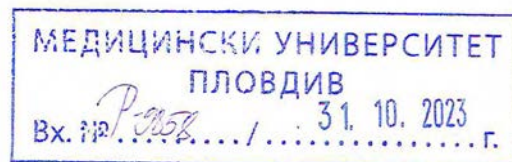


До Председателя на научно жури
Определено със Заповед № Р-2970/12.10.2023 г.
На Ректора на Медицински Университет – Пловдив



Рецензия

от доц. д-р Бойко Радев Шентов, дм

Научна специалност: педиатрия, детска пулмология и фтизиатрия
Медицински Университет - Плевен

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
по Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление:
7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.50 Педиатрия

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка, външен за МУ

Автор: Д-р Борис Петров Ангелов

Катедра: асистент към ФОЗЗГ - Университет „Проф. д-р Асен Златаров“- гр. Бургас.

Тема: „Терапевтични възможности при остър бронхиолит за деца до 2 год. възраст“

Научни ръководители: Проф. д-р Мирослава Бошева, д.м и доц. д-р Делян Пенев Делев, дм

Общо представяне на процедурата и докторанта:

Представеният комплект от материали и документи от д-р Ангелов е съобразен с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение. Той съдържа всички изискуеми документи. Рецензията е изготвена въз основа на дисертационния труд и автореферат към него и представените публикации, свързани с темата. Те са добре и логично структурирани, по приетите правила. Обемът на труда е от 115 стр. и е разпределен както следва: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, собствени проучвания, обсъждане, изводи, приноси и библиография. Отделните раздели са добре балансирани. В дисертацията има 63 фигури, 12 таблици, които са достатъчно като брой и добре конструирани. Библиографията е от 253 литературни източници, вкл. 9 на кирилица, които са достатъчни за дисертационен труд. След цялостното прочитане на материалите се остава с впечатление за завършено, компетентно и задълбочено написан дисертационен труд.

Биографични данни за докторанта:

Д-р Ангелов завършва МУ Варна през 1995 год. и 2 години работи като лекар в ЦСМП - гр. Бургас. От 1997 год. е отдаден на педиатрията, в началото като специализант в „МБАЛ - Бургас“-АД, впоследствие като педиатър в първо детско отделение на същата болница, което оглавява от 2013 год. От 2020 год., след конкурс е избран за асистент по педиатрия към ФОЗЗГ - Университет „Проф. д-р Асен Златаров“- гр. Бургас и обучава медицински специалисти. Има магистърска степен - „Стопанско управление и здравен мениджмънт“. Следдипломни квалификации по детска пулмология, неврология, нефрология, гастроентерология, коремна ехография и др. Член е на БЛС и БПА. Владее английски и руски езици. Участва в ежегодно провеждани у нас педиатрични конференции. Зачислен за докторант на самостоятелна подготовка в Катедра по педиатрия и медицинска генетика на МУ-Пловдив 2022 год.

Актуалност на тематиката:

Актуалността на темата се обуславя от факта, че острият бронхиолит е основна причина за развитие на дихателна недостатъчност и за хоспитализация в кърмаческа възраст. Повече от 80 години след първото му описание все още се водят терминологични спорове върху същината на заболяването. Използвани са различни наименования за заболявания в кърмаческа възраст със сходни клинични прояви: капилярен бронхит, обструктивен бронхит, бронхопневмония с обструктивен синдром. Най – популярното определение включва: възраст под 2 год., предхождаща

инфекция на ГДП, свиркащо дишане, възможни крепитации. Не е задължително рентгенографско потвърждение на диагнозата. Различните диагностични критерии, които съществуват дори в рамките на една страна са причина да се предложи термина „инфекции на долните дихателни пътища“, обединяващ състояния като бронхит, бронхиолит и пневмония. Различията в диагнозата се последват и в голяма степен от различно терапевтично поведение. В исторически аспект лечението е включвало чист въздух, хидротерапия, парни палатки, алкохол, дигиталис, еметици, компреси с горчица, венесекции, кръвопреливане, стимуланти и седативи. Алкохолът е определян като най-добрия седатив, като уиски и бренди в малки дози 2-3 пъти дневно са били сред предпочитаните. За овладяване на инфекцията авторите са предлагали употребата на сулфапиридин за около седмица. По отношение на диспнеята се е прилагала пара, адреналин за овладяване на БОС и атропин за редуциране на ексудацията. Бронхоскопска аспирация е прилагана като допълнение с оглед предотвратяване на „самоудавяне“. При наличие на цианоза се добавяла и кислородотерапия посредством бутилката на Woulfe с помощта на топла вода и назален катетър. Всички тези интервенции целяли предотвратяването на кардиореспираторен колапс, а в случаите на такъв се прилагали Никетамид и венесекция.

В по-ново време бяха спорни приложението на новфилин, инхалаторното лечение с вентолин, необходимостта от приложение на антибиотици. В годините приложението на новфилин бе отхвърлено, доказва се, че и малките деца реагират положително на бета 2 агонистите. Въпреки това, все още липсва ясна стратегия за лечението на това често и понякога животозастрашаващо състояние. В последните насоки за поведение при остър бронхиолит, публикувани от Американската педиатрична академия и от Националния здравен институт на Великобритания не се препоръчва медикаментозно лечение. Тези препоръки, обаче стъпват на проучвания, които обследват продължителност на болестта и възможности за превенция на повтарящи се пристъпи на бронхиална обструкция. Този терапевтичен nihilism се възприема трудно от лекари и пациенти, още повече, че при част от децата заболяването протича тежко, с изразена дихателна недостатъчност и потенциален неблагоприятен изход. Единични, с малък брой пациенти са проучвания, основаващи се на анализ на клиничната картина на децата и най-вече с отчитане на обективни показатели, като виталните показатели на децата. Липсват и проучвания за разделяне на децата до 2 години в отделни възрастови групи. Не е проучено и влиянието на широко използвания пулмиксрт в някои педиатрични звена за повлияване на болестта, в зависимост от възрастта при остър бронхиолит. С оглед на това, предложената от д-р Ангелов тема е интересна, актуална и разработването и осветлява основните практически аспекти в поведението ни при деца с остър бронхиолит.

Познаване на проблема:

След въведението, докторантът представя обстоен **литературен обзор**, който дава ясна представа за задълбочените му познания по проблема, научна зрялост в разбирането и интерпретирането на литературните данни. Четецът остава с убеждението, че докторанта е навлязъл много дълбоко в проучваната проблематика и е обогатил и надградил медицинските си знания. От задълбочения литературен обзор са направени логични изводи:

1. Въпреки, че ОБ е чест във възрастта до 2 години и е описан в далечната 1941 год., все още липсва ясна терапевтична стратегия, която може би би намалила смъртността.

2. Лечението на ОБ не е унифицирано, още повече остава с много въпросителни, в препоръките за поведение в различните държави. В България все още има само единични публикации повече като литературни обзори, а поведението на българските педиатри се определя от неясната клинична пътека 49.

3. Не се откриват научно значими проучвания, проведени в България за терапевтична схема за лечение на деца с ОБ в зависимост от възрастта им на различните нива на обслужване на децата - лични лекари, детски спешни портали, детски отделения, интензивни детски отделения.

4. Налага се необходимостта от проучване на терапевтичните стратегии при остър бронхиолит при деца до 2 години, съобразени с българските реалности и заплашително нарастващите полипрагмазия и антибиотична резистентност.

Направените обобщения и изводи в края на обзора и посочените нерешени въпроси по тематиката на дисертационния труд, дават достатъчно основания на докторанта да формулира ясно и точно

Цел и задачи на проучването:

Цел:

Изработване на терапевтична стратегия за остър бронхиолит във възрастта до 2 год.

Задачи:

1. Да се анализира социо-демографската характеристика, клиничния профил на пациентите и усложненията на болестта
2. Да се анализират резултатите от проведеното лечение на БОС в зависимост от възрастта – 0-3 мес, 4-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес. и да се изведе терапия, която повлиява жизнените показатели при остър бронхиолит във възрастта 0-24 месеца, в зависимост от месечната им възраст – 0-3 мес, 4-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес.
3. Да се анализират ефектите на проведеното медикаментозно лечение в зависимост от възрастта – 0-3 мес, 4-6 мес., 7-12 мес., 13-24 мес., с акцент върху страничните ефекти.
4. Да се изведат препоръки за терапевтично повлияване на БОС при деца с остър бронхиолит в зависимост от възрастта им.

Материал и методи

Проучването обхваща достатъчен материал с ясно дефинирани включващи и изключващи критерии – 90 пациента, разделени в 4 възрастови групи – 0-3 мес., 4-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес. По своя характер проведеното проучване е проспективно наблюдателно.

Включващи критерии:

- анамнестични и клинични данни за първи бронхиолит на родено доносно дете на възраст 0-24 мес.

Изключващи критерии:

- предхождащ бронхиолит,
- клинични и/или рентгенологични данни за пневмония,
- недоносеност,
- анамнеза за алергия, вкл. фамилна,
- придружаващо хронично заболяване,
- наднормено тегло,
- клинични данни за тежка ДН с/без $SpO_2 \leq 85\%$,
- неимунизирани по имунизационен календар дете.

Диагнозата бронхиолит е поставена при деца до 2 год. с ОВИ, в хода на която се появява различна по тежест бронхиална обструкция.

За техническа единица е избрано I-во детско отделение на УМБАЛ Бургас, АД.

Логическа единица на наблюдение е всяко дете, хоспитализирано с диагноза първи остър бронхиолит на възраст 0-24 мес., без наличие на упоменатите изключващи критерии в I-во детско отделение на УМБАЛ Бургас, АД от юни 2017 до декември 2019.

Виталните показатели /дихателна честота, температура, кръвно налягане, сърдечна честота и SpO_2 / са отчетени с апарат Yonker Multi - parameter Patient Monitor Model YK-8000C и впоследствие анализирани от разпечатките на данните. Инхалаторното лечение е проведено само с един и същ професионален компресорен инхалатор FLO Clineb.

Статистическата обработка на данните е на високо ниво и дава увереност за достоверността и статистическа значимост на получените резултати.

Обследвани са ефектите от 5 терапевтични опции – парентерален метилпреднизолон, инхалация с вентолин, метилпреднизолон + инхалация с вентолин, инхалация с пулмикорт и инхалация с пулмикорт, последвана от инхалация с вентолин. Извършени са общо 814 терапевтични интервенции.

Характеристика и оценка на дисертационния труд:

Подробно е описан демографския състав и възрастта на засегнатите пациенти. Преобладават децата до едногодишна възраст. Преобладават децата от мъжки пол в съотношение 1,8:1 спрямо момичетата. Интересен показател е продължителността на инфекцията на ГДП преди да се развие

бронхо-обструктивния синдром. Колкото е по – малко детето, толкова по – бързо инфекцията десцендира към долните дихателни пътища.

Потвърждават се наблюденията на други автори, че висок **фебрилитет** над 38,5 гр. не е характерен за заболяването и ако е налице, вероятно се касае за пневмония.

От практически интерес е детайлното описание на основните клинични прояви на бронхиолита, като израз на развитие на разностепенна дихателна недостатъчност. Симптоми с компенсаторен характер: **тахипнея, диспнея и тахикардия** са отчетени при около 90 % от децата.

Цианоза е наблюдавана при около 45% от децата при сатурация под 90%.

Около половината от децата са се нуждаели от **кислородотерапия** с продължителност около две денонощия. Спазени са международните препоръки за включване на кислородотерапия при сатурация под 90% и спирането и при липса на клиника за тежко заболяване – респираторен дистрес и отказ от храна.

Отчетени са **усложненията** на заболяването. **Среден отит** е диагностициран само при девет деца, по -малък процент от съобщавания в литературата. **Бактериалните пневмонии** са редки усложнения, само при две деца от проучвания контингент, при направени 86 рентгенографии. Трябва да се има предвид, че провеждането на рентгенографско изследване не се препоръчва рутинно. Не се препоръчва рутинно и изследване на ПКК и CRP, тъй като нямат достатъчна информативна стойност по отношение на диагнозата и лечението на бронхиолита. **Диария** е установена само при 4 от децата, за разлика от съобщаваната по – висока честота в литературата.

Дехидратацията и електролитните нарушения са често срещани по литературни данни. При изследваните деца само 4 са имали признаци на клинично значима дехидратация, изискваща интравенозна рехидратация.

Сърдечно – съдови усложнения се съобщават при 9% от децата с бронхиолит под формата на аритмии и трикуспидална инсуфициенция. Такива усложнения не са установени при проучваните деца.

Основните изводи от проведените изследвания съобразно поставените задачи са:

Рентгенографията на белия дроб е уместна САМО по показания, което подкрепя последните протоколи за остър бронхиолит и КП 49.

Антибиотичното лечение е показано САМО по показания /ново влошаване на състоянието, недоносеност, коморбидност на пациента/. Извод подкрепящ последните протоколи за лечение на остър бронхиолит във възрастта до 2 години – бактериални усложнения се срещат само в 1,2% и то предимно при деца с ко-морбидности.

Уместно е задължителното условие за хоспитализация по КП 49 за $SpO_2 \leq 90\%$ за деца над 1 год. да отпадне, тъй като тя не е задължителен клиничен признак при леките и средно тежки бронхиолити. Медикаментът, който повлиява симптомите на остър бронхиолит във възрастта до 6 мес. е системния кортикостероид.

Използването на инхалаторен пулмикорт за лечение на острия бронхиолит е неуместно, независимо от възрастта.

Инхалацията със салбутамол няма ефект във възрастта 0-6 мес, като след 7 мес. възраст, той е по-ефективен в съчетание с парентералното приложение на метилпреднизолон.

Най-удачният медикамент за справяне с остър бронхиолит остава системния метилпреднизолон, самостоятелно до 6 мес. възраст, който във възрастта над 6 мес. има по-бърз и дълготраен ефект в комбинация с инхалаторен вентолин.

Приложени в препоръчителните от производителя дози на метилпреднизолон, инхалаторен вентолин, инхалаторен пулмикорт, както и съчетанията на инхалаторен вентолин с инхалаторен пулмикорт и инхалаторен вентолин с метилпреднизолон не водят до изява на странични ефекти. На базата на резултатите и изводите от предходните задачи са оформени препоръки за справяне с бронхиалната обструкция при деца с остър бронхиолит във възрастта до 2 години, в зависимост от месечната им възраст. Резултатите ясно показват, че медикаментозното лечение дава ефект, отчетен чрез промяна във виталните показатели и не трябва да се пренебрегва във всички възрастови групи. Не са открити препоръки за поведение в зависимост от възрастта на децата, засегнати от остър бронхиолит до 2 години. Публикуваните алгоритми разделят децата общо до 12 мес. или под 24 мес. С оглед на това се отчита, че възрастово дефинираните препоръки ще помогнат за намаляване на

усложненията и смъртността при това често и понякога животозастрашаващо заболяване. Още повече, че проучването показва, че използвани в адекватни дози медикаментите не предизвикват странични ефекти. Счита се, че проучването може да доведе и до положителен финансов ефект, като подскаже на лекарите за ненужната употреба на инхалаторен пулмикорт във всички възрастови групи и ненужната употреба на вентолин във възрастта до 6 мес. Би се намалил и риска от вътреболнични инфекции поради ненужно прилагане на инхалаторно лечение.

В резултат на проведените изследвания авторът предлага **препоръки** за повлияване на бронхиалната обструкция при остър бронхиолит:

1. Подаване на O₂ при SatO₂ ≤ 90%, аспирация на ГДП, поддържане на хидратацията
2. Деца до 6 мес възраст - Methylprednisolone 2mg/kg/дневно, разделен на 3 приема
3. Деца 7 мес. – 12 мес. възраст - Methylprednisolone 2mg/kg/дневно, разделен на 3 приема ± инх.

с Ventolin x 0,02 ml/kg pro dosi 3 пъти/дневно

внимание! – без вентолин при деца с подлежаща сърдечна патология, деца с тахикардия, деца с епилепсия и деца с тежка бъбречна увреда, както и деца с хипокалиемия от придружаваща острия бронхиолит диария.

4. Деца >1 год - инх. с Ventolin x 0,02 ml/kg pro dosi 3 пъти/дневно ± Methylprednisolone 2mg/kg/дневно, разделен на 3 приема за деца

5. Антибиотик САМО при коморбидност, завишено CRP, Ro данни за пневмония

6. Ro - графия на бял дроб – САМО при тежка ДН, коморбидност и/или рязко влошаване в хода на подобрение

Приемам за основателна заявката на автора за направени **приноси**, които са в научно – практически аспект:

1. Иновативно за страната е проведено сериозно проучване на деца до 2 годишна възраст с остър бронхиолит с акцент върху клиничния ход, усложненията и терапевтичните възможности за справяне с болестта.
2. Оригинално, на базата на анализ на жизнените показатели на пациентите с остър бронхиолит, са изведени ефективни терапевтични опции в зависимост от възрастта на пациентите – 0-6 мес., 7-12 мес. и 13-24 мес.
3. Предложени са ефективни, финансово щадящи и безопасни препоръки за лечение на деца с остър бронхиолит до 2 години, в зависимост от месечната им възраст.

Преценка на публикациите

Във връзка с дисертационния труд са представени 5 научни труда; 1 глава от терапевтичен справочник, 1 публикувана в списание с IF и 1 приета за печат, както и 2 участия в научни форуми – 1 международен конгрес и 1 практическа конференция, които покриват минималните изисквания за ОНС „Доктор“, според Правилника на МУ, Пловдив.

Автореферат:

Представеният автореферат отговаря на дисертационния труд и изискванията за подобен труд.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Ангелов е педиатър със значителен практически опит. Предложената научна разработка е посветена на основен проблем в педиатрията и постигнатите резултати заслужават да бъдат популяризирани за да се използват в ежедневната практика на детските лекари, особено в болничната помощ. Качествата на научния труд са безспорно резултат и на съдействието на научните ръководители на докторанта. Дисертационният труд показва, че д-р Ангелов притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „педиатрия“, като демонстрира качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

В научен аспект дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Пловдив.

Поради гореизложеното, давам своята положителна оценка за дисертационния труд и автореферат, постигнатите резултати, изводи и направените приноси и предлагам на почитаемото научно жури да даде своя положителен вот за присъждане на образователната и научна степен 'доктор' на **Д-р Борис Петров Ангелов** по Научна област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.50 Педиатрия

25.10.2023. г.

Изготвил рецензията:

/доц. д-р Бойко Шентов, дм/

