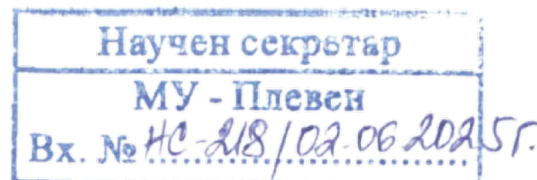


РЕЦЕНЗИЯ



От Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм

Ръководител на Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Царица Йоана – ИСУЛ“, гр. София, Катедра по гастроентерология, Медицински университет – София

С решение на Академичния съвет (Протокол № 45 от 28.04.25) и заповед на Ректора на МУ – Плевен № 1223 от 30.04.2025г. съм определен за външен член на научното жури във връзка с присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ в област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление: 7.1. Медицина, докторска програма: „Гастроентерология“, на:

Д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова

Докторант в самостоятелна форма на обучение (заповед на Ректора на МУ-Плевен № 86 от 10.01.2022 г.); Катедра по нефрология, хематология и гастроентерология; Медицински факултет, МУ – Плевен

Относно дисертационен труд на тема:

„Епидемиологични и клиничко-лабораторни характеристики при пациенти с чернодробна цироза в различните ѝ стадии“

Научен ръководител: Доц. д-р Иван Анастасов Лалев, дм

Рецензията е изготвена съгласно разпоредбите на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ПРЗРАС), както и вътрешните правила на МУ – Плевен за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“. Във връзка с участието ми като външен член на научното жури декларирам, че предоставената ми документация отговаря на минималните изисквания, регламентирани от ЗРАСРБ и вътрешните нормативни актове на МУ – Плевен, както и че нямам конфликт на интереси.

Представяне на кандидата:

Д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова завършва магистърска степен по “Медицина” на ВМИ–Плевен през 1999 г. Придобива специалност по Вътрешни болести през 2004 г. и Гастроентерология през 2008 г. Притежава професионална квалификация по Абдоминална ултразвукова диагностика и Гастроинтестинална ендоскопия: I и II ниво. Професионалният ѝ път включва работа като лекар-ординатор във ВО гр. Искър и ВО на МБАЛ Павликени. От 2011 г. до март 2013 г. заема длъжност асистент в клиника по Пропедевтика на вътрешните болести към УМБАЛ “Георги Странски” Плевен ЕАД. От 2013 г. до 2022 г. работи като лекар-гастроентеролог-асистент в Клиника по гастроентерология на същото лечебно заведение. От

септември 2022 г. до настоящия момент заема длъжност лекар-гастроентеролог в ОХГЕ към същата клиника на УМБАЛ “Георги Странски” Плевен ЕАД.

Актуалност на темата:

Темата на разглеждания проблем в представения ми за рецензия дисертационен труд е актуална и от изключителна важност за ежедневната клинична практика. Хроничните чернодробни заболявания се очертават като важна причина за заболяемост и смъртност в световен мащаб. Тяхната нарастваща честота е свързана с увеличаващото се разпространение на алкохолно свързаната болест и НАМЧБ, които изместват хроничните вирусни хепатити като водещ етиологичен фактор. Поставената през 2016 г. глобална стратегия от СЗО за премахване на хепатита до 2030 г. чрез профилактика, тестване и достъп до лечение понастоящем дава положителни резултати, свързани с намаляване на случаите на чернодробна цироза, предизвикана от тях. Чернодробната цироза е краен етап в протичането на чернодробната болест, за която единственото терапевтично поведение в късните стадии е осъществяването на чернодробна трансплантация. Порталната хипертония е ключов фактор, пряко свързан с клиничната презентация и усложненията на болестта. Дългият олигосимптомен период на протичане, както и недостатъчна оценка на рисковите контингенти за хронична чернодробна болест в амбулаторната практика, е причина за тяхното късно диагностициране. От друга страна, психосоциалният профил на злоупотребяващите с алкохол, липсата на критичност, както и лошо сътрудничество с лекаря са допълнителни рискови фактори за ненавременното откриване на тези случаи. Всичко това води до значима икономическа и финансова тежест за обществото и здравната ни система. Доброто познаване на отклоненията при използваните в ежедневната практика лабораторни показатели и тяхната връзка със съпътстващите усложнения е от съществено значение за клиницистите, което подпомага своевременното разпознаване и проследяване на тези случаи.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е разработен в съответствие с изискванията на нормативната уредба на РБ и отговаря на всички критерии за завършена научна работа. Обхваща 193 стандартни машинописни страници, онагледен е с 51 таблици и 97 фигури. Съдържа едно приложение. Структуриран е както следва: Въведение – 1 стр., Литературен обзор – 33 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материал и методи – 6 стр., Резултати и обсъждане – разглеждани заедно в общ обем от 93 стр., Изводи – 3 стр., Приноси – 2 стр., Препоръки – 1 стр., Приложение, Списък с таблици, Списък с фигури и Библиография – 36 стр. Библиографската справка включва 431 заглавия, от които 7 на кирилица. Над 30% от използваните литературни източници са публикувани в последните пет години.

Литературният обзор представя кратък исторически преглед и съвременна дефиниция на чернодробната цироза, поставена от СЗО през 1974 г. като хроничен, дифузен процес, характеризиращ се с фиброза, нодуларна регенерация и нарушение на нормалната архитектура на черния дроб, водещи до портална хипертония и чернодробна недостатъчност. Разгледани са основните тенденции в епидемиологията

на хроничните чернодробни заболявания, които се очертават като 11-та водеща причина за смъртност в световен мащаб, свързани с усложнения на чернодробната цироза, хепатоцелуларен карцином и хроничен вирусен хепатит. Отчита се непрекъсната тенденция за нарастване на честотата на чернодробна цироза. Като най-чести причини за нея се посочват злоупотребата с алкохол, инфекциите с хроничен хепатит В и С и НАМЧБ. В 60% от случаите алкохолът има водеща роля с предимно разпространение в страните от Европа, Северна Америка и Южна Америка, докато вирусните хепатити основно са концентрирани в Азия и Африка. Подобряването на превенцията и лечението на хроничните вирусни хепатити през последните 30 години оказва ключово влияние върху намаляването на смъртността от тях и измества водещото им значение като етиологичен фактор, което е свързано с поставената стратегия от СЗО през 2016 г. за елиминиране на хепатита до 2030 г. чрез профилактика, тестване и достъп до лечение. В същото време се отчита тревожна тенденция, която се свързва с нарастващата глобална консумация на алкохол на глава от населението, от 5.5 л през 2005 г. до 6.4 л през 2016 г. с очаквано допълнително нарастване до 7.6 л към 2030 г. Според изчислен предиктивен модел към 2040 г. се очаква и честотата на декомпенсираните алкохолни цирози да достигне 77%, а смъртността от тях – 17.5/100 000 души.

Обзорът анализира основните патогенетични механизми, свързани с появата и прогресията на порталната хипертония, като ключов фактор, отговорен за клиничната презентация на чернодробната цироза. Представени са клиничните стадии на заболяването, в зависимост от покачването на порталното налягане и наличието на декомпенсационни събития, като асцит, варикозно кървене, енцефалопатия, иктер и бъбречна дисфункция. Обърнато е внимание на промените в основните хематологични и биохимични показатели, с акцент върху тяхната диагностична стойност и прогностичната им роля. В отделна част са разгледани клинично-лабораторните характеристики при алкохолен хепатит на фона на цироза и приложението на различни прогностични скали за оценка на тежестта му. Разгледани са и най-често използваните модели за оценка на тежестта на чернодробната цироза (MELD/MELD Na, Child-Pugh, CLIF-C-OF резултат). Представена е ролята на ALBI score (билирубин/албумин отношение), разработен като прогнозен модел върху случаи с хепатоцелуларен карцином и компенсирана чернодробна цироза, подложени на хирургична резекция, като прост и обективен метод за оценка на чернодробната функция.

Целта на темата е поставена конкретно, ясно и точно: “Да се проучат епидемиологичните и клинично-лабораторните характеристики при новооткрити хоспитализирани случаи с чернодробна цироза в различните ѝ стадии”.

Формулирани са пет задачи, напълно съответстващи на нейното изпълнение:

1. Да се анализират демографските характеристики на изследваната популация.
2. Да се анализира зависимостта между етиологичния фактор и установения стадий по Child-Pugh към момента на поставяне на диагнозата.
3. Да се анализира честотата на наличните компликации и тяхната зависимост от стадия по Child-Pugh към момента на поставяне на диагнозата.
4. Да се анализират промените в основните лабораторни показатели и тяхната зависимост от тежестта на чернодробната болест.

5. Да се анализират случаите с наслоен АХ върху цироза при участие на алкохол в етиологията ѝ.

За целите на дисертационния труд е проведено ретроспективно клиничко-епидемиологично проучване в периода 01.01.2017 г. – 31.12.2021 г., обхващащо 361 новооткрити хоспитализирани пациенти с чернодробна цироза, диагностицирани и лекувани в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ “Георги Странски”– Плевен ЕАД. Големият брой анализирани случаи осигурява достоверност на получените резултати при тяхната статистическата обработка.

Получените резултати са добре описани, като тяхното представяне следва логическата последователност на поставените задачи. Данните са богато онагледени с таблици и фигури, което улеснява тяхното разбиране. Изложението е детайлно и съответства на поставените задачи. Обсъждането е направено подробно, като получените собствени данни са анализирани с оглед на тяхната клинична значимост и сравнени с резултати от други изследвания.

Изводите –11 на брой в заключителната част на дисертационния труд са конкретни и логично отразяват направените наблюдения и анализи. Посочва се, че чернодробната цироза се среща много по-често при мъжете, което се дължи на алкохола, като водещ етиологичен фактор в проучваната група. Най-често е засягането на активната възраст над 40 г. Отчита се тревожна тенденция във възрастовата група под 40 г., в която преобладават жените, което също се дължи на алкохолната етиология. Високата честота на усложнения и големият дял на пациентите в напреднал стадий (Child B и C) се дължат на късно поставената диагноза и преобладаващата алкохолна етиология в проучената група. Хипоалбуминемията е идентифицирана като основен лабораторен маркер за напреднала чернодробна болест и свързаните с нея усложнения (асцит, ПСЕ и отклонения в бъбречната функция). Показано е, че измерените абсолютни стойности на аминотрансферазите нямат пряка връзка с тежестта на заболяването, за разлика от АСАТ/АЛАТ отношението. Установява се зависимост между тромбоцитопенията и появата на езофагеални варици като проява на порталната хипертония. Като най-честа причина за остра декомпенсация в изследваната популация се посочва наслоеният алкохолен хепатит. Установява се, че основен лабораторен белег, свързан с нея, е наличието на жълтеница, която се наблюдавана в 100% от изследваните случаи. Изследва се възможността ALBI score да се използва като алтернатива на Child-Pugh score за оценка на тежестта на чернодробната дисфункция при алкохолен хепатит и алкохолна етиология на цирозата. Д-р Михайлова посочва и някои ограничения в проведеното от нея изследване, свързани с неговия ретроспективен характер, а именно: недостатъчното проучване на случаите с НАМЧБ, като етиологичен фактор за чернодробна цироза, както и невъзможността за прецизна оценка на бъбречната функция според съвременните диагностични стандарти. Всичко изложено доказва, че д-р Мирослава Михайлова притежава необходимите клинични умения и задълбочени теоретични познания, които ѝ позволяват да анализира обективно събраните данни и да представи разглеждания научен проблем по ясен и научно аргументиран начин.

Приноси и значимост на научната разработка:

В дисертационния труд са формулирани четири приноса с оригинален характер, сред които с най-голяма значимост се открояват първият и вторият. Проведено е детайлно епидемиологично проучване на новооткрити случаи с чернодробна цироза за период от пет години, което е от съществено значение за установяване на актуални тенденции в разпространението и характеристиките на заболяването. Осъществен е комплексен анализ на отклоненията в основни лабораторни показатели и тяхната връзка с тежестта на чернодробната болест и наличните усложнения. Посочени са и шест приноса с потвърдителен характер, от които с особено значение са третият и шестият. Потвърждава се, че отклоненията в биохимичните показатели (по-специално нивата на серумен албумин и общ билирубин) имат пряка връзка с тежестта и прогнозата на чернодробната цироза. Потвърждава се, че повишената стойност на общия билирубин е надежден лабораторен маркер за остра декомпенсация, свързана с наслоен алкохолен хепатит, като това е наблюдавано при 100% от случаите в изследваната популация. В заключение, представените данни от д-р Мирослава Михайлова потвърждават необходимостта от ранна диагностика, редовен скрининг и ефективен контрол върху рисковите фактори. Тези изводи са аргументирано отразени в предложените препоръки в заключителната част на дисертационния труд.

Научни прояви свързани с темата на дисертацията:

Реализирани са 3 пълнотекстови публикации, представящи резултати, свързани с темата на дисертационния труд (една в Journal of IMAB, една в Journal of Biomedical and Clinical Research (JBCR) на МУ-Плевен и една в Сборник доклади от научна конференция на МУ-Плевен) и общо 7 доклада от научни прояви на МУ-Плевен, на всички от които д-р Михайлова е първи автор.

Автореферат:

Авторефератът към дисертацията е изготвен съгласно изискванията и точно отразява представените основни резултати и съдържанието на дисертационния труд.

Към автора:

Би било добре валидиране на ALBI score по отношение на преживяемостта при алкохолен хепатит, както и приложение на CLIF-C-OF критериите за отдиференциране на случаите с остра върху хронична чернодробна недостатъчност.

Заклучение:

Всичко гореизложено показва, че д-р Мирослава Михайлова-Страшилова притежава научни познания и практически умения за реализиране на научната идея, за анализ и критично обсъждане на получените резултати. Дисертационният труд в своята същност

отговаря на изискванията за придобиване на ОНС „Доктор“, формулирани от ЗРАСРБ и Правилника за прилагането му в Медицински университет - Плевен.

С оглед на това убедено давам своята положителна оценка за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова в докторска програма „Гастроентерология“, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина.

05.2025 г.

Изготвил рецензията:

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Проф. д-р Борислав Владимиров, дм

REVIEW

By Prof. Dr. Borislav Georgiev Vladimirov, MD, PhD

Head of the Clinic of Gastroenterology at University Hospital "Tsaritsa Yoanna – ISUL",
Sofia, Department of Gastroenterology, Medical University – Sofia

By decision of the Academic Council (Protocol № 45 of 28.04.25) and Order of the Rector of the Medical University – Pleven № 1223 of 30.04.2025, I have been appointed as an external member of the scientific jury in connection with the awarding of the educational and scientific degree "Doctor" in the field of higher education: 7. Healthcare and Sports, professional field: 7.1. Medicine, doctoral program: "Gastroenterology", for:

Dr. Miroslava Ivanova Mihaylova-Strashilova

PhD student in independent form of study

Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology

Faculty of Medicine, Medical University – Pleven

Regarding the dissertation titled:

“Epidemiological and clinico-laboratory characteristics in patients with liver cirrhosis in its various stages”

Scientific advisor:

Assoc. Prof. Dr. Ivan Anastasov Lalev, MD, PhD

The review has been prepared in accordance with the provisions of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB), its Implementing Rules, as well as the internal regulations of the Medical University – Pleven for the awarding of the educational and scientific degree "Doctor." In relation to my participation as an external member of the scientific jury, I declare that the documentation provided to me complies with the minimum requirements stipulated by LDASRB and the internal regulatory acts of the Medical University – Pleven, and that I have no conflict of interest.

Biographical data and career development:

Dr. Miroslava Mihaylova-Strashilova graduated with a Master's degree in Medicine from the Higher Medical Institute – Pleven in 1999. She obtained a specialty in Internal Medicine in 2004 and in Gastroenterology in 2008. She holds professional qualifications in Abdominal Ultrasonography and Gastrointestinal Endoscopy – Levels I and II. Her professional career includes work as a ward physician in the internal medicine departments of the hospitals in the town of Iskar and MBAL Pavlikeni. From 2011 to March 2013, she served as an assistant at the Clinic of Propedeutics of Internal Medicine at University Hospital "Georgi Stranski" – Pleven. From 2013 to 2022, she worked as a gastroenterologist-assistant at the Clinic of Gastroenterology at the same hospital. Since September 2022, she has held the position of

gastroenterologist at the Department of Hepatogastroenterology at University Hospital "Georgi Stranski" – Pleven.

Relevance of the Topic:

The topic addressed in the presented dissertation is highly relevant and of particular importance to everyday clinical practice. Chronic liver diseases have emerged as a major cause of morbidity and mortality worldwide. Their increasing prevalence is associated with the growing incidence of alcohol-related liver disease and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which are gradually replacing chronic viral hepatitis as the leading etiological factor. The global strategy introduced by the World Health Organization in 2016 to eliminate hepatitis by 2030 through prevention, testing, and improved access to treatment is already yielding positive results, reflected in a decrease in cases of liver cirrhosis caused by viral hepatitis. Liver cirrhosis represents the final stage in the progression of chronic liver disease, for which liver transplantation remains the only therapeutic option in advanced stages. Portal hypertension is a key factor directly associated with the clinical presentation and complications of the disease. The long oligosymptomatic course of cirrhosis, as well as insufficient risk assessment of chronic liver disease in outpatient settings, often leads to delayed diagnosis. Additionally, the psychosocial profile of individuals who abuse alcohol—characterized by lack of insight and poor compliance with medical recommendations—constitutes a significant risk factor for the late detection of cases, particularly those of alcoholic etiology. All of this contributes to a considerable economic and financial burden on both society and the healthcare system. A thorough understanding of deviations in routinely used laboratory parameters and their association with disease-related complications is of vital importance to clinicians, as it facilitates timely identification and monitoring of affected patients.

Structure of the Dissertation:

The dissertation has been developed in accordance with the regulatory requirements of the Republic of Bulgaria and meets all the criteria for a completed scientific work. It consists of 193 standard typewritten pages and is illustrated with 51 tables and 97 figures. It includes one appendix. The structure of the dissertation is as follows: Introduction – 1 page; Literature Review – 32 pages; Aim and Objectives – 1 page; Materials and Methods – 6 pages; Results and Discussion – presented together in a total of 93 pages; Conclusions – 3 pages; Contributions – 2 pages; Recommendations – 1 page; Appendix, List of Tables, List of Figures, and Bibliography – 36 pages. The bibliography includes 431 references, 7 of which are in Cyrillic. More than 30% of the cited sources were published within the last five years. The literature review presents a brief historical overview and the modern definition of liver cirrhosis, established by the World Health Organization in 1974, as a chronic, diffuse process characterized by fibrosis, nodular regeneration, and disruption of the normal liver

architecture, leading to portal hypertension and liver failure. The review examines key trends in the epidemiology of chronic liver diseases, which have become the 11th leading cause of mortality worldwide, primarily due to complications of liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and chronic viral hepatitis. There is a continuous upward trend in the prevalence of liver cirrhosis. The most common causes include alcohol abuse, chronic hepatitis B and C infections, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Alcohol plays a dominant role in approximately 60% of cases, with the highest prevalence in Europe, North America, and South America, while viral hepatitis is primarily concentrated in Asia and Africa. Improvements in the prevention and treatment of chronic viral hepatitis over the past 30 years have had a significant impact on reducing hepatitis-related mortality and have diminished its role as a leading etiological factor. This trend is likely linked to the WHO's global strategy from 2016 aimed at eliminating hepatitis by 2030 through prevention, testing, and expanded access to treatment. At the same time, an alarming trend is observed, related to the increasing global per capita alcohol consumption, which rose from 5.5 liters in 2005 to 6.4 liters in 2016, with a projected increase to 7.6 liters by 2030. According to a predictive model, by 2040 the prevalence of decompensated alcoholic cirrhosis is expected to reach 77%, with a mortality rate of 17.5 per 100,000 people. The review also analyzes the main pathogenetic mechanisms involved in the onset and progression of portal hypertension, which is a key factor responsible for the clinical manifestations of liver cirrhosis. The clinical stages of the disease are described in relation to the elevation of portal pressure and the presence of decompensation events, such as ascites, variceal bleeding, encephalopathy, jaundice, and renal dysfunction. Special attention is given to changes in key hematological and biochemical parameters, with an emphasis on their diagnostic and prognostic significance. A separate section discusses the clinico-laboratory characteristics of alcoholic hepatitis on the background of cirrhosis, as well as the application of various prognostic scoring systems to assess its severity. The most commonly used models for assessing the severity of underlying liver disease are presented, including MELD, MELD-Na, Child-Pugh, and CLIF-C-OF scores. The role of the ALBI score (bilirubin/albumin ratio) is highlighted as a simple and objective method for evaluating liver function, originally developed as a prognostic model for patients with hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis undergoing surgical resection.

The aim of the dissertation is clearly, specifically, and precisely formulated: "To study the epidemiological and clinico-laboratory characteristics in newly diagnosed hospitalized cases of liver cirrhosis at its various stages." Five objectives have been defined, fully aligned with the achievement of this aim:

1. To analyze the demographic characteristics of the studied population.
2. To assess the relationship between the etiological factor and the Child-Pugh stage at the time of diagnosis.
3. To analyze the frequency of observed complications and their correlation with the Child-Pugh stage at diagnosis.
4. To analyze the changes in key laboratory parameters and their association with the severity of liver disease.
5. To analyze cases of superimposed alcoholic hepatitis in cirrhosis with alcohol involvement in its etiology.

To achieve the objectives of the dissertation, a retrospective clinico-epidemiological study was conducted for the period from January 1, 2017, to December 31, 2021. The study included 361 newly diagnosed hospitalized patients with liver cirrhosis, diagnosed and treated at the Clinic of Gastroenterology at University Hospital “Georgi Stranski” – Pleven. The large number of analyzed cases ensures the reliability of the results obtained and their statistical processing. The results are well described and presented in a logical sequence that follows the outlined objectives. The data are extensively illustrated with tables and figures, which facilitates comprehension. The exposition is detailed and corresponds fully to the stated tasks. The discussion is thorough, with the original findings being analyzed in terms of their clinical relevance and compared to results from other studies. The eleven conclusions presented in the final part of the dissertation are specific and logically reflect the observations and analyses made. It is noted that liver cirrhosis occurs significantly more often in men, which is attributed to alcohol as the leading etiological factor in the studied group. The disease most commonly affects individuals over the age of 40. A concerning trend is observed in the under-40 age group, where women predominate, also due to alcohol-related etiology. The high frequency of complications and the large proportion of patients diagnosed in advanced stages (Child B and C) are attributed to delayed diagnosis and the predominance of alcoholic etiology in the cohort. Hypoalbuminemia is identified as a key laboratory marker for advanced liver disease and its related complications (ascites, hepatic encephalopathy, and renal dysfunction). It is demonstrated that the absolute values of aminotransferases are not directly correlated with disease severity, unlike the AST/ALT ratio. A relationship is established between thrombocytopenia and the presence of esophageal varices as an indicator of portal hypertension. The most common cause of acute decompensation in the studied population is identified as superimposed alcoholic hepatitis, with jaundice observed in 100% of these cases as the principal laboratory indicator. The possibility of using the ALBI score as an alternative to the Child-Pugh score for assessing liver dysfunction severity in alcoholic hepatitis and alcohol-related cirrhosis is explored. Dr. Mihaylova also acknowledges certain limitations of her study, primarily related to its retrospective nature—namely, the insufficient investigation of NAFLD as an etiological factor for cirrhosis and the inability to accurately assess renal function according to modern diagnostic standards. All the above demonstrates that Dr. Miroslava Mihaylova possesses the necessary clinical experience and in-depth theoretical knowledge, enabling her to objectively analyze the collected data and present the investigated scientific issue clearly and with sound scientific reasoning.

Scientific contributions and significance of the research:

The dissertation defines four original contributions, with the first and second being of particular significance. A detailed epidemiological study was conducted on newly diagnosed cases of liver cirrhosis over a five-year period, which is of great importance for identifying current trends in the prevalence and characteristics of the disease. A comprehensive analysis was carried out on deviations in key laboratory parameters and their relationship to the severity of liver disease and associated complications. Additionally, six confirmatory

contributions are listed, with the third and sixth being the most significant. It is confirmed that deviations in biochemical markers—particularly serum albumin and total bilirubin levels—are directly related to the severity and prognosis of liver cirrhosis. It is also confirmed that elevated total bilirubin is a reliable laboratory marker of acute decompensation due to superimposed alcoholic hepatitis, as observed in 100% of the relevant cases in the studied population.

In conclusion, the findings presented by Dr. Miroslava Mihaylova underscore the need for early diagnosis, regular screening, and effective control of risk factors, with a special focus on alcohol abuse. These conclusions are clearly and convincingly reflected in the recommendations set out in the final section of the dissertation.

Scientific contributions related to the dissertation topic:

In connection with the dissertation, three full-text publications have been produced, presenting results directly related to its topic—one published in the Journal of IMAB, one in the Journal of Biomedical and Clinical Research (*JBCR*) of MU-Pleven, and one in the proceedings of a scientific conference at MU-Pleven. Additionally, a total of seven oral presentations have been made at scientific events organized by MU-Pleven, in all of which Dr. Mihaylova is listed as the first author.

Author's Abstract:

The author's abstract has been prepared in accordance with the formal requirements and accurately reflects the key results and content of the dissertation.

Remarks to the author:

It would be beneficial to validate the ALBI score in relation to survival in alcoholic hepatitis, as well as to apply the CLIF-C-OF criteria to differentiate cases of acute-on-chronic liver failure.

Conclusion:

All of the above demonstrates that Dr. Miroslava Mihaylova-Strashilova possesses the scientific knowledge and practical skills necessary to carry out a scientific concept, analyze data, and critically discuss the obtained results. The dissertation fully meets the requirements for awarding the educational and scientific degree "**Doctor**", as outlined by the Law on the

Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (LDASRB) and its implementation rules at the Medical University – Pleven.

In view of this, I confidently give my positive assessment and recommend the awarding of the educational and scientific degree “Doctor” to Dr. Miroslava Ivanova Mihaylova-Strashilova in the doctoral program “Gastroenterology,” within the field of higher education 7. Health and Sports, professional field 7.1. Medicine.

May, 2025

Prepared by:

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Dr. Borislav Vladimirov, MD, PhD