

СТАНОВИЩЕ НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева, на тема: „Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с неалкохолна мастна чернодробна болест“ 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“.

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

РЕЦЕНЗЕНТ

Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.

Интернист и гастроентеролог, Началник на Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Св.Марина“, Ръководител на УС Гастроентерология, хепатология и хранене към Втора Катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Д-р Параскев Стоянов“ – Варна

Съгласно заповед Р-109-326/1.08.22 г. на Ректора на МУ-Варна и Протокол №1 /10.08.22 съм определена да представя настоящото становище.

1. Кратки биографични и професионални данни на докторанта:

Д-р Павлина Бойкова-Вълчева е възпитаник на МУ – Варна, където завършва с отличие и награда „Златен Хипократ“. От дипломирането си и началото на 1998 год. до момента работи в Клиника по гастроентерология към Университетска болница „Св.Марина“. От 2004 година тя е специалист по вътрешни болести, а от 2011 година придобива специалност „Гастроентерология“, с интереси към хепатологията, към диагностика и проследяване на пациентите с невирусни хронични хепатити и възпалителни болести на червата. Д-р Бойкова има над 23 годишен клиничен опит, признат специалист в УМБАЛ Св.Марина и е любим преподавател на студенти и стажант лекари по „Медицина“, с практика като асистент към Катедрата по Вътрешни болести от 2015 година. Към тази структура Д-р Павлина Бойкова завършва докторантура в самостоятелна форма на подготовка.

2. Актуалност на темата на дисертацията

Към темата за стеатозните увреждания на черния дроб се насочват много клиницисти и изследователи, поради нарастващата значимост на затлъстяването и свързаните с него заболявания, както и обоснованата нужда от скрининг на пациентите с компоненти на метаболитен синдром за чернодробна болест. Откриването на неалкохолната мастна чернодробна болест /НАМЧБ/ изисква понататъшно диференциране на случаите с висок риск от прогресия до усложнения на хроничното чернодробно заболяване – цироза и хепатоцелуларен карцином. Очаква се в следващите години тежестта на пациентите със стеатозна чернодробна болест да се увеличава и това налага изработване на адекватен и съобразен с особеностите на

страната подход, подготовка на лекарите и здравната система. Следователно, настоящата работа е актуална и необходима, за да отговори на нуждите, поставени от клиничната практика.

3. Характеристика, обем, структура и оценка на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Павлина Бойкова се състои от 158 страници и следва традиционната структура: въвеждащи думи - 2 страници; литературен обзор – 45 страници; цел и задачи – 1 страница; методи на изследването – 10 страници; резултати – 48 страници; обсъждане и обобщение с предложен алгоритъм за скрининг – 16 страници; заключение – 2 страници; изводи – 1 страница; приноси – 1 страница и литературна справка от 172 източника. Дисертацията има балансирано съдържание и е написана с ясен, приятен за усвояване, разбираем и изчерпателен стил.

В литературния обзор компетентно и разбираемо са изложени както основните, така и най-съвременните публикации, в съображение с темата. Д-р Бойкова прави преглед на всички направени до момента в нашата страна разработки и дисертации по проблемите на НАМЧБ. Изложението започва с дефиниции за НАМЧБ и метаболитния синдром и номенклатурни въпроси, свързани с навлизането на термина за метаболитно-асоциирана чернодробна стеатозна болест. Последователно са описани рисковите фактори за НАМЧБ, включително генетични полиморфизми обуславящи предиспозиция за ектопично отлагане на мастна тъкан и прогресиращо тъканно увреждане и възпаление. Важен място в обзора заемат методите за диагностика, разделени на инвазивни методи, основно хистологичен анализ на материал от чернодробна биопсия и неинвазивни тестове в две категории – еластография и серумни маркери. Правилно дисертантът посочва биомаркерите, указващи стеатоза, възпаление и фиброза. С необходимата критичност и нужда от последващо клинично валидиране се тълкуват новите показатели и точкови системи. Изтъква се и тяхното по общо значение за стратифициране на пациентите, според индивидуалния риск за развитие и евентуална смъртност от усложненията на чернодробната болест. За систематизиране на информацията в обзора помагат 5 фигури и 13 таблици.

Целта на дисертационния труд е амбициозна и клинично ориентирана: да оцени възможностите за скрининг, диагностика и поведение при пациенти с НАМЧБ. Задачите са седем - ясно изложени и определят стъпките за извършване на проучването.

Разделът „Методи“ започва с дефиниране на изследваната популация: проспективно са изследвани 148 болни с НАМЧБ, 38 от които с неалкохолен стеатохепатит и 10 с компенсирани стадий на чернодробна цироза. Посочени са включващите и изключващи критерии за подбор на проучената група. Пациентите са изследвани с клиничен преглед и абдоминална ехография; направени са рутинни лабораторни изследвания; определени са НОМА за дефиниране на инсулиновата резистентност и множество точковидни системи, целящи оценката на стеатоза, възпаление и фиброза при хронично чернодробно заболяване и НАМЧБ; извършена е транзитна еластография и дефиниране на равнището на цитокератин-18 (СК-18), съответно при 91 и 61 пациента. В повечето случаи се касае за амбулаторни случаи,

издирени и обхванати от докторанта за целите на проучването. Д-р Бойкова е извършила самостоятелно всички посочени клинични изследвания и ултразвуковия преглед, включително транзиентната еластография. Организирано е иновативно имуноензимно определяне на СК-18, финансирано в рамките на научен проект към МУ-Варна. Резултатите са обобщени в база данни, която служи на докторанта за следващ анализ. Статистическите методи съответстват целта и задачите на проучването и са компетентно посочени и използвани.

Изследваната група болни има в 100% от случаите повишена коремна обиколка, покриваща един от критериите за метаболитен синдром, а делът на останалите метаболитни компоненти е по-нисък: наднормено тегло и обезитас в 95%; хипертонична болест в 81%; захарен диабет (ЗД) или повишена гликемия на гладно в 63%; хипертриглицеридемия в 47% и понижен HDL холестерол в 60%. Така, с дефиниран метаболитен синдром при налични 3 критерия са 88% от изследваните. Инсулинова резистентност според НОМА показателя е определена в 72%. Регресионен модел в настоящото проучване показва, че с най-голяма предиктивна степен за тежест на стеатозата от всички метаболитни компоненти има обиколката на талията. Д-р Бойкова дефинира, че всяко нарастване на коремната обиколка с 1,6 см съответства на по-висок CAP показател с 2 dB/m. Значима е корелационната зависимост ($r=0,463$) между обиколката на талия и чернодробната плътност, определена с FibroScan.

Пациентите са с липсваща или лека биохимична активност, с доминиране на повишението на ГГТ, последвано от повишението на АЛАТ. Трябва да се отбележи, че при 35% от болните АСАТ/АЛАТ съотношението е над 1. Стеатоза, определена чрез конвенционална и/или транзиентна еластография с FibroScan с изчисляване на параметъра за отслабване на УЗ вълна CAP е налице при всички пациенти. С вариационен анализ се дефинира разликата в CAP-стойността при I-ва vs. II-ра и I-ва vs. III-та B-mode степен на стеатоза. Препоръчително би било статистически да се анализира съпадението на степените на стеатоза, според B-mode УЗ и според приетите прагове за CAP. За прогнозиране на чернодробната стеатоза с неинвазивни точкови системи с добра роля в настоящата студия е hepatic steatosis index (HSI) и NAFLD liver fat score, обусловено от правилното диагностициране на стеатозата при съответно 96% и 85% и нисък дял случаи в „сива зона“. Информативен за тежестта на стеатозата се явява FLI индекса, заради статистически значимата разлика в стойностите на този неинвазивен показател между трите основни степени на стеатоза.

На база на транзиентна еластография (FibroScan) със значима фиброза са стадираны 16% от болните, с напреднала фиброза – 7% и с компенсирана цироза – 11%. Анализът на диагностичната роля на серумните маркери за фиброза извежда на първо място NAFLD fibrosis score пред FIB-4. Проведеното проучване показва, че и двата индекса могат да отличат липсваща от начална фиброза от напреднало чернодробно заболяване. Не е изследвана, обаче диагностичната точност с необходимия статистически анализ.

Иновативното изследване на серумното равнище на фрагментите на цитокератин 18 (СК-18) установява повишение над 5 ng/ml при 6 от 55 болни, в 10%. Ако се приеме този

праг за установяване на неалкохолен стеатохепатит (НАСХ) нито един от изследваните няма данни за НАСХ с напреднала фиброза. Този факт е в известно противоречие със стадирането на пациентите с УЗ еластография, което се приема като референция в настоящото проучване. Обяснение може да получим с относително малкия брой изследвани и/или липсата на актуална възпалителна активност, въпреки напредналата фиброза.

Собствените резултати са отлично илюстрирани чрез 41 фигури и 42 таблици и приложения 1 и 2. Би могло да се посочи като недостатък на проучването липсата на морфологично изследване на черния дроб за оценка на хистологичния стадий, степен на стеатоза и некроинфламаторна активност. От друга страна, дизайна на проучването е правилно обусловен от предимно амбулаторния характер на проблема и световната тенденция за неинвазивна оценка на чернодробната болест при НАМЧБ. Заглавието на дисертационния труд описва „клинична оценка на НАМЧБ“, което напълно отговаря и се покрива от извършената работа и описаното изложение.

Анализът на резултатите дисертантът поставя в раздел „Обсъждане“, който може да се характеризира като приятен за четене и усвояване, с пълноценно съпоставяне на данните с публикуваните в българската научна и чуждоезична литература. Силна страна на дисертационния труд е добре обяснения и унагледен алгоритъм за скрининг, диагностика и проследяване на пациентите с НАМЧБ. Методите са градиращи от лесно достъпни към тестове, изискващи компетентност в хепатологичен център. Посоченият алгоритъм може да бъде въведен в клиничната практика и по-късно да бъде по-широко валидиран в подхода при хора с метаболитни фактори и риск от наличие на НАМЧБ.

Логично следствие на посочените резултати, дискусия и заключение са 9 ясно формулирани и информативни изводи.

Литературната справка от 172 източника, 9 от които на български език с автори водещи изследователи на НАМЧБ в нашата страна. Библиографската справка отговаря на изискванията за пълнота и актуалност.

Във връзка с дисертационния труд д-р Павлина Бойкова предлага 4 пълнотекстови публикации и 1 научно съобщение в авторитетен международен форум, като на всички публикации д-р Бойкова е водещ автор.

Оценка на приносите на дисертационния труд

Приемам напълно посочените изводи, заключения и приноси на дисертационния труд.

Критични бележки

Липсват основания за критични бележки.

4. Заключение

Прегледът на дисертационния труд и предложените публикации, както и моите впечатления от задълбочената и компетентна клинична работа на д-р Бойкова

обосновават моето положително становище. Бих искала да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

Дата: 22 септември 2022 година

X

Irina Ivanova
MD, PhD

Варна

/Доц.Д-р Ирина Иванова, дм/