

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Маргарита Димитрова Влахова д.м.

Началник Клиника по Гастроентерология

УМБАЛ „Д-р Георги Странски“, МУ- Плевен

относно дисертационния труд на тема:

„Епидемиологични и клиниколабораторни характеристики при чернодробна цироза в различните й стадии“,

представен за публична защита пред НЖ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“

в професионално направление 7.1. Медицина,
докторска програма „Гастроентерология“,
Медицински университет – Плевен

Автор: д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова

Научен ръководител: доц. д-р Иван Анастасов Лалев, д.м.

Съгласно Заповед № 1223/30.04.2025 на Ректора на МУ - Плевен и на основание на Протокол от първото неприсъствено заседание на НЖ от 12.05.2025 г. съм определена за Председател на НЖ с право на становище за дисертационния труд. Настоящото становище е разработено и представено съобразно изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България /ЗРАСРБ/, Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен. Нямам конфликт на интереси с автора.

1. Кратки биографични данни и професионална квалификация

Д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова завършва медицина в МУ-Плевен през 1999 г. През 2004 г. придобива специалност по „Вътрешни болести“, а през 2008 г. – специалност по „Гастроентерология“. Работи последователно във ВО, Общинска болница, гр.Искър; МБАЛ, гр.Павликени; КВБ и Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен. В периода 2011 – 2013 г. е асистент по пропедевтика на вътрешните болести, Катедра по пропедевтика на вътрешните болести. 2013 – 2022 г. е асистент по гастроентерология, Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“, Факултет “Медицина“, МУ – Плевен. Д-р Михайлова има сертификати по конвенционална и интервенционална гастроскопия - I-во и II-ро ниво; по конвенционална, доплерова и интервенционална и ендоскопска абдоминална ехография – I-во, II-ро и III-то ниво. Образователното и кариерното развитие на докторантката е последователно и пряко свързано с избора на тема на дисертационното изследване.

От 2022 г. д-р Михайлова е докторант в самостоятелна форма на обучение - докторска програма по „Гастроентерология“, към Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“, МУ – Плевен (заповед № 86 от 10.01.2022 г.).

2. Актуалност и значимост на темата на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Мирослава Михайлова е задълбочено клинично и епидемиологично изследване, което разглежда важен медицински и социален проблем с висока заболяемост, инвалидизация, смъртност и значими социално-икономически последици сред лица в трудоспособна възраст. Темата е изключително актуална, навременна и полезна за клиничната практика, предвид нарастващата честота на чернодробната цироза и променящия се етиологичен профил в световен мащаб. Дисертационният труд се вписва в глобалните и националните усилия за подобряване на ранната диагностика и проследяване на пациентите чрез достъпни клинични и лабораторни методи. Авторката поставя фокус върху практически приложими прогностични скали и зависимости между клиничните стадии, лабораторните маркери и усложненията.

3. Структура и съдържание на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 193 страници. Онагледен е с 51 таблици и 97 фигури. Съдържа 1 приложение.

Библиографията включва 431 източника, от които 7 на кирилица и 424 на латиница, което показва добра информираност на докторантката за теоретичната дискусия по темата в съвременната научна литература. Положително впечатление прави цитирането на български източници по проблема.

Авторефератът съдържа 84 печатни страници и отговаря на всички изисквания, като представя добре съдържанието на дисертационния труд.

Докторантката е представила три публикации – 2 на английски език и 1 на български език, свързани с тематиката на дисертационния труд. В тях тя е първи автор, което доказва, че получените резултати са нейно лично дело.

Трудът е структуриран логично и съобразно утвърдените академични стандарти, разделен на традиционни раздели – въведение, литературен обзор, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси и препоръки. Тази подредба улеснява проследяването на логическата нишка на изследването.

4. Литературен обзор

Литературният обзор е изчерпателен, актуален, систематизиран и научно прецизен. В него са обхванати всички съществени аспекти на чернодробната цироза: исторически преглед, епидемиология, етиология, патогенеза, патоморфология, клинична картина, лабораторни и образни методи за диагностика. Той създава пълна картина на заболяването, както от клинична, така и от научна гледна точка. Авторката демонстрира критичен подход, като систематизира обширен обем съвременни източници и умело ги използва за обосновка на необходимостта от настоящето изследване. Обзорът не само информира, но и аргументира научната стойност и приложимост на темата, което го прави напълно адекватен за докторска дисертация.

5. Цел и задачи

Д-р Михайлова аналитично разглежда информацията в литературния обзор и въз основа на нея ясно и синтезирано формулира основната цел: **„да се изследват епидемиологичните и клинично-лабораторните характеристики на пациенти с чернодробна цироза в различните ѝ стадии“** Целта е ясна, конкретна и постижима. Тя отразява:

- обхвата на изследването (епидемиология и лабораторни показатели);
- популацията (пациенти с чернодробна цироза);
- времевата динамика (различни стадии на заболяването).

Следователно целта насочва фокуса към практически значимите аспекти на заболяването и съответства на съвременните нужди в гастроентерологията. За постигането на тази цел д-р Михайлова логично и последователно дефинира 6 основни задачи:

- Анализ на демографските и етиологични характеристики на пациентите;
- Оценка на разпределението по стадии (Child-Pugh) спрямо етиологията;
- Изследване на честотата на основните усложнения;
- Анализ на зависимостта между лабораторни показатели и тежест на заболяването;
- Специфичен анализ на пациенти с остър алкохолен хепатит върху цироза;
- Оценка на прогностични скали (MELD Na, ALBI) и тяхното приложение.

Задачите са формулирани конкретно и последователно за изпълнение на основната цел. Те обхващат както дескриптивен, така и аналитичен компонент, което е подходящо за клинично-епидемиологично проучване.

6. Материал и методи

Изследването е проведено в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен. Обхваща достатъчен брой пациенти, хоспитализирани и лекувани с диагноза чернодробна цироза за период от 5 години (01.01.2017-31.12.2021 г.), което е добра основа за статистическа значимост и позволява извършване на прецизен анализ и адекватни изводи. Проведен е комплексен анализ на множество клинични и лабораторни показатели. Използвани са утвърдени прогностични скали за оценка на чернодробната функция: Child-Pugh, MELD Na и ALBI, което е подходящо за интернационално сравнение. Изследването е ретроспективно и аналитично, което позволява надежден анализ на тенденции и асоциации. Голяма част от изследванията, свързани с дисертационния труд, са осъществени с личното участие на дисертантката. Обработката на резултатите е извършена чрез софтуерните продукти IBM SPSS, версия 26.0 и MS – Excel Statistics. Приложен е адекватен статистически анализ, позволяващ изводи с висока достоверност.

Съществува съответствие между избраната методология и методика на изследването и поставените цел и задачи на дисертационния труд.

7. Резултати и анализ

Дисертационният труд обхваща:

- изследване на демографската и етиологична структура на пациентите;
- анализ на честотата и тежестта на усложненията;
- оценка на връзката между лабораторните показатели и стадия по Child-Pugh и MELD Na;
- представяне на ALBI скалата като алтернатива за преценка на чернодробната функция;
- анализ на остър алкохолен хепатит при пациенти с чернодробна цироза.

Получените резултати са изчерпателно и коректно описани. Те са точно изложени, обосновани и добре интерпретирани. Направени са сравнителни анализи по различни етиологии, изследвани показатели и стадии на заболяването. Обсъждането им е задълбочено, критично, максимално обективно, направено в логична последователност. То отразява индивидуалния поглед и интерпретация на проблема от автора. В него докторантката обективно съпоставя получените собствени резултати с данни от научната литература и обсъжда съответствия и разлики, идентифицира евентуални ограничения и фактори, влияещи на резултатите. Особено внимание е отделено на:

- Глобалната тенденция на нарастване на алкохол-индуцираната цироза;
- Намаляващата роля на вирусните хепатити поради скрининг и лечение;
- Значението на различните биомаркери в ежедневната практика;
- Генетични и социално-икономически фактори, влияещи върху етиологията.

Разделът демонстрира научна компетентност и умение за критичен анализ.

8. Изводи

На база наличната информация приемам, че резултатите са реалистични и логично резюмирани в единадесет извода. Последните са подробни, аргументирани, коректно формулирани, потвърждаващи ключови тенденции, което демонстрира внимателна работа и задълбочено осмисляне на резултатите. Всеки извод е свързан с конкретен аспект от изследването (епидемиологичен, клиничен или лабораторен) и е статистически обоснован. Това позволява да се оцени цялостното научно съдържание и приложимостта му в практиката.

В някои случаи изводите изглеждат твърде многословни и прекомерно детайлни, което затруднява бързото възприемане на основните заключения. Въпреки че изчерпателността е важна, по-компактно, структурирано и фокусирано формулиране би повишило тяхната яснота и въздействие. Горепосочените забележки не намаляват стойността на дисертационния труд.

9. Приноси

Дисертационният труд представя оригинални, добре защитени с методология и статистика приноси, с практически и научно-приложен характер. Те са разработени на базата на проучване с достатъчна кохорта от пациенти и широк спектър от изследвания, сред които:

- Първо епидемиологично проучване на чернодробна цироза в България, базирано на реални клинични данни, за период от 5 години;

- Комплексен анализ на лабораторни отклонения, съпоставени с тежестта на заболяването;
- Първи в България анализ на остър алкохолен хепатит при циротични пациенти с алкохолна етиология;
- Оценка на ALBI score като прогностичен инструмент в сравнение с традиционните методи;
- Извеждане на ключови зависимости между етиологията, усложненията (асцит, енцефалопатия, варици и др.) и лабораторните маркери (ALT, AST, билирубин, тромбоцити, натрий и др).

Изследването потвърждава съвременни глобални тенденции: нарастване на алкохолната етиология, спад на вирусните хепатити, висок дял на пациенти с неустановена етиология. Трудът предлага конкретни препоръки, включително промени в Наредба № 8 от 03.11.2016 г. за профилактични прегледи, с цел ранно откриване на пациенти в риск от хронични чернодробни заболявания.

10. Оформление и стил

Дисертационният труд е изграден професионално, със стриктна логическа последователност и съвременно академично оформление. Написан е на точен, стегнат и научно коректен език. Текстът е добре структуриран, с ясно разграничени раздели и обосновани преходи. Презентацията на резултатите е изключително прецизна и добре визуализирана с таблици и графики.

11. Заключение

Дисертационният труд на д-р Мирослава Михайлова-Страшилова е посветен на клиничен проблем с голямо научно, здравно и социално-икономическо значение. Той представлява завършено, задълбочено, научно обосновано и добре аргументирано изследване. Отговаря на изискванията за оригиналност, аналитичност, методологична прецизност, клинична значимост и принос към медицинската наука. Авторката демонстрира солидни познания по темата, научна компетентност и отлична практическа подготовка. Трудът напълно отговаря на критериите за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

Въз основа на гореизложеното, както и на личните ми впечатления от професионалните качества на докторантката, напълно убедено давам своята положителна оценка за дисертационния труд. Позволявам си да призова уважаемите членове на Научното жури да ме подкрепят и да присъдят на д-р Мирослава Михайлова-Страшилова образователна и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Гастроентерология“.

02.06.2025 г.

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

Доц. д-р М. Влахова

STATEMENT

By Assoc. Prof. Margarita Dimitrova Vlahova, MD, PhD
Head of the Clinic of Gastroenterology
University Hospital "Dr. Georgi Stranski", Medical University – Pleven

Regarding the dissertation titled:

“Epidemiological and clinico-laboratory characteristics of liver cirrhosis in its different stages”

submitted for public defense before the Scientific Jury for the awarding of the educational and scientific degree “Doctor”

in professional field 7.1. Medicine,

Doctoral program “Gastroenterology”,

Medical University – Pleven

Author: Dr. Miroslava Ivanova Mihailova-Strashilova

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

Based on Order № 1223/30.04.2025 of the Rector of MU – Pleven and the minutes from the first online meeting of the Scientific Jury held on 12.05.2025, I have been appointed Chair of the Jury with the right to provide an opinion on the dissertation. This opinion has been prepared in accordance with the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), its Implementing Regulations, and the internal regulations of MU – Pleven.

I declare no conflict of interest with the author.

Brief biographical data and professional qualification

Dr. Miroslava Ivanova Mikhailova-Strashilova graduated in medicine at MU – Pleven in 1999. In 2004, she obtained a specialty in “Internal Medicine”, and in 2008 – in “Gastroenterology”. She has worked in the internal medicine department of the Municipal Hospital in Iskar, then in MBAL Pavlikeni, the Emergency Department, and the Clinic of Gastroenterology at University Hospital “Dr. Georgi Stranski” in Pleven. Between 2011–2013, she served as an assistant in Propaedeutics of Internal Diseases, and from 2013 to 2022 – as an assistant in Gastroenterology at the Department of Nephrology, Hematology, and Gastroenterology, Faculty of Medicine, MU – Pleven. Dr. Mikhailova holds certificates in conventional and interventional gastroscopy (Level I and II), and in conventional, Doppler, and interventional/endoscopic abdominal ultrasound (Levels I, II, and III). Her academic and career development has been consistent and directly related to the topic of her dissertation.

Since 2022, she has been a doctoral student in the independent form of study in the doctoral program “Gastroenterology” at the Department of Nephrology, Hematology, and Gastroenterology, MU – Pleven (Order № 86 from 10.01.2022).

Relevance and importance of the dissertation topic

Dr. Mikhailova's dissertation is a thorough clinical and epidemiological study addressing a major medical and social issue with high morbidity, disability, mortality, and socio-economic impact among working-age individuals. The topic is highly relevant and timely, given the

rising incidence of liver cirrhosis and the changing etiological profile globally. The dissertation aligns with global and national efforts to improve early diagnosis and monitoring of patients through accessible clinical and laboratory methods. The author emphasizes practical prognostic tools and relationships between clinical stages, lab markers, and complications.

Structure and content of the dissertation

The dissertation consists of 193 pages, illustrated with 51 tables and 97 figures. It includes one appendix.

The bibliography comprises 431 sources – 7 in Cyrillic and 424 in Latin script – demonstrating the doctoral student's familiarity with current scientific literature. The citation of Bulgarian sources is a positive feature.

The abstract is 84 pages long and meets all requirements, accurately reflecting the dissertation content.

The doctoral student has presented three publications – two in English and one in Bulgarian – related to the dissertation topic, where she is the first author, confirming the originality of the results.

The work is logically structured according to academic standards, with clearly defined sections: introduction, literature review, materials and methods, results, discussion, conclusions, contributions, and recommendations. This facilitates logical follow-through of the study.

Literature Review

The literature review is comprehensive, up-to-date, well-organized, and scientifically accurate. It covers all essential aspects of liver cirrhosis: historical background, epidemiology, etiology, pathogenesis, pathomorphology, clinical presentation, laboratory and imaging methods. The author shows a critical approach, organizing a large volume of contemporary sources and using them effectively to justify the necessity of the study. The review not only informs but substantiates the scientific relevance of the topic.

Aim and Objectives

Dr. Mikhailova analytically reviews the literature and clearly formulates the main aim: **“To study the clinico-epidemiological and laboratory characteristics of patients with liver cirrhosis in its various stages.”**

This aim reflects:

- the scope of the study (epidemiology and lab indicators);
- the target population (patients with liver cirrhosis);
- the temporal dynamics (different stages of the disease).

To achieve this, six main objectives are defined:

1. Analyze demographic and etiological characteristics of patients;
2. Assess stage distribution (Child-Pugh) by etiology;
3. Study the frequency of main complications;
4. Analyze the relationship between lab parameters and disease severity;
5. Specific analysis of patients with acute alcoholic hepatitis on top of cirrhosis;
6. Evaluate prognostic scores (MELD Na, ALBI) and their applicability.

The objectives are well-defined, sequential, and appropriate for a clinical-epidemiological study.

Material and Methods

The study was conducted at the Clinic of Gastroenterology, University Hospital “Dr. G. Stranski” – Pleven. It covers a sufficient number of patients treated for liver cirrhosis over five years (01.01.2017 – 31.12.2021), providing a solid basis for statistical significance and precise analysis. A comprehensive analysis of various clinical and lab indicators was conducted. Internationally recognized prognostic scores were used (Child-Pugh, MELD Na, ALBI), allowing global comparisons. The study is retrospective and analytical, suitable for evaluating trends and associations. The doctoral student personally participated in much of the research. Results were processed using IBM SPSS v.26.0 and MS Excel. Appropriate statistical analysis was applied.

There is coherence between the chosen methodology and the stated goals and objectives.

Results and Analysis

The dissertation includes:

- Analysis of demographic and etiological structure;
- Frequency and severity of complications;
- Relationship between lab indicators and disease stage (Child-Pugh, MELD Na);
- Evaluation of the ALBI score as a liver function assessment tool;
- Analysis of acute alcoholic hepatitis in cirrhotic patients.

The results are thoroughly and accurately presented and interpreted. Comparative analyses by etiology and disease stage are made. The discussion is critical, objective, and logical, reflecting the author’s interpretation of the issue. The doctoral student compares her findings with the literature, identifies limitations, and considers influencing factors. Notably emphasized are:

- The global trend of increasing alcohol-induced cirrhosis;
- The decreasing role of viral hepatitis due to screening and treatment;
- The importance of biomarkers in practice;
- Genetic and socio-economic factors influencing etiology.

This section demonstrates scientific competence and critical analysis skills.

Conclusions

The results are summarized into eleven well-justified conclusions. They confirm key trends and are linked to specific study aspects (epidemiological, clinical, or laboratory). While comprehensive, some conclusions could benefit from more concise and focused phrasing to enhance clarity. This observation does not diminish the scientific value of the dissertation.

Contributions

The dissertation presents original, methodologically sound contributions of practical and scientific relevance, including:

- First epidemiological study on liver cirrhosis in Bulgaria based on real clinical data over 5 years;
- Comprehensive analysis of lab abnormalities relative to disease severity;
- First Bulgarian analysis of acute alcoholic hepatitis in cirrhotic patients with alcohol etiology;
- Evaluation of the ALBI score as a prognostic tool compared to standard methods;
- Identification of key correlations between etiology, complications (ascites, encephalopathy, varices, etc.), and lab markers (ALT, AST, bilirubin, platelets, sodium, etc.).

The study confirms global trends: rise in alcohol-related cirrhosis, decline in viral hepatitis, and a high share of cases with unknown etiology. The work offers specific recommendations, including proposed amendments to Ordinance № 8 of 03.11.2016 on preventive checkups to aid in early detection of patients at risk for chronic liver disease.

Format and Style

The dissertation is professionally structured, with logical sequence and modern academic formatting. The language is precise, concise, and scientifically accurate. The text is well-organized, with clearly separated sections and justified transitions. The results are effectively visualized through tables and graphs.

Conclusion

Dr. Miroslava Mikhailova-Strashilova's dissertation addresses a clinically significant problem of major scientific, health, and socio-economic importance. It is a complete, well-grounded, and scientifically validated study. It meets all criteria for originality, analytical depth, methodological precision, clinical relevance, and contribution to medical science. The author demonstrates strong subject knowledge, scientific competence, and excellent clinical training. The work fully satisfies the requirements for awarding the degree "Doctor".

Based on the above and my personal impressions of the doctoral candidate's scientific and professional qualities, I wholeheartedly give a positive evaluation of the dissertation. I respectfully call on the esteemed members of the Scientific Jury to support the awarding of the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Miroslava Mikhailova-Strashilova in the specialty "Gastroenterology".

02.06.2025

With respect, **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**
Assoc. Prof. Dr. M. Vlahova