

СТАНОВИЩЕ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На **д-р Деян Георгиев Радев**, на тема: **„Плътноста на слезката измерена чрез pSW еластография като предиктор за високорискови варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза“** за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1 „Медицина“ по научна специалност 01.03.14. „Гастроентерология“.

Научни ръководители: Проф. д-р Владимир Андонов, дм и Доц. д-р Катя Дойкова, дм

РЕЦЕНЗЕНТ

Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, дм

Интернист и гастроентеролог, Началник на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св. Марина“, Ръководител УС по гастроентерология, хепатология и хранене, Втора катедра по вътрешни болести, Медицински Университет „д-р Параскев Стоянов“- Варна

С решение на председателя на Научното жури и съгласно заповед

P-1344/20.11.2024 на Ректора на МУ-Пловдив съм определена да представя настоящото становище.

1. Кратки биографични и професионални данни на докторанта:

Д-р Деян Георгиев Радев е възпитаник на МУ- Пловдив. От дипломирането си през 2017г. до момента работи в Клиника по гастроентерология към Университетска болница „Каспела“. След 2022 г той е специалист- гастроентеролог с интереси към интервенционалните процедури в гастроентерологията и към патологията на черен дроб, в частност чернодробна цироза. Д-р Радев е преподавател от 6 години, като от 2018 г е част от Втора катедра по вътрешни болести, Секция „Гастроентерология“ на МФ, МУ-Пловдив. Към тази структура д-р Деян Радев завършва докторантура в самостоятелна форма на подготовка.

2. Актуалност на темата на дисертацията

Участието на слезката в патофизиологията на синдрома портална хипертония (PH) е обект на интригуващи проучвания. Безспорно, слезката е повече от пасивен приемател на конгестията. Този най-голям лимфен орган се явява модулатор на локалните и системни възпалителни процеси, а общата циркулация в порталната система прави черния дроб и слезката ответници на общи сигнални молекули на възпалението. Така, спленомегалията е характерен белег на напредналите хронични чернодробни заболявания и е част от клиничния синдром PH, заедно с установяването на асцит и венозни колатерали. Известно

е, че размерите на слезката незадължително са пропорционални на порталното налягане и на тежестта на чернодробното увреждане. В патофизиологията на промените в слезката при PH се обсъждат: пасивна конгестия; повишен кръвоток в лиеналната артерия; хиперплазия на ретикулоендотелните клетки от имунологични стимули; индукция на неоангиогенеза и фиброза; съпротивление на венозния оток чрез лиеналната вена. Най-точният метод, отбелязван като „златен стандарт“ за оценка на PH е измерването на градиента на налягане в чернодробните вени (HVPG), но изследването не е рутинна част от клиничната оценка на пациентите с хронично напреднало компенсирано чернодробно заболяване (сACLD). Същевременно, абдоминалната ехография днес е мулти-параметрично изследване, информативно за топографските и анатомичните особености чрез B-mode, за детайлите и динамиката на тъканната макро и микроциркулация посредством Doppler-модалностите и контраст-усиления УЗ, както и плътност, компресивност и загуба на еластичност чрез УЗ еластография. Измерването на чернодробната плътност (liver stiffness, LS) чрез всеки метод на ултразвукова shear-wave еластография (SWE) е утвърден подход за оценка на стадия на чернодробните заболявания. Baveno VI консенсусът предложи за първи път пациенти с вирусна етиология и компенсиран стадий на цироза да получат оценка на риска за клинично значима PH (CSPH) чрез комбинацията от LS и тромбоцитен брой. Концепцията се разшири след Baveno VII срещата с препоръката, че при пациенти с $LS \leq 15$ kPa и тромбоцитен брой $\geq 150 \times 10^9/l$ може да се изключи CSPH. При комбинацията $LS < 20$ kPa и тромбоцитен брой > 150 е налице много нисък риск за наличие на високо рискови хранопроводни варици (HRV), следователно горната ендоскопия може да не се извършва (ANTICIPATE алгоритъм). Към изследване на плътността на слезката (SSM) може да се премине на втори етап, като допълнение след измерване на LS и суспекция за сACLD. Най-много проучвания за ролята на SSM се базират на методът транзиентна еластография (TE или VCTE). Праговете и моделите за алгоритъм на оценка на PH и CSPH се базират на стойности, получени с TE. През 2019 година, екипът на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св.Марина“, гр.Варна публикува в списание „Диагностичен и терапевтичен ултразвук“ резюме на докладът „Ултразвукови параметри на слезката при портална хипертония“. В проспективно проучване (2016 до 2018 година) изследвахме клиничното значение на LS и SS, измерени чрез TE при 103 пациенти с необходимост от уточняване на тежестта на PH и установихме, че праг от 25 kPa за SSM дефинира в 100% наличието на хранопроводни варици. На Baveno VII срещата се дефинира ролята на модела, съчетаващ LSM + SSM за неинвазивна оценка на PH, приложим в случаите на сACLD на база на вирусен хепатит, алкохол-свързано увреждане и “lean NASH”, според който праг на $SSM < 21$ kPa (до 30 kPa) и $SSM > 50$ kPa може да изключи CSPH с чувствителност $> 90\%$ и съответно да потвърди CSPH със специфичност $> 90\%$. Граница на $SSM < 40-46$ kPa може да се използва за изключване на HRV с чувствителност $> 90\%$. Следователно, $SSM \leq 40$ kPa, като параметър за ниска вероятност за HRV, позволява оптимална неинвазивна оценка при пациенти, които не спадат към категорията на Baveno VI критериите за „избягване“ на горна ендоскопия. **Предстои уточняване на праговете на SSM чрез новите методи за УЗ**

еластография. На този етап се приема, че SSM (чрез $pSWE$) < 2.5 m/sec изключва $CSPH$ и HRV ; $SSM > 3.5$ m/sec предполага наличие на HRV . Следователно, дисертационната тема е актуална и отговаря на научните интереси и необходимостта от изследвания в съвременната хепатология.

3. Характеристика, структура и оценка на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Деян Георгиев Радев се състои от 154 страници и следва традиционната структура: въвеждащи думи - 3 страници, литературен обзор - 50 страници; цел и задачи - 1 страница; методи на изследването - 11 страници; резултати – 62 страници; обобщение на резултатите с обсъждане - 10 страници; изводи – 2 страници; приноси – 2 страници и литературен обзор от 135 източника. Дисертацията има балансирано съдържание и подреден, последователен и ясен в изложение на данните стил. Безспорно качество на работата е отличното онагледяване, общо с 22 таблици и 44 фигури. Литературната справка включва 135 източника, първите 5 от които са на български изследователи.

В литературния обзор последователно дисертантът обсъжда патофизиологичните механизми на чернодробната фиброза и порталната хипертония. Отлично са представени методите за визуализация и системите за класификация и степенуване на хранопроводните варици. В подраздел 2.2 на обзора д-р Радев добре описва „златния стандарт“ за инвазивна оценка на порталната хипертония – измерване на градиента на налягане в чернодробните вени (HVPG) и посочва основната критика към методиката, свързана със субоптималната преценка на пресинусоидалната компонента на PH . Пропуск в литературния обзор е липсата на коментар по отношение на директното измерване на градиента на портално налягане при ендо-ултразвуково навигиране (EUS-PPG), което се наложи като съвременна алтернатива на HVPG за оценка на PH . Тъй като ендоскопския ултразвук (EUS) навлиза все повече в хепатологията, би трябвало да се обсъди и ролята му в комплексната оценка на промените в съдовата мрежа: наличие, размери, структура и поток в колатералните съдове, основно по отношение на езофагеални и стомашни варици. В раздел 3 от литературния обзор д-р Деян Радев пълноценно и информативно разглежда физичните принципи и видовете ултразвукова еластография, като компетентно съпоставя вариантите на shear-wave еластография (SWE): транзиентна; $pSWE$; 2D-SWE. Според мен, недостатъчно са представени литературните данни за приложимостта на плътността на слезка, оценена чрез УЗ еластография за диагностика на $CSPH$ и HRV , с известно повтаряне в разделите 2.4.2.2 и 3.3. Обзорът завършва с добре обобщени изводи, които обосновават нуждата от допълнителни изследвания в областта на синдрома на портална хипертония и избора на метод на УЗ еластография, приложен в дисертационния труд – $pSWE$.

Целта на дисертационния труд е клинично ориентирана: да оцени възможностите на point swear wave еластографията ($pSWE$), като предиктор за високорискови варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза. Задачите са 6, ясно изложени и

определящи стъпките за извършване на проучването. Методологично оценявам дизайна му като адекватен за поставената хипотеза. Правилно дисертантът и научните ръководители съпоставят пациенти без данни за чернодробно заболяване с основната група на изследване – чернодробна цироза. Подходът за разделяне на болните с цироза, според водещата етиология съответства на предварителни литературни данни за различие в праговите стойности, дефиниращи CSPH, според причината за чернодробно увреждане. Включени са достатъчен брой от 184 пациенти, за да се осигури достоверност при статистическия анализ. Логично, за всяка една от под групите болни ясно са изложени включващи и изключващи критерии. Проучването е проведено в реферативен център за диагностика, проследяване и лечение на пациенти с болести на черния дроб (УМБАЛ „Каспела“) с възможности да осигури в пълен обем всички съвременни методи. Еластографските измервания са осъществени с УЗ апаратура от „висок клас“: Esaote MyLab 9. Изчерпателно е обяснен протоколът за извършване на pSWE, като са извършени 10 измервания на плътността на слезката при правилото за валидност, ако IQR/M <30. Данните са изведени като средна скорост на вълната (SWV; shear wave velocity) в m/s, т.е. характерната мерна единица за pSWE. Вероятно софтуерът на УЗ апаратура не преизчислява калкулираната средната плътност в kPa. Все пак, би било предимство да се потърси начин за представяне на собствените данни в стандартизираната метрична единица kPa, за да бъде и пълноценно обсъждането и съпоставянето с резултатите от други клинични проучвания. Дисертантът не предлага примерни изображения от практическото приложение на SSM чрез pSWE. Следва протокол за провеждане на горна ендоскопия, като степенуването на хранопроводните варици следва класификационна система от Baveno VI консенсуса. Така, общо всички пациенти с цироза допълнително се категоризират: без варици; с малки, средни и големи варици; с HRV при наличие на средни и големи хранопроводни варици. Статистическите методи са приложени адекватно и компетентно. Отчитам като основен недостатък в методологията на проучването липсата на симултанна оценка на чернодробната плътност (LS) в контролната група и при всеки един от включените пациенти. LSM чрез УЗ еластография е общоприет етап от изследването на всеки един пациент с хронично чернодробно заболяване и част от алгоритъма за оценка на CSPH, предложен в Baveno VII консенсуса.

Собствените резултати са отлично подредени и илюстрирани чрез 38 фигури и 19 таблици. Обсъждането на данните следва последователността на задачите и стои след анализ и обобщение на резултатите по всеки от поставените научни проблеми. По „задача 1“ д-р Деян Радев извежда референтни стойности за групата от здрави контроли като за долна граница на SWV се определя 1.76 m/sec; горна граница 2.60 m/sec и средна стойност от 2.26 m/sec. Тази задача е есенциална за последващото сравнение със стойностите при пациентите с налична чернодробна цироза. „Задача 2“ анализира средните и референтни стойности за скоростта на вълната в слезката при пациенти с алкохолна етиология. Забелязват се значително по-високи резултати на SWV в тази група като средната стойност е определена като 3.23 m/sec. Важно е да се спомене, че между

наличието на варици и стойностите на скоростта на вълната се установява висока положителна асоциация ($r_s = 0.734$). Тази тенденция се запазва и в „задачи 3 и 4“, като при всички пациентски групи стойностите на SWV показват висока асоциация със степените на варици, като най-висока е при пациентите с чернодробна цироза с алкохолна етиология. „Задача 5“ извежда прагови стойности определящи пациентите като високорискови за варикозно кървене - 3.17 m/sec за алкохолна цироза, 2.94 m/sec и 2.64 m/sec, съответно при HBV и HCV етиология. От друга страна, липсва ясно изложение на изходната клинична и лабораторна характеристика на всяка една от трите групи пациенти с цироза с алкохолна и вирусна генеза, респективно данни за тежестта и наличието на усложнения, степен на декомпенсация на случаите с цироза, прием на медикаменти, повлияващи порталното налягане (неселективни бета-блокери, антивирусна терапия). По „задача 6“ бих очаквала по-задълбочен и комплексен анализ на неинвазивните показатели за фиброза и PH, съчетаващ лабораторни изследвания, показатели от ехографията и УЗ еластография с ендоскопските данни за степен на хранопроводните варици. Известно е, че на този етап в хепатологията липсва единствен неинвазивен маркер за тежест на PH и риск от кървене от ГИТ, поради PH, затова в клиничната практика се разработват и валидират алгоритми и стъпаловидни съчетания от показатели.

В целия дисертационен труд прави впечатление отличното представяне на данните чрез пълноценно използване на възможностите на графичния анализ. Положителното мнение се затвърждава от яснотата при извеждане на резултатите по всяка една от задачите на дисертационния труд в рамка с обобщени тенденции. Обсъждането на резултатите следва последователността на задачите, ясно насочва отново към значението на получените данни за SSM, но бих критикувала пълнотата на анализирания публикувана до момента информация, касаеща основната тема на дисертационния труд в разделите „обсъждане“ към всяка задача. Практически, съпоставянето на собствените с литературни данни е разгърнато и изведено в „Глава 5“ – обобщение.

Логично следствие на посочените резултати и дискусия са 10 ясно формулирани и информативни изводи. Приемам направените изводи като обосновани, почиващи на събраните клинични факти и правилния статистически анализ. Дисертационният труд на д-р Деян Радев има приноси с оригинален и потвърдителен характер. Показана приложимостта на УЗ еластография в оценка на плътността на слезката, като неинвазивен показател за наличие на варици на хранопровода, рискови за кървене. Разработката показва, че гастроентерологичният реферативен център на УМБАЛ „Каспела“, гр. Пловдив инициативно и амбициозно работи в утвърждаване на мултипараметричната ехография, като основен метод за оценка на пациентите с хронични чернодробни заболявания.

Във връзка с дисертационния труд д-р Деян Радев предлага 3 пълнотекстови публикации като първи автор, една от тях в реферирано списание, както и постер на темата на дисертацията, представен на престижен европейски форум. Пожелавам на д-р

Радев да продължи с успех своята клинична работа и да разшири с нови данни прогностичните маркери в областта на хепатологията.

4. Заключение

Дисертационният труд на д-р Деян Георгиев Радев на тема: „Плътноста на слезката измерена чрез pSW еластография като предиктор за високорискови варици на хранопровода при пациенти с чернодробна цироза“ представя резултати и заключения с оригинален принос в науката и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че д-р Деян Радев притежава качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване на базата на задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Гастроентерология“.

Във връзка с това давам своята положителна оценка на работата на д-р Деян Радев и предлагам на Научното жури да присъди на д-р Деян Георгиев Радев образователна и научна степен „доктор“.

Дата: 31.12.2024 г.

/доц. д-р Ирина Иванова, дм/