

## СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, дм

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ "Света Марина", Варна  
Катедра по физиология и патофизиология,  
Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов", Варна

**Относно:** дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен "Доктор" на д-р **Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева**, по докторска програма "Вътрешни болести", професионално направление 7.1 Медицина, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, научна специалност „Гастроентерология“

**Тема** на дисертационния труд: "Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с неалкохолна мастна чернодробна болест"

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

### 1. Общо представяне на процедурата

Становището е изготвено в съответствие с изискванията на Правилника за устройството и дейността и Правилника за развитието на академичния състав на МУ-Варна и със Закона за развитие на академичния състав на Република България.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с процедурата за придобиване на ОНС "Доктор" в МУ-Варна.

### 2. Кратки биографични данни

Д-р Павлина Бойкова-Вълчева е родена през 1972 г. в гр. Варна. През 1997 г. завършва специалност "Медицина" в Медицински университет - Варна. Професионалното си развитие като лекар започва през 1998 г. в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ "Св. Марина", Варна. През 2004 г. придобива специалност "Вътрешни болести", а през 2011 г. - специалност "Гастроентерология". Преподавателската дейност започва като хоноруван асистент по вътрешни болести, а от 2015 г. е редовен асистент по гастроентерология в Клиниката по гастроентерология. Д-р Павлина Бойкова надгражда своите знания и клинични умения. Последователно придобива квалификация за извършване на абдоминална ехография I, II и III ниво, както и правоспособност за извършване на горна и долна ендоскопия I и II ниво. Участва в клинични изпитвания за лечение на вирусни хепатити, възпалителни чревни заболявания, неалкохолна мастна чернодробна болест. Участва и в научни проекти във връзка с хепатоцелуларен карцином, колоректален рак и биомаркери при неалкохолна мастна чернодробна болест. Членува в Българското дружество по гастроентерология, гастроинтестинална ендоскопия и абдоминална ехография, EASL, ECCO. Владее английски език.

### **3. Актуалност, значимост и практическа насоченост на темата**

Неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) е съществен здравен проблем с глобално значение, засягащ приблизително един милион индивиди по света. НАМЧБ се определя с наличие на чернодробна стеатоза в над 5% от хепатоцитите, установена чрез образни методи или хистологично изследване, при индивиди, употребяващи малко количество или никакъв алкохол, и при които е изключена вторична причина за стеатоза. Подразделя се на неалкохолна стеатоза и неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ).

В световен мащаб се наблюдава нарастване на честотата на метаболитния синдром, както и епидемия от затлъстяване, което предполага тенденция за увеличаване на честотата и на НАМЧБ, която е прогресиращо заболяване, свързано с по-висок леталитет. Златен стандарт за поставяне на диагнозата НАСХ е чернодробната биопсия. Поради известните рискове и трудности чернодробната биопсия не е подходяща за оценка на заболяемост и болестност от НАСХ сред общата популация. Все повече нараства необходимостта от развитие и приложение на неинвазивни методи за оценка на активността на болестта и степента на фиброза, която е основен предиктор за агресивния ход, с оглед преценка на прогреса на заболяването.

НАМЧБ поставя много нерешени въпроси по отношение на патогенезата, диагностиката и лечението. Утвърдени точкови (скорови) системи и серумни биомаркери биха допринесли за разграничаване на стеатозата от възпалението и биха били удобен инструмент в скрининга и ранната диагноза на това социално значимо заболяване. Тези ключови проблеми са задълбочено проучени в настоящата дисертация.

### **4. Структура и съдържание на дисертационния труд**

Дисертационният труд е разработен на 157 страници и е онагледен с 50 фигури и 58 таблици. Библиографската справка включва 172 източника, от които 9 на кирилица и 163 на латиница. Работата е правилно структурирана и съдържа следните части: литературен обзор, цел, задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси и библиография.

**Литературният обзор** е изчерпателен и пълен. Изцяло е насочен към темата. Обхваща всички аспекти на проблема и логично извежда основанията за провеждане на тази клинична разработка. Извършен е задълбочен анализ на редица проучвания по темата. Показва изключително добрата научна подготовка и отлична информираност на докторантката по научния проблем, както и уменията да анализира и обобщава литературните данни.

**Целта** на дисертационния труд е ясно формулирана - проучване на скрининга, диагностиката и клиничната оценка при пациенти с НАМЧБ. Поставените седем задачи са логично изведени и кореспондират с постигане на поставената цел.

**Материал и методи.** В наблюдението са включени общо 148 лица, изследвани в Клиниката по гастроентерология и хранене на УМБАЛ „Света Марина“, Варна за периода октомври 2016 г. до май 2022 г., както и пациенти от Клиниката по ендокринология. Подбраните болни отговарят на правилно дефинирани включващи и изключващи критерии. Извършен е клиничен преглед на пациентите. Осъществени са стандартни лабораторни изследвания, абдоминална ехография, транзиентна еластография за измерване степента на фиброза и стеатоза, изчислени са точкови модели (скорове) за неинвазивна оценка на стеатозата и фиброзата. При 61 лица е изследван цитокератин 18 (СК18) като серумен маркер на хепатоцитна апоптоза и индикатор за чернодробно възпаление. Използвани са адекватни и надеждни статистически методи, осигуряващи достоверност на получените резултати и заключения.

**Резултати и обсъждане.** Детайлно са анализирани демографското разпределение, наличието на метаболитен синдром с неговите прояви – хипертонична болест, захарен диабет тип 2 (ЗД), телесно тегло, инсулинова резистентност, както и лабораторните показатели, имащи отношение към клиничната характеристика на НАМЧБ. Аналитично и критично са представени редица корелации между изследваните параметри (демографски, лабораторни, скорове, инструментални). Авторката установява, че с най-голяма предиктивна сила за поява и степен на тежест на стеатозата, определена с CAP (Controlled attenuation parameter), е нарастването на коремната обиколка, която е и основният фактор, презентиращ степента на висцерално затлъстяване. За по-точно определяне на установената ехографски стеатоза и отдиференцирането на умерена от тежка стеатоза се препоръчва извършване на еластография с определяне на CAP. Изследването на чернодробна плътност е от изключително значение за клиничната оценка на пациентите и тяхната рискова стратификация и определяне на по-нататъшно поведение. Резултатите от анализа показват, че стойностите на F от фиброскен нарастват успоредно с увеличаването на скоровете за фиброза FIB-4 скор, NAFLD фиброза скор и APRI. Съпоставката между CAP и стадия на фиброзата установява статистически значими разлики, т.е. съответствие на по-висока стойност на CAP спрямо по-висока стойност на F. Резултатите от корелационния анализ показват наличие на умерено силна положителна връзка между нивото на триглицеридите и СК18. Това свидетелства за увеличаване на стойността на триглицеридите успоредно със стойностите на СК18. Тази зависимост доказва значението на триглицеридите във възпалителния статус на пациентите с НАМЧБ и ролята им в прогресивния ход на болестта. Установява се статистически значима връзка между повишените стойности на СК18 и повишените стойности на АСАТ и АЛАТ. Извършеният анализ показва, че съществува статистически значима връзка между наличието на ЗД и чернодробна стеатоза. Д-р Бойкова-Вълчева установява умерено силна връзка между степента на фиброзата и наличието на ЗД тип 2. В работата убедително е показано, че стеатозните индекси представляват лесен и точен метод за предсказване на стеатоза и са удобни за селектиране на пациенти за ултразвуково изследване и необходимост от консултация за промяна начина на живот. Могат да се използват за предсказване на

чернодробна заболяемост. В изследваната група пациенти се установяват статистически значими разлики между липсващата и леките степени на фиброза, спрямо F3 и F4. Това доказва, подобно на литературните данни, че фиброзните скорове със сигурност могат да се използват като първа линия рискова стратификация за изключване на напреднала болест. Авторката представя оригинален алгоритъм за скрининг и диагностика на НАМЧБ.

Получените резултати от наблюдението са богато онагледени с фигури и таблици. Докторантката анализира собствените данни в съпоставка с наличните в медицинската литература. Д-р Бойкова-Вълчева борави свободно и умело с научните факти, което показва отличната информираност и компетентност по разработвания проблем.

Дисертационният труд завършва с **9 извода**, които са в съответствие с получените резултати и логично отговарят на поставените цел и задачи.

Приемам изведените 8 приноса, от които 6 са с научно-приложен и потвърдителен и 2 с оригинален характер. За първи път в България е извършено изследване на цитокератин 18 като маркер на възпаление при пациенти с НАМЧБ.

## **5. Автореферат**

Съдържанието и качеството на автореферата напълно съответства на разработения труд.

## **6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Във връзка с дисертационния труд за реализирани 4 пълнотекстови публикации на български език. Налице са редица участия в научни форуми. Във всички разработки д-р Бойкова-Вълчева е първи автор, което показва водещата ѝ роля в проведените изследвания и получени резултати, които са нейно дело.

## **7. Критични бележки**

Нямам критични бележки към проведеното научно изследване и представените материали. Препоръчвам разширяване на изследванията в бъдеща научно-изследователска работа.

## **Заклучение**

Дисертационният труд на д-р Павлина Бойкова-Вълчева е посветен на актуална и социално значима тема. Отразява задълбочени познания, професионални умения и възможности за проучване и аналитично представяне на собствени резултати и адекватно аргументиране на съответните изводи. Представен е задълбочен и стойностен труд, с прецизна статистическа обработка. Дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват положително за присъждане образователна и научна степен „Доктор“ на д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева.

12.09.2022 г.

Гр. Варна



.....  
/доц. д-р Диана Ганчева-Томова, дм/