

Вх. № 88/24.08.2018г.

## РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Димитър Константинов Господинов, д.м.н.  
Ръководител катедра „Дерматология, венерология и алергология“  
Факултет „Медицина“, Медицински Университет – Плевен

Относно: Дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор“ (по медицина), озаглавен **„Мястото на обогатената на тромбоцити плазма (PRP) в съвременното лечение на венозния улкус на подбедрицата“** с автор д-р Дончо Николов Етугов, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра «Дерматология и венерология» към Медицински факултет, МУ – София и научен ръководител доц. д-р Гриша Матеев, д.м.

Назначен съм за член на Научно жури по процедура за публична защита на горепосочения дисертационен труд със Заповед № РК 36-1059/ 20.06.2018 г. на Ректора на МУ – София проф. д-р Виктор Златков. На първото заседание на Научното жури съм избран за рецензент. Предоставената ми документация е съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за приложението му и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет – София.

Венозните улкуси на подбедриците (ВУП) са сериозен медицински проблем с висока честота и нарастваща значимост. Венозен рефлукс и обструкция на венозния кръвоток са основната причина а резултатът е повишено венозно налягане в системата на долния крайник с последващо възпаление, като възпалителният отговор се изразява с активация на левкоцити, макрофаги, моноцити, Т-лимфоцити, проинфламаторни цитокини и хемокини, растежни фактори и др. Терапията на ВУП включва конвенционални методи като компресивна терапия, локална грижа за раната, системни медикаменти и хирургична обработка. При неповливане на ВУП, се пристъпва към съвременни методи за лечение като кожна трансплантация, биофизични методи и локално приложение на растежни фактори. Ключово място сред съвременните терапевтични методи на ВУП заемат именно растежните фактори и в частност обогатената на тромбоцити плазма (PRP). Въпреки, че повечето проведени проучвания показват положителното въздействие на PRP при регенерацията на ВУП, необходими са допълнителни проучвания в този аспект.

До момента в България не е провеждано изследване за ефекта на PRP върху регенерацията при венозни улкуси, което определя както мотивацията на автора и неговия научен ръководител за осъществяване на този научен труд, така и приносния характер на дисертацията.

Дисертацията на д-р Дончо Етугов е написана на 112 печатни страници и включва обичайните раздели за научна разработка: заглавна страница, съдържание, използвани съкращения – 4 стр.; увод и литературен обзор – 37 стр.; цел и задачи на проучването – 1 стр.,

материали и методи – 14 стр., резултати от собствените проучвания – 35 стр.; обсъждане на резултатите – 5 стр.; изводи и приноси – 2 стр.; приложения – 4 стр.; книгопис – 11 стр. Текстът е онагледен с 52 таблици, 29 фигури и 15 клинични фотоса; библиографията е от 187 литературни източници, всички на латиница.

**Литературният обзор** представя обобщени данни от научната периодика, свързани с епидемиологията, патофизиологията, клиничните аспекти и конвенционалните и съвременни методи за лечение на ВУП. В светлината на съвременни генетични проучвания и познанията за имунопатогенезата на венозната инсуфициенция са подробно анализирани Т-клетъчните алтерации и произтичащата от тях експресия на цитокини, хемокини, растежни и хормонални фактори, вазоактивни субстанции. Взаимодействието помежду им, се оказва причина за оформяне на улкус, като краен стадий в развитието на хроничната венозна слабост. Посочени са съвременните представи за биологичната активност и регулаторните функции на тромбоцитите за повлияване на инфламаторната патология на съдовата стена. В този смисъл правилно са цитирани публикуваните данни за терапевтично повлияване на ВУП с растежни фактори и в частност обогатената на тромбоцити плазма.

**Целта** на дисертационния труд е ясно формулирана и конкретизира проучване на терапевтичния ефект на PRP върху заздравяването на ВУП. Дисертантът си е поставила **5 задачи**, последователното изпълнение на които логично води до постигане на целта.

Изследваният **материал** е клиничен контингент от 8686 пациенти преминали през кабинета по съдови дерматози към ККВБ към УМБАЛ «Александровска» за периода 2011 – 2016 год., на базата на които епидемиологичният анализ показва по-висока честота на женския пол (5575 болни) и най-голям дял на пациентите във възрастта 61-70 год. В клинико-терапевтичното изследване са включени 23 болни (9 мъже и 14 жени, на възраст от 55 до 78 год), които отговарят на предварително изготвени включващи критерии. При тях са проследени общо 46 броя улкуса като при всеки пациент са селектирани по два улкуса, с близка локализация и сходен клиничен стадий. Един от улкусите е третиран с PRP, а другият – контролен – с конвенвенционална терапия.

За осъществяване на научното изследване са използвани класически и съвременни медицински **методи** (клинични, диагностични, терапевтични). За инжекционната PRP терапия се използва готов набор – кит RegenCT (Ref: R-CT-3) на компанията Regenlab Lab SA.

Събраната информация от проведените изследвания е въведена и обработена със статистическият софтуер IBM SPSS Statistics 23.0.0. За обработка на получените резултати са използвани **статистическите методи** за проверка на хипотези (параметрични и непараметрични), описателни методи и методи за оценка (корелационен и графичен анализ). За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, е избран коефициент  $p < 0,05$ .

**Резултатите** от собствените проучвания са публикувани върху 35 страници. Считаю, че получените данни, убеждават в достойнствата на научната разработка. Същевременно, трябва да се има предвид и фактът, че изследване на тъканната регенерация при хронични венозни улкуси след приложение на PRP се извършва за пръв път в нашата страна, поради което приемам получените резултати за доверителни.

Ретроспективният епидемиологичен анализ съдържа данни за разпределението на 8686 болни със съдови заболявания на долните крайници (преминали през КСД за 6 годишен период) по пол и възраст (описани по-горе) и диагноза. Броят на пациентите с венозни язви на подбедриците е 8369 (96%) от общата патология, която се представя още с улкуси с друга генеза и съдови дерматози без улцерация (общо 4%).

Клинико-терапевтичното проучване за ефекта от прилагане на PRP, което обхваща 23 пациенти с 46 венозни улкуса, показва най-висока честота на рисковия фактор «прекаран тромбозенит», който се открива при 16 пациенти (65%), а фамилна обремененост се отчита в 8 от случаите (35%). Най-честата съпътстваща ВУП патология е артериална хипертония – 12 пациенти (52%), обезитет се наблюдава при 9 (39%), а диабет при 4 (17,5%). Според давността на ВУП с относително равен дял са продължителност на постфлебитния синдром 4-5 год. и с дългогодишна давност (над 10 год.). По тежест клиничните характеристики на ВУП определят най-голям брой случаи със степен 2 на dermite осре (9 пациенти, 39%), степен 3 по налеп и дъно на язвата (16 пациенти, 69%), със степен 2 липодерматосклероза (9 пациенти, 39%). Според размера на улцерозния дефект, лекуваният с PRP е 1368,2 мм<sup>2</sup> (SD 1185,0), а контролният, лекуван с конвенционални средства, е 880,3 мм<sup>2</sup> (SD 540,9). В хода на прилаганите два терапевтични подхода са отчитани промените (на ден 0, ден 15 и ден 30) в размера и горепосочените клинични характеристики на лезиите, като статистически, чрез сравнителен и корелационен анализ (и по визити) са проучени закономерностите вътре в групите и между групите. Резултатите показват съизмерима ефективност на PRP с тази на конвенционалните методи за намаляване тежестта на липодерматосклерозата и характеристиките на язвеното дъно, а по отношение на заздравяването на ВУП (островна и краева епителизация, свежи грануляции) лечението с обогатената на тромбоцити плазма има предимство.

В **Обсъждане** на получените резултати д-р Д. Етугов прави съпоставка между получените от него данни с тези, които са известни от научната литература. Въпреки телеграфния стил на изложението, за съществуващи несъответствия, съвсем допустими във всяко научно изследване, проявява критично мислене и дава логични обяснения. Добро впечатление прави сравнението между актуалните епидемиологични данни, получени за периода 2011-2016 год. с тези, публикувани в дисертацията на доц. В. Горанов (1983 год.)

**Изводите** са 5 според дизайна на проучването и поставените 5 задачи. Макар, че обективно отразяват поставените задачи и получените резултати, считам, че биха могли да бъдат не само описателни, но и да съдържат цифрова конкретика и коефициенти за сигнификантност.

Приемам посочените от автора **10 приноси** на дисертацията, въпреки че са необичайно разделени – 6.1. и 6.3. са «Приоритетни научни приноси», а 6.2. и 6.4. «Научно-практични приноси, приоритетни за страната». Считам, че притежават нужните качествени характеристики за да се определят като «оригинални», «научно-теоретични» и «научно-практически».

**Авторефератът** към дисертационния труд е от 31 страници и отразява адекватно основните моменти на научната разработка. В него е публикуван **списък на научните трудове**, свързани с темата. Те са общо 6 – 3 публикации на у нас, 1 в международно списание с импакт

фактор (IF 1.469) и 2 участия в авторитетен международен научен форум - 26<sup>ти</sup> конгрес на EADV, 2017, Женева (орална презентация и постер). Във всичките 4 статии и в 2 участия д-р Д. Етугов е водещ автор.

**Критични бележки:**

- Съдържанието не е номерирано по страници, което затруднява читателя, респ. членовете на научното жури при изготвяне на рецензиите и становищата.
- Литературният обзор е прекалено обемен, докато Обсъждането е прекалено кратко. Обзорът би могъл да се съкрати, като части от него се включат в раздел «Обсъждане» и използват в сравнението между публикувани и получени резултати. Това би балансирано структурата на дисертацията.
- На стр. 60 липсва фигура 11 към 3.3.3.3. Проучване върху субективните симптоми при ВУП.
- Независимо, че в Обсъждането данните от епидемиологичното проучване на Д. Етугов са сравнени с тези, публикувани от В. Горанов през 1983 год., в дисертацията не е цитиран българският принос в диагностиката и терапията на съдовите дерматози през годините (трудове на В. Горанов, К. Николова, М. Трашлиева и др). Също така в книгописа липсват български автори.
- Не приемам разделението на приносите като „Приоритетни“ на 2 пъти (6.1. и 6.3.) и „Научно-практични, приоритетни за страната“ също 2 пъти (6.2. и 6.4.).
- Литературен източник под №184 е непълно изписан – липсва авторът/авторите и началната част от заглавието на статията.
- В дисертационния труд отсъства списъка на научната продукция по темата, който е неразделна част от дисертацията.

Считам, че с направените забележки трудът на д-р Д. Етугов не намалява научната си стойност.

**В заключение** оценявам положително дисертационния труд на д-р Д. Етугов. Изследванията върху ефекта от лечение с обогатена на тромбоцити плазма при венозни улкуси на подбедрицата, сравнен с този при приложение на конвенционални епителотонични методи са пионерски за България. Приемам, че поставените задачи са изпълнени адекватно. Резултатите на дисертационния труд ни дават нови представи за терапията на това трудно лечимо съдово заболяване. Убедено считам, че дисертационният труд „Мястото на обогатената на тромбоцити плазма (PRP) в съвременното лечение на венозния улкус на подбедрицата“ има необходимите качества и приносен характер. Препоръчвам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен «Доктор» на д-р Дончо Николов Етугов.

10 август 2018 г.



Проф. д-р Димитър Господинов, д.м.н.