



До Председателя на научното жури, определено

със заповед № Р -1684/ 30.09.2020 г. на Ректора

на МУ – Пловдив

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Христо Борисов Тасков дмн,

Научна специалност “ Имунопатология и алергология ”,

Медицински университет-Пловдив, Катедра по микробиология и имунология

член на научното жури, определено със заповед на Ректора на МУ - Пловдив

Относно: Процедура по защита на дисертационен труд на тема:

**“ АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК – ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА,
ФОРМИ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-
ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ, ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ”**

за придобиване на научна степен “Доктор на науките”

Автор на дисертацията: доц. д-р СВЕТЛАН МИХОВ ДЕРМЕНДЖИЕВ, дм,

Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ПЗРАСРБ), Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Медицински Университет- Пловдив.

Представените материали на хартиен/електронен носител са в съответствие с процедурата за придобиване на научна степен “ДОКТОР НА НАУКИТЕ” и правилника на МУ - Пловдив. При прегледа на предоставения ми за рецензиране дисертационен труд не откривам данни за плагиатство.

Декларирам липсата на общи научни разработки с докторанта и на потенциален конфликт на интереси.

I. Биографични данни и кариерно развитие на кандидата

Доц. д-р Светлан Дерменджиев, дм е роден на 26 февруари 1962 г. Завършва висше образование по медицина в Медицински университет- Пловдив в периода 1982 - 1988 г. Придобива

специалност по “Вътрешни болести” през 1994 г. , специалност по клинична токсикология през 1996 г. и специалност по Професионални болести през 2008 г. През 2010 се дипломира като Магистър по здравен мениджмънт. През 2012 г. придобива образователна и научна степен „Доктор“. В периода 2000 -2013 завършва 16 курса по СДО. Академичната си кариера започва през 1991 г. в Клиника по професионални заболявания и токсикология при МУ-Пловдив. Тук той израства като главен асистент, доцент (2014 г.) и началник на Отделение по професионални заболявания и алергология. при УМБАЛ Св. Георги.

II. Актуалност и значимост на темата

Дисертационната разработка е посветена на съвременните аспекти на ангиоедема, неговата епидемиология клиника и лечение. Ангиоедемът е заболяване, чиято медико-социална значимост непрекъснато нараства. Това се дължи на обстоятелството, че в клиничната практика случаите с придобита форма на заболяването, особено след приложение на АСЕИ, бележат тенденция към увеличаване. Друг безспорен факт, който предизвиква интереса за клиницистите от различни медицински специалности е многоликата клинична изява на заболяването и трудното му първично диагностициране. Не бива да се пренебрегва и обстоятелството, че наследственият ангиоедем е сред алергичните заболявания свързани с висок риск от фатален изход. .

Най-общо, ангиоедемът води до редица неблагоприятни физически, психически и социално-икономически последици и в крайна сметка - до влошено качество на живот при неоптимално терапевтично повлияване. Затова навременната, прецизирана, мултидисциплинарна терапия е особено важна.

Обобщено, темата на дисертацията е актуална и с нарастваща научна и клинична значимост в перспектива. Доц. Дерменджиев познава проблема, което личи от добре структурирания литературен обзор и ползваната библиография. Тезата на дисертационния труд отразява съдържанието му и предмета на планираното изследване. Професионално направеният анализ логично посочва връзката между теорията и практиката.

Целта и задачите на настоящата дисертационна разработка са добре формулирани и отговарят на повдигнатите въпроси в анализа на литературата. Те са насочени към конкретни практически въпроси свързани с епидемиологията, етиологията, диагностиката и лечението на различните форми на ангиоедем.

III. Научно-изследователска дейност

III. 1. Структура на дисертационния труд

Научният труд на доц. Дерменджиев отговаря на изискванията за разработване на дисертационни трудове: начин на структуриране, представяне на проблема, анализ на получените данни и защита на основните тези на автора.

Представеният материал е написан на 200 стандартни страници и съдържа 39 фигури, 35 таблици и 20 фотографии. Литературната справка наброява 287 заглавия, от които 18 на кирилица и 269 на латиница. Библиографията е актуална и изчерпателна, като източниците са подбрани тематично максимално близо до дисертационния труд.

Техническото оформление съответства на изискванията. Структурата е изпълнена в изискуемата по стандарт форма - заглавна страница; използвани съкращения (2 стр.); увод (1 стр.); литературен обзор (69 стр.); цел и хипотези (1 стр.); материал и методи (15 стр.); собствени резултати и обсъждане (88 стр.); изводи, приноси и препоръки (23 стр.); приложения (40 стр) библиография (19 стр.).

Темата на дисертационния труд “ Ангионевротичен оток - епидемиология, етиология, патогенеза, форми, клинично протичане, диагностични и диференциално-диагностични критерии, терапевтични подходи” е удачно подбрана по отношение на значимост на проблема и актуалност в настоящия момент.

Обзорът на научната литература е целенасочен и информативен, като предоставя един актуален преглед на съвременните проблеми на ангионевротичния оток. Добре са описани клиниката, класификацията, клиничните форми, етиологията и медикаментозното лечение. Литературният обзор съдържа достатъчно данни, мотивиращи автора за избора на темата, разяснява проблематиката и дава основни теоретични данни. Доц. Дерменджиев е съумял с необходимата вещина да дефинира проблемите и да направи обобщение на нерешените проблеми, което води към целта на дисертацията.

Цел и задачи

Добре формулираните изводи от литературния обзор създават предпоставка за правилно дефиниране на целите на дисертационния труд: да се анализират предпоставките за нарастващата значимост на ангионевротичния оток с неговата епидемиология, диагностични критерии и клинична картина.

Задачите на дисертационната разработка са ясно формулирани и демонстрират основния замисъл на разработката, представен в работните хипотези.

Материалът и методите описват структурата на клиничния материал и методите за анализ.

Проучването е направено в периода 2010-2016 г. върху пациенти преминали през

Отделение по професионални заболявания и алергология при УМБАЛ Св. Георги. В дисертационния труд са включени общо 2211 случая от които 927 мъже и 1284 жени. Представена е подробна клинична анкета, чрез която е събрана много подробна информация за пациентите и на базата на която са определени включващи и изключващи критерии. Използваните лабораторни диагностични методи са представени в резултатите, но не са описани в раздела „Материали и методи“, което считам за пропуск на дисертанта.

Използвани са съвременни статистически методи за обработка на получените резултати: вариационен анализ на вариантите, дисперсионен анализ, алтернативен анализ, корелационен анализ, непараметричен анализ. Тази комбинация от статистически методи позволява задълбочено да се анализират данните и да се направят солидни закълчения. Считам, че в това отношение дисертационният труд би имал още по-голяма стойност, ако за анализа на множеството данни беше използван също така многофакторен корелационен и регресионен анализ.

В тази част на дисертационния труд се вижда, че доц. Дерменджиев правилно е подбрал методични подходи за разрешаване на поставената цел с оглед на надеждност и достоверност на докладваните резултати..

Резултатите и тяхното обсъждане са представени на 88 стр., като данните следват логично подредбата на задачите на дисертационния труд. Онагледени са с 39 фигури, 35 таблици, които дават синтезирана информация и улесняват възприемането на материала. Получените резултати са убедителни и са представени ясно и точно, което създава отлична прегледност и документиране на научните факти.

В първата част на резултатите доц. Дерменджиев анализира епидемиологията и профила на пациентите с ангиоедем, които са преминали през Отделение по професионални заболявания и алергология за 6 годишен период. С приемна диагноза ангионевротичният оток са 58 пациента или 2.6% от постъпилите В хода на диагностично-лечебния процес са установени други 29 случая, с което общия брой достига 87 лица. Преобладаващата част (82%) са с неизвестна етиология.

Установява се, че най-честата причина за отока (42%) е медикамент, най-често естроген. Травмите са причина за отключване на отока в около 30% от случаите. Хранителни продукти като причина за отключване се посочват при 9% от случаите. От медикаментите най-вероятни провокатори са ацетилсалициловата киселина (15.9%), НСПВС (8%), антибиотици и химиотерапевтици (11%), аналгетици (8%), препарати за локална употреба (6.8%), хормони (4.5%). Тези данни съвпадат с публикуваните в научната литература.

Интересно е фактът, че диагнозата се основава главно на анамнеза, клинична симптоматика и алергологичен статус, докато лабораторните изследвания допринасят едва в 53% за поставяне на диагнозата.

Фамилна предиспозиция с установено алергично заболяване е намерена само при 8.4%.

При пациентите с наследствена обремененост се установява, че по-често бащата е проявявал симптомите на заболяването (64%).

В периода на наблюдението е установена тенденция за увеличаване на случаите с ангиоедем. При три четвърти от (71%) от проучените пациенти отоците са самоограничаващи се, но често траят повече от 24 часа (13%). При около половината от случаите (44%) локализацията на отока е по меките тъкани на лицето, устните и клепачите, което съответства на литературните данни. При 84.1% от случаите отокът се придружава и от други симптоми, най-често 2-3 на брой, от които в 67% това е сърбеж, в 52.3% - обрив, а в 25% от зачервяване, което се подкрепя и от други автори. При болшинството от пациентите (94%) лечението е дало пълно развитие на отока.

Вторият раздел на резултатите е посветен на **наследствен ангиоедем**. Според мен това е правилен подход поради факта, че тази форма е по-рядко срещана и има специфични патогенетични механизми. Резултатите в този раздел са представени и онагледени много добре. В общи линии те съвпадат с данни публикувани от други автори. Доц. Дерменджиев установява, че водещи при НАЕ тип 1 са хранителните алергени (45.5%), както и при комбинирания тип (27.3%). Аналгетиците, анестетиците и антипиретиците са причина за атаките при една трета (33.3%) от пациентите с НАЕ тип 1, докато другите групи препарати се явяват по-често отключващи фактори при комбинираната форма (37.5%) и при НАЕ тип 2 (62.5%).

Докато в научната литература травмата се посочва като фактор за отключване на атаките при около половината от случаите (54%), то доц. Дерменджиев описва това при една трета от пациентите (33,3%). Според неговите наблюдения провокиращи фактори са както броят на травмите, така и тяхното естество: механичната травма хирургичните интервенции, инвазивни манипулации върху ларинкса и други.

При пациентите с НАЕ съпътстващи заболявания се откриват около два пъти по-честото (36.4%) в сравнение с публикуваната от други автори. Въпреки трудното доказване на фамилна обремененост, тя е установена при 60.6% от болните анамнестично, като най-добре е изразена при НАЕ тип 1 и 2.

Като основни биомаркери за НАЕ доц. Дерменджиев извежда С1 естеразния инхибитор, завишени нивата на IgE и кръвните еозинофили, положителни кожно-алергични проби за различни алергени.

Изводи. Поради големия обем фактически материал, всеки раздел на резултатите завършва с изводи. Изводите към резултатите са общо 52 и дават в синтезиран вид най-съществените резултати. Този подход позволява на читателя по-лесно да се ориентира в множеството данни и по-ясно да очертае основните резултати.

Дисертационният труд завършва с обобщени изводи, които са разпределени към всяка

отделна задача. Те са общо 30 и са ясно и точно формулирани. Приемам направените изводи, тъй като те закономерно следват от получените резултати и направеното обсъждане.

Препоръки. Дисертационният труд завършва с раздел „Препоръки“. На базата на резултатите от проучването в пет точки са синтезирани основните насоки за бъдещи действие за подобряване на клинични и лабораторни диагностични критерии при ангиоедема. С основание са предлага получените резултати и изводи да послужат като основа при разработването, обсъждането и приемането на Национален консенсус за диагностика и лечение на Ангионевротичния оток.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд. Имам следните критични бележки:

- Както вече отбелязах, като пропуск считам липсата на подробно представяне на лабораторните методи в главата “Материал и методи”. Действително те се посочват в резултатите, но според мен те трябва да се опишат в главата “Материал и методи”.
- Лабораторни изследвания са извършени само при 23.9% от обследваните пациенти, целящи изключване на НАЕ. Мотивите са липса на средства и лабораторни условия. Препоръката ми е в бъдеще доц. Дерменджиев да кандидатства за допълнително финансиране под формата на научни проекти за да се бъдат пациентите обработени цялостно.
- Съществува дисбаланс между главата „Обзор на литературата“ (69 стр.) и „Резултати и обсъждане“ (88 стр.) в смисъл, че резултатите и тяхното обсъждане обичайно заемат две трети, до три четвърти от дисертационния труд.
- Друг пропуск според мен е недостатъчното обсъждане на резултатите. Би следвало да се направи по-подробно сравнение с известните данни от литературата, за да се очертаят по-ясно приносите на дисертационния труд.
- Голяма част от публикациите, свързани с дисертационния труд са клинични случаи. Моята препоръка е в бъдеще доц. Дерменджиев да се насочи към пълнообемни публикации в международни реферирани списания. Това би допринесло за съществено подобряване на наукометричните му показатели.

Тези мои критичните бележки и препоръки не променят стойността на предложения труд, а целят подобряване на научната работа на доц. Дерменджиев за неговото академичното развитие..

III.2. Приноси

Успешното решение на поставените задачи се проектира в посочените **приноси – общо 41**. Те са формулирани като такива с научно-теоретичен характер (7); научно приложен характер (7); с оригинален характер (14) и с потвърдителен характер (13). Определено считам, че приносите са излишно раздробени. Поради това някои от тях не съответстват на категорията, в която са поставени. Например като принос с научно-теоретичен характер е посочено: „*За пръв път у нас*

проблемът с ангионевротичния оток се разглежда в неговата всеобхватност и многообразие, като освен клинично-диагностичните са изследвани и анализирани показатели свързани със социално-демографската характеристика на обследвания контингент“. По принцип това твърдение е вярно като характеристика на дисертационния труд, но то няма характер на теоретичен принос. Подобно е звученето и на научно-теоретичния принос: „*Специално място при изследване етиологията на заболяването е отделена на изследването и уточняването на фамилната предиспозиция и обремененост, както и на ролята на съпътстващите заболявания като отключващи отоците фактори“.*

Според мен основните приноси на дисертационния труд са следните:

1. Приноси с оригинален характер

- Резултатите от проучването очертават ясно социално-демографски профил на лицата с ангионевротичен оток в България: лицата над 50 годишна възраст, предимно жени в, а медицинския персонал, преобладаването на обслужващия персонал.
- Към тази категория приноси е установяването на съчетанието на ангионевротичния оток с други алергични заболявания/синдроми с алергична астма, алергичен ринит, уртикария, контактен алергичен дерматит и други. От особено значение е установената асоциация с уртикария при близо половината от изследваните лица.
- Оригинален принос представляват и описаните уникални случаи на съчетание между пациенти с редки и вродени заболявания, какъвто е например случаят на пациент с НАЕ и синдрома (малформация) на Arnold-Chiari тип 1.
- От практическа гледна точка е важна намерената двукратна по голяма асоциация на НАЕ със съпътстващи заболявания. В това направление ще са необходими допълнителни изследвания за по-детайлно изясняване на тази асоциация.
- Друг важен принос е намирането на корелация в динамика между броя на провокиращите събития и пристъпите на ангиоедем. По-нататъшни проучвания в тази насока би допринесло за изучаване взаимовръзките на заболяването с друг тип патология.

2. Приноси с приложен характер

- Като достъпни диагностични показатели за повечето лечебни заведения в страната. могат да се използват кръвните еозинофили и нивата на общите IgE като първа стъпка за отдиференициране на алергичните от неалергични форми на ангиоедем, Като втора стъпка, за по-прецизно установяване на специфичните алергични механизми на ангиоедема могат да се използват кожно-алергичните проби и определяне нивата на специфичните IgE.
- Към тази група приноси отнасям и препоръките за бъдещи действие за подобряване на клинични и лабораторни диагностични критерии при ангиоедема. С основание са предлага получените резултати и изводи да послужат като основа при разработването, обсъждането и приемането на Национален консенсус за

диагностика и лечение на заболяването.

Приемам всички формулирани **приноси с потвърдителен характер**. Те обогатяват съществуващите знания и имат съществено значение за приложението им в клиничната практика у нас.

Определено считам, че практическата стойност на горепосочените данни, изводи и приноси е безспорна за рутинната практика.

Ш.3. Оценка на задължителните наукометрични показатели, свързани с дисертационния труд

Представените публикации на доц. Дерменджиев са 28, публикувани в национални и международни референтни списания и отговарят на изискването да са тематично свързани с дисертационния труд. От тях седем са в международни реферирани списания с импакт фактор, 4 публикации са в български списания, реферирани в Scopus и 17 от публикациите са в български списания, които не се реферират в Scopus. Единадесет от статиите са на английски език, останалите 17 са на български език. Десет резюмета от конгреси и конференции са публикувани в списания, реферирани в Scopus, а 17 резюмета са публикувани в други сборници и списания. Общият импакт фактор на публикациите е 11,441. В това число не съм включил посочения импакт фактор на две списания, в които са публикувани резюмета от конгреси.

В списъка на научните трудове са включени три монографии, които са по темата на дисертационния труд. Две са на български език и една на английски. Монографиите имат по-скоро обзорен характер и са полезни за широк кръг медицински специалисти.

В представените документи доц. Дерменджиев е посочил 11 статии, за които е открил 23 цитирания. От тях 5 публикации със 6 цитирания са тематично свързани с дисертационния труд. В този смисъл представените цитирания отразяват по-скоро общата научна активност на кандидата.

В заключение считам, че частите на дисертационния труд са публикувани съгласно изискването на закона и правилника за неговото приложение. Броят на публикациите и наукометричните показатели отговарят на Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗД) в Медицински университет - Пловдив.

Ш. 4. Автореферат

Съдържанието и качеството на предложения автореферат отговарят на изискванията на съответните правилници. Оформен е на добро техническо ниво. Структуриран е в пълно

съответствие с текста на дисертационния труд и отразява проведените изследвания, резултати, изводи и заявени приноси.

IV. Заключение

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват самостоятелен принос и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Р България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ПЗРАСРБ) и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности (ПУРПНСЗАД) в Медицински университет -Пловдив. Дисертационния труд на тема: "АНГИОНЕВРОТИЧЕН ОТОК – ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ЕТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗА, ФОРМИ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ И ДИФЕРЕНЦИАЛНО-ДИАГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ, ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ" е посветен на актуален клиничен проблем. Научната му стойност произтича от проведените проучвания, обсъждане и приноси. Дисертационният труд показва, че доц. Дерменджиев притежава необходимите теоретични познания и професионални умения по научната специалност „Имунопатология и алергология“, както и че демонстрира качества и умения за организиране и провеждане на комплексно научно проучване.

Във връзка с всичко изложено по-горе давам своята положителна оценка и предлагам на уважаемите членове на научното жури да присъдят научна степен "Доктор на науките" на доц. д-р Светлан Михов Дерменджиев в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“, по професионално направление 7.1 Медицина, по научна специалност „Имунопатология и алергология“, код 03.01.27.

24.10.2020

гр. София

Подпис:



/ проф. д-р Христо Тасков дмн