

## РЕЦЕНЗИЯ

върху  
дисертационен труд на  
Д-р Павлина Георгиева Бойкова-Вълчева

Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” - гр. Варна  
Катедра по вътрешни болести  
УС по гастроентерология, хепатология и хранене

на тема:

”Скрининг, диагностика и клинична оценка на пациентите с неалкохолна мастна  
чернодробна болест”  
за получаване на образователната и научна степен  
„Доктор”

Рецензент:  
Доц. д-р Владимир Андонов, дм.

Медицински Университет - Пловдив  
Ръководител II Катедра по вътрешни болести  
УМБАЛ “Каспела” Пловдив  
Началник Клиника по гастроентерология

### **I. Значимост и актуалност на разработвания проблем.**

Значимостта на разработвания от дисертанта проблем се определя от това, че постепенно и непрекъснато в световен мащаб се увеличава процента на хората с метаболитен синдром и съответно с него доказаната по категоричен начин връзка с неалкохолната мастна чернодробна болест. С нарастването на честотата на хората с наднормено тегло, както и на пациентите със захарен диабет тип 2 се счита, че честотата на чернодробното увреждане в резултат от това заболяване ще нараства прогресивно и ще заеме водещо място като причина за чернодробна трансплантация.

От тази гледна точка този проблем е особено актуален и изследването на въпросите относно скрининга и диагностиката на рисковите групи пациенти е с особено важно и научно, и практическо значение.

### **II. Техническо описание на дисертационния труд.**

Дисертационният труд на д-р Павлина Бойкова-Вълчева е написан на 157 страници. Структурното разпределение включва: Съдържание и използвани съкращения - 6 стр., Въведение - 2 стр., Литературен обзор - 45 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материал и методи - 10 стр., Резултати - 48 стр., Обсъждане - 13 стр., Алгоритъм за скрининг и диагностика на НАМЧБ - 3 стр. Заключение - 2 страници, Изводи - 1 стр., Приноси - 1 стр., Приложения - 4 стр., Библиография - 15 страници.

Пропорциите между отделните раздели са спазени. Използван е литературен български език с правилна употреба на медицинската терминология. Дисертационният труд е онагледен с 58 таблици и 50 фигури.

### **III. Разбор-преценка на дисертационния труд.**

#### **1. Литературна справка.**

Представлява около 29% от дисертационния труд. Съставена е от 8 раздела.

Първият раздел представя определението на неалкохолната мастна чернодробна болест /НАМЧБ/ и двете отделни състояния, на които тя се подразделя - неалкохолна стеатоза на черния дроб /НАСЧ/ и неалкохолния стеатозен хепатит /НАСХ/. Представено е предложението за замяна на това име с „Метаболитно-асоциирана мастна чернодробна болест”.

Вторият раздел разглежда епидемиологията на НАМЧБ в световен мащаб.

Третият раздел представя рисковите фактори за НАМЧБ - наднорменото тегло, захарен диабет тип 2, дислипидемия, възраст, пол и етническа принадлежност, генетични фактори и метаболитния синдром.

Четвъртият раздел разглежда подробно патогенезата на НАМЧБ и НАСХ.

Петият раздел е посветен на диагнозата на НАМЧБ, НАСХ и фиброзата при НАМЧБ. Последователно са разгледани инвазивните методи - чернодробна биопсия с хистопатологично изследване и неинвазивните методи - серумни маркери и образни изследвания чрез ултразвукова оценка, компютърна томография и магнитно-резонансно изследване при НАМЧБ. Подробно е представен т.нар. „параметър за ултразвуково отслабване”. След това са представени неинвазивните и инвазивни методи при НАСХ. Този раздел завършва с представяне на диагностичните методи за фиброза при НАМЧБ.

Шестият раздел разглежда естествения ход, прогресията и прогнозата при НАМЧБ.

Седмият раздел е посветен на скрининга при НАМЧБ, който се осъществява чрез ултразвуково изследване, лабораторни биохимични скорове и неинвазивно изследване на стеатозата и фиброзата чрез еластография.

Последният осми раздел разглежда нерешените проблеми при НАМЧБ по отношение на нуждата от скрининг, диагнозата, проследяването и лечението на това заболяване.

В заключение като достойнство на дисертационния труд може да се посочи, че при разработването на литературната справка личи личното мнение на автора и критично отношение към разглежданите проблеми, както и че тя съдържа необходимите аргументи за избора на целта и задачите на дисертационния труд.

#### **2. Цел и задачи.**

Целта е представена ясно и точно - „Да се проучи скрининга, диагностиката и клиничната оценка при пациентите с НАМЧБ”.

За изпълнението на тази цел Д-р Павлина Бойкова-Вълчева си поставя седем задачи.

Това се подкрепя и от логическото съответствие между литературния обзор, целта и задачите на работата.

### **3. Материал и методи.**

В дисертационния труд са включени 148 пациента, изследвани в Клиниката по Гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина” - гр. Варна. Проучвателният период е в рамките на 6 години - 2016-2022г. Всички пациенти са с НАМЧБ, 38 от тях с НАСХ, 100 пациента със стеатоза и 10 пациента с чернодробна цирроза.

Описани са подробно включващите и изключващите критерии. Представени са използваните методи за изследване на пациентите - анамнеза и физикален преглед, стандартни лабораторни изследвания, изследване на цитокератин 18, абдоминална ехография и транзиентна еластография. Използвани са няколко скорови системи за оценка на стеатозата, фиброзата и наличието на НАСХ.

Статистическият анализ е направен с богата гама от параметрични методи, добре подбрани и информативни за оценка разнообразието на получените резултати.

### **4. Собствени резултати.**

Представяват около 30% от дисертационния труд. Разделени са в няколко раздела, съответно на поставените задачи.

Първият раздел представя демографската характеристика на изследвания контингент. От изследваните 148 пациента 65 /44%/ са мъже и 83 /56%/ са жени. Средната им възраст е 55.68г. /23-82г./.

Вторият раздел разглежда клиничната характеристика на изследваната група. Последователно са представени изследваните компоненти на метаболитния синдром. Доказан ЗД тип 2 е установен при 70 пациента /47.29%/, 23 пациента /15.55%/ са с преддиабет и 55 пациента /37.16%/ са без отклонения в стойностите на кръвната захар. Наличие на хипертонична болест е установено при 120 пациента /81.08%/. След това са представени резултатите от индекса на телесната маса при 131 пациента, като средната стойност е  $33.47 \pm 6.74$ , като стойностите са сходни между мъжкия и женския пол. Пациентите са стратифицирани според стойностите на BMI. Представени са стойностите на коремната обиколка, като един от най-важните антропометрични показатели за наличието на висцерално затлъстяване. При 126 пациента тя е била средно  $113.21 \pm 13.41$  см. /85-150 см./ При всичките 52 мъже тя е над 94см. и при всичките 74 жени е над 80см, които са гранични стойности. Метаболитен синдром е установен при 131 пациента /88.5%/. При 61 пациента е изчислен хома-индекса, със средна стойност  $6.15 \pm 8.43$ . Представени са резултатите от изследванията на АСАТ, АЛАТ, ГГТП, АФ и билирубин при изследваната група. Най-висок процент от пациентите са имали завишен ГГТП и най-малък процент с повишение на АФ и билирубин. Представени са резултатите от изследването на триглицеридите, HDL холестерола и общия холестерол. Повишени стойности на триглицеридите са установени при 66 пациента /47.48%/, понижени стойности на HDL холестерола при 40 пациента /59.7/ и повишени стойности на общия холестерол при 66 пациента /66.0%/.

При всичките 148 пациента е извършена абдоминална ехография. При трима пациента /2.0%/ не е установена стеатоза, 28 пациента /19.0%/ са с лека стеатоза, 51 пациента /34.4%/ са с умерена стеатоза и 66 пациента /44.6%/ са с изразена стеатоза.

Третият раздел представя резултатите от определянето на параметъра на ултразвуково отслабване с фиброскен. Той е измерен при 84 пациента. Средната получена стойност е  $304.39 \pm 47.50$  dB/m /211-400 dB/m/. Приети са cut-off стойности за стеатоза: S0 -  $\leq 215$  dB/m, S1 - до 253 dB/m, S2 - до 300 dB/m и SS - над 300 dB/m. Съпоставката между данните от абдоминалната ехография и CAP показва висока степен на корелация.

Следващият раздел представя резултатите от изследваните скорови скали за наличие на стеатоза - HIS, LAP, FLI и NAFLD liver fat score.

Представен е статистически анализ на резултатите от CAP и връзката с клиничната характеристика на пациентите, определените индекси за стеатоза и съпоставка с резултатите за фиброза от фиброскен. Корелационния анализ показва силна степен на асоциация между CAP и BMI, като и с обиколката на талията и слаба асоциация между CAP и хипертриглицеридемията. Регресионният модел показва най-голяма предиктивна стойност за поява и степен на тежест на стеатозата, определена чрез CAP има нарастването на коремната обиколка. Установена е умерено силна статистическа зависимост между CAP и двата скорови индекса FLI и HSI.

Следващият раздел представя резултатите от определяне стадия на фиброзата чрез измерване на чернодробната плътност с фиброскен. Тя е осъществена при 91 пациента. Средната установена стойност е  $7.45 \pm 5.03$  kPa /2.50-29.9 kPa/. В тази група пациенти е установена липсваща или лека фиброза в 66%, значима фиброза в 16.4% и напреднала фиброза или цироза в 17.6%.

Резултатите от FIB-4 при 146 пациента показват средна стойност  $1.20 \pm 0.73$  /0.31-5.37/, от NFS средна стойност  $1.19 \pm 1.41$  /-4.49-2.58/, при APRI скората средната стойност е  $0.34 \pm 0.32$  /0.07-2.29/, BARD скората при 130 пациента показва липса на напреднала фиброза при 14.61% от тях, FAST скората е изследван при 81 пациента със средна стойност  $0.26 \pm 0.23$  /0-0.91/.

Корелационният анализ показва умерено силна връзка между чернодробната плътност и BMI и коремната обиколка, както и между стадия на фиброзата и наличието на ЗД тип 2. Установени са статистически значими разлики между чернодробната плътност с фиброскен и нарастването на използваните скорове, както и между стойностите на CAP и степента на фиброзата.

Изследван е цитокератин 18 /СК 18/ при 61 пациента с чернодробна стеатоза. Сред тях нормални стойности се установяват при 55 пациента /90.17%/ а повишени при 6 пациента /9.83%/, при които се приема диагнозата стеатохепатит. Установена е силна корелационна връзка между стойностите на СК 18 и тези на триглицеридите. Стойностите на АСАТ, АЛАТ и ГГТП са по-високи при пациентите със стеатохепатит.

## 5. Обсъждане

Обсъждането на резултатите е задълбочено и компетентно. В него последователно се анализират и обобщават получените резултати по отношение на клиничната характеристика на изследваните пациенти, данните от лабораторните изследвания и използваните образни методики,

изследването на цитокератин 18, приложените скорови скали и съответно получените резултати от използваните статистически методи за определяне на съответни корелационни зависимости между изследваните показатели.

Обсъждането на резултатите завършва с предложен алгоритъм за скрининг и диагностика на НАМЧБ. Това е една от най-силните страни на дисертационния труд - алгоритъм за поведение при пациенти с рискови фактори - метаболитен синдром, захарен диабет тип 2 и наднормено тегло, при които има висока вероятност от наличие на НАМЧБ. По много достъпен начин са представени необходимите стъпки за поведение при тези пациенти.

## **6. Изводи.**

Дисертацията завършва с формулирането на девет извода. Всеки един от тях е формулиран правилно и съдържа адекватна информация. Тези изводи напълно точно и обобщено отразяват получените данни и съответстват на поставените цел и задачи.

## **7. Библиография.**

Библиографията на дисертационния труд съдържа 172 заглавия. От тях 9 са на кирилица и 163 на латиница. Значителна част от цитиранията са от последните 5 години. Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучвания проблем. Те са цитирани коректно там, където е необходимо, съобразно целта и задачите на дисертацията.

## **IV. Научна стойност на дисертацията.**

Дисертационният труд на д-р Павлина Бойкова-Вълчева представлява проспективно проучване, посветено на пациентите с НАМЧБ и НАСХ. Дефинирани са рисковите фактори и са разгледани обстойно диагностичните методи - инвазивни и неинвазивни, които се прилагат при тях. С особено научно-практическо значение за страната е създадения алгоритъм за скрининг и диагностика при пациентите с НАМЧБ.

Приемам напълно приносите на дисертацията, които могат да се обособят както следва:

### **1. Приноси с оригинален характер.**

1.1. Предложен е алгоритъм за скрининг и диагностика на пациентите с НАМЧБ.

1.2. За първи път е извършено изследване на цитокератин 18, като маркер за възпаление при широка популация от пациенти с НАМЧБ в България.

### **2. Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер.**

2.1. Направена е пълна клинична оценка на пациентите с НАМЧБ, като е потвърдено значението на метаболитните рискови фактори за прогресията на болестта.

2.2. Потвърдена е ролята на антропометричните показатели при клиничната оценка на пациентите с НАМЧБ.

2.3. Потвърдена е ролята на ехографското изследване за диагностика и скрининг на НАМЧБ в ежедневната практика.

2.4. Доказано е значението на определянето на степента на стеатозата чрез САР като рутинен образен метод при клиничната оценка на пациентите с НАМЧБ.

2.5. Потвърдена е важноста на измерването на чернодробната фиброза чрез транзиентна еластография и е утвърдено използването ѝ в рутинната практика за стадиране на чернодробната фиброза при НАМЧБ и определяне на пациентите с висок риск от прогресираща болест.

2.6. Направен е сравнителен анализ между неинвазивните серумни и образни методи за стадиране на стеатозата и фиброзата и е разяснена тяхната роля в ежедневната клинична практика.

## **V. Публикации:**

Във връзка с дисертационния труд д-р Павлина Бойкова-Вълчева е публикувала общо пет научни публикации, като във всички от тях е първи автор. Тя има и три участия в български научни конференции. Това е напълно достатъчно спрямо изискванията.

Обобщено разборът-преценка на дисертацията показва, че тя е мащабен дългогодишен труд на изграден гастроентеролог със задълбочено клинично мислене, който притежава способност умело да реализира идеите си и отлично да свързва собствените си резултати с многото разнообразни и често противоположни данни в литературата.

## **Заклучение:**

Представеният труд е плод на многогодишни проучвания на д-р Павлина Бойкова-Вълчева. Той съдържа оригинални и научно-приложни приноси за скрининга и диагностиката на пациенти с НАМЧБ. За целта е използван голям набор от различни по характер и специфичност методики. По значимост, актуалност и оригиналност трудът притежава всички качества на дисертация за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” и отговаря на условията за това, описани в Законът за развитие на академичния състав, „Правилник за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности” в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” - гр. Варна.

**Всички тези достойнства на дисертационния труд ми дават право убедено да дам положителна рецензия на д-р Павлина Бойкова-Вълчева за получаване на образователната и научна степен „Доктор” и да призова членовете на уважаемото научно жури също да дадат положителна оценка.**

19 септември 2022 г.  
гр. Пловдив

Рецензент:  
/Доц. д-р В. Андонов, дм./