

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн
Клиника по гастроентерология, УМБАЛ Св. Ив. Рилски,
Катедра по вътрешни болести, МФ, МУ, София
Член на научно жури

Относно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“
на д-р **Соня Борисова Банова-Чакърва**, редовен докторант към Катедрата по
вътрешни болести, МФ, МУ Варна

Тема на дисертацията: „Рискови фактори и преканцерози за хепатоцелуларен
карцином“

Научен ръководител: Проф. д-р Искрен Андреев Коцев, дмн

С решение от заседание на Факултетния съвет на Факултет „Медицина“ към МУ-Варна по протокол №48/26.03.2018 и със заповеди № Р-109-168/02.04.2018 и Р-109-176/18.04.2018 на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ Варна съм избран за **член на Научно жури** и съответно определен да изготвя **рецензия** по процедура за придобиване на ОНС „Доктор“ с кандидат д-р Соня Борисова Банова-Чакърва.

1. Биографични данни и професионално развитие

Д-р Соня Банова-Чакърва завършва медицина през 2011г в Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна. От септември 2011г до февруари 2012 работи като лекар в МБАЛ „Д-р Атанас Дафовски“ гр. Кърджали, а от март 2012 е редовен докторант към Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене, УМБАЛ „Св. Марина“, Катедра по вътрешни болести, факултет „Медицина“, МУ – Варна. Научните интереси на д-р Банова-Чакърва са в областта на хепатологията и са свързани най-вече с хепатоцелуларния карцином. В тази област е и разработеният от нея дисертационен труд. Докторантката владее писмено и говоримо английски, руски и немски език и има отлична компютърна подготовка, включително за статистическа обработка на информация с пакет SPSS. Д-р Соня Банова-Чакърва е автор на 3 публикации и има участия с доклади и научни съобщения в национални и международни научни форуми, сред които: Национална конференция по хепатология и усложнения на чернодробната цироза 2015г, София; Гастрофоруми 2013 – 2014, Варна и European GI Bridging Meeting & EAGEN Postgraduate course, 2013, Berlin. Germany.

2. Актуалност на проблема

Дисертационният труд на д-р Соня Банова-Чакърва е посветен на актуален и клинично значим въпрос. Хепатоцелуларният карцином (ХЦК) е сериозен здравен проблем, с нарастваща честота и висока смъртност. Ежегодно за лечението на пациентите с ХЦК се

отделя съществен публичен ресурс. Горепосочените факти ясно очертават социалното и икономическо значение на проблема.

В последните десетилетия бе постигнат значим напредък в познанието за ХЦК. Разработена и валидирана бе BCLC системата, която осигурява стадиране на процеса, избор на подходяща терапевтична стратегия и прогноза за всеки конкретен клиничен стадий. Установени бяха най-важните рискови фактори за ХЦК. Вече е известна високата му честота сред болните с цироза и HBV и/или HCV инфекции, но остава неясно кои фактори оказват определящо влияние върху канцерогенезата и защо при едни болни тя възниква по-рано, а при други по-късно или не се развива изобщо. Въпреки настъпилата революция в лечението на HCV, проучванията относно ролята на антивирусната терапия за редукция на риска от ХЦК са твърде противоречиви. Не е напълно изяснено и защо ремисията на чернодробното възпаление след дълготрайно ефективно подтискане на HBV репликацията само намалява, но не отменя напълно риска за ХЦК. Липсва единен „златен стандарт“ за диагностика на ранния ХЦК и това обяснява непрекъснатото търсене на нови маркери и начини за подобряване на информативността на диагностичните методи. На настоящия етап няма „идеален модел“ за предсказване на опасността за развитие на ХЦК. Всичко това ясно подчертава актуалността и клиничната значимост на проблема, обект на представения дисертационен труд.

3. Структура на дисертацията

Дисертационият труд е представен на 197 страници, онагледен е с 57 таблици, 58 фигури и 4 приложения. Д-р Банова-Чакърва е структурирала научната си теза в 12 глави като текста в тях е правилно балансиран. Съдържанието включва: въведение – 3 стр.; литературен обзор – 48 стр.; цел и задачи – 1 стр.; методи – 12 стр.; резултати и обсъждане – 102 стр.; алгоритъм за проследяване на болните с рискови фактори и преканцерози - 1 стр.; заключение – 2 стр.; изводи – 1 стр.; приноси – 1 стр.; списък на публикациите и участия в научни форуми, свързани с дисертациония труд - 1стр.; библиография – 11стр; приложения - 5 стр.

Въведението от 2,5 стр. представя стегнато и ясно научния проблем, акцентира на нерешените въпроси и противоречия, които логично са мотивирали докторантката и научния ѝ ръководител да разработят представената научна теза.

Литературният обзор е в обем 48 стр. Той е изчерпателен и пълен. Дава цялостна характеристика на ХЦК и е добре фокусиран върху целта и задачите на дисертацията.

Обобщени са проучвания, публикувани предимно през последните 5 до 10 години. Цитирани са актуални епидемиологични данни за разпространението на ХЦК и са анализирани известните рискови и протективни фактори за развитие на заболяването. Много компетентно е представена патогенезата на ХЦК и свързаните с нея процеси на хронично чернодробно възпаление, промените в ДНК, клетъчното ремоделиране и промяна в клетъчната сигнализация. Стегнато са разгледани преканцерозите за ХЦК: фокуси с дисплазия, диспластични нодули и хепатоцелуларен аденом. Описани са възможностите на съвременните диагностични методи и са очертани научните предизвикателствата при използването им в клиничната практика. Детайлно е отразено стадирането на болните с ХЦК и възможностите за лечение в конкретния стадий на заболяването. Акцент е поставен и

върху публикуваните в научната литература модели за предсказване на риска от развитие на ХЦК и определяне на групите предразположени пациенти, подлежащи на проследяване.

Дисертантката е успяла да отрази вярно най-важните постижения в обсъжданата област на хепатологията и да очертае добре конкретните нерешени проблеми.

Целта на изследването е ясно и точно формулирана: да се определят и анализират рисковите фактори и преканцерозните състояния за развитие на ХЦК и възможностите за ранното му установяване чрез проследяване на предразположените групи пациенти. Изследванията в дисертационния труд са пряко подчинени на поставената цел. Логично са изведени 7 **задачи**. Те са конкретни и реално изпълними. Решаването им е пряко свързано с постигането на целта. Последната задача е разработване на алгоритъм за проследяване на болните с определени рискови фактори и преканцерози за ХЦК

Материал и методи: Обект на изследването са **общо 358 пациента** с хронично чернодробно заболяване, преминали през „Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене“ към УМБАЛ „Св. Марина“ – гр. Варна за **12 годишен период** от 01.01.2005 г до 31.12.2016 г. Изследването има ретроспективна и проспективна компонента. В ретроспективната част е използвана информация от базата данни на УМБАЛ „Св. Марина“. При проспективното изследване освен лабораторни, образни и морфологични изследвания пациентите са попълнили анкетна карта, която е създадена специално за целите на това изследване и е попълвана от болните след получено от тях писмено информирано съгласие. Пациентите са разделени в две големи групи:

- Клинична група - 222 болни с доказан ХЦК, чрез образни методи и/или биопсия съгласно Националните препоръки и критериите на EASL.
- Контролна група - 136 пациента с хронично чернодробно заболяване без наличие на ХЦК, които са проследявани с абдоминална ехография и изследване α -FP през 3/6 месеца.

Болните са прецизно диагностично уточнени. За целта са прилагани утвърдени и общоприети методи: анамнеза и физикален преглед, вкл. ИТМ, абдоминална ехография и множество лабораторни изследвания, които включват кръвна картина, биохимични показатели, туморни маркери (α FP, Ca19-9, серумен глипикан 3), вирусни маркери за HBV, HDV и HCV инфекция. При положителна серология за хепатотропни вируси е извършван Real-time PCR за определяне нивото на вирусния товар. Лабораторните изследвания са проведени съответно в „Клинична лаборатория“, „Лаборатория по Клинична имунология“ и „Лаборатория по микробиология и вирусология“ на УМБАЛ „Св. Марина“. При установяване на чернодробна лезия, последната е уточнявана чрез контрастно усилени изобразителни методи - КУУЗ и/или КТ/МРТ. При 110 пациента е извършена морфологична верификация на чернодробните лезии чрез ТАБ и/или Tru-cut биопсии под ехографски контрол и в част от случаите имунохистохимично е изследвана тъканата експресия на глипикан-3. Всички 222 пациента с установен ХЦК са класифицирани според BCLC. За определяне на стадия на заболяването и за оценка на прогнозата, както и риска от малигнизация са използвани различни модели: Child Pugh, APRI, ADDRESS и NL ratio.

Данните са обработени чрез статистическия софтуерен пакет – IBM SPSS for Windows, v.20.0. Дисертантката прилага широк набор от подходящи статистически методи: ANOVA

тест, вариационен и корелационен анализ, методи за проверка на хипотези, логистичен регресионен анализ и ROC анализ, оценка на риска, както и анализ на преживяемостта - Kaplan-Meier test, Cox regression. При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0,05$ при доверителен интервал 95%.

Достатъчният брой проучени пациенти /общо 358/, както и използваните съвременни методи за изследване и подходящата статистическа обработка на данните са предпоставка за получаване на надеждни и достоверни резултати, които са лично дело на авторката.

Резултати и обсъждане: Резултатите от собствените проучвания са детайлно представени и подходящо онагледени с таблици и фигури. Установено е, че средната възраст при поставяне на диагнозата ХЦК е $63,7 \pm 9,8$ години и тя е с 12 години по-висока в сравнение с контролната група. Потвърждава се, че ХЦК се среща по-често при мъжете (71,2 % от клиничната група) и по-голямата част от пациентите с ХЦК са в стадий на чернодробна цироза - 80 % при едва 37,5% в контролната група. При болните с ХЦК значимо по-често от контролите цирозата е декомпенсирана: 63,8% vs. 18,2%. Д-р Банова-Чакърва установява, че 64% от пациентите с ХЦК са с вирусна етиология на чернодробната болест като преобладава HBV инфекцията. Последното потвърждава резултатите на Й. Генов от 2008г, но дисертантката е анализирала значително по-голям брой пациенти. Резултатите на д-р Банова-Чакърва показват, че ХЦК при пациенти с HBV+HDV и HBV+HCV ко-инфекции възниква по-рано в естествения ход на болестта, има по-бърза прогресия и по-лоша преживяемост.

Оригинални за българската популация са изследванията, посветени на ролята на храненето и вредните навици в развитието на ХЦК. Въз основа на проспективно събрани данни чрез анкетна карта, попълвана от пациентите, се демонстрира, че тютюнопушенето и консумацията на алкохол значимо повишават риска за развитие на ХЦК като с по-голямо значение от двата фактора е тютюнопушенето - OR 25,57 при OR 3,16 за алкохола. От друга страна липсата на консумация на кафе се оказва рисков фактор за развитието на ХЦК (OR 2,96). Доказва се, че честата употреба на плодове (>3 пъти седмично) има рисков характер за развитието на ХЦК, докато честата употреба на зеленчуци се явява протективен фактор за развитие на болестта. Употребата на червено месо се явява рисков фактор за развитието на ХЦК, а консумацията на бяло месо пък протектира развитието му. Авторката показва, че мъжкият пол (HR 6,18), алкохолната консумация (HR 6,78) и наличието на захарен диабет (HR 3,98) увеличават риска от ХЦК при пациенти с НАМЧБ.

Интересни са данните, свързани с хистологичната експресия на глипикан и връзката между тъканната му експресия и преживяемостта на пациентите с ХЦК. Резултатите показват, че глипиканът може да се използва не само като сигурен диагностичен маркер за ХЦК, а и като прогностичен маркер.

Авторката потвърждава, че нарушената чернодробна функция, проявяваща се с повишени стойности на АСАТ и общ билирубин, както и високият APRI скор, показващ напреднало хронично чернодробно заболяване, имат неблагоприятно прогностично значение при ХЦК. Потвърждава се също, че болните с ХЦК, провели антивирусната терапия имат по-добра преживяемост.

Дисертантката предлага оригинален алгоритъм за проследяване на рисковите за ХЦК.

Резултатите са обсъдени и съпоставени с наличните в медицинската литература данни. Д-р Банова-Чакърва борави свободно и умело с научните факти, като показва висока осведоменост и компетентност по въпроса.

Библиографията включва 250 литературни източници, от които 11 са на кирилица. У нас по различни аспекти на диагностиката, лечението и проследяването на пациенти с ХЦК са работили редица научни колективи и изтъкнати изследователи като проф. Н. Григоров, доц. Й. Генев, проф. З. Кръстев, проф. И. Коцев, доц. С. Ханджиев, д-р Р. Митова, д-р К. Павлов, д-р Б. Томов и др. Всички тези автори са цитирани от докторантката в библиографската справка. Заслужава да се отбележи, че близо 50% от цитираните литературни източници са след 2012г, което е висок процент на използвани актуални публикации и красноречиво показва отличната литературна осведоменост на дисертантката по разработвания проблем.

Дисертационният труд завършва с **10 извода**, които са логично следствие на получените резултати.

Открояват се оригинални **приноси** с практическо значение:

- За първи път в България е оценена ролята на храненето и вредните навици (прием на алкохол и тютюнопушене) в развитието на ХЦК.
- Оценена е ролята на прогностичните индекси APRI и NLR за появата на ХЦК.
- Изследвано е серумното ниво на глипикан-3 и тъканната му експресия в биопсичен материал при пациенти с ХЦК.
- Сравнено е диагностичното значение на лабораторните и образните методи за изследване на болни с ХЦК и е изследвана прогностичната стойност на ADDRESS модела при чернодробна цирроза.
- Потвърдена е ролята на успешната антивирусна терапия за първична профилактика на ХЦК.
- Оценена е преживяемостта на болните с ХЦК, според тежестта на чернодробното заболяване, характеристика на тумора и терапевтичните методи
- Създаден и приложен в клиничната практика е алгоритъм на поведение при чернодробни огнищни лезии при пациенти с повишен риск за ХЦК.

Авторефератът отразява вярно и в резюме съдържанието на дисертацията.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации: 1 статия на английски език, отпечатана в „Scripta Scientifica Medica“ и 2 статии на български език, публикувани в „Известия на съюза на учените – Варна“. Във всички тях дисертантката е първи автор. Резултатите от дисертацията са докладвани на научни форуми в страната и чужбина. Като се има предвид богатия клиничен материал, обработен от д-р Банова-Чакърва си позволявам да ѝ препоръчам по-висока публикационна активност в бъдещата ѝ научна дейност.

4. Заключение

Д-р Соня Банова-Чакърва разработва научната си теза, използвайки богатия клиничен опит и традиции на екипа от Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене, при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, чийто дългогодишен ръководител е и нейният

научен ръководител проф. И. Коцев. Д-р Банова-Чакърва подхожда творчески и с отговорност към тази нелека задача и се справя успешно с научното предизвикателство. Разработеният дисертационен труд е лично дело на автора. Той е добре планирано изследване, посветено на актуален проблем на хепатологията. Проучени са голям брой пациенти. Използвани са съвременни и адекватни на целта и задачите методи на изследване. Получените резултати са добре обобщени и анализирани. Направени са важни изводи и са изведени значими приноси за клиничната практика.

Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона и Правилника на МУ-Варна за придобиване на образователна и научна степен „доктор”. Убедено давам своето положително становище и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват в полза присъждането на ОНС „доктор” на д-р Соня Банова-Чакърва.

21.05.2018г.

Проф. д-р Деян Желев, дмн

