

До **Председателя** на Научното жури  
определено със заповед № Р-109-85/11.03.2021 г.  
на Ректора на МУ-Варна.

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от проф. д-р **Росен Господинов Коларов, дм**  
**МУ гр. Варна, Факултет по дентална медицина, Катедра по Орална хирургия**  
на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

**Област на висше образование:** 7. Здравеопазване и спорт

**Професионално направление:** 7.2. Стоматология

**Докторска програма:** „Орална хирургия“

**Автор:** д-р **Росен Божидаров Цолов,**

**Докторант на самостоятелна подготовка**

**Катедра:** Орална хирургия

**Тема:**

**„Лечение на медикаментозно – индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на богат на тромбоцити фибрин PRF“**

**Научен ръководител:** **Проф. д-р Тихомир Добринов Георгиев, д.м.н., МУ – гр. Варна, ФДМ, Катедра по Орална хирургия**

## **1. Общо представяне на процедурата и докторанта**

Настоящата рецензия е изготвена въз основа Заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-85/11.03.2021 г. с назначено Научно жури по процедура за публична защита на описания дисертационен труд.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител са в съответствие с чл. 44 (3) от Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Варна и ми бяха предоставени в законноустановения срок.

Докторантът е приложил 3 броя публикации, свързани с темата на дисертационния труд.

Всички документи са изготвени и представени изрядно.

## **2. Кратки биографични данни за докторанта**

Д-р Росен Божидаров Цолов е роден на 21.04.1980 г.

През 2005 г. е завършил шест годишен курс на обучение по специалност Стоматология в Стоматологичен факултет на Медицински университет гр. Пловдив.

От 2006 г. и до сега д-р Росен Цолов работи в Клиниката по Лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Свети Георги” – гр. Пловдив

Д-р Цолов има общ трудов стаж от 17 години.

През 2012 г. придобива специалност „Орална хирургия“.

През 2016 г. придобива степен Магистър по специалност „Обществено здраве и здравен мениджмънт“.

Последната атестационна оценка на д-р Цолов е „добра“.

Д-р Цолов членува в Български зъболекарски съюз (БЗС) и в Българско научно стоматологично дружество (БНСД)

Владее английски език на добро ниво.

## **3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Темата на дисертационния труд разглежда актуален и важен проблем за стоматологичната наука и практиката. Целта е формулирана ясно, задачите са определени правилно и са изпълнени със съвременни методи на изследване.



#### 4. Познаване на проблема

В дисертационния си труд д-р Росен Божидаров Цолов показва задълбочени знания по разработваната от него тема, а именно: „**Лечение на медикаментозно – индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на богат на тромбоцити фибрин PRF**“.

Направил е задълбочен критичен анализ на литературата, като е формулирал нерешените проблеми по темата, а именно:

- Съпоставката при инвазивно срещу неинвазивно лечение при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите;
- борбата с болката при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите;
- борбата с инфекцията при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите;
- стабилизиране на прогресията на заболяването при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите;
- методи за затваряне на изложената кост при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите;
- избора на лечение с PRF, като най-оптимална хирургичната процедура при болни с индуцирана остеонекроза на челюстите.

Дисертантът показва умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта (МИОНЧ) е заболяване, при което е налична открита некротизирана кост, която не оздравява в рамките на 8 седмици след диагностицирането ѝ, въпреки положените медицински грижи.

Това са предимно пациенти, които са с онкологична болест. Те са претърпели продължително интравенозно лечение с бифосфонати, като част от комплексната терапия. Тези медикаменти се метаболизират вътреклетъчно до аналози на АТФ. Вътреклетъчното акумулиране на тези метаболити в остеоκластите, инхибира тяхната функция и предизвиква апоптоза, най-вероятно чрез инхибиране на АТФ-зависимите ензими.

Понастоящем лечението на болни с МИОНЧ остава проблем. Все още не е разработено ефективно лечение при временното преустановяване на бисфосфонатите и не са отчетени краткосрочни ползи. От друга страна дългосрочното прекъсване (ако

системните условия го позволяват) може да бъде полезно за стабилизиране на местата на остеонекрозите, както и намаляването на клиничните симптоми.

Честотата на МИОНЧ в световен мащаб се увеличава, заедно с увеличаването на приложението на бисфосфонати. Всичко това налага провеждането на задълбочени проучвания и разработване на алгоритми на поведение при тези болни.

Това е дало възможност на дисертанта да формулира ясно и точно целта на своето проучване, а именно: „Да се направи сравнителна оценка на резултатите от консервативно антибиотично лечение и хирургично лечение с мембрана от богат на тромбоцити фибрин (platelet-rich fibrin membrane - PRFm) на медикаментозно индуцирана костна некроза на челюстите“.

Изложението е написано на добър научен език.

## **5. Методика на изследването**

Реализирането на целта е постигнато чрез изпълнението на четири основни задачи, а именно:

**Първа задача:** Проучване честотата на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите в България.

**Втора задача:** Проучване на особеностите на рентгенологичната симптоматика при бисфосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстите.

**Трета задача:** Сравнителна рентгенологична оценка на резултатите получени след проведеното лечение на болни с медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите, консервативно (медикаментозно) и хирургично с помощта на PRF.

**Четвърта задача:** Сравнителна клинична оценка на резултатите получени след лечението на болни с медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите, консервативно (медикаментозно) и хирургично с помощта на PRF.

Клиничният материал обследван по задачите от дисертационният труд е както следва:

### По задача 1.

Проучването на честотата на медикаментозно индуцираната костна некроза на челюстите в България и използваните методи за лечение са по данни от Националната



здравно-осигурителна каса (НЗОК). Данните са обособени в електронни таблици в Excel, в които са изведени броят на пациентите с МИОНЧ по години в периода 2015-2018 г., а също така и конкретните медикаменти, с които са били лекувани пациентите.

По задача 2, 3 и 4.

В изследването са включени общо 237 лица, които са преминали през Клиниката по лицево-челюстна хирургия на МБАЛ „Свети Георги” – гр. Пловдив в периода 2013-2017 г. От тях 130 са жени и 107 са мъже.

Клиничният материал, подбран за изпълнението на поставените основна цел и задачи, е напълно достатъчен за разработването на дисертационен труд.

**Единици на наблюдението:** болни с медикаментозно индуцирана костна некроза на челюстите.

**Наблюдението е осъществено при подбор на болни със следните критерии, а именно:**

***Включващи критерии***

- Установена бисфосфонатна остеонекроза.
- Пациентите да имат навършени 18 години.

***Изключващи критерии***

- Наличие на имунодефицит.
- Пациенти приемащи антикоагуланти и антиагреганти.
- Пациенти на стероидна терапия повече от 10 дни.
- Бременни с противопоказания за оперативни интервенции.
- Наличие на алергия към медикаментите използвани по време на лечението.
- Наличие на язвен колит и ентерит.
- Установени заболявания на черния дроб и бъбреците.
- Пациенти пушещи над 10 цигари дневно или приемащи наркотични вещества.

### **Време на наблюдението:**

Проучването е осъществено в периода 2013-2017 г.

**Мястото на наблюдението** е реализирано в Клиниката по лицево-челюстна хирургия на УМБАЛ „Свети Георги” – гр. Пловдив.

При изпълнението на поставените задачи са използвани следните методи на изследване и анализ на получените данни:

### **Статистически методи за анализ на данните:**

Данните са обработени посредством статистическите програми IBM SPSS, версия 25 (2017), Minitab 18 (2017). За ниво на значимост се приема  $p \leq 0.05$ .

Използвани са:

- Т-тест за независими извадки (independent samples t-test) за статическа съпоставка между две отделни групи пациенти или два вида лечение
- Т-тест (paired samples t-test) за свързани извадки.
- Теста Хи-квадрат (Chi-square test), а при по-малки извадки е приложен
- Теста на Фишер (Fisher's test).
- Теста за допустимо ниво на грешка *алфа* (*alpha*) = 5% ( $p < 0.05$ ),
- Т-тест за независими извадки (independent samples-t-test).
- Точен тест на Фишер или Метод хи-квадрат (Chi-Square test) при анализ на връзка между две качествени променливи

## **6. Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 179 страници, онагледен от 16 таблици, 61 фигури, 20 таблици и 5 приложения. Библиографията включва 200 източника, от които 14 на кирилица и 286 на латиница. Съдържа всички необходими раздели за дисертационен труд.



Резултатите са изчерпателно и коректно описани, анализирани и интерпретирани.

Дисертационният труд завършва с изводи, основани на резултатите, обсъждането и направените обобщения от проучването.

#### **Крайни изводи от дисертационният труд:**

1. Честотата на МИОНЧ в България в периода 2015-2018 се повишава ежегодно до 8,5%, което е в съответствие с установените в други проучвания и приети от Американската асоциация на стоматолозите и лицево-челюстните хирурзи норми.

2. Налице е твърда тенденция на статистическа значимост на МИОНЧ и лечението с ibandronic acid. 92% от всички случаи са проявление вследствие на лечение с ibandronic acid.

3. PRF показва много по-добри резултати по отношение на костната плътност, буналната и лингвалната ширина от консервативното лечение и в дългосрочен план. В процеса на време тя е със значимо по-високи стойности при PRF групата, където настъпва постепенно увеличение, като най-висока стойност се отчита на 90-ти ден. При групата на консервативно лечение, средната костна плътност намалява и на 90-ти ден се наблюдава най-ниска стойност. Букалната ширина в PRF групата намалява на 90-тия ден спрямо групата на консервативното лечение. Лингвалната ширина има значимо по-високи стойности при PRF групата и се променя различно при двата вида лечение. При лечение с PRF се наблюдава намаляване на ширината между 45-ти и 90-ти ден, а при консервативното настъпва увеличение между двете точки от време.

4. На 6-тия месец не се установяват статистически значими различия в анатомо-топографската локализация при двата вида лечение. Установяват се известни различия по отношение на големината. При PRF лечението се наблюдава по-висок процент на пациенти с големина  $\leq 1$  мм. Мнозинството от PRF групата са в първите две категории на големина:  $\leq 1$  мм и  $> 1 - 3$  мм. Мнозинството от пациентите на консервативно лечение имат големина  $> 1 - 3$  мм и  $> 3 - 5$  мм.

5. PRF лечението показва много по-добри цялостни резултати в дългосрочен план при проследяването с компютърната томография на 6-тия месец в сравнение с консервативното лечение. PRF лечението се характеризира със значимо по-висок процент на пациенти със силен интензитет на сянката, докато при консервативното лечение преобладава процентът със слаб интензитет.

6. Сравнявайки двата вида лечение по отношение на хомогенността и очертанията, то пациентите в PRF имат значително по-добри резултати на 6-ия месец.



При PRF лечението доминират еднородност и секвестрация, докато при консервативното лечение, процентът на еднородност и секвестрация е по-нисък и също се установява наличие на нееднородност. При пациентите на PRF лечение преобладават резки и непрекъснати очертания, докато при пациентите на консервативно лечение, по-често се срещат нерезки и прекъснати очертания.

7. При нито един от пациентите в групата на PRF лечението не се установява промяна в околната кост, за разлика от групата на консервативното лечение.

8. PRF показва добри резултати по отношение на заздравяването: зачервяването, като на 90-ти ден, то настъпва по-бързо и е статистически по-голямо от това на групата на консервативно лечение; здравата грануляционна тъкан се появява на 7-ия ден; развитието на признаци на епителизация при PRF групата е бързо и до 14-ти ден всички пациенти показват признаци на епителизация. При консервативната група тя е по-бавна и постепенна и не достига 100%.

9. Лечението с МИОНЧ с мембрана от богат на тромбоцити фибрин показва надеждни резултати както в краткосрочен, така и в дългосрочен план по отношение на заздравяването както на меките, така и на твърдите тъкани. То показва много по-добри резултати на епителизация и костна плътност, а също така и на цялостно заздравяване, в сравнение с консервативното лечение. То би могло да се използва като съвременна алтернатива на медикаментозно лечение.

## **7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката**

В дисертационният труд са очертани следните приноси с оригинален и потвърдителен характер, както следва:

1. За първи път у нас се прави проучване на честотата на МИОНЧ и използваните бисфосфонати за лечение на пациентите.

2. В настоящето изследване за първи път у нас се използва мембрана от богат на тромбоцити фибрин (PRFm) за лечение на МИОНЧ.

3. За първи път у нас се прави сравнителна клинична оценка на заздравителните възможности на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.



4. За първи път у нас се прави сравнителна рентгенологична оценка за възможностите за костна плътност и регенерация на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.

5. За първи път у нас се прави сравнително компютърно-топографско изследване за възможностите за цялостно оздравяване в дългосрочен план на мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFm), в сравнение с консервативния метод на лечение на МИОНЧ.

Научните и научно-приложните постижения в дисертационния труд са основани на резултатите от проучването, направените изводи и последваща дискусия. Смятам, че така оформените резултати хвърлят нова светлина върху проблем, значим за медицинската наука. Освен това основните постижения в труда са от значение и за научно-приложни търсения в тази насока.

## **8. Преценка на публикациите по дисертационния труд**

Представени са три публикации, свързани с дисертационния труд, като д-р Господинов е първи автор и в трите публикации, а именно:

1. R Tsolov, G Yordanov, Случай на лечение и проследяване на медикаментозно-индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на PRF, Редки болести и лекарства сираци 11 (4)

2. R Tsolov, G Yordanov, STAGES AND PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF ACTION OF MRONJ, Knowledge International Journal 43 (4), 677-679

3. R Tsolov, G Yordanov, Use of platelet-rich plasma in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. A case report, Varna Medical Forum 9 (2)

Отпечатани са в престижни списания, като двете са на български език, а едната е на английски език. Получените в тях резултати удовлетворяват количествено и качествено законовите изисквания за дисертационен труд.

## **9. Лично участие на докторанта**

Проведените изследвания и наблюдения на пациенти и произтичащите от тях изводи и приноси в дисертационния труд приемам за лично дело на автора.

## **10. Автореферат**

Авторефератът съдържа 82 страници, онагледен е с 61 фигури и 20 таблици. Отражава коректно същността на проучването и резултатите, постигнати в дисертацията. Направените изводи са отразени в него.

Изготвен е съгласно изискванията на ЗРАСРБ и нормативната уредба на МУ – Варна. Отражава съдържанието на дисертационния труд.

## **11. Критични забележки и препоръки**

Предоставеният ми комплект материали от дисертацията са пълни и в съответствие със ЗРАСРБ и правилника за прилагането му, както и с Правилника на МУ – Варна. Нямам забележки и препоръки.

## **12. Лични впечатления**

Нямам лични впечатления от автора на дисертационния труд. Предоставеният ми обаче текст, показва задълбочено познаване на проблема и ми дава основание да го приема за негово лично дело.

## **13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати**

Препоръчвам на д-р Цолов да оформи и публикува дисертационния си труд, като монография. Така трудът му би бил по-достъпен до колегите, ежедневно работещи по този проблем.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Избраната от д-р Росен Цолов тема за дисертационен труд „Лечение на



**медикаментозно – индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на богат на тромбоцити фибрин PRF“** третира актуален проблем за стоматологичната наука и практика. В този смисъл темата е актуална и добре подбрана.

Литературният обзор е изчерпателен и дава ясна представа за съвременното състояние на разглеждания проблем. Завършва с критичен анализ, който е добра основа за проведените изследвания.

Клиничният материал и направените проучвания представляват интерес за стоматологичната наука и практика. Получените резултати в дисертационния труд, тяхното интерпретиране, както и представените публикации, свързани с него, приемам за лично дело на автора.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Цолов **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалността Орална хирургия като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на всичко отбелязано тук, приемам за изпълнени изискванията на Закона за развитието на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ – Варна. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

**В заключение:** убедено давам положителна оценка на дисертационния труд на тема **„Лечение на медикаментозно – индуцирана остеонекроза на челюстите с приложение на богат на тромбоцити фибрин PRF“** и ще гласувам с **„ДА“** за присъждане на научната и образователна степен **„Доктор“** по научна специалност **„Орална хирургия“** на д-р Росен Божидаров Цолов.

05.04. 2021 г.

Рецензент: .....

(проф. д-р Росен Господинов Коларов, дм)