

## СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн,  
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“,  
Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ, София

**Относно** дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по Докторска програма „Вътрешни болести“

на д-р **Розалина Иванова Балабанска**, докторант на самостоятелна подготовка към Клиника по гастроентерология, „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД

**Тема на дисертацията:** „Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит – клинична оценка и приложение на транзитна еластография (Fibroscan)“

**Научен ръководител:** проф. д-р Симеон Георгиев Стойнов, дмн

Със заповед № 269/09.06.2021г. на Изпълнителния директор на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД съм включен в **научно жури** и след решение на неговото първо заседание съм определен да изготвя **становище** за горепосочения дисертационен труд.

Предоставените ми документи съответстват на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за развитието на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

### 1. Биографични данни и професионално развитие на докторантката

Д-р Розалина Балабанска завършва медицина с отличие през 1987г. във ВМИ – София. През 1987-1991г. работи по разпределение като участъков лекар. От март 1991г е лекар-ординатор във водещи гастроентерологични клиники и отделения към елитни здравни заведения в София - Военномедицинска академия (1991-1994); V-та градска болница (1994-2007) и Токуда болница (от 2007г.-досега). Д-р Балабанска е придобила последователно две клинични специалности - **вътрешни болести (1996г.)** и **гастроентерология (1999г.)**. Тя непрекъснато надгражда своите знания и клинични умения. Провеждала е следдипломно обучение по гастроентерология, абдоминална ехография и транзитна еластография в Нидерландия, Италия, Испания и Франция.

Д-р Балабанска е утвърден специалист и експерт в диагностиката и лечението на гастроентерологичните заболявания, особено в областта на хроничните чернодробни заболявания. Има богат клиничен опит при извършване на абдоминална ехография, както и на чернодробна биопсия и инвазивни манипулации под ехографски контрол. Съвместно с д-р Радин Цонев и екипа на Клиниката по гастроентерология в „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ въвежда транзитната еластография с Fibroscan като метод за неинвазивна оценка на чернодробното увреждане. Научните ѝ интереси са предимно в областта на хепатологията, където е и по-голяма част от научната ѝ продукция.

Д-р Розалина Балабанска е уважаван лекар. Двукратно е носител на престижното отличие „Изследовател на годината“ на болница „Токуда“. Тя е сред отличените „Лекари на които вярваме“ от вестник „24-часа“ и сред „Най-добрите лекари в София“ - отличие на „Дарик радио“. Членува в Българското дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография; Българската асоциация на хирурзи и гастроентеролози; Българска асоциация по ултразвук в медицината, Европейска и световна федерации по ултразвук в медицината; Европейска асоциация за изучаване на черния дроб; Американска асоциация за изучаване на чернодробните заболявания. Владее английски и руски език.

### 2. Актуалност на проблема

Неалкохолният стеатохепатит (НАСХ) е сред научните предизвикателства на съвременната хепатология. Увеличаващата се честота на затлъстяване, на метаболитния синдром и на захарния диабет тип 2, превърнаха неалкохолната стеатозна болест и в частност НАСХ в най-често срещаното хронично чернодробно заболяване. Въпреки напредъка в познанието все още не разполагаме с утвърдено и ефективно лечение, а редица аспекти, свързани с диагнозата на НАСХ са твърде дискутабилни. Чернодробната биопсия се явява „златен стандарт“ за верифициране на чернодробното увреждане, но използването ѝ е ограничено от инвазивния характер на изследването и възможност за т. нар. „sample error“. В последните години се наблюдава нарастващ изследователски интерес за проучване на неинвазивни инструментални и лабораторни методи за оценка на чернодробното увреждане при болни с НАСХ. С важно клинично значение е отсяването на болните с наличен НАСХ, от тези със стеатоза без НАСХ, както и разграничаване на пациентите с напреднала чернодробна фиброза от тези с по-леко



увреждане. Всичко това ясно подчертава актуалността и клиничната значимост на проблема, на който е посветен дисертационния труд на д-р Балабанска.

### **3. Структура и съдържание на дисертационния труд**

Дисертацията е в обем 145 страници. Тя е правилно и класически структурирана и съдържа следните части: въведение; литературен обзор; цел и задачи; материал и методи; резултати; обсъждане; изводи и книгопис.

Литературният обзор е изчерпателен и пълен. Дава цялостна характеристика на разглеждания проблем. Съдържанието му е добре фокусирано върху целта и задачите на дисертацията. Извършен е задълбочен анализ на най-значимите проучвания по темата от последните години. Ясно са очертани водещите тенденции, както и противоречивите резултати, които са мотивирали разработването на дисертационния труд.

Целта е правилно и ясно формулирана: 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, затлъстяване, захарен диабет или повишени чернодробни ензими. Логично са изведени 9 конкретни и изпълними задачи, които са пряко свързани с постигане на поставената цел.

Материал и методи: Проучени са **общо 170 пациента** с метаболитен синдром, изследвани в Клиниката по гастроентерология на Токуда болница в периода от декември 2016 г. до март 2020 г. При всички болни е проведена транзиентна еластография с апарат Fibroscan 502 Touch със сонда M или XL като едновременно са измерени стеатозата и чернодробната плътност. При 135 от болните е извършена и паралелна чернодробна биопсия за хистологично верифициране на степента на стеатозата, възпалителната активност и фиброзата, като за целта са използвани SAF скорова система, оценка на фиброзата 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, като е изчислен и LIF score за оценка степента на прогресия на чернодробното увреждане. Цялата група от 170 болни е комплексно и прецизно характеризирани посредством подходящо подбрани съвременни методи за изследване – клинични, лабораторни, морфологични и образни. От проучването са изключени лица с прекомерна употреба на алкохол и тези, инфектирани с HBV или HCV. Уточнено е наличието на съпътстващи АХ, ЗД, дислипидемия и фамилна обремененост за метаболитни нарушения. Извършен е пълен физикален преглед, включително измерване на ръст, тегло, коремна обиколка и изчисляване на BMI. При всички пациенти метаболитният синдром е потвърден след изследване на въглехидратната обмяна, на инсулиновата резистентност, както и на липидния статус. За неинвазивна оценка на чернодробното увреждане освен транзиентна еластография са използвани FIB-4, NAFLD Fibrosis score и FAST score. Данните са обработени с адекватни и надеждни статистически методи, гарантиращи достоверност на получените резултати и направените заключения.

Резултатите от собствените проучвания са детайлно представени и подходящо онагледени с 29 таблици и 59 фигури. Д-р Балабанска установява, че резултатите от Fibroscan корелират значимо с хистологично установената чернодробна стеатоза и фиброза. Силата на корелационните зависимости е умерена и за двата показателя. Използваните в проучването cut-off 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. Авторката потвърждава, че антропометричните показатели ръст, тегло, ИТМ и обиколка на талията са високо информативни и насочващи за наличие на метаболитно нарушение и чернодробна стеатоза, и следва да се измерват при всеки пациент. Резултатите показват, че ИТМ разграничава стеатоза 3-та степен от стеатоза 1-ва степен, както и групата без стеатоза. Потвърждава се също, че нормалните стойности на чернодробните ензими не отхвърлят наличие на чернодробно увреждане. При наличието му FIB-4 и транзиентната еластография са достатъчни за преценка на степента на чернодробната фиброза. Интересни са резултатите от използвания адаптивен LASSO метод, чрез който са установени 11 фактора, които имат предсказваща роля за неинвазивно определяне на чернодробна фиброза: чернодробна плътност, CAP, FIB-4, понижени стойности на



тромбоцитите, повишен АСАТ, възраст, повишен ГГТ, телесно тегло, повишени триглицериди, повишен АЛАТ, холестерол. Предложените в проучването cut-off стойности на чернодробна плътност, определена чрез транзиентна еластография ( 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-ти спрямо 3-ти стадий и 1-ви стадий спрямо болните без фиброза. Авторката показва, че с неинвазивни методи, включващи Fibroscan, абдоминална ехография и серумни маркери, може да се разграничи НАСХ от наличие на стеатоза без НАСХ, а FAST score, базиран на Fibroscan и АСАТ може да отдиференцира пациентите с повишен риск от прогресия и усложнения от НАСХ.

**В раздел „Дискусия“** резултатите са обсъдени и съпоставени с наличните в медицинската литература данни. Д-р Балабанска борава свободно и умело с научните факти, като показва висока осведоменост и компетентност по въпроса.

Дисертационният труд завършва с **9 извода**, които са логично следствие на резултатите. Приемам напълно направените изводи и изведените общо 9 приноса – 3 от тях са оригинални, а 6 са с потвърдителен характер. Особено ценен за клиничната практика е предложението от авторката оригинален алгоритъм за изследване състоянието на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, ЗД или затлъстяване.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации на български език. Част от резултатите са представени на 3 авторитетни национални и международни научни форуми – Национална конференция по гастроентерология с международно участие, 2016, Варна; 62 Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases AASLD, 2011, San Francisco, USA; 68 Annual Meeting of AASLD, 2017, Washington, USA. Резюмета на последните 2 научни съобщения са публикувани в Hepatology – авторитетно списание с много висок импакт фактор. В 4 от разглежданите 6 научни разработки докторантката е първи или 2-ри автор, което показва водещата ѝ роля при реализиране на изследванията и получените резултати, които са нейно дело.

#### **4. Заключение**

Дисертационният труд на д-р Розалина Балабанска е добре планирано научно изследване, посветено на актуален проблем в хепатологията. Проучени са достатъчен брой пациенти. Използвани са съвременни и адекватни на целта и задачите методи на изследване, което е предпоставка за достоверност на данните. Получените резултати са добре обобщени и анализирани. Те водят до важни изводи и значими оригинални приноси. Дисертацията обогатява познанията ни в областта на неинвазивната диагностика на чернодробното увреждане при пациентите с чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит.

Дисертационният труд отговаря на изискванията за придобиване на образователна и научна степен „доктор“, залегнали в ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да присъдят на д-р Розалина Иванова Балабанска образователната и научната степен „доктор“.

17.07.2021г.

С о ф и я

  
.....  
/проф. д-р Деян Желев, дмн/