therapy, has good chances in the treatment of chronic viral C hepatitis, similar to those patients without the use of such - 58.33% rapid virological response.
3. There is an excellent biochemical response.
4. There is no comparability of the results of treatment and histological activity.

46. **Балабанска Р.** За или против цигарите-изберете сами. Медицински магазин, 2011; 4 (351):15-16, ISSN 1314-9709

Резюме: В статията е посочен състава на цигарения дим, ефекта на никотина, проявите на никотинова зависимост, вредните ефекти върху човешкия организъм, статистика за честотата на пушачите и средствата за отказване от тютюнопушене.

Цигареният дим съдържа над 4000 химикали, от които 43 известни канцерогенни съставки и 400 токсини, катран, токсични газове. Определен като група А канцероген, цигареният дим причинява ракови заболявания, най-често на белите дробове, ларинкс, устна кухина и панкреас. Никотинът притежава стимулиращ ефект при ниски дози и релаксиращ, потискащ ефект при по-високи дози, като се свързва с никотиновите ацетилхолинови рецептори в ЦНС и надбъбречната медула и води до покачване на нивото на редица невротрансмитери и хормони. Никотинът е основен фактор, водещ до изграждане на зависимост към тютюнопушенето, като тя е сходна с тази към хероин и кокаин. За отказване от тютюнопушене е нужна воля, упоритост и убеденост, като могат да се ползват помощни средства и програми за постигане на траен резултат.

Abstract: The article lists the composition of cigarette smoke, the effects of nicotine, the manifestations of nicotine addiction, the harmful effects on the human body, statistics on the frequency of smokers and means for quitting smoking. Cigarette smoke contains over 4,000 chemicals, of which 43 are known carcinogens and 400 are toxins, tar, toxic gases. Designated as a group A carcinogen, cigarette smoke causes cancers, most often of the lungs, larynx, oral cavity and pancreas. Nicotine has a stimulating effect at low doses and a relaxing, depressant effect at higher doses, binding to nicotinic acetylcholine receptors in the CNS and adrenal medulla and leading to an increase in the level of a number of neurotransmitters and hormones. Nicotine is a major factor leading to the development of addiction to smoking, which is similar to that of heroin and cocaine. Quitting smoking requires willpower, persistence, and conviction, and aids and programs can be used to achieve lasting results.

47. Цонев Р, **Р.Балабанска**, А.Цветанска, А.Петров, А.Чавушян, А.Канчелов, М.Стоянов, Противовирусно лечение при лица с HCV инфекция, прилагащи лечение с метадон и ревия - пилотно проучване. Българска хепатогастроентерология, 2008, 2, 23-26, ISSN 1311-3593

Резюме: Статията третира добрия терапевтичен ефект при лечение на пациенти с наркотична зависимост и хепатит С спрямо останалите пациенти. Нивото на траен

вирусологичен отговор в България е достатъчно добър, за да се препоръча наркозависимите лица също да бъдат лекувани.

Abstract: The aim of the present study is to trace the results of the antiviral treatment of patients with chronic hepatitis virus undergoing Methadone or Revia maintenance therapy, by assessing the biochemical and virus response and the connection between the virus response and the histological activity. The treatment of patients with chronic viral hepatitis, conducting parallel substitution therapy, has good chances in the treatment of chronic viral C hepatitis, similar to those patients without the use of such - 58.33% rapid virological response.

48. **Балабанска Р**, Р.Маринов, М.Велев, А.Пенев, А.Петров, И.Бонева, Случай на голям педикулизиран полипоиден тумор - фибролипом на хранопровода, усложнен с езофагобронхиална фистула и абсцедираща пневмония. Българска хепатогастроентерология, 2007, 1, 65-71, ISSN 1311-3593

Резюме: В статията е направен обзор на доброкачествените тумори на хранопровода и е представен случай с голям педикулизиран фиброаденом на хранопровода, усложнен с езофагобронхиална фистула и абсцедираща пневмония. Доброкачествените тумори на хранопровода са изключително редки и могат да се класифицират на интралуменни, интрамурални и екстрамурални. Интралуменните тумори могат да бъдат фиброваскуларни полипи, хамартоми, лимфангиоми, сквамозни папиломи и липоми, а интрамуралните обичайно са лейомиоми. Литературният обзор показва рядката честота на тези тумори, достигането им до големи размери, късното диагностициране едва при развитие на усложнения.

Въпреки че са редки, гигантските фиброваскуларни полипи на хранопровода са най-често срещаните доброкачествени интралуминални маси на хранопровода. Те са педункулирани и обикновено възникват в горната трета на хранопровода. Повечето от тях могат да достигнат огромни размери. Ендоскопията може да пропусне тези полипи, тъй като те са покрити от нормална лигавица и са лесно компресируеми. Лекарите трябва да са наясно с наличието на този рядък езофагеален тумор. Представяме случай с гигантски педункулиран полипоиден тумор, произхождащ от горната трета на хранопровода, с дължина 20 см, обтуриращ лумена на хранопровода

и причиняващ мегаезофагус, дисфагия и продължително компресиране на стената, което е довело до бронхоезофагеална фистула и пневмония поради аспирация. Този 70-годишен мъж страда от нарушено преглъщане и повръщане в продължение на 3 години. Той е хоспитализиран в няколко болници. Веднага след смъртта му чрез аутопсия е открит гигантски полип на горната част на хранопровода. В този случай демонстрираме трудности в клиничната картина, рентгеновото изследване и ендоскопията. Ехоендоскопията, компютърната томография и ядрено-магнитният резонанс могат да бъдат много полезни при диагностицирането. Това е първият докладван в литературата случай на езофагеален полип, усложнен с бронхоезофагеална фистула.

Abstract: Although they are rare, giant fibrovascular polyps of the esophagus are the most common benign intraluminal masses of the esophagus. They are pedunculated and usually arise in the upper third of the esophagus. Most of them can reach enormous size. Endoscopy may miss these polyps as they are covered by a normal mucosa and are easily compressible. The physician should be aware of the presence of this rare esophageal tumor. We present a case with a giant pedunculated polypoid tumor originating from the upper third of the esophagus, 20 cm in length, obturating the lumen of the esophagus and causing megaesophagus, dysphagia and prolonged compression of the wall, which resulted in bronchoesophageal fistula and pneumonia due to aspiration. This 70-year-old man has suffered from impaired swallowing and vomiting for 3 years. He has been hospitalized in several hospitals. Just after his death a giant polyp of the upper esophagus has been found by autopsy. We demonstrate difficulties in clinical presentation, X-ray examination and endoscopy in this case. Echoendoscopy, CT and MRI can be very helpful in diagnosis. This is the first reported in the literature case of esophageal polyp complicated with bronchoesophageal fistula.

49. **Балабанска Р.** Хидрасек-нов лекарствен продукт с уникално действие, приложим при остра диария. Медицински магазин, 2007, 320, 1:8

Резюме: В статията е описано действието на антидиарийния препарат Хидрасек и опитът от приложението му. HIDRASEC представлява силен селективен инхибитор на ензима енкефалиназа с удължаване на интестиналната антисекреторна активност

на ендогенните енкефалини (5-рецептор опиоидни агонисти). като по този начин овладява симптомите на острата диария при деца и възрастни. Приложението му води до намаляване броя на изхожданията, предотвратяване на дехидратацията и общото изтощение.

Abstract: The article describes the action of the antidiarrheal drug Hidrasec and the experience of its application. HIDRASEC is a strong selective inhibitor of the enzyme enkephalinase with prolongation of the intestinal antisecretory activity of endogenous enkephalins (5-receptor opioid agonists), thus controlling the symptoms of acute diarrhea in children and adults. Its use leads to a decrease in the number of bowel movements, prevention of dehydration and general exhaustion.

50. Кръстев З, К. Чернев, Д. Петрова, Д. Николовска, Д. Таков, И. Маринова, И. Чакърски, И. Коцев, К. Антонов, К. Кацаров, Н. Кръстев, С. Стойнов, А. Цветанска, Д. Желев, З. Събева, И.Л.Иванова, И.И.Иванова, К. Тодорова, Й. Генов, М. Симонова, Р. Цонев, Р. Митова, **Р. Балабанска** , С. Ханджиев. Отворено мултицентрово, национално, нерандомизирано клинично изпитване за оценка на ефикасността и безопасността на Peginterferon alfa-2a (40 kd)- Pegasys при пациенти с HBeAg отрицателен хроничен хепатит В, протокол ML18092- предварителни резултати. Българска хепатогастроентерология, 2006; 2, 90-91, ISSN 1311-3593

Резюме: Научните проучвания за лечението на HBeAg отрицателен хепатит В показват, че 48 седмично лечение с Peg-interferon alfa 2a (PEGASYS®) постига 43% вирусологичен отговор - HBV ДНК - 20 000 с/ml, 24 седмици след края на лечението. При пациентите, инфектирани с HBV генотип D, резултатите са по-ниски: Вирусологичен отговор (24 седмици след края на лечението) - 20%, комбиниран (биохимичен и вирусологичен) - 16%. Цел: Да оценим ефективността и безопасността на 48 седмично лечение с peginterferon alfa-2a (PEGASYS®) при български пациенти с HBeAg (-) хроничен хепатит В. Материал и методи: Общ брой пациенти: 60; пол: 48 мъже (80%), 12 жени (20%); Възраст: 43 години (+1,5); BMI: 25,1 ($\pm$ 0,5); изходен АЛАТ: 146 ($\pm$ 10) IU/l; Хистологично при 57 пациенти е доказан хроничен хепатит (95%); а при 3 - чернодробна цироза (5%); Всички болни преди лечението са с HBe Ag(-)/anti-HBe(+) и серумни нива на HBV ДНК 100 000 cp/ml

(Cobas Amplicor). При 30 изследвани болни беше установена хронична HBV инфекция с генотип D. Резултати: Вирусологичен отговор (HBV ДНК < 20 000 cps/ml) в края на терапията (48 седмица) имаха 67% от пациентите, биохимичен (АЛАТ 41 IU/l/мъже; 31 IU/l/жени) - 35% и Комбиниран (биохимичен и вирусологичен) - 30%. Вирусологичен отговор 24 седмици след края на лечението имаха 32% от болните, биохимичен - 42%, а комбиниран - 28%. Негативиране на HBsAg в края на проследяването имаха 3% от пациентите. При 6 (10%) от пациентите бяха наблюдавани сериозни нежелани събития. Изводи: Резултатите с peginterferon alfa-2a (PEGASYS) при HBeAg (-) български пациенти, показват по-висок терапевтичен отговор от публикуваните досега.

Abstract: The data from clinical trials for HBeAg-negative chronic hepatitis B infection show that a 48 weeks treatment with Peg-interferon alfa 2a (PEGASYS®) achieves 43% virological response - HBV DNA < 20 000 cps/ml, 24 weeks after the end of treatment. In patients with HBV-infection genotype D the results are lower: virological response 24 weeks after the end of treatment in 20%, combined response (biochemical and virological) - in 16%. Materials and methods: Total number of patients enrolled - 60; sex: 48 male (80%), 12 female (20%); mean age 43 years ($\pm 1,5$); BMI: 25,1 ($\pm 0,5$); baseline ALAT 146 (± 10) IU/l; Histological evidence of chronic hepatitis B (95%) in 57 patients, and in 3 of them - liver cirrhosis (5%). All patients were HBeAg(-) /anti-HBe(+) and had serum levels of HBV DNA > 100 000 cp/ml (Cobas Amplicor) before start of treatment. In 30 patients a genotype D chronic hepatitis B infection was established. Results: Virological response (HBV DNA < 20 000 cps/ml) at the end of the treatment (48 week) was established in 65% of the patients, biochemical (ALAT 41IU/l in males; 31IU/l in females) - 35% and combined (biochemical and virological) - 30%. At the end of the follow-up period (24 weeks after the end of treatment) virological response had 32% of patients, biochemical - 42%, and combined - 28%. Seroconversion of HBsAg (HBsAg - negating) till the end of the follow-up was present in 3% of the patients. In 6 (10%) of the patients serious adverse events were observed. Conclusions: The data from applying peginterferon alfa-2a (PEGASYS®) in HBeAg (-) Bulgarian patients show higher therapy response than published so far.

51. **Балабанска Р.** Ръководство за профилактика, ранно откриване и лечение на колоректалния рак. Медицински магазин, 2005, 9:12-13, ISSN 1314-9709

Резюме: Представено е издаденото в Австралия ръководство за лични лекари (GP) за профилактика, ранна диагноза и лечение на рака на дебелото черво, което обединява усилията на специалисти гастроентеролози и хирурзи и утвърждава водещата роля на личните лекари за своевременното откриване и проследяване на пациентите с дебелочревен рак. Създадено е и ръководство за пациенти, членове на семейства и приятели в достъпна форма.

Abstract: The Australian General Practitioner (GP) Guide to the Prevention, Early Diagnosis and Treatment of Colon Cancer is presented, bringing together the efforts of gastroenterologists and surgeons and affirming the leading role of GPs in the early detection and follow-up of patients with colon cancer. A guide for patients, family members and friends has also been created in an accessible format.

52. **Балабанска Р.** Проблемът запек. Здравно списание GP News, 2005, 11:18-24, ISSN 1311-4727

Резюме: В статията в достъпна форма е разгледан въпросът за констипацията-причини, прояви, усложнения, диагностични методи, подходи за промяна в начина на живот и храненето, приложение на различни лаксативни средства- осмотични с увеличаване на обема на изпражненията и засилване на чревната перисталтика, средства с омекотяващо действие, както и стимулиращи и антиабсорбтивни контактни лаксативи.

Abstract: The article discusses the issue of constipation in an accessible form - causes, manifestations, complications, diagnostic methods, approaches to changing lifestyle and nutrition, the use of various laxatives - osmotic ones with an increase in stool volume and increased intestinal peristalsis, agents with a softening effect, as well as stimulating and anti-absorptive contact laxatives.

53. **Балабанска Р.** Случай на пациент със синдром на Гарднер. Медицински магазин; 2004, 1:11, ISSN 1314-9709

Резюме: В статията е описан демонстративен случай със синдром на Гарднер като

форма на фамилна аденоматозна полипоза на червата. Това е първа публикация в българската медицинска литература по тази тема. Синдромът на Гарднер е рядко срещано, автозомно-доминантно заболяване, което се характеризира с множествена полипоза на дебелото черво с тенденция към малигнизация, подкожни фиброми и липоми, екзостози и остеомы по лицевите кости, както и епидермални кисти. Описани са и други извънчревни прояви като зъбни малформации - одонтома, зъбни кисти и повече на брой зъби, както и хиперплазия на пигментния епител на ретината. Заболяването се дължи на мутация на APC гена в хромозомен локус 5921-q22. Вероятността за предаването на дефектен ген в потомството е 50%. При описания пациент е извършена тотална проктоколектомия поради малигнизация на полипите с последваща поява на дезмоиден фиброзен тумор в корема.

Abstract: The article describes a demonstrative case of Gardner's syndrome as a form of familial adenomatous polyposis of the intestine. This is the first publication in the Bulgarian medical literature on this topic. Gardner's syndrome is a rare, autosomal dominant disease characterized by multiple polyposis of the colon with a tendency to malignancy, subcutaneous fibromas and lipomas, exostoses and osteomas on the facial bones, as well as epidermal cysts. Other extraintestinal manifestations have also been described, such as dental malformations - odontoma, dental cysts and multiple teeth, as well as hyperplasia of the retinal pigment epithelium. The disease is due to a mutation of the APC gene in the chromosomal locus 5921-q22. The probability of transmitting a defective gene to the offspring is 50%. The described patient underwent total proctocolectomy due to malignancy of the polyps with subsequent appearance of a desmoid fibrous tumor in the abdomen.

54. Мендизова А, Г.Мечков, Д.Димитраков, З.Кръстев, К.Чернев, Д.Петрова, Д.Таков, И.Коцев, И.Маринова, И.Чакърски, Л.Танкова, А.Атанасова, А.Донкова, А.Цветанска, В.Андонов, Д.Желев, А.Лучева, К.Антонов, К.Кацаров, К.Тодорова, П.Петков, **Р.Балабанска**, Ефективност на лечението с пегилиран интерферон алфа-2А (40KDA) (PEGASYS) в комбинация с Ribavirin при болни с хроничен С хепатит - (Предварителни резултати от Българския опит). Българска хепатогастроентерология, 2003, 2, 10-14, ISSN 1311-3593

Резюме: В статията е обобщен българският опит при лечение на пациенти с хроничен вирусен С хепатит с Пегилиран интерферон алфа-2а в различните клинични центрове с оценка на постигнатия вирусологичен и биохимичен отговор. Цел на настоящия анализ е да оцени ефекта от комбинираното лечение с 40 kD Peg-interferon alfa-2a (PEGASYS) и Ribavirin (COPEGUS) при болни с хроничен хепатит С чрез оценка на : * ранния вирусологичен отговор; * Вирусологичния отговор в края на лечението * Вирусологичния отговор 6 месеца след спиране на лечението. Трайно подтискане на вирусната репликация е постигнато в 65% от отговорилите болни с PEGASYS/COPEGUS.

Abstract: The article summarizes the Bulgarian experience in treating patients with chronic viral hepatitis C with Pegylated interferon alfa-2a in all mentioned clinical centers with an assessment of the achieved virological and biochemical response. Hepatitis C is a major cause of liver-related morbidity and mortality worldwide and represents a major public health problem. The last decade a great progress has been made in the development of new treatment strategies. Aim: to assess the efficacy of the treatment with PEG-interferon-alfa 2a (40 kDa) (PEGASYS) plus Ribavirin (COPEGUS) on virological responses in patients with chronic hepatitis C. 158 patients were assigned PEGASYS (180µg subcutaneously each week) plus COPEGUS 1000-1200 mg/day orally in the cases with HCV- genotype 1 infection, and 800 mg/day orally in the cases with non-genotype-1 infection. Patients with genotype 1 were treated for 48 weeks with a 24 week follow-up period. The sustained virological response (SVR) rate in the studied patients was 65% (13/20). Among the patients with HCV genotype -1 infection the SVR rate was 58.8% (10/17). The SVR rate for the patients with genotype non-1 was 100% (3/3). The early virological response (EVR) rate was 88.5% (77/87). Among patients with genotype 1 infection the EVR rate was 87.5% (70/80). The EVR rate for the patients with genotype non-1 was 100% (7/7). Conclusions: A high sustained virological response rate (65%) and a high early virological response rate (88.5%) as a predictor of sustained virological response have been achieved with PEG-interferon alfa-2a (PEGASYS) plus Ribavirin (COPEGUS) therapy of chronic hepatitis C.

Резюме: В статията е направен обзор за фамилната аденоматозна полипоза, характеризираща се с наличието на стотици до хиляди чревни полипи, появяващи се в млада възраст и притежаващи висок малигнен потенциал (до 100%). Допълнителна находка могат да извънчревни прояви като полипи на стомаха и дуоденума, остеомы, зъбни аномалии, мекотъканни тумори-епидермоидни кисти и фиброми, дезмоидни тумори. Представена е класическата и атенюирана форма на ФАП, както и синдромите на Gardner и Turcot.

Abstract: The article reviews familial adenomatous polyposis, characterized by the presence of hundreds to thousands of intestinal polyps, appearing at a young age and having a high malignant potential (up to 100%). Additional findings may include extraintestinal manifestations such as gastric and duodenal polyps, osteomas, dental anomalies, soft tissue tumors - epidermoid cysts and fibromas, desmoid tumors. The classic and attenuated forms of FAP, as well as Gardner and Turcot syndromes, are presented.

56. Мечков Г, Р.Цонев, **Р.Балабанска**, О.Микова, С.Минкова, А.Чавушян, Ц.Кръстева, А.Цветанска, И.Бобев, Е.Енчева, Оценка на холецистокинетичните и хепатопротективни действия на медикамента Цинарикс при пациенти с хронични чернодробни заболявания. Българска хепатогастроентерология, 2003, 1, 23-32, ISSN 1311-3593

Резюме: Целта на това постмаркетингово проучване беше да се оцени действието на Сунагix при пациенти с хроничен хепатит с различна генеза (алкохолен и вирусен) чрез оценка на неговото хепатопротективно и холеретично действие. Материали и методи: Изследвани са 3 групи пациенти - група 1 (n=31) включва случаи на хроничен вирусен и алкохолен хепатит, с 18 мъже и 13 жени на възраст от 19 до 66 години. Всички са лекувани в продължение на един месец с 1 таблетка Сунагix три пъти дневно, като резултатите са сравнени в началото, на 15-ия и 30-ия ден след началото на лечението. Група 2 (n=32) е контролната група и включва също случаи на хроничен вирусен и алкохолен хепатит, с 22 мъже и 10 жени на възраст от 17 до 74 години. Те са лекувани с хепатопротективни средства и са наблюдавани в началото, на 15-ия и 30-ия ден. Група 3 (n=10) включва пациенти с холецистектомия без чернодробно увреждане и с дренажи на Кер, с 2 мъже и 8 жени на възраст от 25 до 70 години, които са наблюдавани на 30-та минута - изходно ниво, на 60-та минута и на 90-та минута след перорален прием на 2 таблетки Сунагix. След едномесечно

лечение с Cynarix се постига изчезване на субективните оплаквания при 55% от пациентите и значително намаляване на оплакванията при 30%. Наблюдавано е значително намаление на обема на жлъчния мехур, както и корелация с ASAT и ALAT в хода на лечението ($p=0,0002$). Що се отнася до холестатичните ензими, само GGT показва добър отговор към Cynarix и значимост на резултатите. По отношение на липидния профил също се отчита благоприятно повлияване. В заключение можем да заявим, че Cynarix е средство на избор в гамата от лекарствени продукти с хепатопротективни свойства при пациенти с хронични чернодробни заболявания, особено тези, включващи хиперхолестеролемия и жлъчни нарушения.

Abstract: AN ASSESSMENT OF THE CHOLECYSTOKINETIC AND HEPATOPROTECTIVE ACTION OF CYNARIX IN PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

The objective of this postmarketing study was to assess the action of Cynarix in patients with chronic hepatitis of various genesis (alcoholic and viral) by estimation of its hepatoprotective and choleretic action. Materials and methods: 3 patient groups were studied - group 1 ($n=31$) included chronic viral and alcoholic hepatitis cases, with 18 males and 13 females aged from 19 to 66 years in it. All were treated for one month with 1 tablet Cynarix t.i.d., and the results were compared at baseline, on day 15, and day 30 following treatment onset. Group 2 ($n=32$) was the control group, and also included chronic viral and alcoholic hepatitis cases, with 22 males and 10 females aged from 17 to 74 years in it. They were treated with hepatoprotective agents, and were monitored at baseline, day 15, and day 30, as well. Group 3 ($n=10$) included cholecystectomy patients without liver damage and with Kerr's drains, with 2 males and 8 females aged from 25 to 70 years in it who were monitored at minute 30-baseline level, minute 60, and minute 90 after oral intake of 2 tablets Cynarix. The results of a one-month Cynarix treatment contributed to subjective complaint disappearance in 55% of the patients, and significant complaint reduction in 30%. A significantly reduced gallbladder volume was available. There was significant association between ASAT and ALAT in the course of treatment ($p=0.0002$). As to the cholestatic endpoints, only GGT demonstrated evidence of a good response to Cynarix and significance of results. As to the lipid endpoints, there was categorically significant association. In conclusion we may state that Cynarix is an agent of choice in the array of medicinal drugs with hepatoprotective properties in patients with chronic liver diseases, especially those involving hypercholesterolemia and biliary disorders.

57. **Балабанска Р.** Хроничен вирусен С хепатит. Медицински магазин, 2000, 17 (187):6, ISSN 1310-6821

Резюме: В статията е представена историческа справка за откриването на вируса на хепатит С, епидемиологията и начините на заразяване, средствата за ограничаване на разпространението му, диагностичните методи и скринингови програми, невъзможността за създаване на ваксина поради голяма вариабилност на генома на вируса.

Abstract: The article presents a historical overview of the discovery of the hepatitis C virus, its epidemiology and modes of infection, the means of limiting its spread, diagnostic methods and screening programs, and the impossibility of creating a vaccine due to the high variability of the virus genome.

58. Мечков Г, Р.Цонев, **Р.Балабанска** А.Георгиев, С.Минкова, Съпоставка на стойностите на АЛТ с морфологичните промени в черния дроб при хронични вирусни хепатити (HBV и HVC), подлежащи на лечение с интерферон. Българска хепатогастроентерология, 1999, 2, 12-15, ISSN 1311-3593

Резюме: Високите нива на аланин аминотрансфераза (ALT) в човешкия серум се използват широко като важни показатели за тежестта и прогресията на хроничния вирусен хепатит и служат за оценка на успешно лечение. Целта на това проучване е да се сравнят нивата на ALT с морфологичните чернодробни промени при пациенти с хроничен вирусен хепатит (В и С). Резултати: Няма статистически значима корелация между активността на процеса, определена морфологично (стадиране и степенуване), и нивата на ALT в серума. Констатацията се отнася както за цялата група пациенти, така и за двете отделни подгрупи пациенти с В или С хепатит. Морфологичните промени бяха приблизително еднакви, независимо от големите разлики между средните стойности на нивата на ALT. Имаше 7 пациенти с нормални стойности на нивата на ALT. Стадирането при тези пациенти не показва значима корелация с нивата на ALT ($p = 0,7879$ за степенуване; $p = 0,4121$ за стадиране). Опитавме се да определим дали има корелация между възрастта на пациентите с хепатит тип С и техния стадий, степен и нива на ALT. Имаше значима корелация между възрастта на пациента и тежестта на заболяването ($p = 0,0032$ за стадий; $p = 0,00115$ за степен сред пациентите под 30 години и тези над 51 години). Отново стойностите на ALT между различните групи не показаха значима корелация ($p = 0,7837$). Заключение: Нивата на ALT при пациенти с хроничен вирусен хепатит С и В не съответстват на хистологичните промени в черния дроб. Не е възможно да се определи тежестта на заболяването, да се направи прогноза за неговото развитие и да се започне медикаментозно лечение, използвайки само стойностите на ALT. Ако имаме данни за хронични вирусни инфекции, трябва да извършим чернодробна биопсия с точно полуколичествено хистологично изследване и ако е възможно с PCR,

дори когато нивата на ALT са в нормалните граници. При възрастните хора хистологичните промени са по-изразени, особено чернодробната фиброза. Подобна хистологична картина се наблюдава и при пациенти до 40-годишна възраст. Това показва, че възрастта на пациента не трябва да се използва като ограничаващ фактор за започване на лечението.

Abstract: The high levels of alanine aminotransferase (ALT) activity in human serum are widely used as important indicators of the severity and progress of chronic viral hepatitis and serve as the most widespread indices of their successful treatment. The aim of this study is to compare ALT levels with the morphological liver changes in patients with chronic viral hepatitis (B and C). Results: There is no statistically significant correlation between the activity of the process determined morphologically (staging and grading) and the ALT - levels in the serum. The finding concerns the whole patient group as well as the two separate subgroups of patients with B - or C - type of hepatitis. The morphological changes were approximately equal regardless the great differences between the mean values of ALT -levels. There were 7 patients with normal values of ALT - levels. The staging and grading in these patients showed no significant correlation with ALT - levels ($p = 0.7879$ for grading; $p = 0.4121$ for staging). We tried to determine if there was a correlation between the age of the patients with C - type hepatitis and their staging, grading and ALT - levels. There was a significant correlation between the patient's age and the severity of the disease ($p = 0.0032$ for staging; $p = 0.00115$ for grading amongst the patients below 30 years old and those above 51 years of age). Again the ALT - values between the different groups showed no significant correlation ($p = 0.7837$).

Conclusions: The ALT - levels in patients with chronic viral hepatitis C and B do not correspond to histological changes in the liver. It is not possible to determine the severity of the disease, to make a prognosis for its progress and to begin medical treatment using only ALT - values. Should we have positive indices for chronic viral infections, we have to perform liver biopsy with exact semiquantitative histological investigation and if possible with PCR even when ALT - levels are within the normal range. In the aged persons the histological changes are more manifest, especially the liver fibrosis. There is a similar histological pattern in patients up to 40 years of age. This shows that the patient's age should not be used as a restricting factor for the beginning of the treatment.

59. Мечков Г, **Р.Балабанска**, Р.Цонев, Честота и ехографска характеристика на огнищни образувания в слезката. Българска хепатогастроентерология, 1999, 1, 13-16, ISSN 1311-3593

Резюме: Целта на изследването е да се оцени честотата на лезиите на слезката и значението на техните ултразвукови характеристики за бърза и правилна клинична диагноза. За период от 4 години (1994 - 1998) са извършени 14138 ултразвукови изследвания на коремната област и лезии на слезката са открити при 56 пациенти. Най-висока е честотата на калцификати в слезката (характерни находки „небе със звезди“) след малария, туберкулоза или дългогодишна венозна конгестия, съпътстваща портална хипертония - 42 пациенти. Описани са 3 случая на лимфомна инфилтрация (хипоехогенни лезии), 2 случая на субкапсуларен хематом след травма, 2 случая на инфаркт на слезката и 1 случай на ехинокок с дъщерни мехурчета – без да засяга друг орган. Метастатични лезии на слезката са открити само в 2 случая - първият е злокачествен меланом с множествени метастази в черния дроб и слезката, а вторият е пациентка с карцином на яйчника. Един случай с уголемена петниста слезка е наблюдаван при миелофиброза, а при друг - лезиите в черния дроб и слезката са свързани с тумор на хипофизата с акромегалия и хистологични находки на чернодробен APUD-ом, 2 случая на хиперехогенни лезии на слезката (хемангиоми?) остават недиагностицирани. Лезиите на слезката се срещат рядко, но ултразвуковото им откриване е тревожен симптом, изискващ спешна диагноза и терапевтичен план - консервативно или хирургично лечение. При необходимост от точна диагноза, правилното тълкуване на ултразвуковите находки е от изключителна важност.

Abstract: Incidence and Ultrasonographic Characteristics of Spleen lesions

The aim of the study is to evaluate the incidence of the spleen lesions and the importance of their ultrasonographic characteristic for prompt and correct clinical diagnosis. For a period of 4 years 14138 abdominal ultrasound studies were performed and spleen lesions have been detected in 56 patients. The highest incidence is of calcificates in the spleen (characteristic findings of „sky with stars“) after malaria, tuberculosis or long-standing venous congestion accompanying portal hypertension - 42 patients. There have been 3

cases of lymphoma infiltration hypoechogenic lesions), 2 cases of subcapsular hematoma following trauma, 2 cases of splenic infarction, and 1 case of echinococcus with daughter bubbles" the parasitic disease involving no other organ. Metastatic spleen lesions are detected only in 2 cases - the first being Malignant melanoma with multiple metastases in the liver and spleen, and the second a female patient with carcinoma of the ovary. One case with enlarged spotty spleen was associated with myelo-fibrosis, and another the lesions in the liver and spleen were associated with pituitary tumor with acromegaly and histologic findings of liver APUD'oma, 2 cases of hyperechogenic spleen lesions (hemangiomas?) remained undiagnosed. Spleen lesions are rarely encountered, but their ultrasonographic detection is an alarming symptom demanding urgent diagnosis and therapeutic plan conservative or surgical management. Provided a precise diagnosis is needed, correct interpretation of the ultrasonographic findings is of utmost importance.

60. Мечков Г, **Р.Балабанска**, Р.Цонев, Комбинирано лечение с Рибавирин и Интерферон алфа-2b при болни с напреднал HCV хроничен хепатит, неотговорили на монотерапия с Интерферон-алфа. Съвременна медицина, 1998, 5-6, 12-18, ISSN 0562-7192

Резюме: При болни с тежка хронична HCV инфекция, с картина на преход в чернодробна цироза, неотговорили на предхождаща монотерапия с Интерферон, включването на комбинирано месечно лечение с Интерферон-алфа 2b (Интрон А) и Рибавирин, доведе до бърз биохимичен отговор със задържане на нормални стойности на АЛАТ от 1-вия месец от започване на лечението до 1-2 месеца след спирането му. При всички последва реактивиране с покачване на чернодробните ензими и задържане в стойности, сходни с тези преди лечението (т.е. липсва траен биохимичен отговор). Вирусологичен отговор с негативиране на HCV-РНК в серума бе постигнат при 1 от 6 болни като при него се задържат повишени стойности на АЛАТ и е нужен нов контрол на вiremията. Най-честите странични прояви от комбинираното лечение с Интрон А и Рибавирин са развитие на хемолитична анемия с обратим ход и пълно възстановяване на стойностите на еритроцитите (Er) и хемоглобина (Hb) след спиране на лечението, както и дискретна левкопения. Стойностите на тромбоцитите не намаляват, а даже показват тенденция към

увеличение. Комбинираното лечение се понася сравнително добре и при пациенти с хистологична находка за цироза, при липса на сериозни странични ефекти. Незадоволителните късни терапевтични резултати от комбинираното лечение с Рибавирин и Интерферон могат да бъдат обяснени с тежката хистологичната картина при тази група болни, наличие на преход в чернодробна цироза, по-голяма давност на заболяването, неповлияване от предшестваща монотерапия с Интерферон, мутации на вируса в хода на лечението. Трудно е да се обясни преходния ранен биохимичен отговор след включване в лечебната схема на Рибавирин. Механизмът на неговото действие върху хода на аминотрансфераземията вероятно е различен от тази на Интерферона и не е свързан с виремията, която остава непроменена, въпреки нормализирането на АЛАТ. Вероятно синергизмът на действието на Интерфероналфа и Рибавирин се осъществява по различен начин, но способства за подобряване на трайните резултати от лечението на хроничния хепатит С, особено ако с тази комбинация се започне в началото при болни, „девствени“ на лечение.

Abstract: COMBINED TREATMENT WITH RIBAVIRIN AND INTERFERON-ALPHA 2B IN PATIENTS WITH AN ADVANCED STAGE OF HCV CHRONIC HEPATITIS AND INTERFERON-ALPHA MONOTHERAPY FAILURE

In patients with serious chronic HCV infection and hystological data for transition to cirrhosis, in which the treatment with Interferon failed, the combined monthly treatment with Interferon alpha 2b and Ribavirin led to rapid biochemical response with ALAT levels normalization 1 mount after the treatment commencement, which result persists 1-2 mounts after treatment interruption. In all patients subsequently a reactivation with liver enzyme levels elevation reaching levels similar to that before the treatment) occur (i. e. no sustained biochemical response exist). In 1 of 6 patients HOV-RNA became negative. In the same patient serum levels of ALAT remained elevated, which requird viremia monitoring. Most frequent side effects of the combined treatment with Intron A and Ribavirin were reversible hemolytic anemia with normalization of RBC count and Hb levels after the treatment interruption, as well as mild neutropenia. Platelets count showed no decrease but a trend to elevation. Combined treatment well tolerated even in patients with hystological data for cirrhosis. Unsatisfactory late results of the combined treatment probably due to serious hystological changes in this patient group, including transition to

liver cirrhosis, longer persistence of the disease, negative effect of previously conducted treatment with Interferon, and virus mutations during the treatment. The early transitory biochemical response after the Ribavirin commencement is difficult to explain. The mechanism of its action on aminotransferase level changes probably differs from this of Interferon and not related with viremia (viremia remained constant despite ALAT level normalization). The synergism of interferon alpha and Ribavirin action probably realized through different ways and contributes to better sustained results in chronic hepatitis C treatment. This is particularly true if this combination prescribed to before untreated patients.

61. **Балабанска Р.** Как НСПВС причиняват стомашно-дуоденални увреждания, Медицински магазин, 1998, ISSN 1314-9709

Резюме: В статията е разгледан механизмът на действие на НСПВС и възникване на лигавично увреждане на горния гастроинтестинален тракт. Посочено е, че лигавичните увреждания и улцерогенеза се дължат на локален иритативен ефект и потискане на синтеза на простагландини. Съчетанието с повишена стомашна киселинност допринася за развитие на по-тежки мукозни разязвявания и хеморагии. Нейонизираните форми на НСПВС, съдържащи карбоксилна група, като слаби киселини могат директно да навлизат в стомашните и дуоденални епителни клетки. Натрупването на лекарството в епителните клетки обуславя осмотично навлизане на вода в тях и клетъчна лиза. Друг механизъм за увреждане на епитела е нарушаване на окислителното фосфорилиране в тях, както и намаляване на хидрофобността на защитния мукусен гел на стомаха чрез свързване с повърхностноактивните фосфолипиди в него. Потискането на простагландиновия синтез намалява стомашната защита чрез редуциране на мукусната и бикарбонатна секреция от стомашния и дуоденален епител. НСПВС потискат тромбоцитната агрегация чрез намаляване на тромбоксановата синтеза в тромбоцитите. В статията е посочен терапевтичният подход за намаляване на увреждащия ефект върху стомаха и провеждане на задължителна гастропротекция при продължителен прием на НСПВС. Използвани са материали от Bailliere's Best practice and research "Clinical Gastroenterology Peptic Ulcer Disease " vol.14, № 1,2000.

Abstract: The article discusses the mechanism of action of NSAIDs and the occurrence of mucosal damage in the upper gastrointestinal tract. It is indicated that mucosal damage and ulcerogenesis are due to a local irritant effect and suppression of prostaglandin synthesis. The combination with increased gastric acidity contributes to the development of more severe mucosal ulcerations and hemorrhages. Non-ionized forms of NSAIDs containing a carboxyl group, as weak acids, can directly enter the gastric and duodenal epithelial cells. The accumulation of the drug in the epithelial cells causes osmotic entry of water into them and cell lysis. Another mechanism for damage to the epithelium is the disruption of oxidative phosphorylation in them, as well as a decrease in the hydrophobicity of the protective mucous gel of the stomach by binding to the surfactant phospholipids in it. Inhibition of prostaglandin synthesis reduces gastric protection by reducing mucus and bicarbonate secretion from the gastric and duodenal epithelium. NSAIDs inhibit platelet aggregation by reducing thromboxane synthesis in platelets. The article indicates the therapeutic approach to reduce the damaging effect on the stomach and conduct mandatory gastroprotection during prolonged use of NSAIDs. Materials from Bailliere's Best practice and research "Clinical Gastroenterology Peptic Ulcer Disease " vol.14, No. 1,2000 were used.

62. Мечков Г, **Р.Балабанска**, К.Неделчева, Р.Цонев, П.Теохаров, А.Георгиев, Честота на криоглобулинемията при хронични чернодробни заболявания, свързани с HCV инфекция. Съвременна медицина, 1997, 1, 34-37, ISSN 0562-7192

Резюме: Вирусът на хепатит С (HCV) се явява основна причина за смесена криоглобулинемия (CG). Целта ни беше да определим честотата на криоглобулинемия при пациенти с доказано чрез биопсия хронично чернодробно заболяване, свързано с HCV инфекция. Определена е връзката на CG с тежестта на чернодробното увреждане. Анализирани са и ефектите от лечението с алфа-интерферон върху CG. Криоглобулините са изследвани по метода на Bradford, MM. При 31 болни с клинични, лабораторни и хистологични данни за хронично чернодробно заболяване, свързано с HCV инфекция, е изследвано нивото на криоглобулините в серума. При 28 от тях (90.3%) са установени повишени стойности на криоглобулините от 2 до 11 пъти над горната референтна граница със средна

стойност 310 ± 140 mg/l. Установява се връзка между тежестта и стадия на хистологичните промени с честотата и величината на криоглобулинемията. С нарастване тежестта на чернодробното увреждане се повишава и нивото на криоглобулините в серума. Само при 2 (22%) от изследваните 9 болни е доказана позитивност за ревматоиден фактор. Изключително рядко (само при 1 болен) са наблюдавани, манифестни клинични прояви с пурпура по долните крайници. В тази малка серия от пациенти е установена много висока честота на криоглобулини при хронична хепатит С вирусна хронична инфекция. Тежестта на CG не е значимо различна между пациенти с цирроза и без цирроза. Лечението с алфа-интерферон вероятно няма ефект върху CG. Високите стойности на криоглобулините нямат предсказващо значение за незадоволителен резултат от комбинираното лечение на интерферон с рибавирин.

Abstract: Hepatitis C virus (HCV) appears to be a major cause of mixed cryoglobulinemia (CG). We aimed at determining the prevalence of CG in patients (pts) with biopsy-proven chronic liver diseases associated with HCV infection. The relationship of CG to the severity of the liver damage is determined. The effect of alpha-interferon treatment on CG is also analysed. The prevalence of CG was studied in 31 consecutive pts (22 M, 9 F; mean age 51.5 ± 13.8 years, range 18-74). Cryoglobulins were detected by the method of Bradford, MM. 73 respectively). Thus, in this small series of pts a very high prevalence of CG is detected in association with HCV infection. The severity of CG is not significantly different between cirrhotic and non-cirrhotic pts. Alpha-interferon treatment does not seem to have an effect on CG.

63. Ботев И, **Р. Балабанска**. Псориазис, влошен от лечение с Интерферон алфа 2в. Дерматология и венерология. 1995, 2:40, ISSN 0417-0792.

Резюме: Описан е случай на 68-годишен мъж с хроничен вирусен В хепатит, с влошаване на състоянието през 1995 год. с изразено покачване на чернодробните ензими и чернодробна биопсия с изразена активност на хепатита. При пациента е започнато лечение с интерферон-алфа 26 (Intron-A) 3 x 3 млн. Е s.c. седмично. Отчетено е влошаване на псориазиса 10 дни по-късно с поява на нови гутатни лезии

(в двете аксилы, по брадата и шията и по мишниците, на мястото на апликациите на интерферона) и увеличаване на размерите на съществуващите, достигайки до PASI индекс 11.0. За облекчаване на кожните лезии е приложен мехлем с каменовъглен катран. Дискутира се връзката на лечението с интерферон и влошаване на проявите на псориазис при пациент с хроничен вирусен В хепатит.

Abstract: A case of a 68-year-old man with chronic viral hepatitis B, with worsening of the condition in 1995 with a marked increase in liver enzymes and liver biopsy with high hepatitis activity, is described. The patient was started on treatment with interferon-alpha 26 (Intron-A) 3 x 3 million IU/week. Worsening of psoriasis was reported 10 days later with the appearance of new guttate lesions (in both axillae, on the beard and neck and on the armpits, at the site of interferon applications) and an increase in the size of the existing ones, reaching a PASI index of 11.0. To alleviate the skin lesions, coal tar ointment was applied. The relationship between interferon treatment and worsening of psoriasis manifestations in a patient with chronic viral hepatitis B is discussed.

64. Цонев Р, Зарков К, **Р.Балабанска**, Петров А, Петков К. Значение на ултразвуковата методика за диагностика на тумори на стомаха и червата. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2005, 2:12-13, ISSN 1310-1153

Резюме: Ултразвуковото изследване на корема ни помага за откриване на тумори на стомашночревния тракт. Така нареченият симптом на „патологична кокарда“ корелира с интраоперативната находка при тумори на стомаха и дебелото черво. Изследвани са 90 пациенти, от които 88 са оперирани и стадирани по Дюк и TMN класификацията, двама не са оперирани, но са с ендоскопски доказана болест на Крон. При пациентите със стомашен карцином е налице нисък процент на съвпадаемост- при 4 от 16 болни (25%). При пациентите с локализация в ректума положителна корелация има при 4 пациенти от 23 -17.39%. Най-голяма диагностична стойност ехографската находка „патологична кокарда“ има при пациенти с колонна локализация- при 21 от общо 43 пациенти е налице положителен симптом на "кокардата", 48.33%, като туморът е потвърден интраоперативно.

Abstract: Ultrasound examination of the abdomen helps us to detect tumors of the

gastrointestinal tract. The so-called symptom of "pathological cockade" correlates with the intraoperative finding in tumors of the stomach and colon. 90 patients were examined, of which 88 were operated on and staged according to the Duke and TMN classification, two were not operated on, but had endoscopically proven Crohn's disease. In patients with gastric carcinoma, there is a low percentage of coincidence - in 4 out of 16 patients (25%). In patients with localization in the rectum, a positive correlation is found in 4 patients out of 23 -17.39%. The greatest diagnostic value of the ultrasound finding "pathological cockade" is in patients with colonic localization - in 21 out of 43 patients, a positive symptom of the "cockade" is present, 48.33%, with the tumor being confirmed intraoperatively.

V. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, ПУБЛИКУВАНИ В НЕРЕФЕРИРАНИ СПИСАНИЯ С НАУЧНО РЕЦЕНЗИРАНЕ ИЛИ ПУБЛИКУВАНИ В РЕДАКТИРАНИ КОЛЕКТИВНИ ТОМОВЕ

65. **Балабанска Р.** Тютюнопушенето- най-голямата грешка на човечеството, Здравей , 2011, 52:8-13

Резюме: В статията е посочено, че тютюнът е една от честите причини за смърт, която би могла да бъде избегната. Разгледан е съставът на цигарения дим, ефектите на никотина, вредното въздействие на тютюна върху редица органи и системи, повишения риск за ракови заболявания и поражения на дихателната и храносмилателна система, развитието на никотинова зависимост и как да се постигне отказване от тютюнопушенето.

Abstract: The article states that tobacco is one of the common causes of death that could be avoided. It examines the composition of cigarette smoke, the effects of nicotine, the harmful effects of tobacco on many organs and systems, the increased risk of cancer and damage to the respiratory and digestive systems, the development of nicotine addiction, and how to quit smoking.

66. **Балабанска Р.** Повече за хепатит В и С, Здравей, 2009; 38,16-17

Резюме: В статията на достъпен език е представена информация за честотата на хроничните вирусни хепатити В и С, последиците при несвоевременно откриване и

лечение на заболяването, необходимостта от скринингови програми и достъпност на тестовете, информираност за рисковете от прогресия на заболяването и усложнения с развитие на цирроза и хепатоцелуларен рак, опциите за лечение.

Abstract: The article presents information in accessible language about the frequency of chronic viral hepatitis B and C, the consequences of untimely detection and treatment of the disease, the need for screening programs and accessibility of tests, awareness of the risks of disease progression and complications with the development of cirrhosis and hepatocellular cancer, and treatment options.