

# Р е ц е н з и я

Изготвено от проф. д-р Росен Господинов Коларов дм,  
Факултет по дентална медицина, МУ – Варна, член на Научно жури,  
съгласно заповед. на Ректора на МУ – Варна

**Относно:** придобиване на научна степен „Доктор на медицинските науки“ в област на:

Висше образование: **7. Здравеопазване и спорт**

Професионално направление: **7.2. Стоматология**

Специалност **„Терапевтична стоматология“**

на дисертационен труд на тема:

**„Орална медицина и диагностични панели“**

Автор: Доц. д-р Ася Захариева Кръстева-Панова, дм

## **I. Общо представяне**

Настоящото становище е изготвено въз основа на Заповед на Ректора на МУ – Варна, в изпълнение на чл. 58, ал. 2 от Правилник за развитието на академичния състав в МУ-Варна, писмо от 2018 г. на Ръководител отдел „Научна дейност и кариерно развитие“ и проведено I-<sup>во</sup> заседание на Научното жури по процедура за публична защита на описания по-горе дисертационен труд.

Предоставеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител са в съответствие с Правилника на МУ - Варна. Всички документи са изготвени и представени изрядно.

## II. Актуалност на проблема

Поставянето на вярна и точна диагноза е в основата на адекватното и своевременно лечение. Това съждение е валидно за всяка една нозологична единица и е част от изкуството наречено медицина. В този смисъл то е валидно и за патологията на устната кухина. Тя е широко разпространена и е огледало на общото здраве на човека. Болестите на лигавиците на устната кухина много често са с мултиетиологичен произход и предизвикват множество и разнообразни лезии. Много често те са в основата на поставянето на диагноза при системни болести, заболявания на кръвта, инфекциозни заболявания и др. Ето защо поставянето на вярната и точна диагноза при тях е „условие без което не може“.

В своето страдание болните обичайно се обръщат към денталните лекари. Това е обусловено от факта, че тези болести предизвикват страдание, свързано с храненето и говора на болните и в крайна сметка нарушават качеството им на живот. От друга страна много често общопрактикуващите лекари, насочват своите болни с подобна патология към дентални лекари за доуточняване на диагнозата и за създаване на адекватен лечебен план.

Изследването на тези болни започва със снемането на подробна анамнеза, общ и локален орален статус. Само физикалния преглед обаче в редица от случаите не е достатъчен. Изискват се безспорни доказателства в подкрепа или за отхвърляне на дадена диагноза. В този смисъл създаването на диагностични панели, поставя диагностиката на тези болни в онази част от медицината наречена „медицина основана на доказателства“. Ето защо разработването на тази дисертация е съществена брънка от медицинското познание. Тя има широка практическа и научна стойност. Ползва както практикуващите дентални лекари, така и лекарите от различни медицински специалности. Така ще се подобри своевременното и точно поставяне на

диагнозата, а то би определило и правилният лечебен подход. Така страданието на болните ще се съкрати и това ще доведе до по-добри лечебни резултати.

### **III. Оценка на дисертационния труд**

Представеният ми за рецензия дисертационен труд е написан на Дисертационният труд е написан на 337 страници, онагледен е с 79 таблици и 190 фигури. Библиографията включва 367 източника, от които 30 на кирилица и 337 на латиница.

Литературният обзор е задълбочен и целенасочен. Обхваща всички аспекти на проблема, като са очертани нерешените проблеми по отношение на диагностичните панели в оралната медицина. Прави впечатление богатата литературна справка, която включва 367 литературни източника. Този факт, заедно със структурирането и развитието на литературният обзор, показват задълбочени знания по проблема и са добра основа за проучването.

На базата на анализ на научните изследвания е изведена целта на разработка „Да се анализират диагностичните възможности на някои клиничко-лабораторни показатели и да бъдат изградени оптимални диагностични панели при различни орални и общи заболявания с прояви в устната кухина.“.

За осъществяване на основната цел в труда са поставени 6 основни задачи. Проучването е извършено върху 791 пациенти и включва 2831 изследвания.. Реализирано е в периода 2008-2016 година.

Във връзка с разработвания проблем са използвани следните статистически методи за анализ на резултатите:

- Вариационен анализ
- Параметрични методи: Т-тест на Student



- Непараметрични методи: Mann–Whitney и Kolmogorov–Smirnov
- Корелационен анализ
- Параметричен: коефициент на Pearson (Pearson correlation)
- Непараметричен: коефициент на Spearmans (spearman's rho) •

Клъстерен анализ

- Графичен анализ – графично изобразяване на статистическите данни за онагледяване и анализ

Използваните методи са оценени клинически, върху достатъчен брой случаи.

Обемът на клиничното проучване е достатъчен за дисертация за придобиване научна степен „Доктор на медицинските науки”.

Във връзка с разработвания проблем са представени 20 научни публикации в наши и чужди издания, като в 18 от разработките доц. Кръстева е първи автор.

Авторефератът е написан на 135 (сто тридесет и пет) страници. Конструиран е според изискванията, като отразява съдържанието на дисертационния труд.

#### **IV. Изводи направени в дисертационния труд**

1. При пациенти с орални прояви и подозрителни за анемични състояния класически дефицит на серумното желязо се установява в 4%, на витамин В12 в 8% от мъжете и 13% от жените, а на фолиева киселина само при -1,6%. Установихме латентни дефицити за желязо: 22 % при жени и 20.5% при мъже, за витамин В12 около 40% за двата пола, за фолиева киселина - 16% и за витамин D - 75%. Не установихме корелационна връзка между възрастта и класическите еритропоетични дефицити.

2. При пациенти с афтозо-подобни лезии, честота на острите вирусни инфекции за CMV е много ниска – около 2%, тази на EBV около 7% и най-

висока за двата херпес вируса HSV1 и HSV2 между 18-20%. В половината от случаите на остра вирусна инфекция има съчетание на две остри инфекции. Общата честота на острите херпесни инфекции е 22% за жените и 28% за мъжете. Над 95% от изследваните пациенти са срещали EBV.

3. При пациенти с насочващи оплаквания хроничната инфекцията с *H. pylori* е много честа - повече от половината болни (55%). Пациентите с напрегнат имунитет срещу EBV по-рядко имат инфекция с *H. pylori*. От друга страна наличната инфекция с хеликобактер вероятно проектира срещи остра херпесна инфекция.

4. В общата нестимулирана слюнка на здрави пациенти се установява HPV при 5%, докато в неопластичната тъкан - 23 %. И в двете изследвани среди по-честа е инфекцията при мъжете. Има различия в HPV генотиповете в обща нестимулирана слюнка на здрави лица и в неопластична тъкан от орални и орофарингеални неоплазми.

5. Концентрацията на HBV ДНК в слюнката е инфекциозна и съответства на серумната концентрация. Промяната на вирусната репликация по време на лечение с интерферон се отразява и на слюнчените концентрации.

6. Съчетаното определяне на CRP и IgA характеризира възпалителния процес и локалната имунна система. Повишени слюнчени нива на CRP се установяват при % от изследваните пациенти. Високите стойности са предимно при нелекувани деца с астма и бронхит, доброкачествени тумори и неоплазми в устната кухина. Повишени слюнчени нива на IgA се диагностицират в % предимно при преканцерози и неоплазми в устната кухина, ортодонтски пациенти, както и при болните с имунни заболявания на червата. Слюнчените нива на секреторния IgA се хармонизират от *Lb.bulgaricus* и *Str.thermophilus*, както и слюнчените нива на калпротектин спадат при лечение с азитромицин.

Направените изводи са логично следствие от проведените изследвания. Те са резултат от задълбочените проучвания, изведени са коректно и са надеждна основа за научните и практични приноси в дисертационният труд.

## **V. Приноси на дисертационния труд**

В дисертационният труд са представени 8 приноса, без да са разделени на такива с научен или приложен характер.

Приносите са, както следва:

1. Оптимизирани са панели за орална диагностика на еритропоеични дефицити, афтозоподобни лезии и лигавична имунна система, съобразени с оплакванията и находките в устната кухина

2. Проследена е промяната в концентрацията на хепатитния вирус В в обща нестимулирана слюнка по време на лечение с интерферон

3. Определена е честота и генотип на HPV в обща нестимулирана слюнка на български пациенти

4. Определен е честота и генотип на HPV в биопсична тъкан на български пациенти с орални и орофарингеални пренеоплазми и неоплазми

5. Определени са рамките на латентни дефицити за еритропоеичните фактори (желязо, B9 и B12)

6. Разкрити са взаимоотношения на хроничните херпесни инфекции (EBV и херпесните вируси HSV1 HSV2) с *H. pylori*

7. Документирана е промяна на слюнчените нива на калпротектин при антибиотично лечение

8. Доказано е хармонизиране на секреторния IgA при локално приложение на пробиотик



Така представените приноси към труда са с определено научен и приложен характер.

## VI. Заключение

Избраната от доц. д-р Ася Захаријева Кръстева-Панова, дм тема за дисертационен труд „**Орална медицина и диагностични панели**“ разглежда актуален и значим проблем за медицинската наука и практика.

Целенасоченият литературен обзор и аналитичната му оценка е дала възможност на доц. Кръстева да определи точно целта на разработката, а именно: „Да се анализират диагностичните възможности на някои клинично-лабораторни показатели и да бъдат изградени оптимални диагностични панели при различни орални и общи заболявания с прояви в устната кухина.“.

Клиничния материал, свързан със поставената цел и задачи в дисертационния труд, получените резултати и направените изводи от изследването представляват научен интерес. Интерпретирането на резултатите и представените публикации по темата ми дава основание да приема, че дисертационния труд е завършен и е лично дело на дисертанта.

Създадените методики и протоколи за приложение на методиките представляват оригинален принос в науката.

Оценявайки този труд приемам, че е **завършен** според изискванията на ЗВО, Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за неговото приложение за придобиване на Научна степен

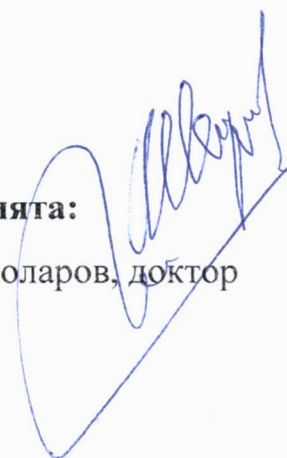
„Доктор на медицинските науки” и отговаря на специфичните изисквания на Правилника на МУ – Варна, приет във връзка с приложение на ЗРАСРБ.

Във връзка с изложеното давам своята **положителна оценка** на представеният ми за становище дисертационен труд и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди научна степен „Доктор на медицинските науки”** на доц. д-р Ася Захариева Кръстева-Панова, дм по научна специалност **„Терапевтична стоматология“**.

01. 08. 2018г.

**Изготвил рецензията:**

Проф. д-р Росен Коларов, доктор

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Rosent Kolarov', is written over a large, light blue circular stamp or seal.