

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Диана Василева Стефанова - Петрова, дмн,

Гастроентеролог в Клиника по пропедевтика на вътрешните болести “Проф. д-р Ст. Киркович” – УМБАЛ “Александровска”, Медицински Университет – София

Относно: дисертационен труд на тема : „Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит – клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (fibroscan)” за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в областта на висшето образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Вътрешни болести“

Докторант: д-р Розалина Иванова Балабанска, докторант на самостоятелна подготовка в Клиника по гастроентерология на „Аджибадем Сити клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД.

Научен ръководител: проф. д-р Симеон Стойнов д.м.н.

Въз основа на заповед № 269 от 09.06.2021 г. на Изпълнителния Директор на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ „Токуда“ ЕАД, София, на основание член № 4 от ЗРАСРБ, член 31 от ППЗРАСРБ, член 29 от Правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, София и решение на научния съвет (протокол №37 от 20.05.2021г.)

Кратки биографични данни

Д-р Розалина Иванова Балабанска е родена на 06-ти ноември 1963г. в град Пловдив. Завършва 35-та езикова гимназия в София през 1981 г. със златен медал. През 1987 година завършва медицина в Медицински Университет – София с отличен успех. Работила е и е специализирала последователно в Окръжна болница, гр. Перник, в 5-та МБАЛ, София и във Военномедицинска Академия в екипа на чл. кор. проф. д-р Григор Мечков, д.м.н, който я изгражда като поливалентен специалист- интернист и гастроентеролог. От 1996 г. е специалист по вътрешни болести, а от 1999 г. е специалист по гастроентерология и диететика. От 2007 г. насам е гастроентеролог в УМБАЛ „Токуда“ ЕАД, където работи под ръководството на друг водещ гастроентеролог в страната: проф. д-р Симеон Стойнов, д.м.н. Специализирала е в Холандия, Испания и Италия. Транзиентна еластография е изучавала в Барселона и Париж. Член е на българския лекарски съюз, дружеството по гастроентерология, Европейската асоциация за изучаване на черен дроб, Американската асоциация за изучаване на черен дроб, международния Гастро-хирургичен клуб, Европейската федерация по ултразвук в медицината, Световната федерация по ултразвук в медицината, Българската асоциация по ултразвук в медицината. Владее отлично руски, италиански и английски езици.

Данни за избраната тема на дисертацията

Научна значимост на избраната тема и иновативност.

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (NAFLD) е социално значимо заболяване като засяга 25%-30% от населението на света. Представява чернодробната изява на метаболитния синдром, включващ централно затлъстяване, инсулинова резистентност, хиперлипидемия, хипергликемия и артериална хипертония. NAFLD се установява при 70% от хората с наднормено тегло или затлъстяване, при 90% от тези с болестно затлъстяване, при 70% от диабетите. Двадесет процента от пациентите с неалкохолен стеатохепатит (NASH) развиват чернодробна цироза. Напредналата фиброза е определяща за прогнозата на чернодробното заболяване. С течение на времето 14 % от пациентите с чернодробна цироза развиват хепатоцелуларен рак (HCC).

Все още критериите за оценка на тежестта на стеатозата и фиброзата при NAFLD включват хистологичен анализ на чернодробна тъкан. Инвазивността, усложненията от чернодробната биопсия и вариациите при интерпретацията на хистологичния резултат от различни експерти мотивират въвеждането на неинвазивни методи за оценка на стеатозата и фиброзата при пациентите с NAFLD.

Транзиентната еластография на френската компания Echosens (VCTET[™], FibroScan®; Echosens, Paris), известна като FibroScan, е неинвазивен метод за количествена оценка на чернодробната плътност, отговаряща на фиброзата и позволяваща едновременно измерване на стеатозата чрез контролиран атенюиран параметър Controlled Attenuation Parameter (CAP). През 2009 г Echosens получава одобрение в Канада и САЩ и е утвърдена от FDA през април 2013 год. като неинвазивен метод за оценка на фиброзата на черния дроб.

Възможността за бърза неинвазивна оценка на степента на чернодробната фиброза и добрата възпроизводимост на изследването са важни за започване на лечение, проследяване, определяне на прогнозата и риска от усложнения при пациентите с NAFLD.

Структура и същност на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 145 страници, във вид и обем, съобразен с общоприетите изисквания и съответстващ на специфичните изисквания на болницата и съдържа : заглавна страница (1 стр), съдържание (2 стр.), използвани съкращения в текста (2 стр.), въведение (3 стр.), литературен обзор (44 стр.), методика на проучването (цел и задачи; материал и методи –11 стр.), собствени резултати (53 стр.), обсъждане на резултатите (15 стр.), изводи и препоръки (2 стр.), приноси на дисертационния труд (2 стр.), книгопис (8 стр.), публикации, свързани с дисертационния труд (1 стр.), посвещение към колектива, съдействал за подготовката на дисертационния труд (1 стр.). Структурата на дисертационния труд е добре балансирана. Текстът е отлично онагледен с 59 фигури и 29 таблици. В книгописа са включени 133 литературни източници, от които 11 на български език; 73 от литературните източници са публикувани след 2015 г.

Литературният обзор отразява съвременните схващания за неалколната стеатозна болест на черния дроб, включително изместването на хистологичната оценка от нови неинвазивни диагностични методи за оценка на състоянието на черния дроб. Посочено е, че терминът MAFLD – [metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease] по-точно отразява патогенезата на чернодробното увреждане, като критериите за диагнозата са базирани на наличието на чернодробна стеатоза и един от трите показатели – наднормено тегло или затлъстяване, захарен диабет тип 2 и метаболитна дисрегулация.

Целта на дисертационния труд е да се анализират неинвазивните методи за оценка на чернодробната стеатоза и неалкохолен стеатохепатит и да се изработи клиничен алгоритъм за изследване на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, затлъстяване, захарен диабет или повишени чернодробни ензими.

Оформени девет задачи, които отговарят на поставената цел.

Проучването включва 170 пациенти с метаболитен синдром и неалкохолна стеатозна чернодробна болест в различен стадий – от обикновена стеатоза до неалкохолен стеатохепатит с различна степен на фиброза до стадий на начална цироза. 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. Изследвани са кръвна картина с анализ на броя на тромбоцитите; чернодробни ензими – АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ; липиден профил; пикочна киселина; кръвна захар; HbA1c; серумно желязо; феритин; трансферин; високочувствителен С-реактивен протеин. Изчислени са FAST score (Fibroscan- AST); NAFLD Fibrosis score; FIB-4; HOMA-IR.

При всички пациенти е извършено стандартно ехографско изследване на коремните органи с ултразвуков апарат General electric Pro 7 и Logic 5. Използван е US-FLI (Ultrasound fatty liver index) и MFS (Modified fatty score), както и оценка за нехомогенна петниста структура с наличие на огнищна стеатоза (focal fatty changes) и зони лишени от стеатоза (focal sparing). Определен е скор на Zardi (включващ атенюация на ултразвук, наличие на focal sparing и увеличен надлъжен размер на слезката) за отдиференциране на проста стеатоза от NASH.

Всички пациенти са изследвани с Фиброскан 502 Touch, на фирма Ехосенс, Франция, device number F 60271, с две сонди – М и XL – сонда М или XL за транзитна еластография с едновременно измерване на плътност и чернодробна стеатоза.

При 135 от пациентите е извършена чернодробна биопсия за хистологична оценка на стеатозата, възпалителна активност и фиброзата с използване на SAF скорова система, оценка на фиброзата по Metavir и Kleiner. Оценката е извършена включително от водещи външни международни експерти

При 20 болни е извършен Liver Multiscan – магнитнорезонансна спектроскопия с определяне на количеството на мазнините в черния дроб, съдържанието на желязо, определен е LIF score за степен на прогресия на чернодробното увреждане.

Оценка на стеатозата и фиброзата; прогресията на чернодробното увреждане и изграждането на диагностични модели за неинвазивна оценка на чернодробната стеатоза и фиброза е извършена чрез статистически програми: STATISTICA (version 13.0, StatSoft Inc., Copyright 1991-2015) и STATA (version 16.1, StataCorp LLC, Copyright 1985-2019). Използвани са дескриптивна статистика, непараметричен анализ, корелационни анализи, метод на LASSO.

Резултатите от проучването показват пряка корелационна зависимост между телесното тегло, BMI и обиколката на талията със степента на мастно натрупване в черния дроб. Установена е статистически достоверна корелация между Фиброскан и хистологичното изследване на чернодробната стеатоза и фиброза. Създадени са собствени cut off (пределни стойности) за стадиране на чернодробната стеатоза на базата на измерване с CAP на Фиброскан. С неинвазивни методи – Фиброскан, ехографско изследване, серумни маркери са разграничени случаите с проста стеатоза от тези с неалкохолна стеатохепатит. Приложен е лесно изпълним FAST score в клиничната практика (на базата на резултатите от Фиброскан и ACAT), чрез който успешно са разграничени пациентите с повишен риск за прогресия и усложнения от NASH. Установено е, че FIB-4 и транзиентната еластография са достатъчни маркери за неинвазивно определяне на тежестта на чернодробната фиброза.

Направените 9 изводи съответстват на получените резултати. Оформени са 6 приноси с потвърдителен характер и 3 с оригинален характер.

Проучването на д-р Балабанска показва, че транзиентната еластография трябва да се утвърди като стандарт в ежедневната практика за неинвазивно откриване и количествено измерване на чернодробната стеатоза, едновременно с определяне на наличието на фиброза и стадирането ѝ.

Транзиентната еластография трябва да измести чернодробната биопсия в голям процент от случаите и е подходяща като неинвазивен метод за периодично проследяване (мониторинг) на състоянието на черния дроб в хода на терапевтичното повлияване.

Въз основа на резултатите от проучването произлизат следните оригинални приноси: създадени са алгоритми за неинвазивна оценка на състоянието на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, захарен диабет и затлъстяване; създаден е модел за изследване и неинвазивна оценка на състоянието на черния дроб при пациенти с раздвижени чернодробни ензими. Важен оригинален принос на проучването е създаването на собствени cut off (пределни стойности) за стадиране на чернодробната стеатоза на базата на измерване с CAP на Фиброскан

Дисертационният труд на д-р Розалина Балабанска е нейна оригинална разработка, резултат на големия ѝ клиничен опит, дългогодишната ѝ работа с висок клас апарати за ултразвуково изследване, значителен опит в провеждането на инвазивни изследвания на черния дроб, уникален опит в оценката на стеатозата и фиброзата с Fibroscan, и отлично познаване на съвременните аспекти на проблема. Представени са 6 публикации и участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд.

Заклучение.

Дисертационният труд на д-р Балабанска е оригинален, с голяма научна значимост и важни научно-приложни приноси за клиничната практика, свързани с коренна промяна в диагностичното поведение при пациентите с метаболитно-асоциирана стеатозна чернодробна болест. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и съответства на специфичните изисквания на Правилника за развитие на академичния състав на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД, София .

Убедено давам своята положителна оценка и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’ в областта на висшето образование 7.Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма „Вътрешни болести“ на д-р Розалина Балабанска,

29 юни 2021 г.

Изготвил становището:

(проф. д-р Диана Василева Стефанова-Петрова, дмн)

