

**СТАНОВИЩЕ**  
**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

На д-р Йоана Светлозарова Стоянова, на тема: „Антивирусна терапия при хроничен хепатит В – динамика на вирусните маркери и дългосрочни резултати“ 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: Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, д.м.

**СТАНОВИЩЕ**

От полк. Проф. Д-р Ивайло Петров Въжаров, д.м.

Специалност Вътрешни болести, Гастроентерология и диететика,

Началник на МБАЛ-Варна към Военно медицинска академия

Съгласно Заповед Р-109-83/21.03.24 г. на Ректора на Медицинския университет "Проф. д-р Параскев Стоянов"-Варна и Протокол №1 /25.03.24 съм определен да представя настоящото становище.

**Кратки биографични и професионални данни на докторанта**

Д-р Йоана Светлозарова Стоянова завършва МУ – гр. Варна с отличие през 2018 г. От дипломирането си до момента работи в Университетска болница „Св. Марина“ – гр. Варна, в началото като ординатор към Клиника по пропедевтика на вътрешните болести, след това от 2019 г. е допълнително асистент към Факултет по дентална медицина на МУ-Варна, а от април 2022 година е лекар-асистент в Клиника по гастроентерология. През декември 2022 година придобива специалност „Гастроентерология“, с интереси към хепатологията, към диагностика и проследяване на пациентите с вирусни хронични хепатити и възпалителни болести на червата. Към Втора Катедра по Вътрешни болести д-р Стоянова започва редовна докторантура по специалност

„Гастроентерология“ през януари 2020 г., с последващо отчисляване с право на защита в необходимия срок.

### **Актуалност на темата на дисертацията**

В света около 316 милиона са инфектирани с HBV с резултат от висока смъртност от 800 000 хора за 2019 година. Лечението с нуклеозидни/нуклеотидни аналози е ефективно в посока потискане на вирусната репликация, обратно развитие на чернодробната болест и намаляване на риска от хепатоцелуларен карцином, но клирънс на HBsAg се постига рядко (<5%). Следователно, терапията при повечето пациенти е дългогодишна и поставя въпроси, свързани с потенциални странични ефекти, нарастващи разходи и субоптимален резултат при част от лекуваните. Така, настоящата работа е актуална и необходима, за да отговори на нуждите, поставени от клиничната практика.

### **Характеристика, обем, структура и оценка на дисертационния труд**

Дисертацията на д-р Йоана Стоянова се състои от 106 страници и следва традиционната структура: въведение - 1 страница; литературен обзор – 37 страници; цел и задачи – 1 страница; пациенти и методи– 11 страници; резултати и обсъждане в обща структура от 47 страници; изводи – 2 страници; приноси – 1 страница и литературна справка от 176 източника, подредени по реда на цитирането, 6 от които са на български автори. Дисертацията има балансирано добро съдържание на точен и правилен език

Литературният обзор е обширно изложение на съвременните епидемиологични данни за разпространение на HBV инфекцията, съдържа концепцията за фази в протичането след хронифициране и особеностите на вирусния цикъл. Дисертантът подробно се спира на маркерите за диагностика на HBV и добре излага проучванията върху ролята на количествения HBsAg (qHBsAg), като сравнително нов биомаркер в клиничната практика. Така, тестът за qHBsAg може да бъде показател за активността на HBV дори при пациенти с недоловим вирусен товар, поради синтезирането на този вирусен белтък от интегрираните в генома на хепатоцита HBV последователности и от

„матрицата или мини-хромозома“ cccDNA. Извод на тази част от обзора е, че qHBsAg надхвърля информативността на качествения тест и е основен маркер за активността на HBV в хода на терапията с нуклеоаналози при ниско ниво на HBV DNA. Положително впечатление създава подробното изложение на цели, предимства и недостатъци на настоящата терапия на хепатит В, бъдещето на медикаментозното лечение срещу HBV и стратегиите за проследяване на пациентите в хода на продължителното лечение. Обзорът заключава, че новите маркери за активност на HBV, като qHBsAg и HB-core-свързаните антигени (HBcrAg) е време да излязат от приложение в клинични проучвания и обосновано да ръководят терапевтичните решения.

Проучването на д-р Йоана Стоянова има ясна цел и добре формулирани 8 задачи. Проспективно са изследвани 84 последователни пациенти от регистъра на Клиниката по гастроентерология, провеждащи антивирусно лечение срещу HBV със стандартните показания, които отговарят на посочени от дисертантът включващи и изключващи критерии. Анализирани са предимно болни с HBeAg негативна HBV инфекция, хроничен В хепатит и HBV-свързана цироза (89.3%), които са съпоставени по всички основни задачи с групата болни с HBeAg- позитивен хроничен В хепатит. Обсъдени са ретроспективните данни за изходна характеристика на пациентите, преди стартиране на етиологична терапия. Методите на изследване съответстват на съвременния подход за оценка на еволюцията на хроничните чернодробни заболявания и на ефективността на противовирусното лечение, с акцент върху неинвазивните маркери – трансаминазна активност, неинвазивни индиректни маркери за фиброза (FIB-4, APRI), абдоминална ехография, вирусен товар и HBeAg статус. Основно, лечението е провеждано с ламивудин и тенофовир, а групата на лекувани с ентекавир е само от 2 пациента. Дисертантът включва иновативно изследване на серумното равнище на HBcrAg, за което няма публикуван опит в нашата страна. qHBsAg е проследен в две измервания в хода на терапията с интервал от поне 6 месеца между тях. Трябва да се посочи, че пациентите са мониторирани с мултипараметрична ехография, включваща оценка на чернодробната плътност. Статистическите методи са правилно използвани. Добре е приложен графичният анализ за онагледяване на получените данни. Статистическата сила на под-груповият анализ е затруднен от малкия брой на пациентите, които попадат в отделни категории, като HBeAg

(+) хроничен В хепатит (n=9), изходни данни за цироза (n=24), в частност с изходна декомпенсация (n=8).

Дисертацията на д-р Йоана Стоянова обединява постигнатите резултати с тяхното обсъждане. Изложението следва реда на поставените задачи. 15 таблици и 47 фигури помагат за илюстриране на собствените данни.

Изходната, преди лечение характеристика на включените болни извежда полезна информация за ролята на индиректните серумни маркери за фиброза (макар и да не е формулирана като отделна задача), основно във връзка с това, че 53 от 84 пациенти имат извършено морфологично изследване с хистологичен анализ на стадия на болестта по METAVIR. Така, проучването на д-р Стоянова установява, че FIB-4 е полезен маркер за диференциране на пациентите с начален стадий на чернодробната болест, спрямо случаите с напреднала фиброза и цироза и в известна степен е по-информативен от APRI. Интересен е и резултатът по задача 1, показващ, че при изходно HBeAg (+) хроничен В хепатит е по-висока концентрацията на HBsAg, спрямо този при случаите с негативен HBeAg. Литературните данни за qHBsAg в стадий на цироза са противоречиви. Настоящият дисертационен труд категорично показва, че изходният qHBsAg е по-нисък при напреднал стадий на заболяването, вероятно съответстващ и на по-продължителна давност на хроничната HBV инфекция. Намалява ли qHBsAg в естествения ход на HBV инфекцията, особено при формиране на цироза? Това трябва да бъде бъдеща цел на наблюдение в клиничния център и при фокусиране в тази цел считам, че екипът на Гастроентерологична клиника може да постигне интересни резултати.

Резултатите по отношение на ефикасност на терапията с нуклеозидни аналози, в частност честота на биохимичен отговор и вирусна супресия съответстват на тези от международните проучвания. Д-р Стоянова правилно съпоставя получените данни с тези от дисертационния труд на д-р Климентина Герджикова, като една от съвременните публикации у нас за ефектите на антивирусното лечение при хепатит В. Интерес представлява наблюдението, че пациентите, които постигат трайно инхибиране на HBV репликацията (HBV DNA < 10 IU/ml) при дълготраен прием на нуклеоаналози имат по-ниска

концентрация на HBsAg, спрямо случаите с нискостепенна, но установима вирусемия.

Безспорно, важна част от раздела „Резултати и обсъждане“ е анализът на концентрацията на HBcrAg при супресирани от нуклеоаналози лекувани пациенти. Дисертационната работа не показва връзка между нивото на HBcrAg и продължителността на лечение, стадия на чернодробната болест, както и изходния HBeAg статус (вероятно във връзка с малкия брой пациенти, които „попадат“ в съответните подгрупи). Пациентите със сероконверсия на HBsAg също имат откриваеми серумни нива на HBcrAg със средна стойност  $3.8 \log_{10}$  IU/ml и този резултат трябва да бъде описан в пълнотекстова публикация на д-р Стоянова и колектива на Клиника по гастроентерология към МБАЛ Св.Марина – гр.Варна. Също така, началните данни на дисертанта за влошаване на чернодробната стеатоза в хода на дългогодишното лечение и проследяване на пациентите с хепатит В трябва да бъдат развити и да станат цел на нови проспективни изследвания. Клиниката по гастроентерология е един от „пионерите“ в нашата страна за приложение на УЗ еластография в оценка на хроничните чернодробни заболявания. Така, в продължение на традициите на центъра е и наблюдението на д-р Стоянова за проследяване на еволюцията на чернодробната болест с изследване на чернодробната плътност. Макар вирусната супресия да е факт при над 90% от лекуваните, благоприятна динамика в чернодробната плътност, средно с 4 kPa се установява в 64% от пациентите, в хода прием на нуклеоаналози за повече от 1 година. Част от случаите с декомпенсирана цироза в настоящата дисертация са добър пример за постигане на рекомпенсация на болестта, в резултат от етиологичната терапия. Получените интересни, дори в известна степен и провокативни резултати от работата на д-р Стоянова биха могли да получат по обширно обсъждане и по-задълбочен коментар на съвременни проучвания с подобна насоченост.

Заклучение на изложените резултати и обсъждане са 13 ясно формулирани и информативни изводи.

Литературната справка съдържа 176 източника, 6 от са на водещи български автори в областта на хроничните вирусни хепатити. Библиографията отговаря на изискванията за пълнота и актуалност.

Авторефератът е оформен в 84 страници и отговаря на изискванията за структура, организация и информативност.

Във връзка с дисертационния труд Д-р Йоана Стоянова предлага 3 публикации, като всички са с участие на дисертантът като водещ автор. Бих препоръчал за в бъдеще резултатите да се оформят в материал, който да се предложи на реферирано списание.

### **Оценка на приносите на дисертационния труд**

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

### **Критични бележки**

Липсват основания за критични бележки.

### **Заключение**

Дисертационният труд на д-р Йоана Светлозарова Стоянова е задълбочено и значимо научно изследване в хепатологията. Клиничната подготовка и научна дейност на д-р Йоана Стоянова обосновават моето положително становище и считам, че дисертантът отговаря на критериите за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

19 април 2024 год.

Гр.Варна

Заличено на основание чл. 5,  
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)  
2016/679

Полк. Проф. Д-р Ивайло Въжаров, д.м.