

РЕЦЕНЗИЯ

върху

дисертационен труд
на
Д-р Горан Сарафилоски
Медицински Университет - Плевен
Клиника по гастроентерология
на тема:



"Инструментална диагностика и ендоскопски терапевтични процедури при екстрахепатална холестаза"

за получаване на образователната и научна степен
„Доктор“

Рецензент:

Доц. д-р Владимир Андонов, дм.
Медицински Университет - Пловдив
Ръководител Втора Катедра по вътрешни болести

I. Значимост и актуалност на разработвания проблем.

Обект на дисертационния труд на д-р Горан Сарафилоски е важен и интердисциплинарен проблем, актуален за гастроентерологията и за образната диагностика, свързан със заболяванията на жлъчния мехур и жлъчните пътища.

Тези заболявания нарастват непрекъснато по честота и представляват сериозен социален проблем. Патологията е разнообразна, етиологичните причини са на различно ниво на билиарната система и често представляват диагностичен и терапевтичен проблем.

От друга страна, предвид инвазивния характер на използваните терапевтични методики наличието на усложнения и преценката за поведението при тях често е предизвикателство за лекуващия екип.

От тази гледна точка това изследване е изключително актуално и в полза на ежедневната клинична практика.

II. Техническо описание на дисертационния труд.

Дисертационният труд е представен в 172 страници, разпределени както следва:

Съдържание и списък на използваните съкращения - 3 стр., Увод - 1 стр., Литературен обзор - 41 стр., Цел и задачи - 1 стр., Материал и методи - 11 стр., Резултати - 77 стр., Обсъждане - 15 стр., Заключение - 2 стр., Библиография - 19 стр.

Пропорциите между отделните раздели са спазени. Използван е литературен български език с правилна употреба на медицинската терминология.

Дисертационният труд е онагледен с 31 таблици и 159 фигури.

III. Разбор-преценка на дисертационния труд.

1. Литературен обзор.

Представлява около 23% от дисертационния труд. Съставен е от четири раздела.

Първият раздел е посветен на класификацията на холестазата. Според етиологичната причина холестазата се разделя на прехепатална, интрахепатална и екстрахепатална. Поради факта, че обект на научния интерес на д-р Сарафилоски е екстрахепаталната холестаза, след това последователно са представени и анализирани основните бенигнени и малигнени причини за този синдром, като е посочено, че най-честите причини са холедохолитиазата и карцинома на главата на панкреасната жлеза.

Вторият раздел разглежда инструменталните изследвания, които се прилагат при пациент с екстрахепатална холестаза. Последователно са представени неинвазивните диагностични методи, като абдоминалната ехография, компютърната томография и магнитно-резонансната холангиография. След това се разглеждат инвазивните диагностични методи, като ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография, ендоскопското ултразвуково изследване и перкутанния трансхепатален жлъчен дренаж. Считаю, че включването на последния метод към диагностичните методи е спорно, тъй като той е основно терапевтичен метод.

Третият раздел анализира методите на лечението на екстрахепаталната холестаза, като подробно са представени двата основни метода - ендоскопски и оперативен.

Четвъртия раздел разглежда краткосрочните усложнения - хиперамилаземия и остър панкреатит, кървене, перфорация, инфекции и дългосрочните усложнения - рецидивиращ конкремент в дуктус холедохус, холецистит, холангит, чернодробен абсцес и др., след извършването на ЕРХПГ.

В заключение като достойнство на дисертационния труд може да се посочи, че при разработването на литературния обзор проличава професионалният опит на автора и рационалното отношение към представените проблеми, както и, че той съдържа необходимите аргументи за избора на целта и задачите на дисертационния труд.

2. Цел и задачи.

Целта е представена конкретно - да се изследва честотата на причините за екстрахепаталната холестаза и възможностите на неинвазивните и инвазивните методи за диагностика и лечение с оглед създаването на оптимизиран диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение при усложнения след ЕРХПГ.

За изпълнението на тази цел д-р Сарафилоски си поставя шест задачи.

Целта и поставените шест задачи са добре формулирани, като има определена последователност между целта и задачите от една страна, а от друга задачите са правилно степенувани с крайна цел изготвянето на заложения алгоритъм.

3. Материал и методи.

Проучването е комбинирано - ретроспективно и проспективно, като представеният контингент включва 311 пациента, изследвани за период от четири години - 01.05.2014г.-30.04.2018г. в УМБАЛ „Георги Странски” - гр. Плевен. От тях 154 /49.5%/ са мъже и 157 /50.5%/ са жени.

Подробно са представени диагностичните и терапевтични методи, използвани при тези пациенти, като е изработен специален протокол с подробна информация.

За целите на дисертационния труд са осъществени 5660 образни и ендоскопски инструментални изследвания.

Представени са методите за статистическа обработка на материала, като е използван статистически пакет SPSS 24.0 и Excel for Windows.

Статистическият анализ е направен на базата на дескриптивна и аналитична статистика, с добре избрани и информативни методи за оценка на получените резултати.

4. Собствени резултати.

Представяват около 45% от дисертационния труд.

Разделени са в 6 раздела, съгласно поставените задачи, със съответни подгрупи.

Първият раздел представлява анализ на демографските данни на изследваните пациенти. Средната възраст на пациентите е 68.2г., като варира от 19 до 92г. Най-голям брой пациенти са в седмата декада - 111 /35.7%/.

Вторият раздел е посветен на анализ на честотата и причините, водещи до екстрахепатална холестаза при изследваните пациенти. Пациентите са анализирани в две групи - първата е според нивото на обструкция в жлъчната система, според класификацията на Курочка и сътр., като са представени пациентите с обструкция на ниво порта хепатис, на ниво дуктус холедохус и на интрапанкреасно /ампуларно/ ниво. Втората група е според естеството на патологичния процес - бенигнено - 213 пациента /68.5%/ или малигнено - 98 пациента /31.5%/. Установено е, че най-честата причина за екстрахепатална холестаза при изследвания контингент е холедохолитиазата - при 132 пациента /42.4%/.

Третият раздел описва диагностичните възможности на неинвазивните инструментални методи при пациенти с екстрахепатална холестаза. Представени са резултатите първо при извършване на абдоминална ехография според трите нива на обструкция. Най-висока диагностична стойност е постигната при обструкция на ниво д. холедохус - при 172 пациента /83.9%/. При 202

пациента /65%/ е установена етиологичната причина, като най-честата причина е холедохолитиаза при 108 пациента /34.7%/, а при 75 пациента /24.1%/ са установени злокачествени заболявания. След това са представени резултатите при извършване на компютърно-аксиална томография, която е осъществена при 203 пациента /65.3%/. Според нивото на обструкция най-висока диагностична стойност е установена на ниво д. холедохус - при 89 пациента /86.4%/. Точна етиологична причина е установена при 133 пациента /65.5%/, като с най-висока честота от тях са пациентите със злокачествени заболявания - при 83 пациента /62.4%/. Разделът завършва с резултатите от магнитно-резонансната холангиография. Тя е извършена при 29 пациента /9.3%/, като е постигнато пълно съвпадение с окончателната диагноза.

Четвъртият раздел описва диагностичните възможности на инвазивните инструментални методи при пациенти с екстрахепатална холестаза. Първоначално са представени резултатите при извършване на ЕРХПГ, която е осъществена при 307 пациента /98.7%/. При тези пациенти изследването е успешно при 279 пациента /90.9%/. Най-висока диагностична стойност е постигната при обструкция на ниво д. холедохус - при 169 пациента /96.6%/. При 267 пациента /95.7%/ е установена етиологичната причина, като най-честата причина е холедохолитиаза при 130 пациента /46.6%/, а при 74 пациента /26.5%/ е установена малигна обструкция.

Петият раздел представя резултатите от анализирането на причините, честотата и тежестта на усложненията след извършване на ЕРХПГ. Общият брой на пациентите с усложнения е 28 пациента - /9.1%/. От тези пациенти с кръвоизлив са 11 пациента /3.6%/, с панкреатит са 10 пациента /3.3%/, с перфорация са 4 пациента /1.3%/ и с холангит са 3 пациента /1%/. Подробно са описани причините и поведението при тези пациенти. Представен е и един клиничен случай на пациент с перфорация и ретропериотеален хематом след екстракция на конкремент от д. холедохус, който е претърпял успешна оперативна интервенция. При 82 пациента /26.7%/ е поставена протеза, като при 11 от тях /13.4%/ е установена дисфункция на протезата.

Шестият раздел представя, въз основа на получените резултати, оптимизиран подход за диагностично и терапевтично поведение

/алгоритми/ при установените усложнения след ЕРХПГ - кръвоизлив, остър панкреатит, инфекция /холангит/ и перфорация.

5. Обсъждане

Обсъждането показва, че авторът познава в дълбочина изследвания проблем, както и, че притежава задълбочено клинично мислене, отлична професионална подготовка и инструментални умения.

Съществува подход обсъждането да бъде в края на всяка глава от резултатите, но това не намалява стойността на дисертационния труд.

6. Изводи.

Изведените десет извода са конкретни, коректни, в логично следствие от получените резултати и напълно точно и обобщено отразяват получените данни.

Всеки един от тях е формулиран правилно и съдържа адекватна информация.

7. Библиография.

В библиографията са цитирани 376 източника - от тях 36 са на кирилица и 340 на латиница. Над 2/3 от тях са от последните 10 години, като около 25% са от последните пет години.

Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучвания проблем и са цитирани, там където трябва, съобразно целта и задачите на дисертацията. Прави впечатление коректността, с която са представени българските учени, работели по тези въпроси до този момент.

Обобщено разборът-преценка на дисертацията показва, че тя е труд на млад учен със задълбочено клинично мислене, който може да реализира практическите си умения и да предлага оригинални подходи според получените резултати.

IV. Научна стойност на дисертацията.

Дисертационният труд на д-р Горан Сарафилоски представлява ретроспективно и проспективно проучване, изследващо причините, диагностичната и терапевтична възможност на прилаганите методи и усложненията при ендоскопски процедури на хепатобилиарната система.

В заключение, въз основа на получените резултати се извеждат диагностични алгоритми за диагностика, лечение и справяне с настъпилите усложнения.

Приносите на дисертационният труд могат да се обособят както следва:

Приноси с клинично-приложен и потвърдителен характер.

1. Проучени са етиологията и епидемиологията на екстрахепаталната холестаза при изследваната група пациенти.

2. Проучена и анализирана е общата, и в зависимост от мястото на обструкцията, диагностична стойност на неинвазивните инструменталните методики и ЕРХПГ при пациенти с екстрахепатална холестаза.

3. Потвърдена е ефективността на папилосфинктеротомията при пациенти с остър панкреатит за овладяване на отока на жлезата в комбинация с консервативни мероприятия.

4. Потвърдена е ролята и ефективността на ЕРХПГ и папилосфинктеротомията при лечението на пациенти с холедохолитиаза.

5. Доказана е ролята на ЕРХПГ с поставяне на стент като средство на първи избор за палиативна терапия при пациенти със злокачествени заболявания.

6. Потвърдена е честотата на усложненията при провеждане на ЕРХПГ при пациенти с екстрахепатална холестаза.

7. Предложен е оптимизиран, клинично приложим алгоритъм за поведение при възникване на усложнения след ЕРХПГ.

V. Публикации:

Реалните публикации на д-р Стафилоски във връзка с дисертационния труд са 2 в реферирани издания и 7 в научни симпозиуми - напълно достатъчни според изискванията.

Заклучение:

Представеният труд е резултат на проучвания на д-р Горан Сарафилоски с голямо лично участие. Той съдържа научно-приложни приноси върху причините, диагностичната и терапевтична възможност на прилаганите методи и усложненията при ендоскопски процедури на хепатобилиарната система.

За целта е използван голям набор от различни по характер и специфичност методики. По значимост, актуалност и оригиналност трудът притежава всички качества на дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен „Доктор” и отговаря на условията за това, описани в Законът за развитие на академичния състав и Правилникът за устройство и дейността на МУ - гр. Плевен.

Всички тези достойнства на дисертационния труд ми дават право убедено да дам положителна рецензия на д-р Горан Сарафилоски за получаване на образователната и научна степен „Доктор”.

11 ноември 2020г.

гр. Пловдив

Рецензент:

/Доц. д-р В. Андонов, дм./

REVIEW

On

dissertation work

on

Dr. Goran Sarafiloski
Medical University - Pleven
Clinic of Gastroenterology
on the topic:

"Instrumental diagnostics and endoscopic therapeutic procedures in extrahepatic cholestasis"

to obtain an educational and scientific degree
"Doctor"

Reviewer:

Assoc. Prof. Dr. Vladimir Andonov, MD
Medical University - Plovdiv
Head of the Second Department of Internal Medicine

I. Significance and relevance of the developed problem.

The subject of Dr. Goran Sarafiloski dissertation is an important and interdisciplinary problem, relevant for gastroenterology and imaging diagnostics, related to diseases of the gallbladder and bile ducts.

These diseases are continuously expanding and they are a serious social problem. The pathology is diverse, the etiological causes are at different levels of the biliary system and often represent a diagnostic and therapeutic problem.

On the other hand, given the invasive nature of the therapeutic methods used, the presence of complications and the assessment of their behavior is often a challenge for the treatment team.

From this point of view, this study is extremely relevant and in favor of everyday clinical practice.

II. Technical description of the dissertation.

The dissertation is presented in 172 pages, distributed as follows:

Content and a list of abbreviations used – 3 pages, Introduction – 1 page, Literature review – 41 pages, Purpose and tasks – 1 page, Material and methods – 11 pages, Results – 77 pages, Discussion – 15 pages, Conclusion – 2 pages, Bibliography – 19 pages.

The proportions between the sections are observed. It is used a literary Bulgarian language with proper use of medical terminology.

The dissertation is illustrated with 31 tables and 159 figures.

III. Analysis of the dissertation

1. Literature review

It represents about 23% of the dissertation.

It consists of 4 sections.

The first section refers to the classification of cholestasis. According to the etiological reason, cholestasis is divided into prehepatic, intrahepatic and extrahepatic. Due to the fact that the subject of scientific interest of Dr. Sarafiloski is extrahepatic cholestasis, followed by a consequent presentation and analysis of the main benign and malignant causes of this syndrome, it is pointed that the most common causes are choledocholithiasis and cancer in the head of the pancreas.

The second section discusses the instrumental studies that are used in a patient with extrahepatic cholestasis. Non-invasive diagnostic methods, such as abdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance cholangiography have been presented sequentially. Invasive diagnostic methods such as endoscopic retrograde cholangiopancreatography, endoscopic ultrasound and percutaneous transhepatic biliary drainage are then considered. I believe that the inclusion of the latter method in diagnostic methods is controversial, as it is mainly a therapeutic method.

The third section analyzes the methods of treatment of extrahepatic cholestasis, presenting in detail the two main methods - endoscopic and surgical.

The fourth section discusses short-term complications - hyperamylasemia and acute pancreatitis, bleeding, perforation, infections and long-term complications - recurrent concrement in the common bile duct, cholecystitis, cholangitis, liver abscess, etc., after ERCP.

In conclusion, as a merit of the dissertation it can be pointed out that in developing the literature review the professional experience of the author and the rational attitude to the presented problems are evident, as well as that it contains the necessary arguments for choosing the purpose and tasks of the dissertation.

2. Purpose and tasks

The aim is presented specifically - to study the frequency of causes of extrahepatic cholestasis and the capabilities of non-invasive and invasive methods of diagnosis and treatment in order to create an optimized diagnostic and therapeutic algorithm for behavior in complications after ERCP.

To achieve this goal, Dr. Sarafiloski sets himself six tasks.

The purpose and the set six tasks are well formulated, as there is a certain sequence between the goal and the tasks on the one hand, and on the other hand the tasks are correctly graded with the ultimate goal of preparing the set algorithm.

3. Material and methods.

The study is combined - retrospectively and prospectively, as the contingent presented includes 311 patients examined for a period of four years - 01.05.2014-30.04.2018. in the University Hospital "Georgi Stranski" - Pleven. Of these, 154 /49.5%/ are men and 157 /50.5%/ are women.

The diagnostic and therapeutic methods used in these patients are presented in detail, and a special protocol with detailed information has been developed.

For the purposes of the dissertation, 5660 imaging and endoscopic instrumental examinations were performed.

The methods for statistical processing of the material are presented, using the statistical package SPSS 24.0 and Excel for Windows.

The statistical analysis is made on the basis of descriptive and analytical statistics, with well-chosen and informative methods for evaluating the results obtained.

4. Own results

They represent about 45% of the dissertation.

They are divided into 6 sections, according to the set tasks, with respective subgroups.

The first section is an analysis of the demographic data of the studied patients. The mean age of the patients was 68.2 years, ranging from 19 to 92 years. The largest number of patients is in the seventh decade - 111 /35.7%/.

The second section is devoted to the analysis of the frequency and causes leading to extrahepatic cholestasis in the studied patients. The patients were analyzed in two groups - the first is according to the level of obstruction in the biliary system, according to the classification of Kurochka et al., and presents the patients with obstruction at the level of porta hepatis, the common bile duct and intrapancreatic/ampullary / level. The second group is according to the nature of the pathological process - benign - 213 patients /68.5%/ or malignant - 98 patients /31.5%/. It was found that the most common cause of extrahepatic cholestasis in the studied contingent is choledocholithiasis - in 132 patients /42.4%/.

The third section describes the diagnostic capabilities of non-invasive instrumental methods in patients with extrahepatic cholestasis. The results are presented first when performing abdominal ultrasound according to the three levels of obstruction. The highest diagnostic value was achieved in obstruction at the level of the common bile duct - in 172 patients /83.9%/. The etiological cause was established in 202 patients /65%/, and the most common cause was choledocholithiasis in 108 patients /34.7%/, and in 75 patients /24.1%/ malignant diseases were established. Then the results of computed tomography are presented, which was performed in 203 patients /65.3%/. According to the level of obstruction, the highest diagnostic value was established at the level of the common bile duct - in 89 patients /86.4%/. The exact etiological cause was found in 133 patients /65.5%/, with the highest frequency of them being the patients with malignant diseases - in 83 patients /62.4%/. The section concludes with the results of magnetic resonance cholangiography. It was performed in 29 patients /9.3%/, and a complete coincidence with the final diagnosis was achieved.

The fourth section describes the diagnostic capabilities of invasive instrumental methods in patients with extrahepatic cholestasis. Initially, the results of performing ERCP, which was performed in 307 patients /98.7%/, were presented and the study was successful in 279 patients /90.9%/ of these patients. The highest diagnostic value was achieved in obstruction at the level of the common bile duct - in 169 patients /96.6%/. The etiological cause was established in 267 patients /95.7%/, the most common cause being choledocholithiasis in 130 patients /46.6%/, and in 74 patients /26.5%/ malignant obstruction was found.

The fifth section presents the results of the analysis of the causes, frequency and severity of complications after ERCP. The total number of patients with complications is 28 - / 9.1% /. Of these 11 patients /3.6%/ are with hemorrhage, 10 patients are with pancreatitis /3.3%/, 4 patients - with perforation /1.3%/ and 3 patients - with cholangitis / 1% /. The causes and behavior in these patients are described in detail. A clinical case of a patient with perforation and retroperiotheal hematoma after extraction of a stone from the common bile duct, who underwent successful surgery, is also presented.

Prosthesis was placed in 82 patients /26.7%/, and in 11 of them /13.4%/ prosthesis dysfunction was found.

Based on the obtained results, the sixth section presents an optimized approach for diagnostic and therapeutic behavior / algorithms / in the complications established after ERCP - hemorrhage, acute pancreatitis, infection / cholangitis / and perforation.

5. Discussion

The discussion shows that the author knows in depth the researched problem, as well as that he has in-depth clinical thinking, excellent professional training and instrumental skills.

There is an approach to discuss at the end of each chapter of the results, but this does not reduce the value of the dissertation.

6. Conclusions

The derived ten conclusions are specific, correct, as a logical consequence of the results obtained and fully accurately and summarize the data obtained. Each of them is formulated correctly and contains adequate information.

7. Bibliography.

The bibliography cites 376 sources - 36 of them in Cyrillic and 340 in Latin. Over 2/3 of them are from the last 10 years, and about 25% are from the last five years.

All cited authors are directly related to the studied problem and are cited, where necessary, according to the purpose and objectives of the dissertation. The correctness with which the Bulgarian scientists who have worked on these issues so far are presented is impressive.

In summary, the analysis-assessment of the dissertation shows that it is the work of a young scientist with in-depth clinical thinking, who can realize his practical skills and offer original approaches according to the obtained results.

IV. Scientific value of the dissertation.

The dissertation of Dr. Goran Sarafiloski is a retrospective and prospective study examining the causes, diagnostic and therapeutic potential of the applied methods and complications in endoscopic procedures of the hepatobiliary system.

In conclusion, based on the obtained results, diagnostic algorithms for diagnosis, treatment and coping with the complications are derived.

The contributions of the dissertation can be divided as follows:

Contributions of clinically applied and confirmatory nature.

1. The etiology and epidemiology of extrahepatic cholestasis in a group of patients were studied.

2. The general and, depending on the place of obstruction, diagnostic value of the non-invasive instrumental methods and ERCP in patients with extrahepatic cholestasis have been studied and analyzed.

3. The effectiveness of papillosphincterotomy in combination with conservative measures in patients with acute pancreatitis to control glandular edema has been confirmed.

4. The role and effectiveness of ERCP and papillosphincterotomy in the treatment of patients with choledocholithiasis have been confirmed.

5. The role of ERCP with stent placement as a method of first choice for palliative therapy in patients with malignancies has been proven.

6. The frequency of complications during ERCP in patients with extrahepatic cholestasis has been confirmed.

7. An optimized, clinically applicable algorithm for behavior in case of complications after ERCP has been proposed.

V. Publications:

The actual publications of Dr. Sarafiloski in connection with the dissertation are 2 in refereed editions and 7 in scientific symposia - completely sufficient according to the requirements.

Conclusion:

The presented work is the result of research by Dr. Goran Sarafiloski with great personal participation. It contains scientific-appliable contributions on the causes, diagnostic and therapeutic possibilities of the applied methods and complications in endoscopic procedures of the hepatobiliary system.

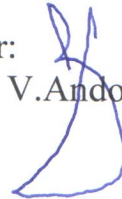
For this purpose, a large set of different in nature and specificity methodologies was used. In terms of significance, topicality and originality, the work has all the qualities of a dissertation for obtaining the educational and scientific degree "Doctor" and meets the conditions described in the Law for

development of the academic staff and the Rules for structure and activity of MU - Pleven .

All these merits of the dissertation give me the right to convincingly give a positive review of Dr. Goran Sarafiloski for obtaining the educational and scientific degree "Doctor".

11th of November 2020
Plovdiv City

Reviewer:
/Assoc.prof. V.Andonov, MD/

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized, cursive letter 'V' followed by a horizontal line and a vertical stroke, positioned to the right of the reviewer's name.