

**Становище**  
**от доц. д-р Диана Петкова, дм,**  
**доцент към Първа Катедра по „Вътрешни Болести“**  
**УС Белодробни Болести,**  
**МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна**

**Относно:** дисертационен труд на Д-р Владимир Михайлов Миланов, редовен докторант към Катедра по белодробни болести, Клиничен център по белодробни болести, Медицински факултет, Медицински университет – София, МБАЛББ „Св. София” ЕАД, за придобиване на образователна и научна степен „доктор”, по научна специалност: 03.01.17 – „Белодробни болести“.

На основание на решение на Факултетния съвет при Факултет „Медицина“ при МУ София по протокол N 27/23.11.2018г. и на Заповед РК 36-2701 от 28.11.2018г. на Ректора на МУ София съм определена да изготвя становище за дисертационен труд на тема: **„Мултирезистентна и екстензивнорезистентна туберкулоза в България 2007-14 г.: рискови и прогностични фактори за изхода от лечението”** за придобиване на образователна и научна степен „доктор” по научна специалност „Белодробни болести“ – шифър 03.01.17 на д-р Владимир Михайлов Миланов. Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински Университет София.

### **1.Кратки биографични данни**

Д-р Владимир Михайлов Миланов е роден на 06.04.1965 г. в гр.Силистра. Завършва ВМИ-Варна през 1991 г., след което последователно работи в Пневмофтизиатрично отделение към Окръжна болница-Силистра, а от 1998 г. – в Клиника по туберкулоза към СБАЛББ ”Света София”, гр. София. Има придобити две специалности - по Вътрешни болести и по Белодробни болести, магистратура по обществено здраве и здравен мениджмънт. За периода 2006-2013 г. е експерт в Министерството на здравеопазването и медицински координатор на програмите за туберкулоза, финансирани от Глобалния фонд за борба със СПИН, туберкулоза и малария, координатор на дейността по контрола на туберкулозата към Регионалния офис на СЗО в Копенхаген и към Европейския център за превенция и контрол на заболяванията в Стокхолм, Швеция. От 2013 г. отново започва работа в Клиниката по туберкулоза към СБАЛББ ”Света София”, а от 2015 г. е асистент в Клиничен център по белодробни болести на МФ при МУ-София. От края на 2017 г. изпълнява длъжност началник Клиника по фтизиатрия за възрастни към МБАЛББ „Света София”. В рамките на ангажиментите си д-р Миланов активно участва при разработването и въвеждането на Национален регистър с индивидуални данни на пациентите с туберкулоза и Информационна система за туберкулоза в България от 2007 г. към Министерство на здравеопазването.

Участва е в международни курсове за обучение на СЗО и ECDC по проблемите на контрола на туберкулозата и на мултирезистентната туберкулоза в Полша, Латвия, Холандия, Швейцария, Дания, Швеция, Турция.

Член е на Българско дружество по белодробни болести и на Европейското респираторно общество.

Автор и съавтор на повече от 30 публикации и съобщения в международни и национални научни списания и форуми; член на работни групи, изготвили 7 методически указания на Министерство на здравеопазването по различни приоритети на контрола на туберкулозата.

## **2.Оценка на актуалността на темата**

Туберкулозата е инфекциозно заболяване, съпътствало човечеството във всички години на неговото съществуване и въпреки натрупването на знания и развитие на медицината в днешния ден контрола и лечението на болестта все още са сериозно предизвикателство пред лекарите и медицинската общност от целя свят. В световен мащаб след 1990г. се отбелязва нарастване броя на болните с туберкулоза. Ренесансът на заболяването обединява тревогата на медицински специалисти от различни страни, на Световната здравна организация, редица обществени организации, политици, милиони хора по света в насока ограничаване на заболяемостта, болестността и смъртността от това фатално за част от инфектираните с туберкулозния микобактерий пациенти. Съчетанието на HIV/СПИН-епидемията с туберкулоза, появата на резистентни туберкулозни щамове към противотуберкулозните медикаменти, подценяването на проблема от медицинската общност, политици и общественост прави проблема в глобален аспект сериозен и изисква стратегии за действие. В света MDR-TB представлява диагностичен, терапевтичен и социален проблем поради миграция на големи групи хора, съвременните средства за комуникация и транспорт, както и поради недостатъчните мерки за инфекциозен контрол. По данни на СЗО през 2017 г. са регистрирани 558 000 случаи с резистентност към рифампицин (RR-TB) и 460 000 случаи на MDR-TB. През 2009 г. страната ни е включена в групата от 27 страни по света с висок приоритет по отношение на MDR-TB. Национално проучване за лекарствената резистентност, проведено през 2010 г. у нас, показва, че честотата на MDR-TB сред новите случаи е 2.1%, и 11% сред случаите с предходно лечение, по-ниска от първоначално прогнозираната от СЗО. Независимо от предприетите мерки за превенция и контрол на тази изключително опасна форма на туберкулозата, не е възможно да се постигнат значими резултати без обединяване на усилията за предотвратяване на развитието и разпространението ѝ.

В България през 1995 г. за първи път е регистрирана и докладвана MDR-TB от д-р Торосян и сътр. в Пловдивска област. MDR-TB се установява при 7.3% от включените в проучването пациенти (А.Торосян,1999г.). Следват съобщения от колектив М.Кокошян, Хр.Ганчев, Д.Петкова, които представят данни от област Варна и дефинират рискови фактори за MDR TB. Следват съобщения на Д.Стефанова и сътр. Данните са представени на годишните конгреси на ERS през 1999,2000 и 2004г. Изтъкнат е рискът от неадекватно лечение при приложение на

стандартните терапевтични режими. У нас през 2008г. е разработен и въведен Национален регистър за туберкулоза, който събира и съобщава индивидуални данни за случаите с туберкулоза и изхода от лечението. Националната референтна лаборатория по туберкулоза към НЦЗПБ от 2005 г. осъществява микробиологична диагностика на туберкулозата в съответствие с утвърдени международни стандарти, където се потвърждават всички случаи с MDR-TB и XDR-TB. В СБАЛББ – Габрово е разкрит първи у нас сектор за стационарно лечение и грижи за пациенти с MDR-TB. От 2009 г. работи Експертна комисия за назначаване и мониториране на лечението на случаите с MDR-TB. През 2009 г. стартира лечението на първата в България кохорта от 50 пациенти с MDR-TB. Липсва обаче обобщен анализ на епидемиологичната, микробиологичната и клинична характеристика на пациентите с MDR-TB и XDR-TB, резултатите от лечението, факторите, свързани с неблагоприятния терапевтичен изход и смъртността, както и алгоритъм за поведение, който да прекъсне трансмисията, заболяемостта и разпространението на болестта, което прави темата на дисертационния труд актуална и изключително значима, пред вид социалната и медицинската и тежест.

### 3. Структура на научния труд

Дисертационният труд е структуриран, и представен от :

- **Обзор** (24стр.)
- **Цел и задачи** (1 стр.) Формулирана е цел и изведени 4 основни задачи, свързани с целта
- **Постановка на собствените проучвания** (пациенти и методи, постановка на проучването, 8 стр.) Представени са използваните методи. Подробно са формулирани статистическите методи, използвани от дисертанта. Изборът и дефинирането на вариабилни характеризиращи риска и определящи прогнозата биха могли да бъдат по-точно подбрани и анализирани, което би повишило стойността на разработката.
- **Резултати и обсъждане** (49стр.) Нагледно и във връзка с последващ текст с 33 таблици и 14 фигури, дисертанта представя получените резултати. След корекция, на направените бележки, дисертантът демонстрира добро графичното представяне на резултатите прави ги по-достъпни и разбираеми. На моменти не се спазва последователността на поставените задачи, следващи замисъла на научната разработка. Експозето разкрива уменията на д-р Миланов да обработва събраните данни. Необходим е по-задълбочен анализ на получените резултати. В последователен ред дисертанта е изложил съвременните научни познания по въпроса за MDR и XDR TB, но убягват собствените тълкувания на резултатите. Сравненията са по същество, със засягане на важни научни и научно-практически аспекти.
- **Изводи** (1 стр.). Общо 14 извода, в съгласие с поставените задачи, за изводи 7и8 липсват достатъчно надеждни доказателства, както и статистическа достоверност на представените резултати, което налага преформулиране, с оглед изпълнение на поставените в научната разработка задачи. Изводите, касаещи честотата на разпространение на MDR-TB и XDR-TB,

демографските характеристики и географското разпределение на пациентите с MDR и XDR-TB у нас дават възможност да се прецени научно-практичната стойност на разработката.

- **Приноси и публикации във връзка с темата.** Дисертантът е формулирал 3 научно-теоретически приноса, и 2 приноса с научно-приложен характер. Публикациите, свързани с дисертационния труд са общо 52: от които 3 пълнотекстови статии в списания с импакт фактор, 1 пълнотекстова статия на английски език в списание без импакт фактор, 8 пълнотекстови статии на български език, 9 участия като автор и съавтор в учебници, монографии, сборници и ръководства; 14 участия в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми и 16 участия в български конгреси с международно участие. С темата на дисертационния труд са свързани 5 пълнотекстови публикации и съобщения, две от които са публикувани на англ.език и три на бълг.език, девет са участията с научни съобщения, от които 5 в чужбина и 4 в национални форуми с международно участие. В осем или 57% от тях д-р Миланов е първи автор.
- **Литературната справка включва** 108 литературни източника, от които 20 на кирилица и 88 на латиница.

#### 4. Оценка на резултатите

Получените резултати отчасти отговарят на поставените цел и задачи. Резултатите от тази разработка са навременни, валидни и значими. Определена е честотата на разпространение на MDR-TB (5%) и XDR-TB (6.4%) у нас. Анализирани и представени са демографските характеристики и географското разпределение на пациентите с MDR и XDR-TB у нас . От резултатите става ясно, че от MDR и XDR-TB у нас боледуват най-често мъже (74.8%), и най-засегната е възрастовата група от 45 до 54 години – 24.3%, Най-често са засегнати пациенти от областите: Добрич (34.5%), Видин (29.5%), и Монтана (22.5%). Резултатите касаещи първичното заразяване с щамове с висока лекарствена резистентност при новооткритите случаи с MDR-TB (38.7%) е изключително тревожен, но коментарът е лаконичен, без анализ на причините. Рисковите фактори за неблагоприятен изход от лечението са идентифицирани. Необходимо е адекватното им анализиране и представяне на резултатите. Индивидуализираният подход и съвременните, съобразени с препоръките за лечение лекарствени режими се асоциират с по-добър изход и прогноза за пациентите от изследваната група.

#### 5. Приноси на научния труд

Приносите на дисертационния труд са добре представени, с научно теоретичен и – научно практичен характер. Основен принос на дисертационния труд с оригинален характер е, че **за първи път в България са** анализирани данните за случаите с MDR-TB и XDR-TB при пациенти с туберкулоза за 8-годишен период. Проучването

е първото в страната, което дава данни и оценява изхода от лечението на пациенти с MDR-TB за 8-годишен период и прави сравнителна оценка на режимите за лечение на MDR-TB, като се изследва честотата и степента на нежеланите лекарствени реакции към препаратите от 2-ри ред. Представена е демографска характеристика на изследваната група участници в проучването. Направен е опит за дефиниране на факторите на риск за MDR-TB и XDR-TB, направен е анализ на коморбидността в популацията, който демонстрира най-голям относителен дял за сърдечно съдовите заболявания и АХ. Анализът характеризира и коментира преживяемостта на пациентите за осемгодишен период, като данните от разработката дават информация и налагат извода за включване на рисковите фактори, придружаващите заболявания, усложненията и страничните лекарствени реакции при MDR-TB в Информационната система за туберкулоза към Министерство на здравеопазването. Тези данни ще идентифицира пациентите с по-висок риск, нуждаещи се от индивидуализиран подход, с оглед превенция и по-добър контрол на изхода от болестта, смъртността и епидемиологичния риск. По своето естество и представяне, резултатите са уникални за България, убягва обаче анализа и тълкуването им в сравнение с тези от други страни.

## **6. Критични бележки и препоръки**

Обзорът на дисертационният труд, се нуждае от детайлна преработка, която да не се базира основно на нормативни документи и програми, а да направи анализ на достъпната научна литература публикувана до момента и да бъде постамент от който да бъдат изведени целите и научните задачи. Методологията, след детайлна преработка от дисертанта може да бъде приета, макар и на моменти методиката да се смесва с елементи от литературния обзор, дефиниции и определения, които нямат връзка с разглеждания научен проблем а с туберкулозата като заболяване изобщо, което утежнява и размива текста и води до ненужно обременяване на работата. Резултатите след корекция на дисертанта са онагледени добре, но липсва анализа им в контекста на данните от литературния обзор, което би обогатило работата и би конкретизирало изводите. По-добър анализ и представяне на рисковите и прогностични фактори, основна задача в разработката, би повишило значимостта и.

## **7. Лични впечатления**

Познавам лично д-р В.Миланов и съм съпричастна с неговия труд в областта на контрола и лечението на TB в национален план във време, когато тази задача е предизвикателство за всеки пулмолог, а особено на ниво държавна политика и стратегическо планиране и управление, област, в която той работи и координира успешно в продължение на много години. Той е ерудиран и опитен пулмолог, клиничен лекар и учен, който заема своето достойно място в българската пулмология.

## **В заключение:**

Дисертационният труд на д-р Владимир Миланов е с актуален характер и принос към научните данни, касаещи разпространението, епидемиологичната и микробиологична характеристика на пациентите с MDR-TB и XDR-TB, резултатите от лечението, факторите, свързани с неблагоприятния терапевтичен изход и смъртността, както и идеи за поведение, което да прекъсне трансмисията, заболяемостта и разпространението на болестта. Изборът на тема е безспорен успех на дисертанта и заслужават адмирации. След корекциите, които д-р Миланов направи във връзка с отправени бележки към дисертационния труд съм убедена, че мога да изразя своето **положително** становище и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Владимир Миланов образователната и научна степен “Доктор”, по научна специалност „Белодробни болести“, защитена към Катедрата по белодробни болести при МУ София.

11. 01. 2019г.

гр. Варна



доц. д-р Диана Петкова, дм