

РЕЗЮМЕТА

на представени за участие в конкурс научни трудове

на д-р Нонка Николова Юркова, дм – кандидат за заемане на академична длъжност „доцент“ по професионално направление

7.1. Медицина (Вътрешни болести - Гастроентерология)

1. Юркова Н. Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови усложнения - диагностика и лечение.

Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина (Кардиология), Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести, Университетска болница „Лозенец“. Научен ръководител: Проф. д-р Теменуга Донова, дмн – София, 2019.

Дисертационният труд съдържа общо 225 стандартни страници, 116 графики и 34 таблици. Библиографията включва 307 литературни източника, от които 3 на български автори и 304 на чуждестранни.

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (NAFLD) се превръща в основна причина за хронично чернодробно заболяване и чернодробна трансплантация. През последното десетилетие се доказва, че клиничната тежест на NAFLD не е само ограничена до свързани с черния дроб заболяемост и смъртност, но са налице и все повече доказателства, че е мултисистемно заболяване, засягащо извънчернодробни органи и регулаторни пътища. NAFLD потенциално допринася за важна група от извънчернодробни хронични усложнения, като сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), захарен диабет тип 2 (ЗД2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Пациентите с NAFLD обикновено имат критерии за метаболитен синдром (MetS), както и други рискови фактори за ССЗ. Този факт е с важни клинични последствия за развитието на бъдещи сърдечно-съдови събития.

Целта на дисертационния труд е да се определи значението на MetC и NAFLD за сърдечно-съдови заболявания и усложнения и да се създаде диагностично-терапевтичен модел на поведение.

Поставени са задачи да се анализират и съпоставят показателите на проследявани пациенти с хронично чернодробно заболяване със и без сърдечно-съдови заболявания; показателите при пациенти с MetC и NAFLD със и без сърдечно-съдови усложнения; да се определи значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор или в съчетание с други известни рискови фактори за сърдечно-съдови усложнения; да се отчете честотата на NAFLD като показание за чернодробна трансплантация (ЧТ) и честотата на рецидив; да се създаде клиничен алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение при пациенти с MetC и NAFLD.

Изследването се извършва върху 87 пациенти, последователно хоспитализирани в УБ „Лозенец“ и проследявани за периода 2009 - 2019 г. по повод на чернодробно заболяване (ЧЗ); 33 пациенти с MetC и NAFLD със сърдечно-съдови усложнения; 29 пациенти с MetC и NAFLD без сърдечно-съдови усложнения.

Използват се клинични, лабораторни, серологични и инструментални изследвания. Статистическото обръщение е посредством дескриптивен анализ, тест на Стюдент (t-критерий) за сдвоени и за независими извадки, логистичен регресионен и дисперсионен анализ.

Получените резултати се излагат в табличен, графичен и обяснителен модел.

Извеждат се изводи относно предиктивната стойност на показателите възраст, обиколка на талия, HbA1c, общ холестерол, LDL, захарен диабет, фибриноген и NFS при пациенти с ЧЗ за развитие на ССЗ и се препоръчват за приложение в клиничната практика. За предикторите алкохол и тютюнопушене при пациенти с ЧЗ се потвърждава наличието на положителна тенденция за развитие на ССЗ. За предикторите възраст, глюкоза, креатинин и HDL при пациенти с MetC и NAFLD се потвърждава наличието на зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения. За предикторите CRP, ASAT/ALAT и FIB-4 при пациенти с MetC и NAFLD се доказва наличието на положителна зависимост за развитие на

сърдечно-съдови усложнения и се препоръчват за приложение в клиничната практика. Сред пациентите с ЧЗ се установява честотата на NAFLD и относителният дял на NAFLD при пациентите със ССЗ. При пациентите с ЧТ се потвърждава докладваната в света честота на рецидив на NAFLD.

Създаденият алгоритъм за оценка на риска за ССЗ при пациенти с МетС и NAFLD позволява прогнозиране на сърдечно-съдовия риск чрез неинвазивни маркери за оценка.

Уточненият терапевтичен алгоритъм при пациенти с МетС и NAFLD предлага прецизиране на клиничното поведение.

Като принос с оригинален характер се отчита доказването на значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор и създаването на прогностичен модел за ССЗ при пациенти с МетС и NAFLD; създаването на клиничен алгоритъм на поведение при пациенти с МетС и NAFLD; оценяването ролята на NAFLD при пациенти с ЧТ.

Като принос с потвърдителен характер се посочва потвърждаването на значението на главните рискови фактори за ССЗ, на проинфламаторната активност за възникване на ССЗ и на алкохола и тютюнопушенето за развитие на сърдечно-съдови усложнения.

Дисертационният труд може да се използва при пациенти с Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови заболявания за ефективно управление на сърдечно-съдовия риск.

Ключови думи: Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест, сърдечно-съдов риск.

Yurukova N. Metabolic syndrome, Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications - diagnostics and treatment.

Dissertation for the procurement of scientific and educational degree "doctor" in professional direction 7.1. Medicine (Cardiology), University of Sofia "St. Kliment Ohridski", Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Pharmacology and Clinical Pharmacology, Pediatrics, Epidemiology, Infectious and Skin diseases,

University Hospital Lozenetz. Supervisor: Prof. Dr. Temenuga Donova, DSC – Sofia, 2019.

Dissertation contains a total of 225 standard pages, 116 graphics and 34 tables. The bibliography includes 307 literary sources, of which 3 of Bulgarian authors and 304 of foreign authors.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes the main cause of chronic liver disease and liver transplantation. Over the last decade, it has been demonstrated that the clinical burden of NAFLD is not only limited to liver-related morbidity and mortality, but there is increasing evidence that it is a multi-systemic disease affecting extra-hepatic organs and regulatory paths. NAFLD potentially contributes to an important group of extra-hepatic chronic complications, such as cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2D) and chronic kidney disease (CKD). Patients with NAFLD usually have criteria for metabolic syndrome (MetS), as well as other risk factors for CVD. This fact has important clinical consequences for the development of future cardiovascular events.

The goal of dissertation is to determine the importance of the MetS and NAFLD for cardiovascular diseases and complications and to create a diagnostic-therapeutic pattern of management.

There are tasks to analyze and compare the indicators of patients with chronic liver disease, with and without cardiovascular disease; In patients with MetS and NAFLD with and without cardiovascular complications; To determine the importance of NAFLD as an independent risk factor or in combination with other known risk factors for cardiovascular complications; To take into account the incidence of NAFLD as indication for liver transplantation (LT) and the incidence of relapse; To establish a clinical algorithm for diagnostic and therapeutic management in patients with MetS and NAFLD.

The study is performed on 87 patients, consequently hospitalized in "Lozenets" and followed for the period 2009-2019 for Liver disease (LD); 33 patients with MetS and NAFLD with cardiovascular complications; 29 patients with MetS and NAFLD without cardiovascular complications.

Clinical, laboratory, serological and instrumental studies are used. Statistical processing is descriptive analysis, Student's test (t-test) for paired and independent samples, logistic regression and variance analysis.

The results are displayed in a tabular, graphical and explanatory model.

Conclusions are drawn on the predictive value of the indicators age, waist circumference, HbA1c, total cholesterol, LDL, diabetes mellitus, fibrinogen and NFS in patients with LD for the development of CVD and are recommended for use in clinical practice. For predictors alcohol and smoking in patients with LD, the presence of a positive tendency to develop CVD is confirmed. For predictors age, glucose, creatinine and HDL in patients with MetS and NAFLD confirm the presence of dependence for the development of cardiovascular complications. For predictors CRP, ASAT/ALAT and FIB-4 in patients with Mets and NAFLD, there is evidence of a positive dependence on the development of cardiovascular complications and they are recommended for use in clinical practice. Among the patients with LD, the incidence of NAFLD and the relative rate of NAFLD in patients with CVD was established. In patients with LT, the incidence of an NAFLD and relapse was confirmed globally established.

The created risk assessment algorithm for CVD in patients with Mets and NAFLD allows predicting cardiovascular risk through non-invasive markers of evaluation.

The specified clinical algorithm in patients with Mets and NAFLD offers refine of therapeutic management.

Contributions of an original nature are considered to prove the importance of NAFLD as an independent risk factor and the creation of a prognostic model for CVD in patients with Mets and NAFLD; The creation of a clinical algorithm of management in patients with Mets and NAFLD; Importance of NAFLD in patients with LT.

Confirmation of the importance of the main risk factors for CVD, the importance of pro-inflammatory activity in the emergence of CVD and of alcohol and tobacco for the development of cardiovascular complications, is indicated as confirmatory contributions.

Dissertation can be used in patients with metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease for effective management of cardiovascular risk.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk.

2. Юркова Н. Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови усложнения - диагностика и лечение.

Автореферат на Дисертационен труд за придобиване на научна и образователна степен „доктор“ по професионално направление 7.1. Медицина (Кардиология), Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Медицински факултет, Катедра по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести, Университетска болница „Лозенец“. Научен ръководител: Проф. д-р Теменуга Донова, дмн – София, 2019.

Yurukova N. Metabolic syndrome, Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications - diagnostics and treatment.

Dissertation abstract for the procurement of scientific and educational degree "doctor" in professional direction 7.1. Medicine (Cardiology), University of Sofia "St. Climent Ochridski", Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Pharmacology and Clinical Pharmacology, Pediatrics, Epidemiology, Infectious and Skin diseases, University Hospital Lozenetz. Supervisor: Prof. Dr. Temenuga Donova, DSC – Sofia, 2019.

3. Юркова Н. Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови усложнения. Монография. София, 2021, ISBN 978-619-188-780-4.

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (NAFLD) е най-честото хронично чернодробно заболяване в развитите страни и се превръща в основна причина за чернодробна трансплантация. Освен заболеваемостта и смъртността, свързани с черния дроб, голямо количество доказателства показва, че пациентите с NAFLD са изложени на висок риск от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), които са основната причина за смърт при тези лица. Епидемиологични и клинични проучвания потвърждават ролята на NAFLD за развитие на различни сърдечно-съдови заболявания, което предполага независим принос от традиционните сърдечно-съдови рискови фактори. Въпреки тези доказателства, NAFLD все още се счита като доброкачествено състояние и клиничната практика остава до голяма степен непроменена.

На преден план излиза необходимостта от скрининг за NAFLD при пациенти с рискови фактори, с предклинични ССЗ и с клинично значими ССЗ. Скрининг за фиброза може да се прави посредством чернодробна еластография или клинично-биохимични параметри и скорове, или комбинация от тях, но за този подход все още липсва валидиране в рискови популации. Дискутабилен остава въпросът относно скрининга за ССЗ при пациенти с NAFLD. Настоящите препоръки включват скрининг за класически рискови фактори. Тъй като наличието на предклинично ССЗ е доказан рисков фактор за последваща клинична изява, на преден план излиза въпросът за ранен сърдечно-съдов скрининг на пациенти с NAFLD.

Монографията има за цел да се определи значението на Метаболитния синдром и NAFLD за развитие на сърдечно-съдови заболявания и усложнения и да се предложи диагностично-терапевтичен модел на поведение.

Анализират се данните на следните групи пациенти: А. 87 пациенти, последователно хоспитализирани и проследявани за периода 2009 - 2019 г., се разделят на 2 подгрупи - 45 без ССЗ и 42 със ССЗ, с оглед уточняване на половата и възрастова характеристика, съпоставяне на основните клинични данни, инструменталните изследвания и лабораторните показатели. В. 33 пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD със сърдечно-съдови усложнения. С. 29 пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD без сърдечно-съдови усложнения.

Достига се до следните резултати: 1. Потвърждава се значението на главните рискови фактори за ССЗ; на проинфламаторната активност за възникване на ССЗ; на алкохола и тютюнопушенето за развитие на сърдечно-съдови усложнения. 2. Доказва се значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор и се предлага прогностичен модел за ССЗ при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD. 3. Предлага се клиничен алгоритъм на поведение при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD. 4. Оценява се значението на NAFLD при пациенти с чернодробна трансплантация.

Монографията е предназначена за специалисти и специалисти по гастроентерология и кардиология, както и за общопрактикуващи лекари.

Yurukova N. Metabolic syndrome, Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications. Monograph. Sofia, 2021, ISBN 978-619-188-780-4.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in developed countries and becomes the main cause of liver transplantation. In addition to liver-related morbidity and mortality, a large amount of evidence shows that patients with NAFLD are at high risk of cardiovascular diseases (CVD), which are the main cause of death in these individuals. Epidemiological and clinical studies confirm the role of NAFLD in the development of various cardiovascular diseases, which implies an independent contribution from traditional cardiovascular risk factors. Despite this evidence, NAFLD is still considered a benign condition and clinical practice remains largely unchanged.

At the forefront comes the need to NAFLD screening of patients with risk factors, with preclinical CVD, and with clinically significant CVD. Screening for fibrosis can be done by liver elastography or by clinical-biochemical parameters and scores, or by combination of them, but for this approach yet a validation at risk populations lacks. Screening for CVD in patients with NAFLD remains debatable. The guidelines include screening for classic risk factors. Because the preclinical CVD have been shown to be a risk factor for subsequent clinical complications, in the foreground comes out the question for early cardiovascular screening of NAFLD patients.

The monograph aims to determine the importance of Metabolic Syndrome and NAFLD for the development of cardiovascular diseases and complications and to propose a diagnostic and a therapeutic pattern of management.

The data of the following patient groups are analyzed: A. 87 patients, consequently hospitalized and monitored for the period 2009 - 2019, are divided into 2 subgroups - 45 without CVD and 42 with CVD, with a view to specifying gender and age characteristics, comparing basic clinical data, instrumental studies and laboratory tests. B. 33 patients with Metabolic Syndrome and NAFLD with cardiovascular complications. C. 29 patients with Metabolic Syndrome and NAFLD without cardiovascular complications.

The following results are reached: 1. There are confirmed the importance of the main risk factors for CVD; proinflammatory activity for the occurrence of CVD; and smoking to development of cardiovascular complications. 2. The importance of NAFLD as a independent risk factor is demonstrated and a prognostic model for CVD is proposed in patients with Metabolic Syndrome and NAFLD. 3. A clinical algorithm of management is available in patients with Metabolic Syndrome and NAFLD. 4. The importance of NAFLD in liver transplant patients is assessed.

The monograph is intended for fellows and specialists in gastroenterology and cardiology, as well as for general practitioners.

4. Юркова Н. Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови усложнения – диагностика и лечение. Публикувана книга на базата на защитен дисертационен труд. София, 2022, ISBN 978-619-92274-0-4.

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (NAFLD) се превръща в основна причина за хронично чернодробно заболяване и чернодробна трансплантация. През последното десетилетие се доказва, че клиничната тежест на NAFLD не е само ограничена до свързани с черния дроб заболяемост и смъртност, но са налице и все повече доказателства, че е мултисистемно заболяване, засягащо извънчернодробни органи и регулаторни пътища. NAFLD потенциално допринася за важна група от извънчернодробни хронични усложнения, като сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), захарен диабет тип 2 (ЗД2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Пациентите с NAFLD обикновено имат критерии за метаболитен синдром (МетС), както и други рискови фактори за ССЗ. Този факт е с важни клинични последствия за развитието на бъдещи сърдечно-съдови събития.

Целта е да се определи значението на МетС и NAFLD за сърдечно-съдови заболявания и усложнения и да се създаде диагностично-терапевтичен модел на поведение.

Поставени са задачи да се анализират и съпоставят показателите на проследявани пациенти с хронично чернодробно заболяване със и без сърдечно-съдови заболявания; показателите при пациенти с МетС и NAFLD със

и без сърдечно-съдови усложнения; да се определи значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор или в съчетание с други известни рискови фактори за сърдечно-съдови усложнения; да се отчете честотата на NAFLD като показание за чернодробна трансплантация (ЧТ) и честотата на рецидив; да се създаде клиничен алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение при пациенти с МетС и NAFLD.

Изследването се извършва върху 87 пациенти, последователно хоспитализирани в УБ „Лозенец“ и проследявани за периода 2009 - 2019 г. по повод на чернодробно заболяване (ЧЗ); 33 пациенти с МетС и NAFLD със сърдечно-съдови усложнения; 29 пациенти с МетС и NAFLD без сърдечно-съдови усложнения.

Използват се клинични, лабораторни, серологични и инструментални изследвания. Статистическото обръботка е посредством дескриптивен анализ, тест на Студент (t-критерий) за сдвоени и за независими извадки, логистичен регресионен и дисперсионен анализ.

Извеждат се изводи относно предиктивната стойност на показателите възраст, обиколка на талия, HbA1c, общ холестерол, LDL, захарен диабет, фибриноген и NFS при пациенти с ЧЗ за развитие на ССЗ и се препоръчват за приложение в клиничната практика. За предикторите алкохол и тютюнопушене при пациенти с ЧЗ се потвърждава наличието на положителна тенденция за развитие на ССЗ. За предикторите възраст, глюкоза, креатинин и HDL при пациенти с МетС и NAFLD се потвърждава наличието на зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения. За предикторите CRP, ASAT/ALAT и FIB-4 при пациенти с МетС и NAFLD се доказва наличието на положителна зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения и се препоръчват за приложение в клиничната практика. Сред пациентите с ЧЗ се установява честотата на NAFLD и относителният дял на NAFLD при пациентите със ССЗ. При пациентите с ЧТ се потвърждава докладваната в света честота на рецидив на NAFLD.

Създаденият алгоритъм за оценка на риска за ССЗ при пациенти с МетС и NAFLD позволява прогнозиране на сърдечно-съдовия риск чрез неинвазивни маркери за оценка.

Уточненият терапевтичен алгоритъм при пациенти с МетС и NAFLD предлага прецизиране на клиничното поведение.

Като принос с оригинален характер се отчита доказването на значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор и създаването на прогностичен модел за ССЗ при пациенти с МетС и NAFLD; създаването на клиничен алгоритъм на поведение при пациенти с МетС и NAFLD; оценяването ролята на NAFLD при пациенти с ЧТ.

Като принос с потвърдителен характер се посочва потвърждаването на значението на главните рискови фактори за ССЗ, на проинфламаторната активност за възникване на ССЗ и на алкохола и тютюнопушенето за развитие на сърдечно-съдови усложнения.

Книгата може да се използва при пациенти с Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест и сърдечно-съдови заболявания за ефективно управление на сърдечно-съдовия риск.

Ключови думи: Метаболитен синдром, Неалкохолна стеатозна болест, сърдечно-съдов риск.

Yurukova N. Metabolic syndrome, Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications - diagnostics and treatment. Published book based on a defended dissertation. Sofia, 2022, ISBN 978-619-92274-0-4.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) becomes the main cause of chronic liver disease and liver transplantation. Over the last decade, it has been demonstrated that the clinical burden of NAFLD is not only limited to liver-related morbidity and mortality, but there is increasing evidence that it is a multi-systemic disease affecting extra-hepatic organs and regulatory paths. NAFLD potentially contributes to an important group of extra-hepatic chronic complications, such as cardiovascular diseases (CVD), type 2 diabetes mellitus (T2D) and chronic kidney disease (CKD). Patients with NAFLD usually have criteria for metabolic syndrome (MetS), as well as other risk factors for CVD. This fact has important clinical consequences for the development of future cardiovascular events.

The goal is to determine the importance of the MetS and NAFLD for cardiovascular diseases and complications and to create a diagnostic-therapeutic pattern of management.

There are tasks to analyze and compare the indicators of patients with chronic liver disease, with and without cardiovascular disease; In patients with MetS and NAFLD with and without cardiovascular complications; To determine the importance of NAFLD as an independent risk factor or in combination with other known risk factors for cardiovascular complications; To take into account the incidence of NAFLD as indication for liver transplantation (LT) and the incidence of relapse; To establish a clinical algorithm for diagnostic and therapeutic management in patients with MetS and NAFLD.

The study is performed on 87 patients, consequently hospitalized in "Lozenets" and followed for the period 2009-2019 for Liver disease (LD); 33 patients with MetS and NAFLD with cardiovascular complications; 29 patients with MetS and NAFLD without cardiovascular complications.

Clinical, laboratory, serological and instrumental studies are used. Statistical processing is descriptive analysis, Student's test (t-test) for paired and independent samples, logistic regression and variance analysis.

Conclusions are drawn on the predictive value of the indicators age, waist circumference, HbA1c, total cholesterol, LDL, diabetes mellitus, fibrinogen and NFS in patients with LD for the development of CVD and are recommended for use in clinical practice. For predictors alcohol and smoking in patients with LD, the presence of a positive tendency to develop CVD is confirmed. For predictors age, glucose, creatinine and HDL in patients with MetS and NAFLD confirm the presence of dependence for the development of cardiovascular complications. For predictors CRP, ASAT/ALAT and FIB-4 in patients with Mets and NAFLD, there is evidence of a positive dependence on the development of cardiovascular complications and they are recommended for use in clinical practice. Among the patients with LD, the incidence of NAFLD and the relative rate of NAFLD in patients with CVD was established. In patients with LT, the incidence of an NAFLD and relapse was confirmed globally established.

The created risk assessment algorithm for CVD in patients with Mets and NAFLD allows predicting cardiovascular risk through non-invasive markers of evaluation.

The specified clinical algorithm in patients with Mets and NAFLD offers refine of therapeutic management.

Contributions of an original nature are considered to prove the importance of NAFLD as an independent risk factor and the creation of a prognostic model for CVD in patients with Mets and NAFLD; The creation of a clinical algorithm of management in patients with Mets and NAFLD; Importance of NAFLD in patients with LT.

Confirmation of the importance of the main risk factors for CVD, the importance of pro-inflammatory activity in the emergence of CVD and of alcohol and tobacco for the development of cardiovascular complications, is indicated as confirmatory contributions.

Book can be used in patients with metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease for effective management of cardiovascular risk.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk.

- 5. Velislava Terzieva, Antoaneta Mihova, Iskra Altankova, Tsvetelina Velikova, Deyan Donchev, Yordanka Uzunova, Andrey Goncharov, Nonka Jurukova, Viktoriya Georgieva, Emilia Yordanova, Metodija Sekulovski, Ognian Chalamanov, and Lubomir Spasov. The Dynamic Changes in Soluble CD30 and Regulatory T Cells Before and After Solid Organ Transplantations: A Pilot Study. // MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMMUNODIAGNOSIS AND IMMUNOTHERAPY, Volume 38, Number 4, 2019. DOI: 10.1089/mab.2019.0010.**

Among multiple parameters, applied in the immunologic monitoring of transplantation, the levels of serum soluble CD30 (sCD30) and peripheral regulatory T cells (Tregs) are very promising. These are relatively new biomarkers, considered to reflect immune activation and tolerance in solid organ transplantation. Results are shown here from a preliminary study on the relevance of sCD30 and Tregs in the monitoring of the early post-transplantation period. Sixteen patients with chronic liver or kidney disease were examined. Nine of them were further selected for transplantation. Follow-up of sCD30

and Tregs was carried out during the first month after transplantation. Until day 30 (D30) after transplantation, a progressive decrease in sCD30 levels was observed in all patients. Conversely, the dynamic of Tregs was dependent on the transplanted organ: in liver recipients, an increase of Tregs was detected at day 7 (D7) followed by a gradual decrease until D30, whereas in kidney recipients, a sustained downward trend starting on D7 was observed. In liver recipients, the increase in Tregs preceded albumin normalization, whereas in kidney recipients, sCD30 was found to have predictive significance for the creatinine levels. Our results demonstrated that peripheral blood sCD30 and Tregs are valuable parameters in the immunologic monitoring of transplanted patients.

Keywords: sCD30, regulatory T cells, transplantation, rejection, immune activation, immune tolerance.

Велислава Терзиева, Антоанета Михова, Искра Алтънкова, Цветелина Великова, Деян Дончев, Йорданка Узунова, Андрей Гончаров, Нонка Юрукова, Виктория Георгиева, Емилия Йорданова, Методия Секуловски, Огнян Шаламанов и Любомир Спасов. Динамични промени в разтворимия CD30 и регулаторните Т-клетки преди и след трансплантация на солидни органи: Пилотно проучване. // MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMMUNODIAGNOSIS AND IMMUNOTHERAPY, Volume 38, Number 4, 2019.

DOI: 10.1089/mab.2019.0010.

Сред многобройните параметри, прилагани при имунологичното наблюдение на трансплантация, много обещаващи са нивата на серумния разтворим CD30 (sCD30) и периферните регулаторни Т-клетки (Tregs). Това са сравнително нови биомаркери, за които се смята, че отразяват имунната активация и толерантност при трансплантация на солидни органи. Показани са резултати от предварително проучване на значението на sCD30 и Tregs за наблюдение на ранния посттрансплантационен период. Изследвани са 16 пациенти с хронично чернодробно или бъбречно заболяване. Девет от тях бяха избрани за трансплантация. През първия месец след трансплантацията е извършено проследяване на sCD30 и Tregs. До 30-ия ден (D30) след трансплантацията при всички пациенти се наблюдава прогресивно намаляване на нивата на sCD30.

Напротив, динамиката на Tregs зависеше от трансплантирания орган: при чернодробните реципиенти беше установено увеличаване на Tregs на 7-ия ден (D7), последвано от постепенно намаляване до D30, докато при бъбречните реципиенти беше наблюдавана устойчива тенденция към намаляване, започваща от D7. При чернодробните реципиенти увеличението на Tregs предшества нормализирането на албумина, докато при бъбречните реципиенти беше установено, че sCD30 има прогностично значение за нивата на креатинина. Нашите резултати показаха, че sCD30 и Tregs от периферна кръв са ценни параметри при имунологичното наблюдение на трансплантирани пациенти.

Ключови думи: sCD30, регулаторни Т-клетки, трансплантация, отхвърляне, имунна активация, имунна толерантност.

6. Milena Peruhova, Viktoriya Georgieva, Nonka Yurukova, Monika Sekulovska, Gabriela Panayotova, Antoaneta Mihova, Velislava Terzieva, Tsvetelina Veselinova Velikova. ABO-nonidentical liver transplantation from a deceased donor and clinical outcomes following antibody rebound: A case report. // World J Transplant 2020 May 29; 10(5): 138-146. DOI: 10.5500/wjt.v10.i5.138. ISSN 2220-3230 (online).

Background: Although ABO-nonidentical and ABO-incompatible liver transplantation (LT) are other options for end-stage liver disease treatment, the development of antibodies against blood group antigens (anti-A/B antibodies) is still a challenge in managing and follow-up of the recipients.

Case Summary: A 56-year-old male with end-stage liver disease with rapid deterioration and poor prognosis was considered to receive a deceased ABO-nonidentical liver graft. All required tests were performed according to our pre-LT diagnostic protocol. The orthotopic LT procedure involving O+ donor and A1B+ recipient was performed. Our treatment strategy to overcome the antibody mediated rejection included a systemic triple immunosuppressive regimen: methylprednisolone, mycophenolate mofetil, and tacrolimus. The immunological desensitization consisted of the chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab and intravenous immunoglobulins. The patient was also on antibiotic treatment with amoxicillin/clavulanate, cefotaxime, and metronidazole. On the 10th postoperative day,

high titers of IgG anti-A and anti-B antibodies were found in the patient's plasma. We performed a liver biopsy, which revealed histological evidence of antibody-mediated rejection, but the rejection was excluded according to the Banff classification. The therapy was continued until the titer decreased significantly on the 18th postoperative day. Despite the antibiotic, antifungal, and antiviral treatment, the patient deteriorated and developed septic shock with anuria and pancytopenia. The conservative treatment was unsuccessful, which led to the patient's fatal outcome on the 42nd postoperative day.

Conclusion: We present a patient who underwent ABO-nonidentical LT from a deceased donor. Even though we implemented the latest technological advancements and therapeutic approaches in the management of the patient and the initial results were promising, due to severe infectious complications, the outcome was fatal.

Key words: ABO-nonidentical; Liver transplantation; Anti-A/B antibodies; Antibody rebound; Case report; Rituximab; Iso-titer; Deceased donor.

Милена Перухова, Виктория Георгиева, Нонка Юркова, Моника Секуловска, Габриела Панайотова, Антоанета Михова, Велислава Терзиева, Цветелина Веселинова Великова. АВО-неидентична чернодробна трансплантация от мъртъв донор и клинични резултати след ребаунд на антителата: Клиничен случай. // World J Transplant 2020 May 29; 10(5): 138-146. DOI: 10.5500/wjt.v10.i5.138. ISSN 2220-3230 (online).

Въведение: Въпреки че АВО-неидентичната и АВО-несъвместимата чернодробна трансплантация (LT) са други възможности за лечение на крайния стадий на чернодробно заболяване, развитието на антитела срещу антигени на кръвните групи (анти-А/В антитела) все още е предизвикателство при лечението и проследяването на реципиентите.

Клиничен случай: На 56-годишен мъж в краен стадий на чернодробно заболяване с бързо влошаване на състоянието и лоша прогноза се решава да бъде присаден черен дроб от мъртъв АВО-неидентичен пациент. Всички необходими тестове са направени съгласно диагностичния протокол преди трансплантация. Извършена е ортотопна LT на O+ донор от A1B+ реципиент.

Лечебната стратегия за предотвратяване на медирано от антитела отхвърляне включва системен троен имunosупресивен режим: метилпреднизолон, микофенолат мофетил и такролимус. Имунологичната десенсибилизация се състои от химеричното анти-CD20 моноклонално антитяло ритуксимаб и интравенозни имуноглобулини. Пациентът провежда също антибиотично лечение с амоксицилин/клавуланат, цефотаксим и метронидазол. На 10-ия следоперативен ден в плазмата на пациента са открити високи титри на IgG анти-А и анти-В антитела. Извършена е чернодробна биопсия, при която се намират хистологични данни за медирано от антитела отхвърляне, но не съответства на класификацията на Banff. Терапията е продължена до значителното намаляване на титъра на антитела на 18-ия следоперативен ден. Въпреки антибиотичното, противогъбично и антивирусно лечение пациентът се влошава и развива септичен шок с анурия и панцитопения. Консервативното лечение е неуспешно, което води до фатален изход за пациента на 42-ия следоперативен ден.

Заклучение: Представен е пациент, на когото е извършена АВО-неидентична LT от починал донор. Въпреки най-новите технологични постижения и терапевтични подходи при лечението на пациента и първоначалните обещаващи резултати, поради тежки инфекциозни усложнения изходът е фатален.

Ключови думи: АВО-неидентичен; Трансплантация на черен дроб; Анти-А/В антитела; Ребаунд на антитела; Клиничен случай; Ритуксимаб; Изо-титър; Мъртъв донор.

7. Yurukova, Nonka, Milena Peruhova and Krasimira Prodanova. Outcome of Liver Transplantation in Adult Population in Bulgaria. // Conference Paper in AIP Conference Proceedings • March 2021.

AIP Conference Proceedings 2333(1):150003. DOI: 10.1063/5.0041714.

Liver transplantation is treatment of choice for patients with end stage liver disease (ESLD). However, due to high surgical risk and risk of complications from the immunosuppressive agents pose significant challenges in transplanting setting. The aim of our study was to evaluate survival after liver transplantation. In this paper survival analysis is used to determine the prognostic significance of age of the recipient at the time of transplantation, sex, Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, complications after transplantation and treatment of complications, and to model the

time it takes for death. The data is obtained from 41 patients, who have been transplanted at the University Hospital "Lozenetz", Sofia, Bulgaria in the period 2006-2019. For estimating event (death) free survival rate the Kaplan–Meier method is used. Time to event is calculated as the time from study entry to first event or date of last contact. Multivariate analysis is conducted by using Cox proportional hazards regression.

Нонка Юрукова, Милена Перухова и Красимира Проданова. Резултати от чернодробна трансплантация при възрастни пациенти в България. // Conference Paper in AIP Conference Proceedings • March 2021. AIP Conference Proceedings 2333(1):150003. DOI: 10.1063/5.0041714.

Чернодробната трансплантация е метод на избор при пациенти с чернодробно заболяване в краен стадий (ESLD). Въпреки това, поради високия хирургичен риск и риска от усложнения от имunosупресивни средства, трансплантацията представлява значително предизвикателство. Целта на проучването е да се оцени преживяемостта след чернодробна трансплантация. В статията се използва анализ на преживяемостта за определяне на прогностичното значение на възрастта на реципиента по време на трансплантация, пола, скалата на Модела за чернодробно заболяване в краен стадий (MELD), усложненията след трансплантация и лечението на усложненията, както и за моделиране на времето до настъпване на смъртта. Данните са получени от 41 пациенти, трансплантирани в Университетска болница "Лозенец", София, България, в периода 2006-2019 г. За оценка на преживяемостта без събитие (смърт) е използван методът на Каплан-Майер. Времето до събитието се изчислява като времето от влизането в проучването до първото събитие или датата на последния контакт. Мултивариантният анализ е извършен с помощта на пропорционална регресия на рисковете по Кокс.

8. Alexander Kukov, Milena Peruhova, Atanas Syarov, Iskra Altankova, Nonka Yurukova, Andrei Goncharov, Radoslava Vazharova, Anoaleta Mihova, Tsvetelina Velikova, Yordanka Uzunova. Alterations of gut bacteria *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in late post-transplant period after liver transplantation. // ISSN: 2695-5075 / © 2022 The Authors. Published by Iberoamerican Journal of Medicine. Open

access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). <https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0010> .

Introduction: Recent studies have shown that the intestinal microbiota can modulate certain systemic metabolic and immune responses, including liver graft function and the development of complications in patients after liver transplantation (LT). *Akkermansia muciniphila* (AKM) and *Faecalibacterium prausnitzii* (FAEP) are two of the most abundant gut commensal bacteria, with mucosa-protective and anti-inflammatory effects that are important for maintaining normal intestinal homeostasis and gut barrier function. Our objective was to quantify levels of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in immunosuppressed patients with LT.

Materials and methods: Fecal samples from 23 liver transplant patients (15 adults and 8 children) and 9 non-LT controls were examined. Bacterial DNA was isolated from the samples using the stool DNA isolation kit and the obtained DNA was analyzed with commercially available qPCR kit for AKM and FAEP.

Results: We found a statistically significant decrease in the amount of AKM and FAEP compared to the control group. The median values were: for AKM 8.75 for patients and 10.25 for the control group ($p = 0.030$), and for FAEP 9.72 and 10.47, $p = 0.003$, respectively. In children after LT, this difference was also statistically significant: AKM ($p = 0.051$) and FAEP ($p = 0.014$). In contrast no statistically significant differences were found between adult patients and controls, AKM ($p = 0.283$) and FAEP ($p = 0.056$), although the amount of both bacteria showed tendency for reduction.

Conclusions: In this pilot study, we found a reduction in the total amount of the two studied bacteria in transplanted patients compared to the control healthy group.

Александър Куков, Милена Перухова, Атанас Сяров, Искра Алтънкова, Нонка Юрукова, Андрей Гончаров, Радослава Въжарова, Антоанета Михова, Цветелина Великова, Йорданка Узунова. Промени в чревните бактерии *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* в късния посттрансплантационен период след чернодробна трансплантация. // ISSN: 2695-5075 / © 2022 The Authors. Published by Iberoamerican Journal of Medicine. Open access article

under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).
<https://doi.org/10.53986/ibjm.2022.0010> .

Въведение: Неотдавнашни проучвания показаха, че чревната микрофлора може да модулира някои системни метаболитни и имунни реакции, включително функцията на чернодробната присадка и развитието на усложнения при пациенти след чернодробна трансплантация (LT). *Akkermansia muciniphila* (AKM) и *Faecalibacterium prausnitzii* (FAEP) са две от най-разпространените чревни комменсални бактерии с лигавично-протективни и противовъзпалителни ефекти, които са важни за поддържането на нормалната чревна хомеостаза и функцията на чревната бариера. Целта беше да се определят количествено нивата на *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* при имunosупресирани пациенти с LT.

Материали и методи: Бяха изследвани фекални проби от 23 пациенти с чернодробна трансплантация (15 възрастни и 8 деца) и 9 контролни лица без чернодробна трансплантация. Бактериалната DNA беше изолирана от пробите с помощта на кит за изолиране на DNA от изпражнения и получената DNA беше анализирана с наличния в търговската мрежа qPCR кит за AKM и FAEP.

Заклучение: В пилотното проучване се установи намаляване на общото количество на двете изследвани бактерии при трансплантирани пациенти в сравнение с контролната група здрави лица.

9. Nonka Yurukova, Krasimira Prodanova. Predictive factors for severe Covid-19 in liver transplant recipients at a single center in Bulgaria. // Conference Paper in AIP Conference Proceedings • 2023.

Liver transplant (LT) patients are at increased risk for morbidity and mortality after SARS-CoV-2 infection. There has been no many study assessing predictive factors for severe illness from COVID-19 in LT recipients. This case-control study analysed data from a Bulgarian liver transplant program at a single center for adult recipients of LT who were followed up from May, 2020, through May, 2022. A total of 13 patients who received LT were infected with COVID-19 and were included in the study. Student's t-test for independent samples was performed to identify the exploratory variables (factors) independently associated with the need for hospitalization.

Нонка Юрукова, Красимира Проданова. Предсказващи фактори за тежък Covid-19 при реципиенти на чернодробна трансплантация в един център в България. // Conference Paper in AIP Conference Proceedings • 2023.

Пациентите с чернодробна трансплантация (ЧТ) са изложени на повишен риск от заболяемост и смъртност вследствие на инфекция със SARS-CoV-2. Няма достатъчно проучвания, които да оценяват прогностичните фактори за тежко заболяване от COVID-19 при реципиенти на LT. В случай-контрола проучването са анализирани данни от Българската програма за чернодробна трансплантация в един център за възрастни реципиенти на LT, проследени от май 2020 г. до май 2022 г. Общо 13 пациенти, преминали LT, са били заразени с COVID-19 и са включени в проучването. Приложен е t-тест на Стюдънт за независими извадки, за да се идентифицират проучваните променливи (фактори), независимо свързани с необходимостта от хоспитализация.

10. Nonka N. Yurukova, Krasimira S. Prodanova. COMPARISON OF BLOOD PARAMETERS IN LIVER TRANSPLANT PATIENTS WITH AND WITHOUT COVID-19 INFECTION. // IJAM, Vol. 35, No. 3, 2022, 495-501. ISSN: 1311-1728 (printed version); ISSN: 1314-8060 (on-line version) doi: <http://dx.doi.org/10.12732/ijam.v35i3.10>.

The available data on COVID-19 infection in liver transplant (LT) recipients are not conclusive and are limited to several case series. Transplant recipients are considered as “clinically extremely vulnerable” sub-population for COVID-19 because of lifelong immunosuppressive therapy and their higher rate of underlying comorbidities. We collected data from a Bulgarian liver transplant program at a single center for adult recipients of LT who were followed up from May, 2020, through May, 2022 despite the pandemic environment. The current study aims analyzing the statistically significant differences in over 50 biochemical blood parameters between cohorts of liver transplant patients with SARS-CoV-2 infection and LT patients without symptoms of infection.

Key Words: liver transplant recipients; SARS-CoV-2 infection.

Нонка Н. Юрукова, Красимира С Проданова. СРАВНЕНИЕ НА КРЪВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ С И БЕЗ ИНФЕКЦИЯ С COVID-19. // IJAM, Vol. 35, No. 3, 2022, 495-501. ISSN: 1311-1728 (printed version); ISSN: 1314-8060 (on-line version) doi: <http://dx.doi.org/10.12732/ijam.v35i3.10>.

Наличните данни за инфекция с COVID-19 при реципиенти на чернодробна трансплантация (LT) не са достатъчно убедителни и се ограничават до няколко серии от случаи. Реципиентите след трансплантация се считат за "клинично изключително уязвима" за COVID-19 субпопулация поради доживотната имunosупресивна терапия и по-високата честота на съпътстващи заболявания. Събрани са данни от Българската програма за чернодробна трансплантация в един център за възрастни реципиенти на LT, които са проследени от май 2020 г. до май 2022 г., въпреки пандемичната обстановка. Настоящото проучване има за цел да анализира статистически значимите разлики в над 50 биохимични кръвни показателя между кохорти от пациенти след чернодробна трансплантация и инфекция със SARS-CoV-2 и пациенти след LT без симптоми на инфекция.

Ключови думи: реципиенти на чернодробна трансплантация; SARS-CoV-2 инфекция.

11. Nonka N. Yurukova. DYNAMIC CHANGES IN BLOOD PARAMETERS OF LIVER TRANSPLANTATION RECIPIENTS PRE AND POST COVID-19 INFECTION. // IJAM, Vol. 35, No. 4, 2022, 625-632. ISSN: 1311-1728 (printed version); ISSN: 1314-8060 (on-line version) doi: <http://dx.doi.org/10.12732/ijam.v35i4.10> .

The effect of liver transplantation (LT) on the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) remained controversial. There is still no consensus on whether liver transplantation (LT) recipients with COVID-19 are at greater risk of developing severe or fatal COVID-19. It is not completely clear what is the course of the disease and what laboratory changes occur. The present study was undertaken to identify the dynamic changes in blood parameters of LT recipients pre and post COVID-19 infection which may be used to diagnose the severity and thus assess the prognosis of such patients. Our collected data are from a Bulgarian liver transplantation

program at a single center for adult recipients of LT who were followed up from May, 2020, through May, 2022 in the pandemic environment. The current study aims analyzing the statistically significant differences in over 50 biochemical blood parameters in the cohort of LT recipients pre and post SARS-CoV-2 infection.

Key Words: liver transplant recipients; SARS-CoV-2 infection; statistical methods and analysis; dynamic changes.

Нонка Н. Юркова. ДИНАМИЧНИ ПРОМЕНИ В КРЪВНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ НА РЕЦИПИЕНТИ НА ЧЕРНОДРОБНА ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПРЕДИ И СЛЕД ИНФЕКЦИЯ С COVID-19. IJAM, Vol. 35, No. 4, 2022, 625-632. ISSN: 1311-1728 (printed version); ISSN: 1314-8060 (on-line version) doi: <http://dx.doi.org/10.12732/ijam.v35i4.10> .

Ефектът на чернодробната трансплантация (LT) върху тежестта и смъртността при коронавирусно заболяване 2019 (COVID-19) остава противоречив. Все още няма консенсус по въпроса дали реципиентите на чернодробна трансплантация (LT) с COVID-19 са изложени на по-голям риск от развитие на тежка или фатална COVID-19. Не е напълно ясно какво е протичането на заболяването и какви лабораторни промени настъпват. Настоящото проучване е предприето, за да се установят динамичните промени в кръвните параметри на реципиенти на LT преди и след инфекция с COVID-19, които могат да се използват за диагностициране на тежестта и по този начин за оценка на прогнозата при такива пациенти. Събраните от нас данни са от Българската програма за чернодробна трансплантация в един център за възрастни реципиенти на LT, които са проследени от май 2020 г. до май 2022 г. в условията на пандемия. Настоящото проучване има за цел да анализира статистически значимите разлики в над 50 биохимични кръвни показателя в кохортата от реципиенти на LT преди и след SARS-CoV-2 инфекция.

Ключови думи: реципиенти на чернодробна трансплантация; SARS-CoV-2 инфекция; статистически методи и анализ; динамични промени.

12. Mihova A. S., Peruhova M. M., Kukov A. D., Sekulovska-Peshevska M., Yurukova N. N., Ivanova I. L., Stancheva A. G., Velikova T. V., Altankova I. P. Decreased Treg/Th17 ratio in Bulgarian patients after liver transplantation: a single-center experience. CellR4 2022; 10: e3289 DOI: 10.32113/cellr4_20223_3289.

Objective: The unique mechanisms of immune regulation in the liver allow it to provide local and systemic immune tolerance to own and foreign antigens as a homeostatic condition via different T cell subsets and after liver transplantation (LT) while preserving an effective immune response against pathogens. Therefore, we aimed to analyze the Th17 and Treg subsets in the post-transplant period in patients with LT on immunosuppressive therapy and Treg/ Th17 cell ratio and soluble CD30 (sCD30) as possible additional markers for characterizing the immune status of transplanted patients.

Patients and Methods: The study group consisted of 17 patients after LT on immunosuppressive therapy and 10 healthy controls. We assessed Th17 (CD3+CD4+CD183–CD194+CD196+CCR10–), Treg cells (CD3+CD4+CD25+CD127-/low and CD4+CD25+ Foxp3+), Treg/Th17 ratio in peripheral blood by flow cytometry, and soluble CD30 (sCD30) in serum by ELISA.

Results: The mean percentage of Tregs (mean \pm SD% of CD4+cells) were 5.26 ± 2.21 and 5.17 ± 2.12 , assessed by peripheral and cytoplasmic staining, respectively ($p < 0.0001$, $r = 0.9588$). LT patients showed significantly higher percentages of Th17 in peripheral blood than healthy controls (7.23% vs. 3.55%, resp.) and reduction in Treg - 5.26% vs. 7.82%, resp. ($p < 0.05$). Treg/Th17 ratio in healthy controls averaged 2.31, while in the LT group, it was significantly lower - 0.73 ($p < 0.05$). We also observed significantly higher sCD30 levels in patients 45.47 ± 23.62 ng/ml compared to the healthy controls 15.63 ± 5.69 ng/ml ($p < 0.05$). No significant associations were found between the CD4+ subsets with serum CD30 levels were demonstrated.

Conclusions: This pilot study showed both reduced immune tolerance and increased activation of the immune system in LT patients compared to healthy controls. However, additional studies are needed to confirm and expand these results because the immune balance in our transplanted patients is a complex interaction between a

tolerogenic liver, an immune response against liver graft and immunosuppressive therapy.

Keywords: Flow cytometry, Immunosuppressive therapy, Liver transplantation, Soluble CD30, T cell subsets, T-helper 17 cells, T regulatory cells, Treg/Th17 ratio.

Михова А. С., Перухова М. М., Куков А. Д., Секуловска-Пешевска М., Юркова Н. Н., Иванова И. Л., Станчева А. Г., Великова Ц. В., Алтънкова И. П. Намалено съотношение Treg/Th17 при български пациенти след чернодробна трансплантация: опит от един център. CellR4 2022; 10: e3289 DOI: 10.32113/cellr4_20223_3289.

Цел: Уникалните механизми на имунна регулация в черния дроб му позволяват да осигурява локална и системна имунна толерантност към собствени и чужди антигени като хомеостатично състояние чрез различни Т-клетъчни подгрупи и след чернодробна трансплантация (LT), като същевременно запазва ефективен имунен отговор срещу патогени. Поради това целта е да се анализират Th17 и Treg субпопулациите в посттрансплантационния период при пациенти с LT на имunosупресивна терапия, както и съотношението Treg/ Th17 и разтворимия CD30 (sCD30) като възможни допълнителни маркери за характеризиране на имунния статус на трансплантирани пациенти.

Пациенти и методи: Изследваната група се състои от 17 пациенти след LT на имunosупресивна терапия и 10 здрави контроли. Оценихме Th17 (CD3+CD4+CD183-CD194+CD196+CCR10-), Treg (CD3+CD4+CD25+CD127-/low и CD4+CD25+ Foxp3+), съотношението Treg/Th17 в периферна кръв чрез поточна цитометрия и разтворимия CD30 (sCD30) в серума чрез ELISA.

Резултати: Средният процент на Tregs (средно \pm SD% от CD4+ клетките) е съответно 5.26 ± 2.21 и 5.17 ± 2.12 , оценени чрез периферно и цитоплазмено оцветяване ($p < 0.0001$, $r = 0.9588$). Пациентите с LT показаха значително по-висок процент Th17 в периферна кръв в сравнение със здравите контроли (7.23% срещу 3.55%, респ.) и намаляване на Treg - 5.26% срещу 7.82%, респ. ($p < 0.05$). Съотношението Treg/Th17 при здравите контроли е средно 2,31, докато в групата с LT то е значително по-ниско - 0.73 ($p < 0.05$).

Наблюдава се и значително по-високо ниво на sCD30 при пациентите - 45.47 ± 23.62 ng/ml в сравнение със здравите контроли - 15.63 ± 5.69 ng/ml ($p < 0.05$). Не се установиха значими асоциации между CD4+ подгрупите със серумните нива на CD30.

Заклучение: Пилотното проучване показва както намален имунен толеранс, така и повишена активация на имунната система при пациенти с LT в сравнение със здрави контроли. Необходими са обаче допълнителни проучвания за потвърждаване и доразвиване на резултатите, тъй като имунният баланс при трансплантираните пациенти е сложно взаимодействие между толерогенния черен дроб, имунния отговор срещу чернодробния трансплантат и имunosупресивната терапия.

Ключови думи: Поточна цитометрия, имunosупресивна терапия, чернодробна трансплантация, разтворим CD30, Т-клетъчни субпопулации, Т-хелпери 17 клетки, Т-регулаторни клетки, съотношение Treg/Th17.

13. Нонка Николова Юркова. COVID-19 при реципиенти на чернодробна трансплантация. // GP News, 2022, 10(269), 45-50. ISSN 1311-4727.

Въведение: Ефектът на чернодробната трансплантация (LT) върху протичането и смъртността от коронавирусна болест 2019 (COVID-19) остава спорен. Все още няма консенсус относно по-високия риск от развитие на тежък или фатален COVID-19 при реципиентите на чернодробна трансплантация (LT). В настоящия обзор се провежда систематичен преглед върху асоциацията между LT, тежък COVID-19 и смъртност.

Цел: Преглед на литературата за COVID-19 при LT реципиенти.

Източници: PubMed, Web of Science, Google Scholar. Търсенето се ограничава до статии, публикувани от месец май 2020 г. до месец май 2022 г.

Изводи: Смъртността от COVID-19 изглежда подобна при реципиентите на LT в сравнение с общата популация, като при първите е налице повишена употреба на антивирусни и противовъзпалителни средства за лечение. Предотвратяването на COVID-19 е от ключово значение. Ваксинацията на реципиентите на LT и на контактните лица е един от крайъгълните камъни за

превенция. Нефармакологични интервенции, като използване на маски, хигиена на ръцете и физическа дистанция, остават все така важни.

Nonka Nikolova Yurukova. COVID-19 in liver transplant recipients. // GP News, 2022, 10(269), 45-50. ISSN 1311-4727.

Background: The effect of liver transplantation (LT) on the severity and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) remained controversial. There is still no consensus on whether liver transplantation (LT) recipients with COVID-19 are at greater risk of developing severe or fatal COVID-19. Therefore, we conducted a systematic overview to investigate the association between LT, severe COVID-19 illness, and mortality.

Objectives: To review the literature on COVID-19 in LT recipients.

Sources: PubMed, Web of Science, and Google Scholar were searched. The search was restricted to articles published between May, 2020 and May, 2022.

Content: After adjustment, mortality after COVID-19 appear similar in LT recipients compared to the general population, with notable increased use of antiviral and anti-inflammatory treatment options. Prevention of COVID-19 is key in LT recipients. Vaccination of LT recipients and anyone who is in contact with LT recipients is one of the cornerstones of prevention. Nonpharmacological interventions such as face coverings, hand hygiene, and physical distancing remain ever important as well.

14. Ц. Великова, И. Алтънкова, А. Михова, В. Терзиева, В. Георгиева, М. Перухова, А. Куков, Н. Юркова, Ц. Механджийска-Маринова, Г. Мизгова, Г. Железова, Л. Иванова. IgG-МЕДИИРАНА ИМУННА РЕАКТИВНОСТ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА РАЗДРАЗНЕНОТО ЧЕРВО – ПИЛОТНО ПРОУЧВАНЕ. ГОДИШНИК НА БАКИ, 2018, ТОМ 12, 17-31.

Синдромът на раздразненота черво (СРЧ) е често срещано функционално разстройство на червата с широк спектър гастроинтестинални и други симптоми, както и с документирано нискостепенно чревно възпаление. През последните години при такива пациенти все повече се обсъжда ролята на хранителната непоносимост, предизвикана чрез имунни и неимунни механизми. Целта на

настоящото пилотно проучване е да се изследва честотата на специфични IgG антитела към хранителни антигени при пациенти със СРЧ и при здрави лица.

Материал и методи: В това едноцентрово проучване включихме петнадесет пациенти със СРЧ, диагностицирани съгласно критерии Рим IV, и осем здрави лица. В серума на болните бяха определени специфични IgG антитела към 24 хранителни антигена чрез ELISA, а фекална проба беше тествана за калпротектин и наличие на инфекциозни причинители.

Резултати: Според анамнестичните данни 100% от пациентите със СРЧ са имали симптоми от стомашночревния тракт, като между 21.4-93.9% от тях са съобщили и за оплаквания от страна на една и няколко системи в организма. Специфични IgG антитела към хранителни антигени в стойности над 3.51 U/ml установихме при 6.7-53.3% от болните със СРЧ. Към някои от храните се прояви IgG хиперенсибилизация във всички степени. При сравнение между болни и здрави лица значими разлики бяха установени само по отношение на антителата срещу къри и свинско месо, както и гранична сигнификантност при антителата срещу чушки и хлебна мая.

Заключение: Наличието на специфични антитела срещу различни хранителни антигени е възможен механизъм, чрез който храната може да медира патофизиологичните промени при СРЧ. Тези данни изискват по-нататъшни изследвания.

Ключови думи: синдром на раздразненото черво, хранителна непоносимост, хранителна нетолерантност, IgG-медирана свръхчувствителност, хранителен алерген.

T. Velikova, I. Altankova, A. Mihova, V. Terzieva, V. Georgieva, M. Peruhova, A. Kukov, N. Yurukova, T. Mehandjiyska-Marinova, G. Mizgova, G. Jelezova, L. Ivanova. IgG-MEDIATED IMMUNE REACTIVITY IN PATIENTS WITH IRRITABLE BOWEL SYNDROME - A PILOT STUDY. ГОДИШНИК НА БАКИ, 2018, ТОМ 12, 17-31.

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional bowel disorder with a wide range of gastrointestinal and other symptoms, as well as the presence of low-grade intestinal inflammation. In recent years, the role of food intolerance caused by immune

and non-immune mechanisms has been increasingly discussed. This pilot study aims to investigate the prevalence of specific IgG antibodies to food antigens in patients with IBS and healthy subjects.

Material and Methods: In this single-center study, we included fifteen patients with IBS-diagnosed via Rome IV criteria, and eight healthy subjects. In the serum samples of the patients, specific IgG antibodies to 24 food antigens were determined by ELISA, and fecal samples were tested for calprotectin and the presence of infectious agents.

Results: According to the anamnestic data, 100% of patients with IBS had complaints from gastrointestinal tract, and between 21.4-93.9% of them reporting symptoms of one or several systems in the body. Specific IgG antibodies to particular food antigens above 3.51 U/ml were found in 6.7-53.3% of patients with IBS. To some of the foods, IgG hypersensitization occurs in all stages. When compared patients and healthy subjects, significant differences were found only for IgG against curry and pork, as well as borderline significance was observed for antibodies against peppers and yeast.

Conclusion: The presence of specific antibodies against various food antigens is a possible mechanism, by which food can mediate pathophysiological changes in IBS. These data require further research.

Key words: irritable bowel syndrome, food intolerance, IgG-mediated hypersensitivity, food allergen.

15. Цв. Великова, В. Георгиева, Ал. Куков, М. Перухова, Н. Юркова, А. Михова, Ц. Механджийска-Маринова, Г. Мизгова, В. Терзиева, Г. Железова, Л. Иванова, И. Алтънкова. Синдром на раздразненото черво и хранителна непоносимост. МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД, 2019, 55(1), 5-13.

Синдромът на раздразненото черво (СРЧ) е често срещано функционално гастроинтестинално разстройство и многофакторно състояние, което се дължи на различни механизми, включително нарушен мотилитет, висцерална свръхчувствителност, възпаление на червата, психологични, генетични и хранителни фактори. Много пациенти със СРЧ се оплакват от нежелани хранителни реакции, като предполагаемата честота на свръхчувствителност към храната при тях, изглежда, е по-висока, отколкото в общата популация – между

20 и 65%. Хранителната свръхчувствителност при тези пациенти може да бъде медирана от IgE-зависими и независими механизми, които все още не са напълно изучени. Настоящата обзорна статия разглежда доказателствата за ролята на хранителната непоносимост при пациентите със СРЧ въз основа на наличните епидемиологични и патофизиологични данни от клинични проучвания.

Ключови думи: синдром на раздразненото черво, хранителна непоносимост, хранителна нетолерантност, IgE-медирана свръхчувствителност, IgG-медирана свръхчувствителност, хранителен алерген.

T. Velikova, V. Georgieva, A. Kukov, M. Peruhova, N. Yurukova, A. Mihova, T. Mehandjiyska-Marinova, G. Mizgova, V. Terzieva, G. Jelezova, L. Ivanova, I. Altankova. Irritable bowel syndrome and food intolerance. МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД, 2019, 55(1), 5-13.

Irritable bowel syndrome (IBS) is a common functional gastrointestinal disorder that is thought to be a multifactorial condition due to a various mechanisms such as impaired motility, visceral hypersensitivity, and inflammation of the intestine, psychological, genetic and nutritional factors. Many IBS patients complain of adverse food reactions. In addition, the predicted prevalence of food hypersensitivity in IBS patients appears to be higher than in the general population, with 20-65% of patients with IBS associating their symptoms with food intolerance. Food hypersensitivity in IBS patients may be mediated by IgE-dependent and independent mechanisms that are not yet fully understood. This review focuses on the published evidence of the role of food hypersensitivity in IBS patients based on available published epidemiological and pathophysiological data from clinical studies.

Keywords: irritable bowel syndrome, food intolerance, IgE-mediated hypersensitivity, IgG-mediated hypersensitivity, food allergen.