

СТАНОВИЩЕ
НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД
ИЗПОЛЗВАНЕ НА СТУДЕНА АТМОСФЕРНА ПЛАЗМА ПРИ
ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНИТЕ РАНИ

за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“

на

Д-Р МИРОСЛАВ САШОВ ЗАШЕВ,

от

проф. д-р Илия Петров Лозев д.м.н,

началник Клиника по обща, коремна и съдова хирургия при МИ-МВР,

София

В изпълнение на заповед № РД 38-408/02.09.2020., ми бе представен за становище дисертационния труд и автореферат на д-р МИРОСЛАВ САШОВ ЗАШЕВ, асистент към Катедра „Хирургически болести, акушерство и гинекология“ УБ „Лозенец“.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с член 10 и 11 от Закона за развитието на академичния състав в Република България, чл. 32 от ППЗРАСРБ за придобиване на образователната и научна степен "Доктор" и включва всички необходими документи, оформени съобразно изискванията.

През 2016 год. с заповед на Ректора на СУ - РД 20-1643/11.11.2016), д-р Мирослав Зашев е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка. Отчислен с право на официална защита със заповед на Ректора на СУ - РД 20-2218/20.12.2019.

Хроничните рани оказват сериозно влияние върху качеството на живот, а в комбинация с придружаващите заболявания и необходимостта от дълготрайни и специфични грижи представляват и сериозен разход за лечебните заведения по целия свят. Познаването на етиологията и еволюцията на развитие на хроничната рана ни позволяват адекватно да приложим целия арсенал от добре познати и утвърдени методи за ускоряване на раневото зарастване.

Освен цялостно почистване чрез отстраняване на девитализираните и некротични тъкани, комбинирани с третиране с антисептични агенти и прилагане на антибиотици в настоящите актуални препоръки за лечение на рани не са застъпени новите подходи. В тази връзка трябва да се отчетат

възможностите и потенциала на студената атмосферна плазма. Плазмата е претърпяла значително развитие от 90-те години на миналия век и продължава да привлича повече внимание от изследователи и инженери в световен мащаб. Независимо от вида газ, използван по време на производството на плазма, той наподобява силно бактерициден коктейл от различни заредени частици. Когато достигне бактериалната или кожната повърхност, той предизвиква различни реакции както в клетките на бактериите, така и в тъканите.

Необходими са допълнителни проучвания, както по отношение на максималното допустимо време за прилагана САП върху човешката тъкан, така и анализ на потенциала на генерираната плазма от различните източници. Интересна към плазмената медицина е огромен и се очаква в бъдеще да има отговори на тези въпроси. Необходими са повече данни за оценка на страничните ефекти върху здравата околна тъкан и лигавица, изложени на плазма. По тези проблеми у нас досега не са публикувани научни проучвания. Затова считам че дисертационния труд на д-р Мирослав Зашев има научно-приложен характер и изследователско-клинична насоченост.

Въведението на д-р М. Зашев определя синтезирано научния обхват на дисертацията и излага проблема, който той ще изследва в дисертационния труд, както и важноста му за ежедневната хирургична практика. В литературният обзор дисертанта представя научните постижения по темата на дисертационния труд в контекста на поставените в работата цел и задачи. Главният обект на дисертационния труд на д-р М. Зашев, зарастването на раните, един динамичен и силно регулиран процес на клетъчни, хуморални и молекулярни механизми, който започва непосредствено след настъпване на увредата и може да продължи години наред е разгледан детайлно, в контекст на съвременната трактовка на този сложния патогенетичен механизъм.

Заздравяването на раните е представено като комплексен процес, който е свързан с възпалителен отговор на тъканта, клетъчна пролиферация/миграция и кожно remodelиране.

Д-р М. Зашев демонстрира широки познания за четирите етапа на физиологичното или остро зарастване на раната, базирани на изчерпателна информация от публикуваните източници в тази област. В литературния обзор д-р М. Зашев разглежда в детайли и регулацията на процесите свързани със зарастване на раните. Той се спира на редица фактори, като основните според него са: растежните фактори, оксигенацията и наличието на инфекция. Обстойно д-р М. Зашев се спира и на етиологията, патогенезата и методите за лечение на трудно зарастващите

рани. Литературният обзор на дисертанта завършва с анализ на проучванията в областта на приложението на студената атмосферна плазма в медицината, показващи положителен ефект във всички фази на зарастване на раните. Студената атмосферна плазма се определя като иновативен метод, ускоряващ зарастването на раните.

Преди провеждането на проучването на д-р М. Зашев е направен задълбочен анализ на литературата, като не е открита информация за генератора на САП използван от него и сътрудници, както и информация за неговата ефективност върху зарастването на рани и бактериалната деконтаминация.

Цитираните литературни източници са от последните години, като за отбелязване е и че няма български автори работили по проблема.

Целта на дисертацията е точно и конкретно формулирана, изведена от литературния обзор. Задачите са пет и са подчинени на целта.

За нуждите на проучването и с цел оценка на *in-vitro* ефективността на студената атмосферна плазма е подготвен и проведен лабораторен експеримент включващ най-често изолираните микроорганизми от хронични рани.

Проследени са и резултати от приложението на студена атмосферна плазма при пациенти с хронични рани. Обект на проучването са 47 пациенти диагностицирани с хронична рана, лекувани амбулаторно в УБ „Лозенец“ за периода от 2017 год. до 2019 год. Пациентите са разделени в две групи по отношение на честота на прилагане на САП. Първата група от 22 (47%) пациента са третирани 5 поредни дни от седмицата, а втората група от 25 пациента - 3 дни в седмицата (53%). Разпределението е направено на случаен принцип и не е свързано с етиологичен фактор, възраст или пол. Анализирани са резултатите от площта на епителизация на 30 ден от започналото лечение.

При анализа на резултатите от проучването на д-р М. Зашев прави впечатление липсата на връзка между изолирания микроорганизъм и постигнатата епителизация на 30 ден. Такава връзка не е намерена дори и при пациентите без изолиран микроорганизъм, която може да се приеме като контролна в този случай. Дисертантът приема, че ефекта от лечение със студена атмосферна плазма не зависи от контаминацията, като тези резултати са валидни за 30 дневен курс на лечение. Както е описано подробно в литературната справка, САП има ефект върху всички фази от зарастването на раните, в това число регулация на растежни фактори, трансформация на колаген и др.

След анализиране на резултатите от проведения експеримент се забелязва значително намаляване на броя на CFU и при двете разреждания. Освен това, резултатите водят до заключението, че освен високата си ефективност срещу някои често изолирани патогени, генерираната плазма не се ограничава до точков ефект, но има потенциал да се разпространи с увеличаване на времето. *Pseudomonas aeruginosa* притежава способности за образуване на биофилм, който значително затруднява терапевтичните възможности. В проучването на д-р М. Зашев спрямо *P. aeruginosa* не е отчетено нито едно значително увеличение на диаметъра на зоната дори след третиране от 300 сек в двете групи разреждания. Не е наблюдавано и по-високо намаляване на бактериалното число в сравнение с другите два шампа. Всъщност САП, генерирана от плазма ONE, има най-малък ефект върху *Pseudomonas* в резултатите получени от дисертанта. Причини за това могат да бъдат характеристиките на източника на плазма и потентността на генерираната плазма, разликите в шамовете, подобрите хранителни среди и мътността на работните суспензии и др. Въпреки това резултатите показват значително намаляване при разреждане от 10^5 , видимо след 300 сек, докато в групата от 10^3 редукция на CFU, достига плато след 60 секунди, показваща пряка връзка между времето на експозиция и бактериалния товар. Точното време на лечение, необходимо за пълно ерадиране на бактериите в група от 10^5 , остава неизвестно, което може да бъде посочено като недостатък на анализа.

В обсъждането на резултатите от проучването на д-р М. Зашев е извършен анализ на неговите резултати в контекста на литературните данни. Дисертантът показва и приносните моменти на неговия дисертационен труд.

Според дисертанта, благодарение на лесното и достъпно приложение на САП при лечение на трудно зарастващи рани е възможно натрупване на значителен опит и познания за ефективността на метода. Едно от основните предимства на САП е липсата на странични ефекти и активното повлияване при всички фази на раневото зарастване. В бъдеще се очаква по-активно да бъдат проучени спецификите на отделните източници на САП и максимално допустимото време на експозиция.

Най-честите етиологични фактори при трудно зарастващите хронични рани на долните крайници са тежка хронична венозна недостатъчност, артериална оклузия и диабетна невропатия. Най-честата причина е венозната недостатъчност, но пациенти с артериална недостатъчност и диабетна невропатия са с най-висок риск от загуба на крайник. Точното откриване на етиологичният момент и прецизно избраното лечение

конкретно насочено към тези патологични състояния, а и към съответния пациент е най-важното условие за зарастване на раната.

Към разработката на д-р М. Зашев могат да се направят и няколко критични бележки:

1. Дисертантът включва пациенти с хронични рани и артериална недостатъчност в неговото проучване, но той не определя в кой стадии на ХАНК са тези пациенти, което има съществено значение при вземането на решение за последващото лечение.

2. Макар че в литературния обзор д-р М. Зашев разглежда класификацията на Wagner, той не я използва при включването на пациентите в неговото проучване. Ниските стойности на глезенно-брахиалния индекс (по-малко от 0,5) и класът на раната по Wagner (клас 3 до 5) са с голям риск от загуба на крайника през следващите 12 месеца.

3. При пациенти с хронична венозна недостатъчност и варикозна язва е задължително извършването на дуплекс сонографско изследване при вземането на решението какво лечение ще бъде предприето (оперативно или консервативно). С цветното Доплерово изследване се определя тежестта на рефлукса и протежението му по хода на магистралните повърхностни вени, локализирант се патологичните промени в отделните повърхностните вени, откриват се хемодинамично значимите инсуфициентни перфорантни вени, изследват се и сегментите с обструкция или рефлукс в областта на дълбоката венозна система, което спомага за по-добър избор на метод за лечение: склеротерапия, хирургично лечение или ендovasкуларна манипулация.

4. Дисертантът включва при лечението със САП и пациенти с малигнени лезии, но не е посочено какви тумори се лекуват и ефекта от това лечение.

От тези критични бележки става ясно, че съдовият специалист е от решаващо значение за оптималното лечение на повечето хронични рани. Никой друг специалист не може да предостави изчерпателната информация, която да насочи лечебният процес към преодоляването на наличната клинично значима артериална или венозна недостатъчност.

Лечението на хроничните рани изисква мултидисциплинарен екип включващ: общ хирург, съдов хирург, ангиолог, ендокринолог, пластичен хирург, ортопед, подиатрист, невролог, физиотерапевт, за да се увеличат максимално добрите резултати при тези трудни пациенти.

Проученият материал е достатъчен по обем и позволява надеждна статистическа обработка с достоверни резултати. Подборът на пациентите и изследванията са реализирани по общоприетите стандартни методи.

Дисертационният труд е написан на 116 страници, съдържа 10 таблици и 20 фигури. Библиографията включва 169 заглавия, две от които са на кирилица, останалите на латиница.

Дисертационният труд на д-р М. Зашев е добре подреден и онагледен, четете се много леко. Стилото издържан е и е без много правописни грешки.

Д-р М. Зашев е представил 4 научни публикации във връзка с дисертационния труд, като в тези публикации той е водещ автор.

След като се запознах в детайли с научния труд на д-р Мирослав Зашев, смятам, че трудът е дисертабилен, новаторски. Той представя един непознат в страната ни лечебен метод, който ще ползва хирурзите в тяхната ежедневна работа. Затова дисертацията има определени приноси с теоретично, научно и научно-практическо значение. Тя включва високо ниво теоретични знания по проблема, много добре извършена изследователска дейност и професионален анализ на получените резултати, който предопределя рутинното използване в клинични условия на студената атмосферна плазма при лечението на хронични рани. Дисертационният труд отговаря на изискванията, поради което си позволявам да препоръчам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Мирослав Сашов Зашев образователната и научната степен „Доктор“.

18.10.2020 г.

проф. д-р Илия Лозев д.м.н.

