

## Рецензия

От: Проф. Крум Сотиров Кацаров д.м.н

Военномедицинска академия (ВМА) – Клиника по  
Гастроентерология- София

Относно: Дисетационен труд за добиване на научно-  
образователна степен „Доктор по медицина” на тема :  
„Инструментална диагностика и ендоскопски терапевтични  
процедури при екстрахепатална холестаза”

Научна специалност: Гастроентерология

Научен ръководител: Доц. Иван Анастасов Лалев, д.м.

Екстрахепаталната холестаза (ЕХХ) е синдром, при който е нарушен дренажа на жлъчен сок на различни нива от жлъчното дърво, в следствие на патологични процеси в лумена на жлъчните съдове или на компресия върху тях от съседните органи. Златен стандарт за диагностиката и лечението на тези патологични процеси са образните и ендоскопски изследвания. Освен прецизна диагностика, чрез тях се осъществява оптимално, радикално или палиативно лечение при различните нозологични единици, осигуряващо дренажа на жлъчния и панкреатичен сок в червата.

През последните години разрастването на индикациите, въвеждането на нови технологии и аксесоари изведе ендоскопските методи като първи метод на избор в голяма част на пациентите с обструктивен иктер (ОИ). Същевременно тези съвременни технологии изискват много добра подготовка на ендоскописта и създаването на мултидисциплинарен добре оборудван екип, включващ специалист по образна диагностика, коремен хирург с богат клиничен опит и анестезиолог

реаниматор. Сложността на лечебните манипулации в тази област и увреденото общо състояние на пациента повишават риска от развитие на различни по тежест усложнения, за които екипът трябва да бъде подготвен. В тази връзка, с оглед разширяването на ендоскопските центрове специализирани за работа с болни с ЕХХ е уместно споделянето на собствения опит, което е подтикнало Д-р Сарафилоски да избере тематиката и да оформи проучването като дисертационна работа.

Д-р Горан Сарафилоски е завършил висше медицинско образование в Медицински Университет – гр. Плевен през 2007г. През 2013г. придобива специалност „Гастроентерология“, а през 2019г. „Здравен мениджмънт“. Преминал е поредица курсове на обучение в нашата страна и чужбина с тематика по Гастроинтестинална ендоскопия – 1-3 ниво. УЗТ на коремни органи - 1-3 ниво и перкутанна трансхепатална холангиография. Притежава лицензи за гастроинтестинална ендоскопия – 1-3 ниво, владее методиките, работи ежедневно в тази сфера. От 2011г. е на работа в УМБАЛ – Плевен в Гастродиагностичното отделение, от 2015г. е хонорован асистент, а от 2016г. е избран за редовен асистент по Гастроентерология. От 2018г. е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към катедра „Сестрински терапевтични грижи“. Спазени са всички административни процедури от зачисляването му като задочен аспирант до отчисляването с право на защита. Със заповед на ректора на Медицински Университет – гр. Плевен №2358 от 29.09.2020г. е определено научното жури за защита на дисертационния труд на Д-р Горан Сарафилоски.

**Дисертационният труд** е представен на 172 страници и съдържа всички изискуеми раздели, разпределени в оптимално отношение като обем, онагледен богато с фигури, таблици, снимки от проведените неинвазивни и инвазивни изследвания по тематиката.

**Литературният обзор(ЛО)** е написан на 41 стр. на ясен и достъпен език с критично представяне на информацията. Включените източници на кирилица и латиница в около 75% са от последните 10 години, а 25% от последните 5 години. Състои се от 6 глави. Извършен е анализ за класификацията на холестазата, най-честите причини за ОИ, съвременните неинвазивни и инвазивни методи за оценка на холестазата, лечението на обструктивния синдром с акцент върху прилаганите ендоскопските методи. Специално внимание е отделено на възможните усложнения, както и диагностично-терапевтичните подходи при тези спешни състояния. На места изложението е прекалено описателно, претрупано с информация, което би могло да се съкрати. Дисертационният труд би спечелил при фокусирането върху точно определени нерешени проблеми, изведени от богатото съдържание на ЛО. Считаю че тези констатации не намаляват качеството на дисертационния труд (ДТ).

**Целта** на проучването е формулирана ясно, като фокусът е насочен към дефиниране на причините водещи до ЕХХ и оценка на диагностично-лечебните възможности на ендоскопските манипулации, провеждани в клиниката по Гастроентерология към МУ-Плевен. Логичен завършек на научно-практическите търсения са предложените алгоритми за поведение при отделните ситуации, възникнали в рамките на диагностично-лечебния процес.

Авторът е дефинирал **6 задачи** поставени конкретно за изпълнение на целта. Реално е обхваната цялата територия на практическото приложение на неинвазивните и инвазивни методи за диагностика и лечение на пациенти с ОИ в рутинната гастроентерологична практика. Предвидено е да бъде извършен анализ на болните в проучваните групи, на честотата и причините водещи до ЕХХ, на диагностичните възможности на различните

методики според нивото на обструкцията, честотата и тежестта на усложненията, както и изграждане на оптимизиран диагностично-лечебен алгоритъм на поведение в тези случаи.

В представеното ретро- и проспективно проучване са включени 311 пациента с ЕХХ лекувани на територията на клиниката по Гастроентерология и хирургичните клиники към УМБАЛ –Плевен за периода 2014-2018г. Цялата информация и статистическата обработка са събирани по отделен фиш за всеки пациент включващ необходимите демографски, клинични и лабораторни данни, резултатите от проведените неинвазивни и инвазивни изследвания, приложеното ендоскопско лечение, настъпилите усложнения и изход от заболяването. Тези параметри са оптимални за постигането на поставената цел и задачи, както и за точността на статистическата обработка на информацията.

Авторът е подбрал подходящ набор от **методи** за научния труд, включващи:

- Клинични данни;
- Общи и специфични лабораторни методи;
- Насочени инструментални изследвания – УЗТ на коремни органи, КАТ , МРХПГ и ЕРХПГ;
- Лечебни ендоскопски методи – папилосфинктеротомия, екстракция на конкременти, поставяне на пластмасови и саморазширяващи се стентове и балонна дилатация;

Както е видно изброените диагностично-лечебни изследвания позволяват добиването на оптимална информация и извършването на специализирана диагностика и ендоскопско лечение при всеки отделен пациент.

Авторът е подбрал подходящи **статистически методи** за обработка и анализ на информацията, включващи дискриптивен,

вариационен, графичен, дисперсионен и непараметричен анализ. Данните са въведени и обработени със статистически пакет SPSS 24.0 и Excel for Windows с ниво на значимост  $p < 0,05$ .

Получените **резултати** са представени на 77стр., конкретизирани в 6 раздела, в общи линии съответстващи на съдържанието на основните глави в ЛО и на поставените задачи. Извършено е богато онагледяване на резултатите със 159 фигури и 31 таблици, снимков материал от неинвазивните образни изследвания и от ендоскопските образи. Въз основа на информацията от получените резултати са изведени и предложени алгоритми при различните диагностично-терапевтични ситуации предимно при пациентите с настъпили усложнения. Анализът на демографските показатели показва че честотата на ОИ при мъжете е предимно в напреднала възраст, докато при женския пол превалира популацията в по-млада възраст. Най-вероятно това се дължи на вътрешното разпределение на причините за ЕХХ – в напреднала възраст преобладават малигнените причини, а в по-млада възраст холедохолитиазата. Резултатите получени от анализа на лабораторните изследвания за пореден път показват, че уместното използване на специфичен набор от лабораторни методики в голяма част от случаите насочват за ЕХХ подлежаща на уточняване по отношение на етиологията, вида и нивото на нарушение на жлъчния отток, както и на избора на лечебно поведение. За решаването на тези задачи авторът е извършил сравнителна оценка между неинвазивните методи за диагностика и инвазивните ендоскопски методи. Анализът сочи, че инвазивните изследвания имат добра диагностична стойност при немалък брой случаи самостоятелно или в комбинация, в зависимост от вида и мястото на патологичния процес, като диагностичната стойност се движи в широки граници – от 65,5% до 91,1%.

Инвазивните изследвания (ЕРХПГ) са показали редици преимущества:

- Висока диагностична стойност, с чувствителност – 97,5% и специфичност – 95,7% с вариации от нивото на нарушения дренаж;
- Възможност за продължаване на диагностичния процес с дефинитивни или палиативни лечебни ендоскопски процедури;
- Наличие на малка травматичност и постоперативна смъртност;
- Доказана икономическа ефективност в сравнение със стандартните оперативни интервенции за възстановяване на нарушения дренаж на жлъчните пътища;
- Възможност за повтораемост на процедурата;

Подчертава се, че като високо специализирана процедура ЕРХПГ е с висок потенциал за възникване на различни по вид и степен на увреждане усложнения. В изследваната група от 307 болни, при 28 пациента (9,1%) са наблюдавани усложнения, а смъртността е 0,9% - по-голяма от тази съобщавана в ЛО.

Представянето на резултатите и обсъждането завършват с предложение за въвеждане в клиничната практика на диагностично-лечебен подход за поведение при пациенти с ОИ с определена практическа насоченост. В изложението текстът за резултатите на места е примесен с данни от ЛО и е извършено обобщение, чието място е в определения раздел. Налице са и описания на методиките, което би трябвало да е извършено в раздела „Материал и методи”. Тези забележки са от технически характер и не се отразяват на научната стойност на ДТ.

На базата на получените резултати авторът е направил 10 извода. Подчертава се мястото на неинвазивните изследвания в диагностичния процес при пациенти с нарушен дренаж на

жлъчните пътища със съответната оценка на индивидуалната им специфичност и чувствителност. Изтъква се значението на ЕРХПГ за радикалното и палиативно лечение при тази популация болни. Предоставя се опитът на докторанта за лечение на пациенти с остър панкреатит за деблокиране на дренажа на панкреатичния сок посредством ПСТ. Направените изводи са точни и коректно отразяват получените данни. Считам че извод №5 е спорен. По принцип в диагностичен (образен) план, МРХПГ превъзхожда РХПГ, както по отношение на информацията за жлъчно-панкреасната система, така и по липсата на усложнения.

Д-р Сарафилоски е генерирал като **самооценка 7** приноса на дисертационния труд, включващ проучванията във връзка с епидемиологията и етиологията на ЕХХ, за диагностичната стойност на неинвазивните методи за изследване, за ефективността на ПСТ при пациенти с остър панкреатит и при ендоскопското лечение на холедохолитиазата, за мястото и ролята на стентираването при избора на палиативно лечение, честотата и вида на усложненията и препоръчните алгоритми на поведение при тези остри ситуации.

Считам, че дисертационния труд притежава основно научно-практически принос с потвърдителен характер и способства за внедряването и разширяването на тези методики в лечебно-диагностичния процес при пациенти с ОИ на територията на нашата страна.

Представените **публикации** във връзка с дисертационния труд са 2 , публикувани в списания „Спешна медицина” и в „Medical magazine” и 7 научни съобщения в научни форми в България.

**Библиографията** съдържа 376 източника като над 2/3 от тях са от последните 10 години и около 25% от последните 5 години.

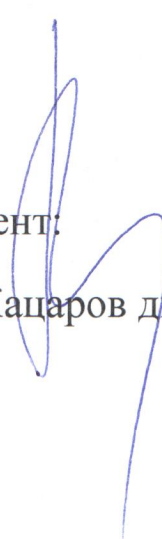
В заключение, считам че проучването изложено в дисертационния труд е с утвърдено място в диагностично-лечебния ритъм на билиопанкреатичните заболявания. Потвърдени са данните публикувани в медицинската литература по отношение на етиопатогенезата, диагнозата, лечението и възможните усложнения при болни с ЕХХ. Методиките за диагностика и лечение претърпяха значителен прогрес и ЕРХПГ от сложен за времето си метод се превърна във водеща процедура за диагностика и лечение на пациентите с ЕХХ. През последните години усъвършенстването на неинвазивната диагностика на болестите на хепато-билиарната система претърпя истински бум с достигане на почти 100% диагностична стойност, а ЕРХПГ се трансформира в лечебен метод на избор при пациенти, при които целим постигане на радикално или палиативно лечение на нарушения дренаж на жлъчните пътища.

Като имам предвид напълно спазените протоколи за разкриване на процедура за дисертационен труд за д.м. , представените протоколи от различните етапи на процедурата , обвързването на темата на заглавието с целта, задачите и избраните методи за тяхното постигане, богатата литературна справка, добре онагледената и обработената информация и направените научно-практически изводи, предлагам на уважаемото жури да гласува за получаване на научно-образователна степен „Доктор по медицина” от Д-р Горан Сарафилоски.

12.11.2020г.

Гр. София

Рецензент:  
Проф. К.Кацаров дмн





## Review

From: Prof. Krum Sotirov Katsarov, MD

Military Medical Academy (MMA) - Clinic of Gastroenterology - Sofia

Subject: Dissertation work for obtaining the scientific-educational degree

"Doctor of Medicine" on the topic:

"Instrumental diagnostics and endoscopic therapeutic procedures in  
extrahepatic cholestasis"

Scientific specialty: Gastroenterology

Scientific adviser: Assoc. Prof. Ivan Anastasov Lalev, MD

Extrahepatic cholestasis (EHC) is a syndrome in which the drainage of bile juice at different levels of the bile duct is impaired due to pathological processes in the lumen of the bile vessels or compression on them by neighboring organs. The gold standard for the diagnosis and treatment of these pathological processes are imaging and endoscopic examinations. In addition to precise diagnosis, they provide optimal, radical or palliative treatment for various nosological units, providing drainage of bile and pancreatic juice in the intestine.

In recent years, the expansion of indications, the introduction of new technologies and accessories has made endoscopic methods the first method of choice in many patients with obstructive jaundice (OJ). At the same time, these modern technologies require very good preparation of the endoscopist and the establishment of a multidisciplinary well-equipped team, including an imaging specialist, an abdominal surgeon with extensive clinical experience and an anesthesiologist resuscitator. The complexity of the medical manipulations in this area and the

impaired general condition of the patient increase the risk of developing complications of varying severity, for which the team must be prepared. In this regard, in view of the expansion of endoscopic centers specialized in working with patients with EHC, it is appropriate to share their own experience, which prompted Dr. Sarafiloski to choose the topic and shape the study as a dissertation.

Dr. Goran Sarafiloski graduated from the Medical University - Pleven in 2007. In 2013 acquires the specialty "Gastroenterology", and in 2019. "Healthcare Management". He has passed a series of training courses in our country and abroad on the topic of Gastrointestinal Endoscopy - 1-3 level. Ultrasound of abdominal organs - 1-3 level and percutaneous transhepatic cholangiography. He has licenses for gastrointestinal endoscopy - 1-3 level, he masters the methods and works daily in this field. Since 2011 he has been working at the University Hospital - Pleven in the Gastrodiagnostic Department, since 2015. is a part-time assistant, and since 2016. was elected a full-time assistant professor of Gastroenterology. From 2018 he is enrolled as a doctoral student in independent training at the Department of Nursing Therapeutic Care. All administrative procedures have been followed, from enrollment as a part-time graduate student to expulsion with the right to defense. By order of the Rector of the Medical University - Pleven №2358 from 29.09.2020. The scientific jury for the defense of the dissertation of Dr. Goran Sarafiloski has been appointed.

**The dissertation** is presented on 172 pages and contains all the required sections, distributed in an optimal ratio as a volume, richly illustrated with figures, tables, photos from the conducted non-invasive and invasive investigations on the topic.

**The Literature Review (LR)** is written on 41 pages in clear and accessible language with critical presentation of the information. About

75% of the included sources of Cyrillic and Latin are from the last 10 years, and 25% from the last 5 years. It consists of 6 chapters. An analysis was performed for the classification of cholestasis, the most common causes of OJ, modern non-invasive and invasive methods for assessment of cholestasis, treatment of obstructive syndrome with emphasis on the applied endoscopic methods. Special attention is paid to the possible complications, as well as the diagnostic and therapeutic approaches in these emergencies. In some places, the exhibition is too descriptive, full of information, which could be shortened. The dissertation would benefit from focusing on specific unsolved problems derived from the rich content of LR. I believe that these findings do not reduce the quality of the dissertation.

**The purpose** of the study is clearly formulated, as the focus is on defining the causes leading to EHC and assessment of the diagnostic and therapeutic capabilities of endoscopic manipulations performed in the Clinic of Gastroenterology at MU-Pleven. The logical end of the scientific and practical searches are the proposed algorithms for behavior in the individual situations that have arisen within the diagnostic and treatment process.

The author has defined **6 tasks** set specifically to achieve the goal. The whole territory of the practical application of non-invasive and invasive methods for diagnosis and treatment of patients with OJ in the routine gastroenterological practice is actually covered. It is planned to analyze the patients in the studied groups, the frequency and causes leading to EHC, the diagnostic capabilities of different methods according to the level of obstruction, frequency and severity of complications, as well as building an optimized diagnostic and treatment algorithm of behavior in these cases.

The presented retro- and prospective study included 311 patients with EHC treated on the territory of the Clinic of Gastroenterology and Surgical Clinics at the University Hospital - Pleven for the period 2014-2018. All information and statistical processing are collected on a separate file for each patient including the necessary demographic, clinical and laboratory data, the results of non-invasive and invasive tests, endoscopic treatment, complications and disease outcome. These parameters are optimal for achieving the set goal and tasks, as well as for the accuracy of the statistical processing of the information.

The author has selected an appropriate set of **methods** for scientific work, including:

- Clinical data;
- General and specific laboratory methods;
- Targeted instrumental examinations – abdominal ultrasound, CAT, MRHPG and ERCP;
- Medical endoscopic methods - papillosphincterotomy, extraction of stones, placement of plastic and self-expanding stents and balloon dilatation;

As can be seen, the listed diagnostic and treatment tests allow obtaining optimal information and performing specialized diagnostics and endoscopic treatment in each individual patient.

The author has selected appropriate **statistical methods** for processing and analysis of information, including descriptive, variational, graphical, variance and nonparametric analysis. The data were entered and processed with statistical package SPSS 24.0 and Excel for Windows with significance level  $p < 0.05$ .

The obtained **results** are presented on 77 pages, specified in 6 sections, in general corresponding to the content of the main chapters in the LR and the set tasks. A rich illustration of the results was performed with 159 figures and 31 tables, photographic material from non-invasive imaging studies and endoscopic images. Based on the information from the obtained results, algorithms are derived and proposed in different diagnostic and therapeutic situations, mainly in patients with complications. The analysis of the demographic indicators shows that the frequency of OJ in men is mainly in old age, while in females the population prevails at a younger age. Most likely this is due to the internal distribution of the causes of EHC - in old age malignant causes predominate, and in younger age choledocholithiasis. The results obtained from the analysis of laboratory tests once again show that the appropriate use of a specific set of laboratory methods in most cases lead to EHC to be specified in terms of etiology, type and level of biliary outflow disorders, as well as the choice of curative behavior. To solve these problems, the author performed a comparative evaluation between non-invasive diagnostic methods and invasive endoscopic methods. The analysis shows that invasive tests have good diagnostic value in a large number of cases alone or in combination, depending on the type and location of the pathological process, and the diagnostic value ranges widely - from 65.5% to 91.1%.

Invasive studies (ERCP) have shown a number of benefits:

- High diagnostic value, with sensitivity - 97.5% and specificity - 95.7% with variations in the level of impaired drainage;
- Possibility to continue the diagnostic process with definitive or palliative medical endoscopic procedures;
- Presence of low trauma and postoperative mortality;

- Proven cost-effectiveness compared to standard operative interventions to restore impaired bile duct drainage;
- Possibility for repeatability of the procedure;

It is emphasized that as a highly specialized procedure ERCP has a high potential for complications of various types and degrees of damage. In the studied group of 307 patients, complications were observed in 28 patients (9.1%), and mortality was 0.9% - higher than that reported in the LR.

The presentation of the results and the discussion ends with a proposal for introduction in the clinical practice of a diagnostic-therapeutic approach for behavior in patients with OJ with a certain practical orientation. In the exposition the text for the results in places is mixed with data from LR and a summary is made, the place of which is in the specified section. There are also descriptions of the methodologies, which should be done in the section "Material and methods". These observations are of a technical nature and do not affect the scientific value of the dissertation.

Based on the results obtained, the author has made 10 **conclusions**. The place of non-invasive examinations in the diagnostic process in patients with impaired bile duct drainage is emphasized with the appropriate assessment of their individual specificity and sensitivity. The importance of ERCP for radical and palliative treatment in this patient population is emphasized. The doctoral student's experience in treating patients with acute pancreatitis is provided to unblock the drainage of pancreatic juice by means of PST. The conclusions made are accurate and correctly reflect the data obtained. I believe that conclusion №5 is controversial. In general, in terms of diagnostic (imaging), MRHPG is superior to ERCP,

both in terms of information about the biliary-pancreatic system and in the absence of complications.

Dr. Sarafiloski generated as a **self-assessment** 7 contributions of the dissertation, including studies related to the epidemiology and etiology of EHC, the diagnostic value of non-invasive examination methods, the effectiveness of PST in patients with acute pancreatitis and endoscopic treatment of choledocholithiasis about the place and role of stenting in the choice of palliative treatment, the frequency and type of complications and the recommended algorithms of behavior in these acute situations.

I believe that the dissertation has a mainly scientific and practical contribution of a confirmatory nature and contributes to the implementation and expansion of these methods in the treatment and diagnostic process in patients with OJ in our country.

The presented **publications** in connection with the dissertation are 2, published in the journals "Emergency Medicine" and in the "Medical magazine" and 7 scientific papers in scientific forms in Bulgaria.

**The bibliography** contains 376 sources, more than 2/3 of which are from the last 10 years and about 25% from the last 5 years.

In conclusion, I believe that the study presented in the dissertation has an established place in the diagnostic and treatment rhythm of biliopancreatic diseases. The data published in the medical literature regarding the etiopathogenesis, diagnosis, treatment and possible complications in patients with EHC have been confirmed. Methods for diagnosis and treatment have made significant progress and ERCP from a complex method for its time has become a leading procedure for diagnosis and treatment of patients with EHC. In recent years, the improvement of non-invasive diagnosis of diseases of the hepatobiliary

system has experienced a real boom with reaching almost 100% diagnostic value, and ERCP is transformed into a treatment of choice in patients seeking radical or palliative treatment of impaired drainage of the bile ducts.

Having in mind the fully complied protocols for opening a procedure for dissertation work for Ph.D. , the presented protocols from the different stages of the procedure, the linking of the topic with the goal, the tasks and the chosen methods for their achievement, rich literature reference, the well illustrated and processed information and the made scientific-practical conclusions, I suggest the esteemed jury to vote for scientific-educational degree "Doctor of Medicine" by Dr. Goran Sarafiloski.

12.11.2020

Sofia City

Reviewer:

Prof. K. Katsarov, MD.

