

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Зоя Ангелова Спасова, дм

ОТНОСНО: Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“ на д-р Десислава Любомирова Павлована тема: „Увреждания на черен дроб при интравенозни хероиномани – клинични, биохимични и морфологични проучвания“

Научен ръководител: доц д-р Иванка Пенчева Маринова д.м

Научен консултант: проф. д-р Захарий Александров Кръстев. д.м.н.

На основание: Заповед №682/27.03.2018 г. на Ректора на МУ-Плевен

Проблемът за употребата и пристрастяването към наркотичните вещества са част от проблемите на съвременното общество. Употребата на опиати не може да бъде пренебрегната, наред с това трудно се контролира. Социалната значимост на този проблем произлиза от факта че засегнатите лица са изключително младите хора. Малко се дискутират чернодробните увреждания в тази група. Споделянето на една и съща спринцовка отваря врата за предаване на други значими за обществото инфекции (хепатит В, С, ХИВ и други) като наркозависимите заразяват своите партньори и деца. Затова считам, че темата на представената ми за становище дисертация е интересна и има социално-медицинско значение.

Представеният ми за рецензия дисертационен труд на д-р Десислава Павлова е написан в обем от 126 стандартни машинописни страници, онагледен с 46 таблици, 21 фигури и 3 приложения. Работата включва съответно: съдържание и използвани съкращения – 4 стр., въведение – 1 стр., литературен обзор - 32 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 13 стр., статистически методи – 1 стр.; резултати – 47 стр., обсъждане – 8 стр., изводи – 1, приноси – 1 стр., библиография – 17 стр., публикации свързани с научния труд - 1 стр.; приложения – 3 стр. Библиографията съдържаща - 198 автора - от които на кирилица – 47, на латиница - 151, от последните 5 години - 43.

Използваните съкращения в текста са изнесени напред и дава възможност за по-добро възприемане на изложения текст.

Въведението на дисертационния труд конкретно дефинира социалната значимост на проблема със зависимостта към наркотични вещества при младите хора, и заболяемостта (хронични чернодробните увреждания в резултат на хепатит В и хепатит С вирусна инфекция) сред тази популация. Наред с това кратко са набелязани някои отправни точки които ще бъдат разработени в дисертационния труд.

Литературният обзор е написан на добър български език. Дисертантката дискутира понятието хероинова зависимост, като дава се данни за фармакокинетиката на хероина, начини на приложение, социалното значение на хероиновата зависимостта, някои механизми за развитие на зависимостта както и някои законодателни аспекти на проблема.

Във втората част на обзора дисертантката обсъжда морфологичните промени в черния дроб при употреба с хероин – от намаляване на съдържанието на гликоген в хепатоцитите, перипортална и портална възпалителна реакция, нарушена микроциркулация и метаболизъм на чернодробните клетки до преустройство на чернодробния паренхим с фиброза и цироза. Интересен и нов елемент са данните от морфометрични изследвания на чернодробните промени при наркомани, възможностите на метода да даде допълнителна характеристика на измененията в черния дроб под въздействие на хероина или когато ноксата е в комбинация с вирусна инфекция (с оформен хроничен вирусен хепатит). Наред с това се характеризират и отклонения в някои биохимични параметри при чернодробно увреждане под въздействие на хероин като: промени в чернодробните ензими, билирубина, вит В12, фолиева киселина, феритин. Отразен е високият риск за заразяване с хепатит В и С вирус, HIV както и честото съчетание с алкохолна консумация.

След всяка подглава в литературния обзор дисертантката дефинира нерешените проблеми по темата които ще бъдат обект на работата, а именно: епидемиологична характеристика на хероинова зависимостта в Плевенски регион, тежест и характеристика на чернодробното увреждане при хероинова зависимост, промени в някои биохимични параметри, морфометрична характеристика на чернодробните изменения, HBV и HCV инфекция при наркозависими и разпространение на окултната HBV инфекция. Обзорът завършва с обобщение на социално-медицинското значение на проблема.

Целта е точно формулирана.

Поставените **задачи** са 5, дефинирани ясно и конкретно като включват 4 задачи с изследователски аспект и една задача с медико-социално значение което прави чест на дисертантката и научните ръководители.

Материал и методи – написан на 13 страници. Разработването на настоящия дисертационен труд се основава на 3 грантови научни проекта към МУ – Плевен спечелени и изпълнени от дисертантката за периода 2010- 2012 г. Въз основа на поставените задачи пациентите са обособени в 4 основни групи със съответните изследвания по раздели. Данните са представени прегледно и разбираемо. Таблиците са информативни.

Резултати

Представените резултати като структура следват логиката по предварително обособените групи от материал и методи. Дисертантката установява по-честа хероинова употреба при лицата от мъжки пол. Макар да липсва значима разлика във възрастта на изследваните групи лица прави впечатление ранната възраст за начало на приема на наркотични вещества в региона.

По-нататък дисертантката проследява и връзката между продължителността на хероинова употреба и нивото на аминотрансферазната активност като не се установява значима връзка.

Важна част от резултатите е хистологичната характеристика на чернодробното увреждане. Установява се фиброза F2 при наркоманите (които са най-млада възрастова група). Макар и сходни данните с тези при групата с хроничен хепатит С без хероин, чиято възраст е по-голяма, този резултат е много важен. Ранните промените в гликогена при наркозависимите, намаляването на енергийния резерв на черния дроб и развитие на ранната фиброза поставя въпроса за бързото напредване на чернодробните промени при младите наркозависими.

Продължителността на хероиновата експозиция определя тежестта на чернодробните изменения и степента на стеатозата при наркозависимите – макар и без значима разлика - по-дългата употреба на наркотични вещества е последвана от умерено тежки и тежки морфологични изменения на черния дроб.

Много интересни са данните от морфометричните изследвания които дисертантката проследява. Липсват разработки в страната по темата. Тази методика е изключително трудна и изисква много добра подготовка от страна на изследователя. Прилага се като допълнителен метод за охарактеризиране на промените във фините чернодробните структури. Макар да липсват разлики в морфометричните измервания между изследваните групи, в групата на наркоманите се наблюдава по-голяма ядро с по-голяма повърхност и диаметър без това да зависи от продължителността на наркотичната зависимост. Този факт е свързан с повишената активност на хепатоцита под действието на токсичната нокса - хероин и поставя въпроса дали не е начален етап на ранното биологично остаряване. Наред с това интересен би бил въпроса за динамиката във времето в размера на ядрото (както и неговата структура) при лица спрели дрогата.

В отдел резултати от група 2 са проследени някои биохимични показатели при наркозависими, здрави доброволци и болни с хроничен хепатит С без зависимост. По-значим факт от тази глава е повишеното ГГТ (без съпътстваща значима динамика на аминотрансферазите) при наркозависимите в сравнение с другите групи което говори за успоредната употреба на алкохол заедно с дрогата (т. действието на две увреждащи нокси). Това обяснява и ранните морфологични промени в черния дроб на наркозависимите. Не се открива значимо повишен феритин при младите наркомани. Той е по-висок при болните с хроничен хепатит С без хероинова зависимост - които са и най-възрастните болни.

В резултатите от група 3 се прави епидемиологична, биохимична и серологична характеристика на лицата с хероинова зависимост. Изследването е направено при достатъчен брой лица. Установява се че нивото на АЛАТ е значимо по-високо при лицата с алкохолно увреждане на черния дроб, хроничен хепатит, НАСБ но не и при наркомани. Все пак за да настъпи чернодробно увреждане се изисква по-продължително въздействие на увреждащата нокса. Важен факт е установяването от дисертантката на положителни маркери за окултна хепатит В инфекция при някои от наркозависимите без връзка с продължителността на приема на хероин. Това поставя въпроса за потенциалния риск от предаване на вируса при размяната на спринцовки. Наред с това се дискутират и възможностите за превенция и контрол чрез ваксинации на наркозависимите.

Резултатите в група 4 са отразени ясно и завършват със заключение в което са синтезирани най-важните данни.

Обсъждането е написано кратко в обем 8 страници, като авторът дискутира собствените резултати и известните до сега данни от литературата. Работата завършва с изводи като отделна глава. Те са 9 и ясно формулират най-важните елементи от резултатите по глави на дисертацията. Част от тях имат практическа насоченост напр. използването на феритин в серума за оценка тежестта на чернодробното увреждане при наркомани, изследване на окултна хепатит В инфекция и ваксиниранесрещу хепатит В на наркозависимите.

Работата завършва с формулиране на 4 приноса.

Въз основа на представените резултати и изводи считам че чрез настоящата работа за първи път в страната са извършени подробни морфологични изследвания и морфометрична оценка на фините ултраструктурни промени в черен дроб в биопсичен материал при хероинозависими пациенти с хепатит С. За първи път в страната са оценени промените в биохимични параметри при хероинозависими пациенти с хепатит С. Установените отклонения в нивата на аминотрансферази, ГГТ, феритин при наркозависими макар сходни с промените при пациенти с хроничен хепатит С без хероинова зависимост на по-висока възраст са в подкрепа тезата за по-ранното увреждане на черния дроб при наркозависимите. Извършен е генотипен анализ на хероинозависимите с хепатит С в Плевенски регион като е установена и честотата на anti HB core total и anti HBs.

Представеният автореферат е написан в обем от 47 стр. Структуриран е правилно и отразява данните от дисертацията. Съобразен е с изискванията за съдържание на автореферат при дисертационния труд за степен „ДОКТОР“.

Към дисертационния труд дисертантката има 8 публикации по темата.

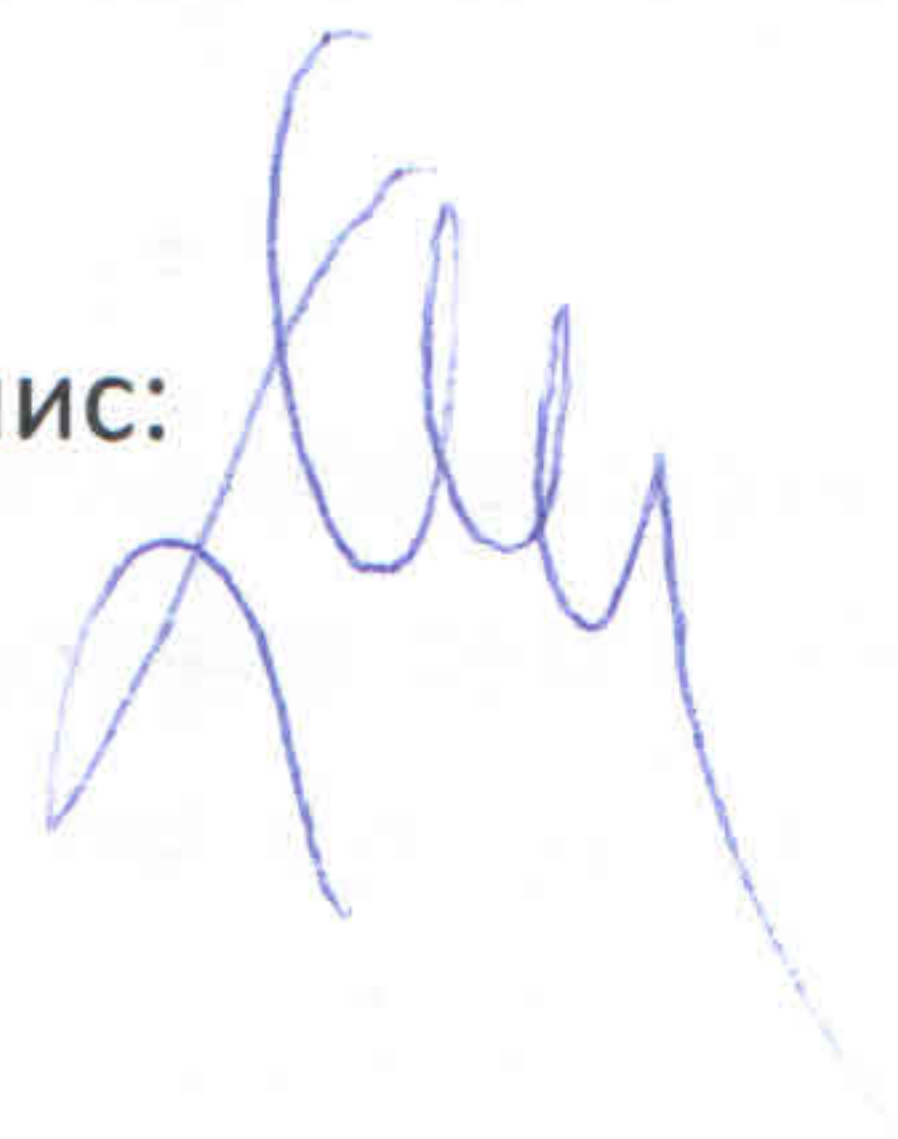
Считам работата за напълно завършена.

Давам положителна оценка на работата и препоръчвам на почитаемия Катедрен съвет да даде ход за официална защита на дисертационния труд за степен „ДОКТОР“ на

тема: „Увреждания на черен дроб при интравенозни хероиномани – клинични, биохимични и морфологични проучвания“ на д-р Десислава Любомирова Павлова.

20.05.2018г.

Подпис:

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long tail, positioned to the right of the word "Подпис:".