

РЕЦЕНЗИЯ

От. Доц. Д-р Петко Иванов Карагьозов, ДМ, FASGE
Началник Клиника по Гастроентерология при АСК УМБАЛ „Токуда“, гр. София

**Относно: Защита на дисертационен труд
„Епидемиологични и клиничко-лабораторни характеристики при пациенти с
чернодробна цироза в различните й стадии“**

с научен ръководител Доц. Д-р Иван Анастасов Лалев, ДМ
за придобиване на ОНС „Доктор“

Област на висшето образование: 7. Здравеопазване и спорт

Направление: 7.1. Медицина

Научна специалност: Гастроентерология

Автор: Д-р Мирослава Иванова Михайлова- Страшилова

Научна организация: МУ-Плевен

Форма на докторантура: Самостоятелна подготовка

Докторантът Д-р Мирослава Михайлова-Страшилова ми представи пълен комплект документи, свързани с официалната защита на дисертационния труд за придобиване на ОНС „Доктор“. Процедурата е изцяло съобразена със Закона за развитие на академичния състав на Република България, правилника за прилагане на ЗАСРБ в МУ-Плевен, както и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ-Плевен.

На разширен Катедрен съвет, проведен на 13.03.2025 г (Протокол 45/13.03.2025) бях избран за член на научното жури, утвърдено на Академичен съвет (заповед № 45 от 28.04.25 г.) и заповед на ректора № 1223 от 30.04.2025 г.

На първото неprisъствено заседание на Научното жури бях избран да представя рецензия.

Д-р Мирослава Михайлова-Страшилова е родена на 30.12.1975 г. в гр. Павликени. Завършва медицина в Медицински Университет- Плевен през 1999 г., през 2004 година придобива специалност по Вътрешни болести, а през 2008 г. и по Гастроентерология. Работи последователно като лекар-ординатор във вътрешни отделения на болниците в гр. Искър (2004) и гр. Павликени (2008- 2011). От 2011 до 2013 г. е асистент в Катедра по Пропедевтика на Вътрешните болести, а от 2013 г. е лекар в Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ „Георги Странски“, като през периода 2013-2021 г. е асистент. Притежава цялата гама сертификати за диагностична и интервенционална ехография- I, II и III ниво, както и I и II ниво на компетентност по диагностична и терапевтична гастроинтестинална ендоскопия. Кандидатът е изграден гастроентеролог и интернист, преминал през всички етапи на обучения и специализации, по-голямата част от които във водеща университетска специализирана клиника. Владее перфектно

Английски език, умее да работи в екип, членува в БЛС и БДГЕ, има 18 публикации в чужди и наши специализирани издания.

Актуалност на темата:

Хроничните чернодробни заболявания не губят актуалност и са свързани с големи разходи за здравните системи. Усложнявайки се с чернодробна цироза и първичен чернодробен карцином, те се превръщат в една от водещите причини за морбидитет и морталитет. Глобалните стратегии за елиминиране на хепатитните вируси са до голяма степен успешни и в резултат на тях хепатотропните вируси все повече отстъпват като водеща причина за хронична чернодробна увреда. Дълбоко залегнал в бита и традициите на българина, алкохолът продължава да е лидер сред етиологичните фактори за чернодробни заболявания и свързаните с тях заболяемост и смъртност. Набира скорост и метаболитният синдром и свързаната с него чернодробна увреда. Нерядко двата етиологични фактора съществуват заедно и представляват социално значим проблем и сериозна финансова тежест за здравната система. Диагностицирането на чернодробните заболявания в ранен стадий е от голямо значение за предпазване от усложнения и редуциране на свързаната с чернодробни заболявания смъртност, както и за намаляване на товара върху здравните системи. Достъпът до съвременни неинвазивни методи- еластография, фиброскан, МР-еластография и др. все още е ограничен и свързан с висока цена, а чернодробната биопсия е инвазивна и съвсем не безопасна. Освен това се изисква специфична експертиза от страна на патолозите, която също не е повсеместно налична. Доброто познаване и правилната интерпретация на отклоненията в чернодробните лабораторни показатели продължава да бъде от голямо значение за ранната диагноза на чернодробната увреда, а ограниченият достъп до скъпи инвазивни и неинвазивни тестове налага търсене на прост и евтин метод за ранна диагностика на чернодробните заболявания. Всички горепосочени факти правят темата, разработвана от дисертанта, изключително актуална.

Структура на представената разработка:

Дисертацията е написана на 193 стандартни машинописни страници, съдържа 51 таблици, 97 фигури и едно приложение. Библиографията включва 431 източника, от които 424 на английски и 7 на български език.

Литературният обзор е структуриран правилно. Включва исторически преглед, проследяващ описването и еволюцията на познанията за чернодробната цироза. Подробно е анализирана епидемиологията и мястото на чернодробните заболявания като причина за заболяемост и смъртност. Отразени са разликите в географското разпределение, както и етиологията и нейните вариации в различните региони. Става ясно, че най-честата причина в Африка и Югоизточна Азия е HBV инфекцията, а HCV инфекцията е доминираща в Източното Средиземноморие, Европа, Северна Африка и

Югоизточна Азия. Подобряването на превенцията и лечението на хроничните вирусни хепатити довежда до намаляване на смъртността от тях и те вече не са водещ етиологичен фактор. Описана е ролята на алкохола като причинител на чернодробни страдания и са изтъкнати географските различия в количеството изпит алкохол. Става ясно, че най-големи количества се консумират в Европа, както и че глобалната консумация на глава от населението прогресивно нараства и ролята му като етиологичен фактор не намалява. Пол, възраст и генетичен терен, както и комбинацията с други токсини и инфекции, хранителни навици и затлъстяване играят допълнителна утежняваща роля при възникване на алкохолна чернодробна увреда. Подробно са разгледани Хепатит Б и Хепатит С, различията в разпространението им в отделните региони, както и ролята им като етиологични фактори за чернодробни заболявания. Специално внимание е отделено на асоциираната с метаболитна дисфункция чернодробна увреда, нарастващата ѝ роля в съвременните общества, както и тенденцията, тя да бъде водещ етиологичен фактор за чернодробно заболяване в глобален план в близко бъдеще. Разгледани са и по-редки състояния като кардиачна цироза, хемохроматоза, Болест на Уилсън и други. С размаха и рутината на изявен хепатолог, авторът детайлно разглежда патогенезата и патоморфологичните промени при чернодробна цироза, промените в порталното налягане и клиничната изява, стadiите и усложненията. Специално внимание е отделено на лабораторната диагностика и серумните маркери за чернодробна фиброза. Анализирани са детайлно и промените в отделните лабораторни параметри при настъпване на усложнения, както и тяхната прогностична стойност. Отделно са разгледани лабораторните промени при алкохолен хепатит. Детайлно са обяснени и скоровите системи при чернодробна цироза и алкохолен хепатит. Обзорът е пълен, достъпно написан и балансиран като съотношение спрямо другите части от дисертационния труд.

Целта е формулирана ясно: Да се проучат епидемиологичните и клинично-лабораторните характеристики на хоспитализирани пациенти с новодиагностицирана цироза в различните ѝ стадии.

Задачите са пет на брой и са пряко свързани с изпълнението на целта.

Материал и методи: Проучването е ретроспективно и обхваща 361 новооткрити случаи на чернодробна цироза за 5 годишен период. Диагнозата е поставена на база клинично-лабораторни отклонения и образни изследвания без хистологична верификация. Необходимата информация е събирана от болничните досиета, анамнестични данни, физикален преглед, лабораторни изследвания, серологични изследвания и PCR при съмнение за вирусна генеза на чернодробната увреда, имунологични изследвания (при съмнение за автоимунен процес), абдоминална ехография, горна ендоскопия (за езофагеални варици и портална гастропатия). Използвани са общоприетите класификации за варици и енцефалопатия, чернодробната болест е стадирана по точкова система по Child, използвани са MELD-Na, както и ALBI- скор при алкохолна етиология. Асцитът е оценяван физикално и с ултразвук. Данните са обработени с подходящи статистически методи.

Резултати:

Броят включени пациенти е впечатляващ- 361, повечето мъже в активна възраст- 40-60 г., почти 70% с чиста алкохолна етиология, което подчертава и голямото социално значение на проблема. Дяловото разпределение на етиологичните фактори е сходно с това в други обсервационни проучвания, като асоциирана с метаболитна дисфункция чернодробна увреда се дискутира при пациентите с т.нар. „друга“ етиология- под 10% от случаите. Реално този проблем е недобре проучен, като този недостатък е отчетен от автора и вероятно се дължи на ретроспективния дизайн на проучването и късното търсене на лекарска помощ от страна на повечето пациенти. Асоциираната с метаболитна дисфункция чернодробна увреда е с нарастващо значение в глобален мащаб и в много региони се превръща във водеща причина за напреднало чернодробно заболяване. Друг интересен факт е, че повечето пациенти- над 70% са диагностицирани в стадий В и С по Child, като диагностицирането в напреднал стадий е особено характерно за случаите с алкохолна етиология, което за пореден път поставя под въпрос качеството и ефективността на здравната помощ в страната ни. Добре проследени са зависимостите между етиологична причина и възраст на изява.

Детайлно са разгледани усложненията и честотата на тяхната поява, както зависимостта с етиологията и стадия при диагнозата. Установява се, че над 60% имат асцит при диагностициране и логично с нарастване на стадия по Child, нараства честотата на асцита. В над 60% при диагностициране се установяват езофагеални варици, а повече от 40% имат прояви на енцефалопатия при първата си среща със специалист, а при над 30% се установява иктер при диагностициране. Тези факти отново подчертават проблема с късното диагностициране, когато възможностите за терапевтично повлияване са значително ограничени.

Добре структуриран и с ценна информация за ежедневната практика е разделът „Анализ на лабораторните резултати“. Детайлно е разгледана кинетиката на аминотрансферазите и промяната в индекса на de Ritis в различните стадии на болестта. Авторът доказва, че с напредване на болестта стойността на АСАТ нараства, като съотношението АСАТ/АЛАТ е над 1 при болшинството пациенти с цироза и само при малка част от тези с Child A това съотношение е под 1. Нормалните стойности на АЛАТ практически не изключват напреднала цироза. Вижда се, че стойността на аминотрансферазите и тяхното съотношение е евтин и достъпен, същевременно изключително информативен тест, отразяващ тежестта на чернодробната увреда и е с важна прогностична стойност. Познаването на промените в кинетиката на чернодробните ензими и динамиката в съотношението АСАТ/АЛАТ позволяват диагностициране или изключване на напреднало чернодробно заболяване без необходимост от скъпи диагностични тестове, което прави труда на автора ценен за ежедневната клинична практика. Подробно са анализирани и промените в албумина, билирубина и показателите на бъбречната функция, както и INR и серумен натрий и кръвната картина в корелация със стадията на заболяването и усложненията. Авторът потвърждава, че с нарастване на стадия по Child и MELD Na стойностите на серумния албумин прогресивно намаляват, а билирубинът се увеличава, кореспондирайки с прогресията на чернодробната увреда, затвърждавайки важната практическа стойност

на дисертацията. Авторът анализира детайлно редица други лабораторни отклонения и открива редица корелации с напредването на чернодробното страдание и появата на усложнения, като асцит, хепаторенален синдром и други. На достъпен език е представена хипонатриемията, съпътстваща чернодробната цироза, механизмите за нейната поява и корелацията с появата на усложнения и намаляването на преживяемостта, което също е от голяма важност за ежедневната клинична практика. Важен е и анализът на промените в кръвната картина, като анемичен синдром е докладван при над 70 % от изследваната кохорта. Подробно са анализирани чести отклонения при алкохолна етиология, като нарастване стойностите на MCV и значението му. Установява се и се потвърждава, че тромбоцитопенията е свързана с поява на варици, но не корелира с повишен риск от кървене от тях.

Отделна глава е посветена на острия алкохолен хепатит като причина за остра върху хронична чернодробна недостатъчност. Разгледани са 85 пациента с остър алкохолен хепатит, „наслоен“ върху цироза. Подробно са анализирани демографските характеристики, лабораторните параметри и усложненията според честотата на тяхната изява. Проблемът е разгледан изключително детайлно, от което личи големият клиничен опит на автора. Описана е цялата еволюция на болестта и значението на отклоненията в лабораторните параметри като прогностични фактори за изхода на болестта. Валидиран е ALBI скорът, потвърдена е неговата важна прогностична роля, както и възможността да се използва като алтернатива на Child-Pugh скор в случаите с остър алкохолен хепатит.

Изводи:

Вслушвайки се в препоръките ми, авторът е формулирал 11 извода. От най-голямо практическо значение е следното: Заболяемостта от чернодробна цироза е значително по-висока при мъже. Делът на алкохола като етиологичен фактор надминава 70%, което е в съзвучие със световните тенденции. Отчита се нарастване на алкохолната консумация повсеместно и свързаната с нея болестност и смъртност. Малкият относителен дял на хепатотропните вируси като етиологичен фактор отразява ефективността на скрининговите програми, работещата ваксинационна програма за Хепатит В, както и широката достъпност на противовирусното лечение. Интересен е фактът, че в почти 10% от случаите причината се приема за неясна. Вероятно тези случаи се дължат на асоциирана с метаболитна дисфункция чернодробна увреда, но поради напредналия стадий при диагноза, както и поради ретроспективния характер на проучването, това остава неизяснено. Кореспондиращ с казаното е вторият извод, че болшинството случаи са с висок Child-Pugh score при диагностициране поради факта, че тази популация късно търси лекарска помощ, особено имайки предвид честата съпътстваща алкохолна зависимост. Подчертава се голямата честота на анемия при тези пациенти и съпътстващата макроцитоза при алкохолна етиология. Изолирана тромбоцитопения е наблюдавана в около 1/4 от пациентите. Важен е изводът, че при неясна тромбоцитопения горната ендоскопия често установява варици като проява на неподозирана до момента чернодробна цироза. Отново във връзка с алкохолната етиология, чест феномен е левкоцитозата, а левкопенията е най-рядко срещана. Важни са изводите на автора относно кинетиката на аминотрансферазите и факта, че

абсолютните им стойности нямат прогностична стойност и най-важна е промяната в тяхното съотношение. Повишеният директен билирубин, дори при нормален общ е друг важен индикатор за напреднало чернодробно заболяване. Авторът установява гранична стойност от 101.25 $\mu\text{mol/l}$ със чувствителност над 90%, идентифициращ тежките случаи на алкохолен хепатит. Установява се също, че при алкохолна етиология острата декомпенсация е по-честа и тя в най-голяма степен се дължи на насложен остър алкохолен хепатит върху вече формирана цироза. Изтъкната е прогностичната роля на серумния албумин, както и факта, че ALBI скорът във връзка с неговата обективност, може надеждно да бъде използван за оценка тежестта на чернодробната дисфункция при алкохолна етиология.

Приноси:

Авторът формулира общо 10 приноса, 4 от които с оригинален характер, а останалите 6 с потвърдителен. За пръв път в страната е разгледана такава голяма кохорта новодиагностицирани пациенти с чернодробна цироза. Направен е подробен епидемиологичен и комплексен клинично-лабораторен анализ, който е от безспорна полза за клиничната практика. За пръв път се разглежда и голяма кохорта пациенти с остър алкохолен хепатит върху цироза, извършен е комплексен епидемиологичен и клинично-лабораторен анализ, валидиран е ALBI- скорът и е изтъкната ролята му като алтернатива на Child-Pugh скорът. Формулирани са и приноси с потвърдителен характер- заболяемостта от цироза е значително по-честа при мъжете. Изтъква се проблемът за късното диагностициране, което пряко корелира с високата честота на тежки усложнения, наблюдавани у нас. Потвърдена е корелацията между тромбоцитопения и наличието на езофагеални варици, ролята на коефициента на de Ritis, стойностите на албумина и билирубина и предиктивната им роля при декомпенсация.

Препоръките, отправени от автора, за профилактични изследвания сред пациенти с риск от развитие на чернодробно заболяване, са особено ценни и полезни за всеки клиницист.

Обсъждане:

Представеният дисертационен труд е завършен, изключително мащабен, добре структуриран и с потенциал да се превърне във важно ръководство за българския клиницист. Направен е подробен анализ на голяма кохорта пациенти с новодиагностицирана чернодробна цироза, издаващ задълбочените познания и богатия клиничен опит на автора. Разработката дава ценни напътствия, как с евтини и достъпни тестове може да се разпознае напреднало чернодробно заболяване, риска от декомпенсация и настъпване на усложнения. Слабо застъпен е метаболитният синдром и MAFLD, чиято „популярност“ и значение нарастват. Това е отчетено и от автора като слабост на проучването, вероятно поради ретроспективния му характер и диагностицирането на повечето пациенти едва в напреднал стадий и при поява на сериозни усложнения. Данните от проучването сериозно предизвикват качеството и ефективността на здравната ни система и особено доболничната помощ, както и превенцията, въпреки гръмките реклами на здравни услуги и изобилието от здравни

заведения в страната. Макар в повечето случаи да са потвърдени известни вече факти, клинични белези и лабораторни отклонения, систематизирането им и пречупването през богатия клиничен опит на автора превръщат дисертационния труд в ценно четиво за лекари-специализанти и практикуващи клиницисти.

Заклучение:

Имайки предвид удачно избраната, актуална за България тема на дисертационния труд, съответстващите цел и задачи, богатата и актуална литературна справка, впечатляващия брой пациенти, включени в проучването, полезните за практиката изводи и безспорните приноси на работата, призовавам уважаемото Научно Жури да гласува „За“ получаването на научно- образователна степен „Доктор по медицина“ на Д-р Мирослава Михайлова.

09.06.2025

Гр. София

С уважение: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/Доц. П. Карагьозов, FASGE/

REVIEW

By Assoc. Prof. Petko Ivanov Karagyozev, MD, PhD, FASGE

Head, Clinic of Gastroenterology, Acibadem City Clinic Tokuda University Hospital,
Sofia

Re: Doctoral dissertation defense entitled:

**"Epidemiological and clinical-laboratory characteristics in patients with liver cirrhosis
at its various stages",**

Scientific advisor: Assoc. Prof. Ivan Anastasov Lalev, MD, PhD

For the awarding of the educational and scientific degree "Doctor."

Field of higher education: 7. Healthcare and Sports

Professional field: 7.1. Medicine

Scientific specialty: Gastroenterology

Doctoral candidate: Dr. Miroslava Ivanova Mihaylova-Strashilova

Scientific organization: Medical University – Pleven

Form of doctoral study: Individual preparation

Dr. Miroslava Mihaylova-Strashilova has submitted a complete set of documentation pertaining to the official procedure for the defense of her doctoral dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor." The procedure fully adheres to the stipulations of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the implementation regulations thereof as adopted by the Medical University – Pleven, as well as the internal regulations governing the conditions and procedures for awarding academic degrees and occupying academic positions at the Medical University – Pleven.

Pursuant to the extended meeting of the Departmental Council held on March 13, 2025 (Protocol No. 45/13.03.2025), the decision of the Academic Council (Protocol No. 45/28.04.2025), and Order of the Rector of the Medical University – Pleven (Order No. 1223/30.04.2025), I have been appointed as an external member of the scientific jury.

At the first remote session of the Scientific Jury, I was designated to provide an official review.

Biographical data and career development:

Dr. Miroslava Mihaylova-Strashilova was born on December 30, 1975, in the town of Pavlikeni. She graduated in Medicine from the Medical University – Pleven in 1999. In 2004, she acquired a specialty in Internal Medicine, followed in 2008 by a specialty in Gastroenterology. Her professional career began with positions as a resident physician in the internal medicine departments of the hospitals in the towns of Iskar (2004) and Pavlikeni

(2008–2011). Between 2011 and 2013, she served as an assistant in the Department of Propaedeutics of Internal Medicine. Since 2013, she has been working as a physician at the Clinic of Gastroenterology of “Georgi Stranski” University Hospital, holding the position of assistant professor there from 2013 to 2021. Dr. Mihaylova-Strashilova holds the full spectrum of certifications in diagnostic and interventional ultrasonography—Levels I, II, and III—as well as Levels I and II of competence in diagnostic and therapeutic gastrointestinal endoscopy. She is a well-trained gastroenterologist and internist, having undergone all stages of postgraduate education and specialization, most of which were completed in a leading university-based specialized clinic. Dr. Mihaylova-Strashilova possesses excellent command of the English language, demonstrates strong teamwork skills, and is a member of both the Bulgarian Medical Association and the Bulgarian Society of Gastroenterology. She is the author of 18 scientific publications in national and international specialized journals.

Relevance of the topic:

Chronic liver diseases continue to represent a significant and enduring challenge for contemporary medicine, and are associated with high costs for healthcare systems. Their progression to advanced stages such as liver cirrhosis and primary hepatocellular carcinoma ranks them among the leading causes of morbidity and mortality. Recent advances and the implementation of global strategies for the elimination of viral hepatitis have yielded substantial success, leading to a gradual decline in hepatotropic viruses as the dominant etiological factor in chronic liver injury. Nonetheless, in the context of Bulgaria, alcohol consumption—deeply embedded in cultural and societal norms—remains the primary cause of liver pathology and related health burdens. Concurrently, the increasing prevalence of metabolic syndrome and its hepatic manifestation—non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)—has emerged as a major clinical and epidemiological concern. Not infrequently, alcohol-related and metabolic liver injury coexist, presenting a complex, socially significant problem and generating substantial healthcare costs. Early detection of liver disease is essential for the timely initiation of therapeutic strategies, prevention of complications, reduction of liver-related mortality, and alleviation of strain on healthcare infrastructure. However, access to advanced non-invasive diagnostic modalities such as elastography, FibroScan, and magnetic resonance elastography remains limited due to their high cost and restricted availability. Liver biopsy, while considered a diagnostic gold standard, is invasive and associated with procedural risks, requiring specialized pathological expertise not readily available in all clinical settings. In this context, the accurate understanding and interpretation of liver function test abnormalities retain critical importance for the early detection of hepatic impairment. The limited accessibility of both invasive and non-invasive diagnostic tools necessitates the pursuit of cost-effective and widely applicable approaches for early diagnosis.

Structure of the presented dissertation:

The dissertation is composed of 193 standard typed pages and includes a total of 51 tables, 97 figures, and one appendix. The bibliography comprises 431 references, of which 424 are in English and 7 in Bulgarian.

The literature review is well-structured and demonstrates a comprehensive and systematic approach. It begins with a historical overview, outlining the initial recognition and subsequent evolution of scientific understanding related to liver cirrhosis. The section continues with an in-depth analysis of the epidemiological aspects of chronic liver diseases, emphasizing their significant contribution to global morbidity and mortality. The role of alcohol as a causative factor in liver disease is described, with a focus on the geographical variations in alcohol consumption. It becomes evident that the highest levels of consumption occur in Europe, and that global per capita alcohol intake is progressively increasing, maintaining its importance as an etiological factor. Additional aggravating factors in alcoholic liver damage include gender, age, genetic predispositions, interactions with other toxins and infections, dietary habits, and obesity. The review also discusses Hepatitis B and Hepatitis C in detail, highlighting regional differences in their prevalence and their etiological roles in liver diseases. Special attention is given to metabolic dysfunction-associated liver injury, its growing impact worldwide, and its potential to become the leading cause of liver disease globally in the near future. Less common conditions such as cardiac cirrhosis, hemochromatosis, Wilson's disease, and others are also covered. With the expertise and authority of a distinguished hepatologist, the author provides a detailed examination of the pathogenesis and pathomorphological changes in liver cirrhosis, including alterations in portal pressure, clinical presentation, stages, and complications. Special emphasis is placed on laboratory diagnostics and serum markers of liver fibrosis. The review offers an in-depth analysis of changes in specific laboratory parameters during the development of complications, as well as their prognostic value. Laboratory alterations associated with alcoholic hepatitis are also discussed separately. Furthermore, the scoring systems used in liver cirrhosis and alcoholic hepatitis are thoroughly explained. The literature review is comprehensive, clearly written, and well-balanced in relation to the other sections of the dissertation.

The aim of disertation is clearly formulated: to investigate the epidemiological and clinico-laboratory characteristics of hospitalized patients with newly diagnosed liver cirrhosis at its various stages.

There are five objectives, each directly aligned with the achievement of this objective.

Materials and Methods: This retrospective study includes 361 newly diagnosed cases of liver cirrhosis over a five-year period. The diagnosis was based on clinical and laboratory findings, along with imaging studies, without histological confirmation. Relevant data were collected from hospital records, including patient history, physical examination, laboratory tests, serological markers, and PCR testing in cases with suspected viral etiology of liver damage. Immunological tests were conducted when autoimmune liver disease was suspected. Additional diagnostic procedures included abdominal ultrasonography, upper gastrointestinal endoscopy (to assess esophageal varices and portal hypertensive gastropathy). Standard classifications were used for grading esophageal varices and hepatic encephalopathy. Liver disease staging was performed using the Child-Pugh score, and MELD-Na and ALBI scores were applied, particularly in cases with alcoholic etiology. Ascites was evaluated clinically and via ultrasound. All data were processed using appropriate statistical methods.

Results:

The study cohort comprises a substantial sample of 361 patients, predominantly males of working age (40–60 years). Notably, nearly 70% of the cases were attributed to alcohol-

related etiology, highlighting the considerable social burden of alcohol-induced liver disease. The distribution of etiological factors closely aligns with findings reported in other observational studies. Metabolic dysfunction-associated liver disease (MASLD) was discussed among patients categorized under "other" etiologies, accounting for less than 10% of cases. The limited representation of MASLD may reflect an underestimation of its true prevalence—an acknowledged limitation of the study—likely related to the retrospective design and the delayed presentation of patients to medical care. Given its increasing global prevalence, MASLD is projected to become a leading cause of advanced liver disease on the world. Another striking observation is that more than 70% of the patients were diagnosed at advanced stages—Child-Pugh B or C. Late-stage diagnosis was particularly prevalent in cases of alcohol-related cirrhosis, which once again raises the question of the quality and effectiveness of healthcare in our country. Furthermore, the study provides a detailed analysis of the associations between disease etiology and age at diagnosis, offering additional insight into the demographic and clinical patterns observed in the cohort. The study presents a comprehensive analysis of the frequency of cirrhosis-related complications at the time of diagnosis, as well as their association with underlying etiology and disease stage. Ascites was identified in over 60% of patients at the time of initial diagnosis. As expected, the prevalence of ascites demonstrated a positive correlation with increasing Child-Pugh stage, reflecting the progressive nature of hepatic decompensation. Esophageal varices were detected in more than 60% of cases at presentation, while clinical signs of hepatic encephalopathy were observed in over 40% of patients during their first specialist evaluation. Additionally, jaundice was documented in more than 30% of newly diagnosed cases. These findings collectively highlight the predominance of late-stage presentation among the study population, particularly in alcohol-related cases, and once again highlight the problem of late diagnosis, when the possibilities for therapeutic response are significantly limited.

The "Analysis of Laboratory Results" section is well structured and contains valuable information for daily practice. A detailed evaluation is presented regarding the kinetics of aminotransferases and the variation in the de Ritis ratio (AST/ALT) across the different stages of liver cirrhosis. The analysis demonstrates that with disease progression, AST levels tend to increase, and the AST/ALT ratio exceeds 1 in the majority of patients with cirrhosis. A ratio below 1 is observed only in a minority of individuals classified within Child-Pugh class A. Importantly, ALT values within the reference range do not exclude the presence of advanced cirrhosis. These observations underscore the clinical utility of aminotransferase levels and their ratio as inexpensive, widely available, and highly informative biomarkers reflecting the severity of hepatic injury. Moreover, the prognostic relevance of AST/ALT ratio is evident. Familiarity with the enzymatic kinetics and the dynamic shift in the AST/ALT ratio allows for the early identification—or exclusion—of advanced liver disease in the absence of costly diagnostic investigations. This highlights the practical significance and translational value of the author's findings in the context of everyday clinical hepatology.

The dissertation offers a comprehensive analysis of alterations in key biochemical and hematological markers, including serum albumin, bilirubin, renal function indicators, INR, serum sodium, and complete blood count, in correlation with disease stage and cirrhosis-related complications. The author convincingly demonstrates that with advancing Child-Pugh and MELD-Na stages, serum albumin levels progressively decrease, while bilirubin levels

increase, both findings consistent with deteriorating hepatic function. These findings reinforce the clinical and prognostic value of routinely available laboratory tests in the assessment of disease severity, confirming the important practical value of the dissertation. Further laboratory abnormalities are explored in depth, revealing significant correlations with the presence and progression of complications such as ascites, hepatorenal syndrome, and others. Hyponatremia accompanying liver cirrhosis is presented with a detailed discussion of its pathophysiological mechanisms, its association with the occurrence of complications, and its link to reduced survival, aspects which bear considerable importance for everyday clinical practice and are conveyed in clear and accessible language. Equally significant is the hematological analysis, wherein anemia was observed in over 70% of the studied cohort. Particular attention is devoted to macrocytosis, frequently observed in cases of alcoholic cirrhosis, with elevated mean corpuscular volume (MCV) values discussed as a characteristic laboratory finding. Thrombocytopenia is confirmed to be associated with the presence of esophageal varices; however, no significant correlation was found with an increased risk of variceal bleeding.

A separate chapter is dedicated to acute alcoholic hepatitis as a cause of acute-on-chronic liver failure. Approximately 85 patients with acute alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis were examined. Demographic characteristics, laboratory parameters, and complications were analyzed in detail according to their frequency of occurrence. The issue is examined comprehensively, demonstrating the author's extensive clinical experience. The entire progression of the disease and the significance of deviations in laboratory parameters as prognostic factors for disease outcome are described thoroughly. The ALBI score is validated, its important prognostic role confirmed, as well as its potential use as an alternative to the Child-Pugh score in cases of acute alcoholic hepatitis.\

The author conclusions: Following my recommendations, the author has formulated 11 conclusions. Of greatest practical significance is the following: the incidence of liver cirrhosis is significantly higher in men. Alcohol as an etiological factor accounts for more than 70% of cases, which is in line with global trends. A general increase in alcohol consumption is observed, along with a corresponding rise in morbidity and mortality. The relatively low proportion of hepatotropic viruses as an etiological factor reflects the effectiveness of screening programs, the functioning hepatitis B vaccination program, and the wide availability of antiviral treatment. Of particular interest is the finding that in nearly 10% of cases the etiology remains undefined. These cases are likely attributable to liver injury associated with metabolic dysfunction; however, due to the advanced stage of disease at diagnosis and the retrospective nature of the study, this remains unresolved. In line with this, the second conclusion is that the majority of cases are diagnosed at a high Child-Pugh score stage, owing to the fact that this population seeks medical attention late—particularly considering the frequent co-occurrence of alcohol dependence. The high prevalence of anemia in these patients is emphasized, along with the concomitant macrocytosis in alcohol-related etiology. Isolated thrombocytopenia was observed in approximately one-quarter of patients. An important conclusion is that in cases of unexplained thrombocytopenia, upper endoscopy frequently reveals varices as a manifestation of previously unrecognized liver cirrhosis. Also associated with alcoholic etiology is the frequent occurrence of leukocytosis, while leukopenia is the least common hematological abnormality. The author's conclusions

regarding aminotransferase kinetics are of particular importance: the absolute values of these enzymes do not possess prognostic significance, whereas the change in their ratio is of primary relevance. An elevated direct bilirubin level—even in the presence of a normal total bilirubin—is highlighted as another important indicator of advanced liver disease. The author identifies a threshold value of 101.25 $\mu\text{mol/L}$ with a sensitivity exceeding 90% for identifying severe cases of alcoholic hepatitis. Furthermore, it is established that in cases of alcoholic etiology, acute decompensation is more frequent, most often due to superimposed acute alcoholic hepatitis on pre-existing cirrhosis. The prognostic role of serum albumin is underscored, and the objectivity of the ALBI score is emphasized, supporting its reliable use in assessing the severity of liver dysfunction in alcohol-related liver disease.

Contributions:

The author has formulated a total of ten contributions, four of which are original and six confirmatory. For the first time in the country, such a large cohort of newly diagnosed patients with liver cirrhosis has been studied. A detailed epidemiological and comprehensive clinical-laboratory analysis has been conducted, which is of indisputable value for clinical practice. For the first time, a large cohort of patients with acute alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis has also been analyzed, with a thorough epidemiological and clinical-laboratory evaluation performed. The ALBI score has been validated, and its role as an alternative to the Child-Pugh score has been emphasized. Several contributions of confirmatory nature have also been formulated: the incidence of cirrhosis is significantly higher in men. The problem of late diagnosis is underscored, which directly correlates with the high frequency of severe complications observed in the studied population. The correlation between thrombocytopenia and the presence of esophageal varices has been confirmed, as well as the predictive role of the de Ritis ratio, serum albumin, and bilirubin levels in the context of decompensation. **The author's recommendations** for prophylactic screening among patients at risk for developing liver disease are of particular value and practical importance for every clinician.

Discussion:

The presented dissertation is a comprehensive, well-structured, and fully completed piece of work, with the potential to serve as an important reference guide for Bulgarian clinicians. A detailed analysis of a large cohort of newly diagnosed patients with liver cirrhosis has been conducted, reflecting the author's in-depth knowledge and extensive clinical experience. The study provides valuable guidance on how advanced liver disease, the risk of decompensation, and the development of complications can be identified through inexpensive and widely accessible laboratory tests. One limitation of the study is the limited focus on metabolic syndrome and MAFLD, whose prevalence and clinical importance are steadily increasing. This shortcoming has been acknowledged by the author, likely stemming from the retrospective nature of the study and the fact that most patients were diagnosed at an advanced stage of disease, often following the onset of serious complications.

The study's findings raise significant concerns regarding the quality and effectiveness of the national healthcare system—particularly outpatient care and preventive services—despite the

widespread promotion of health services and the abundance of healthcare facilities throughout the country. Although many of the clinical features and laboratory abnormalities confirmed by this research are already well established in the literature, their systematization and interpretation through the lens of the author's rich clinical experience make the dissertation a valuable resource for medical residents and practicing clinicians alike.

Conclusion:

In view of the appropriately selected and timely topic of the dissertation—highly relevant to the current medical and public health context in Bulgaria—together with the clearly defined aims and objectives, the extensive and up-to-date literature review, the impressive sample size, the clinically applicable conclusions, and the indisputable scientific and practical contributions of the research, I respectfully recommend that the esteemed Scientific Jury vote in favor of awarding the educational and scientific degree “Doctor of Medicine” to Dr. Miroslava Mihaylova.

Sofia,09June2025

Respectfully, **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
Assoc. Prof. P. Karagyozev, FASGE