

СТАНОВИЩЕ

От доц. Д-р Милко Божидаров Мирчев, дм, Клиника по Гастроентерология,

МБАЛ „Сърце и мозък“ – Бургас

Бургаски държавен университет „Проф. А. Златаров“

ОТНОСНО: Дисертационен труд за присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Мирослава Иванова Михайлова - Страшилова към Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Георги Странски“ – гр. Плевен, Медицински университет, гр. Плевен, на тема „Епидемиологични и клинично-лабораторни характеристики при пациенти с чернодробна цироза в различните ѝ стадии“.

Чернодробната цироза е хронично, в ранните етапи безсимптомно протичащо и инвалидизиращо състояние, естествен завършек на почти всички ненавреме диагностицирани и нелекувани хронични чернодробни болести. Освен с разнообразна етиология, пациентите с тази болест представляват хетерогенна група с различна прогноза, честота на усложнения и смъртност. В тази връзка е логично търсенето на точни предиктори, показващи прехода от хроничен хепатит с напреднала фиброза в цироза, рискът от прогресия на болестта и определяне на преживяемостта.

Дисертацията на д-р Мирослава Михайлова-Страшилова е написана според съвременните изисквания. Състои се от 8 раздела, най-важните от които са литературен обзор, цел и задачи, резултати и обсъждане, изводи, приноси и библиография в адекватно съотношение. Състои се от 193 стандартни машинописни страници, онагледена е с 97 фигури и 51 таблици. Библиографията включва 431 източника, от които 7 на български език. Езикът е научно издържан, с правилна употреба на медицинските термини.

Литературният обзор се състои от 41 страници и е достатъчен по обем. Направен е преглед на етиологията, патогенезата и патоморфологията, клиничната изява със стадиране, усложненията, лабораторната диагностика (в т.ч. най-често изследваните трансаминази, холестазни ензими, билирубин,

албумин, серумен натрий, INR, периферна кръвна картина), най-често използваните прогностични скорове – Child-Pugh-Turcotte и MELD. Разгледани са накратко два по-рядко изследвани скорови системи: ALBI и CLIF-C-OF. Обърнато е внимание на лабораторната находка при алкохолен хепатит, цитирана е ролята на Maddrey score за прогнозата и нуждата от провеждане на кортикостероидно лечение. Споменати са без подробен анализ за тяхното значение GAHS score и ABIC score. Предвид голямата информация, която е налице за чернодробната цироза, отделните раздели са представени ясно и конспективно, като е цитирана прогнозата на пациентите с различните усложнения. Не са споменати обаче 2 от усложненията, а именно хепатопулмонален и хепатокардиален синдроми.

Целта и задачите на дисертацията са ясно и точно формулирани.

Клиничният материал включва 361 пациента от Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Георги Странски“ – гр. Плевен. Използваните методи са адекватни на поставените цели и задачи и включват: клинични (анамнеза, физикално изследване), лабораторни (кръвна картина, коагулационен статус, общ белтък, албумин, холестазни (ГГТ и АФ) и цитолитични (АСАТ и АЛАТ) ензими, общ и директен билирубин, урея, креатинин, серумен натрий, серологични изследвания (HBsAg и Anti HCV, PCR при необходимост, имунологични изследвания (АМА), уринен анализ, анализ на асцитна течност), инструментални (абдоминална ехография, горна гастроинтестинална ендоскопия), on line калкулатори за изчисляване на MELD-Na и ALBI score. Използван е адекватен статистически апарат. Той включва различни статистически методи, в т.ч. дескриптивни показатели, тест на Колмогоров-Смирнов за проверка на нормално разпределение, параметрични и непараметрични методи, тест на Фишер, Хи-квадрат тест, анализ с ROC крива, корелационен анализ за връзка между различни клинични показатели и др.

Разделът Резултати е написан върху 93 страници. Прави впечатление пълното припокриване между поставените задачи и съответните резултати. Авторката е предпочела добавяне на обсъждане след края на всеки отделен

резултат вместо извеждане на отделен раздел. Обобщено най-важните резултати са следните:

- Най-честата причина за чернодробна цироза е алкохолната злоупотреба, последвана от вирусната. Мъжете са засегнати около 2,5 пъти по-често независимо от етиологията. Жените с алкохолна цироза са несигнификантно по-млади при диагностициране от мъжете със средно 3 г.
- Случаите с алкохолна цироза са сигнификантно по-често в декомпенсиран стадий В и С по Чайлд. Случаите с вирусна етиология са предимно компенсирани.
- Липсва корелация между големината на езофагеалните варици и стадия по Чайлд. Налице е такава между наличието на хепаторенален синдром и декомпенсация на цирозата.
- Установяват се корелации между стойностите на ACAT, на серумен натрий, индексът на Deritis, билирубин и INR с Child и MELD-Na score, както и между хипоалбуминемия и хипонатриемия и възникване на асцит, чернодробна енцефалопатия и хепаторенален синдром. Открита е взаимовръзка между стадия по Child, алкохолната етиология и промените в периферната кръвна картина.
- Алкохолната етиология сигнификантно по-често води до декомпенсация на цирозата, като с алкохолен хепатит жените са засегнати по-често. Пациентите по-често са с чернодробна енцефалопатия, ХРС, високи стойности на ACAT, индекс на Deritis, ГГТ, билирубин, INR, MCV, Child, MELD-Na, ALBI score, нисък албумин.
- Като фактори, предсказващи тежък алкохолен хепатит са определени ALBI score над -0.675, Child score над 11,5 и билирубин над 101.25 $\mu\text{mol/l}$. Случаите с алкохолен хепатит по-често са в стадий С по Чайлд и ALBI 3. Налице е корелация между Child, MELD-Na и ALBI score при декомпенсация на цирозата.

В разделите „Обобщение“, които са след всеки раздел на резултатите, дисертантката анализира своите данни и ги сравнява с тези на други автори. Установява се сходство при повечето от тях, което доказва тяхната достоверност.

Изводите съответстват на поставените задачи и резултати. Налице са приноси с оригинален за страната и потвърдителен характер.

Представеният автореферат съответства на резултатите в дисертацията.

Във връзка с дисертационния труд са публикувани 3 статии – 2 на английски език и 1 на български, в които д-р Михайкова-Страшилова е първи автор на всички от тях.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд

1. Добре би било всеки раздел от литературния обзор да завършва с неизследвани и нерешени проблеми, в т.ч. и в България, което да послужи за основа при определяне целта и задачите на дисертацията.
2. Няма данни от изследваната популация за честотата на случаите с автоимунен хепатит (АИХ), метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест (МАСЧБ), болест на Уилсън и хемохроматоза. Диагностицирането на ПБХ само на базата на АМА е недостатъчно.
3. Неуместно е изследването за корелация между стадия по Child и наличието на асцит, чернодробна енцефалопатия и иктер, тъй като тези показатели се включват в изчислението на споменатия скор.

Заклучение

В качеството си на член на научното жури считам, че дисертационния труд на д-р Мирослава Иванова Михайлова - Страшилова отговаря на всички изисквания за присъждане на ОНС „доктор“, поради което давам своята положителна оценка.

28.05.2025 г.

гр. Бургас

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Доц. Д-р Милко Б. Мирчев, дм

REVIEW

From associate professor Milko Bozhidarov Mirchev, MD, PhD,

Clinic of Gastroenterology,

Heart and Brain Hospital, Burgas

Burgas State University "Prof. A. Zlatarov"

REGARDING: Thesis for acquiring a "Doctor" degree of Dr. Miroslava Ivanova Mihaylova – Strashilova, at the Clinic of Gastroenterology, University Hospital "Georgi Stranski" - Pleven, Medical University, Pleven, on the topic "Epidemiological and clinical-laboratory characteristics in patients with liver cirrhosis in its different stages".

Liver cirrhosis is a chronic, asymptomatic and debilitating condition in its early stages, a natural outcome of almost all untimely diagnosed and untreated chronic liver diseases. In addition to having a diverse etiology, patients with this disease represent a heterogeneous group with different prognosis, incidence of complications and mortality. Hence, it is logical to search for accurate predictors indicating the transition from chronic hepatitis with advanced fibrosis to cirrhosis, the risk of disease progression, and determining survival.

The thesis of Dr. Miroslava Mihaylova-Strashilova is written according to the current requirements. It consists of 8 sections, the most important of which are a literature review, aim and objectives, results and discussion, conclusions, contributions and bibliography in adequate proportion. It consists of 193 standard typewritten pages, illustrated with 97 figures and 51 tables. The bibliography includes 431 sources, of which 7 are in Bulgarian. The language is scientifically sound, with correct use of medical terms.

The literature review consists of 41 pages and is sufficient in volume. An overview of the etiology, pathogenesis and pathomorphology, clinical presentation with staging, complications, laboratory diagnostics (including the most commonly tested transaminases, cholestatic enzymes, bilirubin, albumin, serum sodium, INR,

peripheral blood count), the most commonly used prognostic scores – Child-Pugh-Turcotte and MELD is done. Two less frequently studied scoring systems are briefly reviewed: ALBI and CLIF-C-OF. Attention is paid to the laboratory findings in alcoholic hepatitis, and the role of the Maddrey score in prognosis and the need for corticosteroid treatment is cited. The GAHS score and ABIC score are mentioned without a detailed analysis of their significance. Given the large amount of information available on liver cirrhosis, each section is presented clearly and concisely, citing the prognosis of patients with the various complications. However, 2 of the complications, namely hepatopulmonary and hepatocardiac syndromes, are not mentioned.

The goal and objectives of the thesis are clearly and precisely formulated.

The clinical material includes 361 patients from the Gastroenterology Clinic of the University Hospital "Georgi Stranski" - Pleven. The methods used are adequate to the set goals and objectives and include: clinical (history, physical examination), laboratory (blood count, coagulation status, total protein, albumin, cholestatic (GGT and AP) and cytolytic (ASAT and ALT) enzymes, total and direct bilirubin, urea, creatinine, serum sodium, serological tests (HBsAg and Anti HCV, PCR if necessary, immunological tests (AMA), urine analysis, ascitic fluid analysis), instrumental (abdominal ultrasound, upper gastrointestinal endoscopy), online calculators for calculating MELD-Na and ALBI score. The used statistical methods are appropriate. They include descriptive indicators, Kolmogorov-Smirnov test for checking normal distribution, parametric and non-parametric methods, Fisher's test, Chi-square test, ROC curve analysis, correlation analysis for the relationship between various clinical indicators, etc.

The Results section is written on 93 pages. The complete overlap between the tasks set and the corresponding results is present. The author has preferred to add a discussion after the end of each individual result instead of presenting a separate section. In summary, the most important results are the following:

- The most common cause of liver cirrhosis is alcohol abuse, followed by viral hepatitis. Men are affected about 2.5 times more often regardless

of etiology. Women with alcoholic cirrhosis are non-significantly younger at diagnosis than men by an average of 3 years.

- Cases of alcoholic cirrhosis are significantly more common in decompensated Child stages B and C. Cases of viral etiology are mostly compensated.
- There is no correlation between the size of esophageal varices and Child's stage. However, a correlation between the presence of hepatorenal syndrome and decompensation of cirrhosis has been found.
- Correlations were found between the values of ASAT, serum sodium, Deritis index, bilirubin and INR with Child and MELD-Na score, as well as between hypoalbuminemia and hyponatremia and the occurrence of ascites, hepatic encephalopathy and hepatorenal syndrome. A correlation was found between Child stage, alcoholic etiology and changes in peripheral blood count.
- Alcoholic etiology significantly more often leads to decompensation of cirrhosis, with alcoholic hepatitis affecting women more often. Patients more often have hepatic encephalopathy, HRS, high values of AST, Deritis index, GGT, bilirubin, INR, MCV, Child, MELD-Na, ALBI score, low albumin.
- Factors predicting severe alcoholic hepatitis were defined as ALBI score above -0.675, Child score above 11.5 and bilirubin above 101.25 $\mu\text{mol/l}$. Cases of alcoholic hepatitis are more often in Child stage C and ALBI 3. There is a correlation between Child, MELD-Na and ALBI score in decompensated cirrhosis.

In the "Summary" sections, which follow each section of the results, the author analyzes her data and compares them with those of other authors. A similarity is found in most of them, which proves their reliability.

The conclusions correspond to the set tasks and results. There are contributions that are original for the country and confirmatory in nature.

The presented abstract corresponds to the results in the dissertation.

In connection with the thesis, 3 articles have been published – 2 in English and 1 in Bulgarian, in which Dr. Mihaykova-Strashilova is the first author of all of them.

Critical notes and recommendations

1. It would be good if each section of the literature review ended with unexplored and unresolved problems, which would serve as a basis for determining the goal and objectives of the dissertation.
2. There are no data from the study population on the incidence of autoimmune hepatitis (AIH), metabolically associated fatty liver disease (MASD), Wilson's disease and hemochromatosis. Diagnosing PBH based on AMA alone is insufficient.
3. It is inappropriate to study the correlation between Child's stage and the presence of ascites, hepatic encephalopathy, and jaundice, since these indicators are included in the calculation of the aforementioned score.
- 4.

Conclusion

As a member of the scientific jury, I believe that the thesis of Dr. Miroslava Ivanova Mihaylova - Strashilova meets all the requirements for acquiring a "doctor" degree, which is why I give my positive assessment.

28.05.2025

Burgas

На основание чл. 59 от ЗЗЛД
Assoc. prof. Milko Mirchev, MD, PhD
