

СТАНОВИЩЕ

От Проф. д-р Милена Станева Станева, дм
Началник Клиника по Ангиология,
„Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД

на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „доктор“
в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление
7.1. Медицина, докторска програма „Вътрешни болести“

Автор: д-р Ани Агоп Чавушян

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Научно звено: Клиника по гастроентерология,

Тема: **„Дивертикулоза и дивертикулна болест на дебелото черво -
патогенетични механизми и клинични аспекти“**

Научен ръководител: Доц. д-р Стоян Ханджиев, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

На заседание на Научния съвет на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД (Протокол 31/02.06.2020 г.) и със заповед № 468/17.07.2020 г. на Изпълнителния директор и Прокуриста на болницата, съм определена за вътрешен член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на д-р Ани Чавушян. Определена съм да представя Становище.

Не се откриват пропуски в приложената от д-р Чавушян документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с автора на дисертационния труд.

Д-р Ани Чавушян завършва медицина в МУ София през 1994 г. От 1995-1999 год. е специализант по вътрешни болести в Катедра по вътрешни болести, Медицинска академия, гр. София. От 1999-2006 г. е лекар ординатор в Клиника по Гастроентерология в V МБАЛ, София, от м.11.2006 г до м.12.2012 - в Отделение по вътрешни болести в МБАЛ Токуда София, а от м.12.2012 г е лекар в Клиника по Гастроентерология Аджибадем Сити клиник УМБАЛ, Софив. Д-р Чавушян придобива специалност по „Вътрешни болести“ през 1999 год, „Гастроентерология“ през 2003 г., и свидетелство за професионална квалификация по „Абдоминална ехография“ - II ниво, „Интервенционална ехография“ III ниво както и „Гастроинтестинална ендоскопия“ II ниво. Има редица специализации по гастроентерология, ултразвукова диагностика и др. у нас и чужбина.

Член е на БЛС; БАУМ; Българското дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и ехография; Българска асоциация на хирурзи, гастроентеролози и онколози; Европейското дружество по гастроинтестинална ендоскопия (ESGE); ECCO; EFSUMB ; IBUS GROUP.

2. Актуалност на тематиката

Дивертикулозата е структурна аномалия на чревната стена, характерна за възрастта ≥ 60 г. Формирането на дивертикули в колона е свързано с редица фактори, като чревен дисмотилитет, недостатъчен прием на хранителни фибри, наследствено предразположение и др. Мултифакторните патофизиологични механизми, чрез които дивертикулозата прераства в дивертикулна болест (ДБ) с многолики клинични прояви и животозастрашаващи усложнения, не са добре изяснени. В клиничната практика проблемите започват от пренебрегване наличието на дивертикули, както и разнородната характеристика, с която се описват. Липсата на унифицирана терминология, с която се представят различните клинични прояви, затруднява тяхната интерпретация. Припокриването на симптомите на ДБ със съпътстващи заболявания в и извън дебелото черво, като триада на Saint, IBD, полипи и КРР, са диагностично и терапевтично предизвикателство. На Дивертикулозата и ДБ на колона, които са между най-честите гастроинтестинални проблеми е посветен дисертационния труд на д-р Чавушян. Темата е изключително актуална от практическа гледна точка.

3. Познаване на проблема

Докторантът познава състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал.

4. Методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд на д-р Ани Чавушян е написан в обем от 181 страници, 51 фигури и 73 таблици. Структурен е правилно и включва следните раздели: Използвани съкращения и символи - 2 страница; Въведение – 1 страница; Литературен обзор – 36 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 14 страници; Собствени резултати и обсъждане – 94 стр.; Заключение - 2 стр.; Изводи – 2 стр.; Библиография – 25 страници. Библиографията включва 314 източника, от които 16 на кирилица и 298 на латиница, голяма част от тях публикувани през последните 5 години.

Във въведението е добре формулиран проблема и е обоснована целта на изследвания в дисертационния труд.

Литературният обзор е добре структуриран в съответствие с разработваната тематика. Написан е компетентно и показва добро познаване на разглеждания проблем в различните му аспекти. Започва с уточняване на терминологията. След това последователно се разглеждат честота и разпространение на дивертикулозата; рисковите фактори и патогенетични механизми; многоликите клинични прояви и усложнения на ДБ; дивертикулит при млади хора, в десния колон, при имунокомпрометирани пациенти; Параклинични изследвания – лаборатория, образни изследвания; Ендоскопски изследвания; Класификации и стадиране; Диференциална диагноза; Заболявания асоциирани с дивертикулоза и ДБ; Лечение; Морбидитет и морталитет. Литературният обзор завършва с анализ на нерешените и спорни въпроси, които дават основание на автора за провеждане на проучването.

Целта на дисертационния труд е добре формулирана в съответствие с темата на дисертацията и представения литературен обзор. Поставените задачи, общо 6 са напълно достатъчни и са реализирани изцяло в дисертационния труд.

В раздела „**Материали и методи**“ подробно са описани, включените 453 пациента (от които 248 (55%) са жени, 205 (45%) са мъже, на средната възраст 62,97 години), за периода от месец януари 2013 г. до месец декември 2018 г. Проучването е ретроспективно. От пациентите 248 (54,74%) са с дивертикулоза и 205 (45,25%) са с ДБ. При изследването на пациентите с дивертикулоза и ДБ са използвани следните групи методи: 1. Клинично изследване и Физикален статус. 2. Лабораторни изследвания: хемограма, пълна биохимия, коагулационен статус, туморни маркери, кръвна група, урина. 3. Микробиологично изследване на фецес диагностично. 4. Образни изследвания.

За статистическата обработка на данните са приложени подходящи методи и съвременна статистическа програма (SPSS версия 19, а графиките са направени на Excel 2010), което гарантира достоверността на получените резултати.

Резултати и обсъждане: Представените резултати са убедителни и ясни. По-важните от тях са следните.

Установява се „подмладяване“ на заболяването: до 39 годишна възраст са 13 пациенти (2,86%). В активната възраст до 59 г. са 166 пациенти (36,64%), дивертикулоза, а ДБ във възрастта ≥ 60 години - при 287 (63,35%) от наблюдаваните пациенти. Анализът на данните показва, че сигмата е сегмент, в който дивертикулите са най-чести – 418 (92,27%). При 233 (56,14%) сигмата е обхваната от дивертикули самостоятелно, а при 182 (43,85%) в комбинация с дивертикули в други сегменти.

Рискови фактори и патогенетични механизми. Чревен дисмотилитет се установява при 363 от 453 (80,13%) пациенти, информация за нарушен хранителен режим, включително намалена консумация на фибри - 213 (47,01%) , тютюнопушене - 292 (64,45%) пациенти. С наднормено тегло и затлъстяване са 98 (26,27%), от които с дивертикулоза са 60 (61,22%) и с дивертикулит – 38 (38,77%).

Изследвани са SNP rs7848647 в TNFSF15 гена при 54 пациенти. С генотип G/A са 23 пациенти, 13 жени и 10 мъже, а с генотип G/G са 28 пациенти, 19 жени и 9 мъже. Сравнителните изследвания на 54 пациента от кохорта и 55 здрави контроли не доказват значимо различно разпределение на трите генотипа. Носителството на G алел (доминиращ в световен мащаб, в частност в европейската популация) при пациенти с ДБ не е самостоятелен рисков фактор за оперативен дивертикулит.

Настоящото проучване на д-р Чавушян установява най-честите субективни оплаквания: нарушен дефекационен ритъм при 363 (80,13%) –запек - 230 (50,77%); метеоризъм 309 (68,21%) и болка в корема и по хода на левия колон - 215 (47,46%). От обективните промени най-честа е болка по хода на ляв колон - при 174 (38,41%) пациенти.

Образни изследвания. Абдоминална ехография е извършена при 453 пациенти.

При 151 (33,33%) се установяват: дивертикули с локално задебелена стена на сигмата над 4 мм –86 (56,95%); дивертикули със задебелена чревна стена и задебелена периколична мастна тъкан –26 (17,21%); феколити –13 (8,60%); патологична кокарда –13 (8,60%) от тях при 6 (46,5%) впоследствие е диагностициран KPP и др.

КТ с контрастно усилване е извършена при 99 (21,85%) пациенти : Дивертикули - 56 (56,56%). AAA и аневризма в други магистрални съдове - 6 (6,06%).

ФКС е направена при 427 (94,6%) пациенти като при 345 (80,79%) от тях е без видими изменения на чревната лигавица. Полипи се диагностицира при 228 (53,39%) пациенти, като при 51 (22,36%) те са мултифокални. ФГС е извършена при 196 (43,26%) пациенти, хиатална херния е установена при 98 (50,00%) , а хроничен гастрит - 87 (44,38%).

Клинични прояви. Д-р Чавушян приема наличие на дивертикулоза при 248 (54,74%) от 453 пациенти с дивертикули без възпалителни промени в лигавицата и в стената на дебелото черво от ФКС, КТ с контраст и иригография. От тях при 146 (58,87%) дивертикулозата е установена или потвърдена при изследвания в хода на гастроинтестинални и други заболявания. Дивертикулозата най-често е безсимптомна. При 196 (79,03%) пациенти с дивертикулоза, след анализ на документацията, приемат, че симптомите и лабораторните отклонения не са пряко свързани с дивертикулите. Според локализацията на дивертикули в колона, самостоятелно или в комбинация с други прояви на херниоза (напр. хиатална херния), може да има симптоматика от съседни органи, които не са свързани с дивертикулозата. При 52 (20,96%) пациенти дивертикулозата субективно е с IBS-прояви като доминира възрастта ≥ 60 г. при 36 (69,23%), от които 22 (61,11%) са жени и 14 (38,88%) мъже.

В проучването се установява ДБ при 205 (45,25%) от 453 пациенти. Приема се наличието на два основни типа дивертикулит: остър (ОД) и хроничен (ХД), всеки от тях с или без усложнения. Ако проблем на ОД са животозастрашаващите усложнения, проблем на ХД, освен усложненията, са многоликите клинични прояви, не доброто познаване на които е съществена част от терминологичния хаос, риск от неточност в диагнозата и неадекватно лечение. ОД се установява при 14 от 205 (6,82%) пациенти с ДБ.

ХД установяваме при 203 (44,81%) пациенти при средна възраст 64,06 г. От тях при 191 пациенти заболяването стартира като ХД, към които прибавят 12 пациенти след прекаран ОД (85,7%), хронифицирали след първоначално проведеното консервативно и оперативно лечение. Клиниката на ХД се утежнява и от асоциираните заболявания в дебелото черво. Най-честата проява на ХД е Симптомна неусложнена дивертикулна болест (SUDD) - 111 (54,67%) пациенти. Сегментен колит асоцииран с дивертикулоза (SCAD)- се диагностицира при 27 (13,30%) пациенти с ХД; IBS-подобни - при 14 (6,89%) пациенти.; ХУД - при 51 (25,12%) пациенти. Перфорация не е често - 3 (5,88%) пациенти с ХУД. Неглижирането на заболяването и самолечението са между причините за късно диагностициран усложнен дивертикулит с перфорация и фекулентен перитонит. Усложненията, които са диагностицирани в проучването са кървене - при 4 (7,84%) пациента с ХУД, стеноза - при 17 (33,33%), от които двама са лекувани оперативно, Фиброзна деформация и стриктури - при 24 (47,05%) от анализиранияте пациенти с ХУД. В дисертационния труд се установява, че в хода на ХД се развиват усложнения, които не се подават на консервативно и подлежат на оперативно лечение. Терапевтичният подход точно при тези трудни пациенти показва необходимостта и ефективността от мултидисциплинарен екип. В хода на затегнат и трудно подаващ се на консервативно лечение ХД, с чести тласъци и тлеещо възпаление ангажиращо периколичната мастна тъкан, проследяването на състоянието и данните от образните изследвания са от съществено значение за преценка на поведението в близък и по-далечен план, включително решение за оперативно лечение.

Анализът на някои социално-икономическите аспекти на ДБ в България е извършен въз основа на изискана и получена информация за периода 2013 – 2018 г. от НЗОК, НОИ и НСИ при 19 (9,26%). Установява се тенденция за нарастваща честота на дивертикулозата и ДБ в България. Удвоява се броят на хоспитализираните с код K57.2, който през 2018 г. в сравнение с 2013 г. повишават се разходите за консервативно и оперативно лечение, както и изплатените обезщетения за временна нетрудоспособност от ДОО на лица с диагноза K57.2.

Дисертационният труд доказва, че дивертикулозата и дивертикулната болест са здравен проблем в България не само с нарастващата си честота, но и с риска от животозастрашаващи усложнения. В стремежа за клинично изясняване на ДБ въвеждането на унифицирана терминология има съществено значение. С разнообразните си клинични прояви и усложнения, ХД е с нарастващи директни и индиректни загуби, които са тежест върху икономиката и здравната ни система. Необходим е мултидисциплинарен екип от гастроентеролог, специалист образна диагностика, хирург, патоморфолог, специалист по здравни грижи, диетолог.

Изводи и приноси: Въз основа на получените резултати дисертантът логично прави 16 извода и 5 препоръки. Приносите са 6 с оригинален, научно-практически и потвърдителен характер. Приносите са свързани с насоката за изясняване на генетичната предразположеност при дивертикулната болест чрез изследване SNP rs7848647 в TNFSF15 гена в България, както и изясняване на наличието на подтипове хроничен дивертикулит, проявени като SUDD, SCAD, IBS-подобни и ХУД, и тяхната комбинация с други съпътстващи заболявания на дебелото черво. Предложен е диагностичен и терапевтичен алгоритъм на дивертикулозата и дивертикулната болест. Анализирани са някои аспекти на социално-икономическите параметри на дивертикулната болест в България. Заключениета и изводите съответстват на поставените задачи.

6. Авторефератът е представен на 79 страници и отразява написаното в дисертационния труд.

7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът е приложил 4 публикации в реферирани списания и 2 абстракта на доклади представени на международни научни форуми. Тази научна активност е достатъчна да покаже, че докторантът е последователен в своята научна дейност. Д-р Чавушян значително надвишава минималните изисквани точки за научна степен «Доктор» на НАЦИД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката, като разширяват нашите познания в тази новаторска за България тема.

Д-р Ани Чавушян **отговаря на всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД за приложение на ЗРАСРБ.

Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка и убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да оценят положително дисертационния труд „Дивертикулоза и дивертикулна болест на дебелото черво - патогенетични механизми и клинични аспекти“ и да присъдят на д-р Ани Агоп Чавушян образователната и научна степен „ДОКТОР“ по научна специалност „Вътрешни болести“.

11.09.2020 г.
Град София

Изготвила становището:

Проф. д-р Милена Станева, д.м