

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Красимир Антонов Антонов, д.м.н.

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“,

Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ-София

относно дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на д-р Розалина Иванова Балабанска, докторант на самостоятелна подготовка, на тема „ЧЕРНОДРОБНА СТЕАТОЗА И НЕАЛКОХОЛЕН СТЕАТОХЕПАТИТ – КЛИНИЧНА ОЦЕНКА И ПРИЛОЖЕНИЕ НА ТРАНЗИЕНТНА ЕЛАСТОГРАФИЯ (FIBROSCAN)“ с научен ръководител проф. д-р Симеон Стойнов д.м.н.

Дисертационният труд на д-р Розалина Балабанска е посветен на актуален проблем в съвременната хепатология, а именно клинична оценка на Неалкохолна стеатозна чернодробна болест (NAFLD) чрез използване на неинвазивни методи за изследване на черния дроб.

Дисертационният труд е представен в напълно завършен вид. Той е структуриран правилно и съобразен с общоприетите изискванията – въведение, литературен обзор, цели и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, основни изводи и приноси, библиография. Написан е на ясен научен български език на 143 страници.

Въведението е в обем от 3 страници и в концентриран вид припокрива литературния обзор. Литературният обзор, написан на 44 страници (31% от обема на дисертацията) е напълно актуален. Разглежда базисни характеристики на Неалкохолната Стеатозна Чернодробна Болест (NAFLD), като се дават определения за чернодробна стеатоза, исторически данни за развитието на разбиранията за това болестно състояние, както и хистологичната характеристика на стеатозата и стеатохепатита. Показани са епидемиологията и социалната значимост на чернодробната стеатоза, както и причините за нейното възникване. Подробно е разгледана патогенезата на това болестно състояние, а именно проявата и като част от метаболитния синдром, ролята на инсулиновата резистентност за нейното възникване, значението на лептина и адипонектина, на чревния микробион, на генетичните фактори. Важен фокус на литературния обзор е диагностиката на NAFLD. Показани са възможностите на различните диагностични методи като лабораторни (кръвни) изследвания, образни изследвания (ехография, КТ, MRI), чернодробна биопсия, транзитна еластография. Разгледана е превенцията, лечението и проследяването на пациентите с NAFLD. Дадено е и най-новото експертно предложение за замяна на NAFLD с нов термин – MAFLD (Metabolic associated fatty liver disease). Диагнозата MAFLD ще се базира на наличието на чернодробна стеатоза и на един от трите показатели – наднормено тегло или затлъстяване, захарен диабет II тип и метаболитна дисрегулация. Трябва да се отбележи наличието в литературния обзор на много данни



от български автори, работели по същата проблематика, което показва голямата информираност на дисертанта.

Библиографията съдържа 133 литературни източника, от които 72 (54.5%) са публикувани през последните 5 години. Това е много висок процент, което потвърждава актуалността на разглежданата в дисертацията проблематика. Източниците на кирилица са 11 (8.3%), което показва много добро познаване на научните разработки на български учени, работили по тази проблематика.

Поставената цел е ясна – да се анализират неинвазивните методи за оценка на чернодробна стеатоза и неалкохолна стеатохепатит и да се изработи клиничен алгоритъм за изследване на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, ЗД или повишени чернодробни ензими.

Деветте задачи са адекватно подбрани, като тяхното реализиране гарантира постигането на поставената цел.

Изследваните групи болни и използваните методи са подробно написани на 10 страници. За периода м.12.2016 год. – до м.03.2020 год. са проучени 170 пациенти с метаболитен синдром. При всички пациенти е направена транзитна еластография с Фиброскан 502 Touch с едновременно измерване на чернодробната плътност и стеатозата.

При 135 от тях е извършена и 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.

За оценка на пациентите са използвани клинични изследвания (анамнеза и физикален статус, BMI, обиколка на талията, отношение талия/ханш), лабораторни изследвания (чернодробни ензими, липиден статус, пикочна киселина, кръвна захар, HbA1c, серумно желязо, феритин, трансферин, високочувствителен CRP, ПМК, HOMA-IR, гликемия на гладно, нарушен глюкозен толеранс, FIB-4, NAFLD Fibrosis score, FAST score), ехография на коремни органи, транзитна еластография, чернодробна биопсия, ядрен магнитен резонанс.

За статистическия анализ са използвани софтуерните продукти – STATISTICA version 13.0 и STATA version 16.1. Резултатите при всички пациенти са анализирани чрез методите на дескриптивната статистика, непараметричен тест, корелационни анализи, метод на LASSO.

Получените резултати са оригинални, оградени на 53 страници. По-значимите от тях са:

Метаболитен синдром и чернодробна стеатоза са установени най-често във възрастта между 40 и 70 години както при мъжете, така и при представителите на женския пол.

Изчисленият BMI разграничава стеатоза 3 степен от стеатоза 1 степен, както и групата без стеатоза.

Нивата на серумното желязо и АЛАТ разграничават стеатоза 3 степен от стеатоза 1 степен.

HOMA-IR разграничава стеатоза 3 степен от стеатоза 1 степен, а ASAT не показва статистически значими разлики между подгрупите.

Предложените в проучването cut-off стойности на CAP (233 dB/m за стеатоза S1, 270 dB/m за стеатоза S2, над 300 dB/m за стеатоза S3) разграничават с високо ниво на достоверност подгрупите с чернодробна стеатоза.

В изследваната група с метаболитен синдром 77,6% (132 болни) са диагностицирани с тежко изразена трета степен стеатоза (CAP 300 - 400 dB/m), 12,4% (21 болни) с втора степен (S2) и 8,8% (15 болни) с първа степен (S1).

В изследваната група преобладават болните, които покриват критериите за степен F2 (72 от 170 пациенти, 42,4%, 31 мъже и 41 жени), докато болните със степен F1 и F3 са, съответно 37 (21,8%, 20 мъже и 17 жени) и 39 (22,9%, 22 мъже и 17 жени). При 4 от 170 болни (2,3%, 2 мъже и 2 жени) се установяват данни за фиброза от степен F4 (цироза), а при 18 от 170 болни (10,6%, 5 мъже и 13 жени) с метаболитен синдром не се установява наличие на фиброза чрез изследване с Фиброскан.

Предложените в проучването cut-off стойности на еластографията (до 5 - 5,5 kPa за норма; до 7 kPa за стадий F1; 7,5 - 10 kPa за стадий F2; 10 - 14 kPa за стадий F3; >14 kPa за стадий F4) разграничават с високо ниво на достоверност всички подгрупи с фиброза с изключение на 4 спрямо 3 стадий и 1 стадий спрямо болните без фиброза.

Потвърждава се наличието на умерена корелация между данните за стеатоза от Фиброскана и тези от чернодробната биопсия.

Адаптивният LASSO метод разкрива 11 фактори, които имат предсказваща стойност за неинвазивно определяне на чернодробна фиброза, а именно: чернодробна плътност, CAP, FIB-4, понижени стойности на тромбоцитите, повишен АСАТ, възраст, повишен ГГТ, телесно тегло, повишени триглицериди, повишен АЛАТ, холестерол.

Обсъждането на получените резултати обхваща 14 страници. Тук е показано място им спрямо съвременните познания за NAFLD. Предложен е оригинален диагностичен алгоритъм за NAFLD при наличие на метаболитен синдром. Той включва последователно: анамнеза; антропометрични показатели; лабораторни показатели; абдоминална ехография; фиброскан; FIB-4 и FAST SCORE.



Направените 9 изводи съответстват на получените резултати. Приносите са 9 – 3 с оригинален характер, 6 с потвърдителен характер.

Приемам посочените изводи и приноси на дисертационния труд. Особено ценно за клиничната практика е предложения оригинален клиничен алгоритъм за изследване състоянието на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром. ЗД или затлъстяване. Създадени са собствени cut off (пределни стойности) за стадиране на чернодробната стеатоза на базата на измерване с CAP на Фиброскан. Потвърждава се важноста на неинвазивната оценка на чернодробната фиброза, като показател за прогресия на чернодробното увреждане, определящ прогнозата и риска от усложнения. Като основни методи за измерването ѝ се приемат еластография на черния дроб, FIB-4, NFS (NAFLD Fibrosis score). Въвежда се използването на FAST score за бързо от диференциране на случаите с напреднала фиброза и активност на NASH.

Авторефератът е написан на 80 страници и представя напълно дисертационния труд.

Обобщено, резултатите от дисертационния труд на д-р Розалина Балабанска са оригинални и са дело на самия дисертант. Те имат научно-практическа значимост и водят до разширяване на научните ни познания в областта на неинвазивната диагностика на чернодробното увреждане при пациенти с NAFLD, като допълнително се разкрива и значението на множество допълнителни факторите, които помагат в предсказването на значима чернодробна болест без да се извършват инвазивни изследвания.

Д-р Розалина Балабанска представя списък с 6 публикации и участия в национални и международни научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд.

Въз основа на гореизложеното считам, че дисертационният труд на д-р Розалина Балабанска е напълно завършен с ясна цел и задачи, оригинални резултати, правилни изводи и важни научно-приложни приноси. Той отговаря напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав у нас и на условията и реда за придобиване на научни степени в „Аджибадем Сити Клиник“- МБАЛ „Токуда“, ЕАД София и убедено и категорично ще гласувам с „ДА“ за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ на д-р Розалина Балабанска.

04.07.2021

Проф. д-р К. Антонов, д.м.н.