

## РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:  
**Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с  
неалкохолна мастна чернодробна болест.**

За придобиване на образователната и научна степен „Доктор“  
по научна специалност „Гастроентерология“  
в професионално направление : Медицина

**Автор: д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева**

**Рецензент: професор д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м,** професор  
по гастроентерология, специалист по вътрешни болести и  
гастроентерология

### **I. Процедура по защита**

Със заповед №R-109-326/1.08.2022 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна въз основа на решение на Факултетния съвет на факултет „Медицина“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна по протокол № 69/26.07.2022 г. съм определен да изготвя рецензия на дисертационния труд на д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева – лекар – гастроентеролог в Клиника по гастроентерология при МБАЛ „Света Марина“ гр. Варна на тема: „Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с неалкохолна мастна чернодробна болест“, за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“ в професионално направление: Медицина.

Рецензията ми е съобразена с изискванията за оформяне на рецензия за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“.

### **II. Кратки биографични данни**

Д-р Павлина Бойкова е родена в град Варна на 27.09.1972 година. Завършва медицина в Медицински университет гр. Варна 1997 година, с пълно отличие. Придобива първа специалност по Вътрешни болести 2004 година и през 2011 година - втора специалност по Гастроентерология. Има сертификати за професионална квалификация по абдоминална ехография първо, второ и трето ниво МУ- Варна. Придобива сертификати за професионална квалификация за горна и долна ендоскопия - първо и второ ниво. Д-р Бойкова работи в Клиника по гастроентерология на МБАЛ „Света Марина“ от 1998 г., а от 2015 г. е асистент във Втора катедра по Вътрешни болести на МУ-гр. Варна и води занятия по учебна дисциплина гастроентерология. Владее английски език, притежава много добра компютърна грамотност.



### III. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 157 страници: въведение 2 страници, литературен обзор 46 страници, цел и задачи 1 страница, материал и използвани методи 11 страници, резултати 49 страници, обсъждане на резултатите 12 страници, заключение 2 страници, библиография 172 литературни източника, от които 9 на кирилица и 163 на латиница. приложение 4 страници, изводи – 9 на брой, приноси - 8. Работата е онагледена с 50 фигури и 59 таблици.

### IV. Актуалност и значимост на дисертационния труд

Темата на дисертационния труд се отличава със значителна актуалност, както в световен мащаб, така и в нашата страна.

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е обществен здравен проблем с глобално значение, засягащ приблизително една четвърт от населението по света. Честотата на НАМЧБ нараства в световен мащаб, успоредно с нарастване честотата на компонентите на метаболитния синдром. НАМЧБ включва широк спектър от състояния, които са с различен риск от прогресия, като наличието на некръвъзпаление и стадият на фиброзата са предиктори за прогресивен ход на болестта. Чернодробната биопсия, като „златен стандарт за диагноза“ не позволява провеждане на скрининг за НАМЧБ и не може да се използва като диагностичен метод сред широката популация. Необходими са лесно достъпни, високо чувствителни и специфични тестове, които да позволят не само идентифициране на пациентите с висок риск от неблагоприятен изход на болестта, но и да дадат възможност за мониториране хода на болестта и терапевтичния отговор сред широка популация. Въведен в последните години метод за оценка стадия на чернодробната фиброза и степента на стеатозата е фиброскен еластографията, като са необходими повече данни за утвърждаване на този метод в ежедневната клинична практика при пациенти с НАМЧБ. Липсва достатъчен клиничен опит за използване на неинвазивните биомаркери за оценка стадия на фиброзата, възпалението и стеатозата при НАМЧБ, особено сред българската популация. Адекватното стадиране на пациентите с НАМЧБ и стратифицирането на рисковите групи, дава насока за адекватното терапевтично поведение. Увеличаването на знанията за неалкохолната мастна чернодробна болест и клиничната насоченост към нея води до своевременно диагностициране на болестта в ранните стадии, с цел повлияване и възможност за обратно развитие на чернодробните промени.

Дисертационният труд е едно от първите детайлни проучвания в страната по отношение на скрининга, диагностиката и клиничната оценка на пациентите с НАМЧБ.



## V. Литературен обзор

В литературния обзор подробно са разгледани рисковите фактори водещи до поява и прогрес на стеатозата, тъй като те са и основните коморбидности важни при клиничната оценка на пациентите с НАМЧБ. Анализирани са данните на световния опит относно инвазивните и неинвазивни серумни и образни диагностични методи за определяне и степенуване на чернодробната стеатоза, определяне наличието на стеатохепатит и стадиране на чернодробната фиброза. Представени са световните данни, доказващи възможния прогресивен ход на болестта. Разгледани са актуалните световни тенденции за разработване на скринингови програми за диагностициране на НАМЧБ.

Литературният обзор завършва с обобщение, че предвид широкото разпространение на болестта в световен мащаб и нарастващата ѝ честота, са необходими лесно достъпни, високо специфични и чувствителни тестове, които да позволят не само идентифициране на пациентите с висок риск от прогресивна болест, но и да дадат възможност за мониториране хода на болестта и терапевтичния отговор.

Целта е ясно формулирана – да се проучи скрининга, диагностиката и клиничната оценка на пациентите с НАМЧБ.

Поставените задачи са 7 и са конкретни и реалистични. Те са добре дефинирани и адекватни за решаване на поставената цел.

## VI. Клиничен материал използван в дисертационния труд.

Изследвани са общо 148 лица, за периода от октомври 2016 г. до май 2022 г. Всички пациенти са с данни за неалкохолна мастна чернодробна болест, 38 пациенти от тях са с неалкохолен стеатозен хепатит, 100 пациенти са с неалкохолна чернодробна стеатоза, а 10 с компенсирана чернодробна цироза. Ясно са формулирани включващите и изключващи критерии. При всички пациенти са извършени пълен клиничен преглед, лабораторно и ехографско изследване. При 91 е извършена и еластография, с определяне на CAP (FibroScan, Echosence), а при 61 пациенти е изследван серумен цитокератин 18, като маркер за хепатоцитна апоптоза. Проученият материал е достатъчен за анализ и статистическа обработка.

## VII. Методи

При всички пациенти е извършен пълен клиничен преглед, включващ подробна анамнеза за придружаващи заболявания, приемани медикаменти и вредни навици, също така и подробен физикален статус, включващ антропометрични показатели. Данните за измерените ръст, тегло и определен BMI са съобразени с дефинираната от СЗО класификация на телесното тегло и асоциацията му с болестността и смъртността. Данните от измерената коремна обиколка, като



антропометричен показател за висцерално мастно натрупване са стратифицирани спрямо дефинираните нива на абдоминално затлъстяване, свързани със степента на риск от метаболитни нарушения и здравни проблеми. За поставяне диагнозата метаболитен синдром са използвани приетите критерии на Международната диабетна федерация.

При 61 пациенти са измерени количествено нивата на общия цитокератин 18 в серума чрез "sandwich" ELISA метод, като маркер за хепатоцитна апоптоза и предиктор за наличие на стеатохепатит. Използвани са специфични антитела – anti-Human Cytokeratin 18. Цитокератин 18 по данни от световната литература е валидиран биомаркер за доказване на възпаление и подлежащ стеатохепатит при пациенти с НАМЧБ, но все още липсват достъпни клинични тестове за рутинно приложение и няма опит в широката практика. Проучването на д-р Бойкова е първото проучване сред българската популация, изследващо връзката между СК18 и НАМЧБ.

Изчислени са точковите системи (скорове) за неинвазивна оценка на фиброзата - APRI, NAFLD fibrosis score, FIB-4, отношение АСАТ/АЛАТ, както и скоровите системи за оценка на стеатозата – hepatic steatosis index, lipid accumulation product, fatty liver index, NAFLD liver fat score. Дефинирани са точно използваните математически модели с формули и заложени в тях лабораторни и клинични показатели, като са описани приетите гранични стойности.

Подробно е описан основният образен метод, използван в дисертационния труд - ехографско изследване на коремните органи с ултразвуков апарат с конвексен трансдюсер с честота 2.2-2.5 MHz, с осъществен пълен оглед на коремни органи. Описани са използваните критерии за ехографско степенуване на стеатозата на черен дроб: степен на увеличение на ехогенността на чернодробния паренхим, спрямо паренхима на десен бъбрек, визуализация на диафрагмата, вътречернодробните съдове и стената на жлъчния мехур, размер на черен дроб и е оценено наличието на огнищна липса на стеатоза.

При 91 пациенти с НАМЧБ е използван апарат FibroScan, Echosens за определяне на чернодробна плътност и количествено измерване на стеатозата чрез определяне на CAP (Controlled Attenuation Parameter - параметър на ултразвуково усилване). Описан е подробно начина на провеждане на изследването. Оценка на стадия на фиброзата и степента на стеатозата според CAP е осъществена въз основа на приетите гранични стойности от метаанализи на проучвания при пациенти с NAFLD и NASH и въз основа на литературни данни от световни и български проучвания.

**VIII. Резултати, алгоритми за поведение, обсъждане, изводи, заключение и приноси на дисертационния труд**



Пациентите са анализирани според демографските показатели пол и възраст, клинично-анамнестичните, лабораторни и образни данни. Извършена е цялостна клинична оценка на пациентите с уточняване наличието на компонентите на метаболитния синдром. Представени са резултати за разпределение на гликемични нарушения – ЗД тип 2 и преддиабет, ХБ, затлъстяване и коремна обиколка сред изследваната група пациенти с неалкохолна мастна чернодробна болест. Установено е че 63% от пациентите в изследваната група са с гликемични нарушения – 47,5% с известен ЗД тип 2 и 15,5% с преддиабет. При 81% се установява ХБ, като степента на стеатозата нараства паралелно с нарастването стадия на ХБ и нейната давност. Установен е делът на пациентите с повишени стойности на АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ и делът на пациентите с промени в липидния профил - триглицериди, HDL холестерол, общ холестерол.

Представени са резултатите от разпределението по тежест на стеатозата според ехографското изследване и според данните от определяне на параметър на ултразвуково отслабване от фиброскен сред изследваната група пациенти с НАМЧБ. Извършен е статистически анализ на резултатите от измерването на стеатозата чрез фиброскен САР и нейната връзка с клиничната характеристика на пациентите и определените индекси за стеатоза. Доказана е силна асоциация между ВМІ и коремна обиколка спрямо степен на стеатоза, умерено силна положителна връзка между ХБ и степента на стеатозата и слаба зависимост между наличието на ЗД и увеличението на триглицеридите, спрямо степента на стеатоза. Анализът на данните показва, че всички компоненти на метаболитния синдром са важни за определяне степента на стеатозата, но с най-голяма предиктивна сила за поява и степен на тежест на стеатозата определена с САР е нарастването на коремната обиколка, който е и основният фактор, презентиращ степента на висцерално затлъстяване.

Съпоставени са данните от ехографското изследване с тези за степен на стеатоза от САР, като се установява висока степен на зависимост между определените степени. Данните доказват безспорното значение на ехографското изследване, като образен метод от първа линия за скрининг и доказване на НАМЧБ, но за по-точно определяне на установената ехографски стеатоза и диференцирането на умерена от тежка стеатоза се препоръчва извършване на фиброскен с определяне на САР. Анализът на резултатите от изследваните индекси за стеатоза установява умерено силна статистическа зависимост между стойностите на САР и индексите за стеатоза (FLI и HSI), показващи паралелно нарастване на САР със стойностите на FLI и HSI. Поради тези данни стеатозните индекси са препоръчани като лесен скриниращ метод за предсказване наличието на стеатоза.

Представени са резултатите от определяне стадия на фиброза чрез измерване чернодробната плътност с фиброскен и са съпоставени с



резултатите от определените индекси за фиброза. Извършен е анализ за оценка на зависимостите между клинични показатели и силата на тяхното въздействие върху фиброзата. Установена е умерено силна връзка между чернодробна плътност и индекса на телесна маса, както и силна корелационна връзка с нарастването на обиколката на талията. Умерено силна е зависимостта между стадия на фиброза и наличието на ЗД тип 2, докато корелацията с наличието на ХБ е слаба. Тези данни дават основание на дисертанта за разработване на стратегия за скрининг и интензивно наблюдение сред таргетни групи с вероятен агресивен ход на болестта, каквито са пациентите с висок ВМІ, голяма коремна обиколка и ЗД тип 2.

Съпоставката между резултатите от скорвете за фиброза с резултатите за чернодробна плътност от фиброскен установява значима зависимост и за трите скоря - NAFLD fibrosis score, APRI и FIB-4, като най-висока е асоциацията с NAFLD fibrosis score.

Представени са резултати от изследването на серумния цитокератин 18, като единствен самостоятелен маркер за хепатоцитна апоптоза и установяване на стеатохепатит. Пациентите са анализирани според демографските показатели, клинично-анамнестичните и лабораторни данни. Анализирана е връзката на повишените нива на СК-18 с клиничната характеристика на пациентите, определените индекси за фиброза и е съпоставен със степента на стеатозата и промените в лабораторните показатели. Повишение на СК18 се установява при 10% от изследваната група с НАМЧБ. Доказва се умерено силна положителна връзка между нивото на триглицеридите и СК18, но не се установява такава връзка с нарастването на коремната обиколка, ВМІ, наличие на ХБ и ЗД. Не е установена зависимост и между нарастване стойността на СК18 и степента на ехографски доказаната стеатоза. Установяват се статистически значими разлики между групата на пациентите с повишен и нормален СК18 спрямо средните стойности на АЛАТ, АСАТ и ГГТ, със значително по-високи стойности при пациентите с повишен СК18.

Данните са представени в добре онагледен табличен и графичен вид. /59 таблици и 50 фигури/. Приложен е собствен снимков материал от отделни клинични случаи.

Предложен е алгоритъм за скрининг и диагностика на НАМЧБ, с висока практическа стойност, основан на данните от извършеното проучване.

Обсъждането обхваща 12 страници. Дисертантът прави съпоставка на собствените резултати с тези на други автори.

Изводите са 9 на брой, които имат предимно практическо значение.

В заключението са обобщени най-важните резултати от проучването.

Дисертационния труд завършва с шест конкретни добре формулирани научно-приложни приноса с потвърдителен характер и 2 приноса с оригинален характер.

Авторефератът е структуриран съобразно изискванията. Съдържанието съответства на дисертационния труд.

#### **IX. Публикации и научна дейност.**

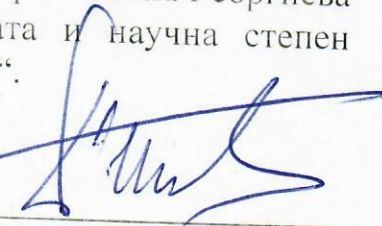
В дисертационния труд на д-р Бойкова са включени 8 научни публикации свързани с темата на дисертационния труд – 4 в национални списания като първи автор, 1 в международен научен форум и 3 в национален форум. Това свидетелства за водещата ѝ роля при провеждане на изследванията и подготовката на публикациите. Публикациите са от 2018, 2019, 2020 и 2022 г. и отразяват актуалността на тематиката.

#### **X. Заключение**

В заключение д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева е съумяла да изработи задълбочен и изчерпателен научен труд на тема „Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с неалкохолна мастна чернодробна болест“. Темата е актуална за нашата страна, изследването е отлично организирано и изпълнено. Тя е успяла да постигне това, поради великолепната литературна осведоменост, както и от много доброто комбиниране на компетентните си знания и умения.

Всичко това ми дава основание да предложа на членовете на Научното жури при Медицински институт на МВР, д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Гастроентерология“.

21.09.2022г.  
Гр. Варна

Рецензент:   
Проф. д-р Ивайло Въжаров, д.м.