

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н., професор по вътрешна медицина и гастроентерология

на дисертационния труд на тема „Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит – клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (Fibroscan)“ на д-р Розалина Иванова Балабанска, ординатор в Клиниката по гастроентерология на „Аджъбадем сити клиник МБАЛ Токуда“, ЕАД, гр. София, за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ в областта на висше образование 7. здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. „Медицина“, докторска програма „Вътрешни болести“

Със заповед № 269/09.06.2021 г. на Изпълнителния директор на „Аджъбадем сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД бях утвърден за член на Научното жури по процедура за публична защита на дисертационния труд на д-р Розалина Иванова Балабанска на тема „Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит – клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (Fibroscan)“. На първото заседание на Научното жури бях определен за изготвяне на рецензия. Предоставени ми бяха всички материали, които разгледах подробно и потвърждавам, че процедурата по разкриването, разработката и допускане до защита е проведена съгласно изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България и правилника за приложението му от 2010 г., както и съгласно изискванията на Правилника за развитие на академичния състав в „Аджъбадем сити клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД. От същите документи се ръководех и аз при изготвянето на тази рецензия.

От много години в света се разгръща тихата „епидемия“ на т.н. неалкохолна мастна чернодробна болест (НАМЧБ), базираща се на метаболитна дисфункция и обусловена от инсулиновата резистентност, клинично представяща се като мултисистемна болест с възможни усложнения, свързани със затлъстяване, захарен диабет 2Т, чернодробни увреждания с възможен прогрес до цироза, сърдечно-съдова патология, хронични бъбречни болести, неоплазии (в черния дроб, млечната жлеза и дебелото черво) и яйчникова поликистоза. Мултисистемният характер на това патологично състояние във вътрешната медицина доведе и до идеята за промяна на името му от „отрицателното“ – неалкохолна, до метаболитно асоциирана мастна чернодробна болест (МАМЧБ).

Неинвазивната диагностика и количествената оценка на чернодробната стеатоза при НАМЧБ, както и неинвазивното стадиране на чернодробната фиброза е актуална и важна тема в съвременната хепатология. Днес за тази цел широко се използват ултразвукови методи –



разтягаща еластография (strain elastography - SE и strain rate imaging), акустичен лъчев силов импулс (acoustic radiation force impulse - ARFI), преходна (вибрираща) еластография (transient elastography, фибро-скен), параметър за ултразвуково отслабване (controlled attenuation parameter - CAP), точкова срезно-вълнова еластография (point shear wave elastography - pSWE) и многомерна срезно-вълнова (multidimensional shear wave elastography - 2D-SWE и 3D-SWE).

В своя дисертационен труд „Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит – клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (Fibroscan)” д-р Розалина Иванова Балабанска разработва изключително актуална тема, която в момента е обект на множество проучвания, спорове, с променящ се динамично диагностичен консенсус и без златен стандарт за лечение. Научният ѝ труд е добре мотивиран в научно и практическо отношение. Не са много задълбочените изследвания у нас по въпроса и те са предимно в академични центрове.

Д-р Розалина Балабанска, а преди това и д-р Радин Цонев, д.м. имат безспорната заслуга за въвеждане в клиничната практика в България, първи и единствени, **рутинното** изследване на плътността на черния дроб със световно утвърдения метод на транзиентна еластография с фиброскен, въпреки резистенцията на някои хепатолози у нас. Заслужава безспорна похвала пионерската дейност на дисертантката по въвеждането и утвърждаването на метода в България, където „Аджъбадем сити клиник МБАЛ Токуда“ е безспорен лидер в това отношение.

Д-р Балабанска определя амбициозната си цел да изследва възможностите на неинвазивните методи за оценка на чернодробната стеатоза и неалкохолен стеатохепатит и въз основа на този свой опит да предложи клиничен практически диагностичен алгоритъм при случаите с метаболитен синдром, обезитас, захарен диабет или при повишени чернодробни ензими. За изпълнение на целта, д-р Балабанска си поставя 9 основни задачи, които по мое мнение, е изпълнила блестящо.

Д-р Балабанска изследва ретроспективно показателите на 170 пациенти с метаболитен синдром и чернодробна стеатоза, преминали в клиниката за 4 години, всички изследвани с фиброскен, а 135 от тях и с чернодробна биопсия. Това е най-представителното българско проучване в тази област, потвърдено с хистологична верификация. Използвани са всички съвременни клинични, лабораторни, апартни и хистологични методи на изследване за пълна оценка на пациентите с метаболитно свързана мастна чернодробна болест – антропометрия, лабораторни показатели, индексите FIB-4 (Fibrosis-4 Index for liver fibrosis – възраст, AST, тромбоцитен брой, ALT), NFS (NAFLD fibrosis score), FAST (Fibroscan и AST), ултразвук, еластография, хистология със SAF (Steatosis, Activity, Fibrosis) и NAS (NAFLD Activity Score), както и магнитно-резонансна спектроскопия. Дисертантката използва сложен и адекватен

статистически апарат, което ѝ позволява да направи валидни изводи и заключения. Дисертационният труд е онагледен отлично с 59 фигури и 29 таблици.

Научният труд е представен на 145 страници, структуриран в 8 глави, най-важните от които са: литературен обзор, методика на проучването, резултати с обсъждане, изводи и препоръки. Съотношението между отделните части е правилно, езикът е ясен и точен, авторката представя сложната материя по достъпен и разбираем начин. Библиографията представя на практика всички съвременни публикации, свързани с темата и се състои от 133 автори публикации (11 на кирилица и 122 на латиница).

Класическо е схващането, че чернодробната биопсия дава най-точната диагностична оценка, както и достоверна информация относно активността на процеса и стадия на чернодробната фиброза. Естествен е стремежът на клиницистите за търсене на заместващи неинвазивни диагностични методи. Д-р Балабанска използва еластографията чрез вибриращ фиброскен за количествена оценка на чернодробната стеатоза и заедно с това количествено измерване на чернодробната фиброза, сравнявайки получените резултати с данните от хистологията и другите неинвазивни методи. Тя установява статистически значима корелация между данните за стеатозата и фиброзата, измерени с фиброскен и с хистологическото изследване. Корелационните коефициенти са положителни – за стеатозата ($r=0.37$, $p<0.0001$; Spearman $\rho=0.3000$, $p=0.0005$) и за фиброзата ($\rho=0.3779$, $p<0.0001$).

В главата за собствени резултати, тя излага подробно данните си относно антропометрията на изследваните лица, стеатозата и фиброзата, преценени с САР и фиброскен, сравнени с хистологията, лабораторните данни и индекса FIB-4. Въз основа на подробните проучвания и статистическата обработка на данните се вижда, че фиброскенът може да се използва като рутинен неинвазивен метод за количествена оценка на чернодробната стеатоза и на чернодробната плътност при всички пациенти с метаболитен синдром, обезитас, захарен диабет и пациенти с патологични чернодробни проби. Разширяващият се обхват на неалкохолната мастна чернодробна болест, възможността за благоприятна терапевтична интервенция с диета, аеробни упражнения и фармакотерапия, заедно с възможността за проследяване и отчитане на лечебния ефект, правят фиброскена средство на избор за тази цел.

Д-р Балабанска убедително ни показва, че точната оценка на чернодробната фиброза е възможна с напълно неинвазивни методи, а именно с фиброскен и с индекса FIB-4. Важен извод от нейната работа е, че нормалните стойности на чернодробните ензими не изключват чернодробно увреждане от обсъждания тип. Дисертантката ни показва, че с помощта на фиброскен, чернодробна ехография и серумни маркери е



възможно разграничението на чернодробната стеатоза от неалкохолния стеатохепатит. С помощта на индекса FAST, състоящ се от стойностите на параметъра за ултразвуково отслабване CAP (за стеатоза), чернодробната плътност в kPa и ACAT, е възможно успешното определяне на пациентите с повишен риск от прогресия и усложнения на неалкохолния стеатохепатит.

Независимо че се занимава със сложна методика за изследване, д-р Балабанска използва успешно и антропометричните показатели – ръст тегло, ИТМ, обиколка на талията и потвърждава, че те са високоинформативни индикатори за метаболитно нарушение с чернодробна стеатоза и че трябва да се използват при всички пациенти.

Авторката не открива промяна в желязния метаболизъм на болните с чернодробна стеатоза и/или NASH.

Дисертантката въз основа на изследваните пациенти с изразена стеатоза (S3) и с нормални стойности на аминотрансферазите потвърждава категорично, че нормалните стойности на чернодробните ензими не изключват напреднало клетъчно чернодробно увреждане и доказва нуждата не само от лабораторни изследвания, но и от образните методи за оценка на черния дроб. Д-р Балабанска установява оригинални пределни стойности на CAP за S1 (стеатоза 1 степен) над 250 dB/m (231-281), които са близки до предложените от EASL пределни стойности от над 275 dB/m с чувствителност над 90% за откриване на стеатоза.

Въз основа на достатъчен брой изследвани лица с хистология и неинвазивни методи, тя прави препоръка на патохистолозите относно използването на точковата система SAF (размер на **стеатоза**, степен на **активност** и стадий на **фиброза**) като най-добрия комплексен показател за хистологичните промени при стеатоза.

Д-р Балабанска има оригинални приноси със своя дисертационен труд. Основавайки се на богатия си клиничен материал, тя ни предлага удобен и съвременен алгоритъм за изследване на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, захарен диабет или обезитас. Освен това е предложен и оригинален клиничен алгоритъм за поведение при пациенти с чернодробна стеатоза. Въз основа на изследваните пациенти, д-р Балабанска е създавала собствена скала с гранични стойности на CAP (параметър за отслабване на ултразука) за измерване на степента на стеатозата, което е безспорен принос в хепатологията.

Със своята дисертация д-р Балабанска потвърждава високата информативна стойност на неинвазивните методи за оценка на чернодробната стеатоза и налага въвеждането на еластографията с едновременно измерване на стеатозата и фиброзата като задължителен рутинен метод при третиране на пациенти с чернодробно увреждане, а също и при всички пациенти със захарен диабет и затлъстяване.



Проучването и заключенията на д-р Балабанска са в съзвучие с обновените тази година препоръки на EASL за фиброскена като крайъгълен камък при неинвазивните тестове за определяне на бъдещото лечение на чернодробните болести, както и за проследяване на тези пациенти във всички нозологични групи – НАМЧБ/НАСХ, алкохолна чернодробна болест, HCV, автоимунни чернодробни болести и при пациенти с метаболитен риск. След установен FIB-4, фиброскена се препоръчва за използване в първичните лекарски прегледи, в клиниките по диabetология и в клиниките по хепатология. Със задоволство мога да отбележа, че д-р Балабанска с настоящия труд предварително показва ползата и пълната реализация на тези най-нови препоръки.

Д-р Балабанска е публикувала част от научните си проучвания в медицински списания – представени са 6 публикации (4 на български и 2 на английски език). Д-р Балабанска е първи автор в 2 публикации, втори автор – в 2, трети и следващ автор – в 2 публикации. Двете научни съобщения на английски език са публикувани в реномирано научно списание – „Hepatology“ (органа на AASLD). Останалите са публикувани в научните издания – „Medical magazine“, „GP news“, „Диагностичен и терапевтичен ултразвук“. Д-р Балабанска е съавтор на Националните правила и препоръки за чернодробна ултразвукова еластография.

Предвид задълбоченото ѝ проучване с оригинални резултати, можем да препоръчаме на д-р Балабанска по-висока публикационна активност.

Постигнатите резултати и изводи са ценен принос в българската хепатология. Д-р Розалина Балабанска е проминентен лекар, добре известна в средите на Научното дружество по гастроентерология и Българската асоциация по ултразвук в медицината, където активно участва в научния живот. Тя работи във водеща клиника по гастроентерология под ръководството на проф. Симеон Стойнов, д.м.н., един от доайените на вътрешната медицина и гастроентерология у нас и в сътрудничество с всички останали колеги от клиниката.

Д-р Розалина Балабанска е завършила с отличен успех висшето си медицинско образование, има 2 признати специалности – по вътрешни болести и по гастроентерология и 30 годишен лекарски стаж. Тя е активен участник във всички значими български и международни научни форуми по гастроентерология и хепатология. Членува в Националните дружества по гастроентерология и ехография, както и в европейската и американската асоциации по хепатология. Има голям опит в изследователската дейност като главен изследовател на клинични проучвания във всички фази. Заслужено се радва на уважение и признание от своите пациенти, колеги и обществото. Отличена е като изследовател на 2016 и 2018 г. от болница „Токуда“, а според анкетата на в. „24 часа“ е постоянно сред „Лекарите, на които вярваме“ от 2012 г. насам.



От съвместната ни работа по някои клинични случаи и основавайки се на дългогодишния ми поглед върху развитието на гастроентерологията у нас, познавам д-р Балабанска като съвестен изследовател и като учен с оригинален творчески почерк, уважаван и високо ценен клиничен лекар.

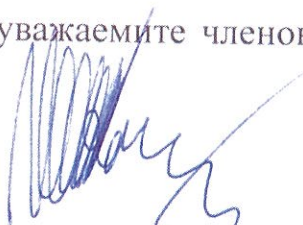
Съгласно минималните точкови изисквания по групи показатели, д-р Балабанска има достътчен брой точки – 50 т. по показател 1, 40 т. по показател 7 и 20 т. – по показател 8 или общо 110 т. при минимален брой точки 80.

Проучването на д-р Балабанска е задълбочено и научно издържано изследване за ролята и мястото на вибрационната еластография тип Fibroscaп в съвременната медицина при пациенти с чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит. То има своите забележителни научни и практически приноси. Моето мнение е, че този труд притежава висока научна стойност и полезна практическа приложимост.

Оценявайки цялостно дисертационния труд на д-р Балабанска с нейните пионерски проучвания, впечатляващи резултати, оригинални приноси, научна и практическа значимост, смятам, че представеният дисертационен труд на д-р Балабанска отговаря напълно на изискванията за присъждане на научната и образователна степен „Доктор” и давам своя позитивен вот.

Позволявам си да препоръчам същото и на уважаемите членове на Научното жури.

19.07.2021 г.
гр. Варна



Проф. Д-р Искрен Коцев, д.м.н.
МБАЛ-Варна, МУ, Варна