

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Милена Станева Станева, д.м.
Началник Клиника по Ангиология,
„Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ 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 Розалина Иванова Балабанска

Форма на докторантурата: Самостоятелна подготовка

Научно звено: Клиника по гастроентерология

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

Научен ръководител: Проф. д-р Симеон Стойнов, д.м.н.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от разширен Научен Колегиум на Клиника по гастроентерология към „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД. На заседание на Научния съвет на „Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда“ ЕАД (Протокол 37/20.05.2021 г.) и със заповед № 269/09.06.2021 г. на Изпълнителния директор и Прокурита на болницата, съм определена за вътрешен член на Научното жури във връзка с дисертационния труд на д-р Розалина Балабанска. Определена съм да представя Становище. Не се откриват пропуски в приложената от д-р Балабанска документация, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД.

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

Д-р Розалина Балабанска завършва медицина във ВМИ София през 1987 г. През 1987 г. започва работа в Окръжна болница гр. Перник, последователно работи във ВМА и V-та градска болница – гр. София. От м.03.2007 г. е лекар ординатор в Гастроентерологично отделение в Токуда болница София (Аджибадем Сити Клиник УМБАЛ Токуда). През 1996 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през 1999 г. – специалност по „Гастроентерология и диетика“ от МУ София. Специализира в България и чужбина Абдоминална ехография, Интервенционална ехография и чернодробна биопсия, транзиентна еластография.

2. Актуалност на тематиката

През последните години честотата на чернодробната стеатоза се увеличава, което се свързва с нарастващата честота на затлъстяването, на захарния диабет и повишената консумация на алкохол. Тя е чернодробната изява на метаболитния синдром. Неалкохолна стеатозна чернодробна болест (NAFLD) се установява при 70% от хората с наднормено тегло или затлъстяване, при 90% от тези с болестно затлъстяване, при 70% от диабетиците. NAFLD се превръща в най-честата хронична чернодробна болест по света. Диагнозата се базира на медицинската история, кръвни изследвания, образни методи и чернодробна биопсия, която все още е златен стандарт за комплексна оценка на заболяването. Чернодробната стеатоза е обратим процес при отстраняване на причината.

Огромното социално значение на това заболяване, както и ограниченията, свързани с чернодробната биопсия е причина през последните години да се работи усилено в посока намиране на бързи, достъпни неинвазивни методи за диагностика на NAFLD и предприемане на действия за овладяването ѝ, което е предпоставка за провеждане на настоящото проучване. Тематиката е 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 Балабанска е написан на 145 стандартни страници и е онагледен с 59 фигури и 29 таблици. Структуриран е правилно и включва следните раздели: Използвани съкращения и символи – 2 страници; Въведение – 3 страници; Литературен обзор – 44 страници; Цел и задачи – 1 страница; Материал и методи – 10 страници; Собствени резултати – 53 страници; Обсъждане – 15 страници; Изводи и препоръки – 2 страници, Библиография – 8 страници; Приноси – 2 страници. Съобразено с академичните изисквания приносите и публикации, свързани с темата трябва да са представени само в автореферата. Библиографията съдържа 133 литературни източници, от които 11 на кирилица и 122 на латиница, като 54,5 % от тях са публикувани последните 5 години.

Във въведението е добре формулиран проблема и е обоснована целта на 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. Разглежда се социалната значимост, основните характеристики и възможностите на различните методи за диагностика и проследяване на пациентите с Неалкохолната Стеатозна Чернодробна Болест (NAFLD). Съобщено е и най-новото експертно предложение за замяна на NAFLD с нов термин – MAFLD (Metabolic associated fatty liver disease), който по-точно отразява патогенезата на чернодробните увреждания, както и критериите за неговата диагностика.

Целта на дисертационния труд е добре формулирана в съответствие с темата на дисертацията и представения литературен обзор. Настоящата работа цели да се анализират неинвазивните методи за оценка на чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохепатит и да се изработи клиничен алгоритъм за изследване на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, затлъстяване, ЗД или повишени чернодробни ензими. Поставените задачи, общо 9 са напълно достатъчни и са реализирани изцяло в дисертационния труд.

В раздела *„Материали и методи“* подробно са описани 170 пациенти с метаболитен синдром, от които 90 жени (52.9%) и 80 мъже (47.1%), на възраст от 20 до 76 години, изследвани за периода 12.2016 – 03.2020 година с Фиброскан 502 Touch (Ехосенс, Франция), сонда М или XL за транзитна еластография с едновременно измерване на плътност и чернодробна стеатоза. При 135 от тях е извършена чернодробна биопсия за хистологична оценка на степента на стеатозата, възпалителната активност и фиброзата с използване на SAF скорова система, оценка на фиброзата по Metavir и Kleiner. На 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. При всички пациенти са приложени следните методи: клинични изследвания (анамнеза за субективни оплаквания, придружаващи заболявания и вредни навици и пълен физикален преглед с антропометрични показатели (BMI, обиколка на талията, Отношение талия/ханш)); лабораторни изследвания за оценка на чернодробната функция и наличие на метаболитен синдром (АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, липиден профил, пикочна киселина, кръвна захар, HbA1c, серумно желязо, феритин, трансферин, високочувствителен С-реактивен протеин, ПКК), изчислен е FIB-4 за оценка на степента на фиброза на черния дроб; стандартно ехографско изследване на коремните органи

За статистическата обработка на данните са използвани подходящи методи и съвременна статистическа програма (STATISTICA version 13.0 и STATA version 16.1), което гарантира достоверността на получените резултати.

Резултати: Представените резултати са убедителни и ясни. По-важните от тях са следните. Докторантът установява пряка корелационна зависимост между наукометричните показатели – телесно тегло, BMI и обиколка на талията със степента на мастно натрупване в черния дроб. В проучването се доказва, че резултатите от Фиброскан умерено корелират с хистологично установената чернодробна стеатоза и фиброза.

Предложени са в проучването собствени cut-off стойности за стадиране на чернодробната стеатоза на базата на CAP на Фиброскан: за S1 – 233 dB/m, S 2 – 270 dB/m и S3 – над 300 dB/m.

В проучването са предложени собствени 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), които разграничават с високо ниво на достоверност всички подгрупи с фиброза, като се наблюдава изключение на 1 стадий спрямо болните без фиброза и 4 спрямо 3 стадий.

Прилагането на адаптивен LASSO метод установява 11 фактори, които имат предсказваща стойност 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. Докторантът е приложила FAST score (резултати от Фиброскан и АСАТ), с който се разграничава пациентите с повишен риск от прогресия и усложнения от NASH. Доказано е, че FIB-4 и транзитната еластография са маркери за неинвазивно определяне на тежестта на чернодробна фиброза.

Обсъждане: Получените резултати са дискутирани и съпоставени с извесните данни в медицинската литература. Докторантът свободно борави с научните факти и показва компетентност по въпроса.

Изводи и приноси: Въз основа на получените резултати д-р Балабанска логично прави 9 извода, които съответстват на поставените задачи.

Приносите са 9, от тях 3 са оригинални и 6 – с потвърдителен характер. Приемам предложените приноси. С голямо клинично значение е предложения оригинален клиничен алгоритъм за изследване състоянието на черния дроб при пациенти с метаболитен синдром, ЗД или затлъстяване.

6.Авторефератът отразява написаното в дисертационния труд. Съобразено с академичните изисквания, в него са представени приносите и е приложен списък на публикациите във връзка с дисертационния труд.

7. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът е приложил 3 публикации в национални списания и 3 научни съобщения, 2 от които на международни научни форуми, публикувани в списание с IF. В две публикации д-р Балабанска е самостоятелен автор. Тази научна активност е достатъчна да покаже, че докторантът е последователен в своята научна дейност и надвишава националните минимални изисквания за образователната и научна степен «Доктор».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката, като разширяват нашите познания в областта на хепатологията. Написан е в строго научен стил. Той **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.

Д-р Розалина Иванова Балабанска е изграден лекар - клиницист, специалист по гастроентерология, хепатология, абдоминална ехография и транзиентна еластография с голям трудов стаж. Дисертационният труд показва, че докторантът **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Вътрешни болести“, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, **давам своята положителна оценка** и убедено препоръчвам на членовете на Научното жури да оценят положително дисертационния труд *„Чернодробна стеатоза и неалкохолен стеатохонепатит – клинична оценка и приложение на транзиентна еластография (Fibroscan)“* и да присъдят на д-р Розалина Иванова Балабанска научната и образователна степен „ДОКТОР” в област на Висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма *„Вътрешни болести“*

26.07.2021 г.
Град София

Изготвила становището:

Проф. д-р Милена Станева, д.м.