

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм

**Ръководител Катедра по белодробни болести при МФ на МУ-София
и Началник Бронхологично отделение при МБАЛБ „Св. София“ ЕАД**

относно: процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Пневмология и фтизиатрия“ на кандидата д-р **Валери Йорданов Андреев**, докторант на самостоятелна форма на обучение в Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“ във Факултет „Медицина“ на МУ-Плевен на тема: **„Автофлуоресцентна и светлинна бронхоскопия при диагностиката на ендобронхиални премалигнени и малигнени лезии“**

Рецензията е изготвена в съответствие с изискванията на Закона и Правилника за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), ЗРАС и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ (ПЗРАСРБ) в Медицински университет – Плевен.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси. Не установявам плагиатство в предоставените научни материали.

Кратки биографични данни и професионално развитие на докторанта.

Д-р Андреев е магистър по медицина от 1986 г. в МУ-Плевен. Работил в СБББ гр. Габрово като ординатор и главен лекар до 1990 г. От месец октомври 1990 г. е асистент в Клиника по пулмология на УМБАЛ Плевен. Има специалност по „Вътрешни болести“ (1992 г.) и „Пневмология и фтизиатрия“ (1994 г.). Придобил е сертификат за високоспециализирана дейност „Бронхология“ през 1987 г. Д-р Андреев е провел различни специализации в чужбина, част от тях свързани с работата върху дисертационния труд – Истанбул (1996 г.), Париж (1997 и 2001 г.), Барселона (2015 и 2016 г.), Амстердам (2015 г.), Лондон (2018 г.), Виена (2018 г.) и Варшава (2019 г.)

Член е на БДББ, ERS, European Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (EABIP) и World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (WABIP).

Актуалност на темата на дисертационния труд.

Ракът на белия дроб е вторият най-разпространен по честота рак в цял свят и водеща причина за смърт при раковите заболявания. Според Американската онкоасоциация в САЩ през 2019 г. се очаква да бъдат открити 234 030 нови случая с рак на белия дроб, от тях се очаква да починат 83 550. Ракът на белия дроб е убил близо 272 000 жители на ЕС през 2014 год. по данни от анализ на Евростат. Заболеваемостта в България (от 2017 г.) е 86.1 на 100 000 мъже и 16.2 на 100 000 жени, а смъртността е съответно 74.8 на 100 000 и 14.6 на 100 000. Въз основа на нарастването на заболеваемостта в световен мащаб екстраполираните данни за повозаболелите пациенти с рак на бял дроб в България за 2019 г. се очаква да бъдат около 4 728 души. Пациентите с авансирало заболяване (III и IV стадий) ще бъдат около 63,7%.

Причината за по-лошите показатели е, че мнозинството от случаите се диагностицират в късен стадий и крайният резултат от лечението е незадоволителен. Въпреки големият напредък в технологиите на образната диагностика, ендоскопските диагностични методи, хирургичните техники и онкологичните грижи през последните няколко десетилетия общата 5-годишна преживяемост при рак на белия дроб все още е ниска (диапазон 10-18%) след поставяне на диагнозата – за България е 5,9%. Само 19% от пациентите са с локализиран рак към момента на диагнозата, а пациентите с рак на белия дроб в ранен стадий имат 5-годишна преживяемост над 70%, поради което скринингът и своевременното откриване на белодробния рак е от решаващо значение.

Стандартната бронхоскопия се явява ефективна технология за откриването му, особено при процеси, заемащи централните дихателни пътища. Въпреки това, дори когато се извършва от опитни специалисти, все още е предизвикателство да се открият предракови и ранни ракови изменения в трахеобронхиалното дърво, използвайки само конвенционална бяла светлина (WLB). Дори най-опитните интервенционални бронхолози постигат при WLB диагностика в 29% на карцином *in situ* (CIS) и 69% при микроинвазивен тумор. Флуоресцентната ендоскопска диагностика включва методи за ранна диагноза на неопластични лезии като водач на биопсията чрез: проследяване на светлинно предизвикана първична флуоресценция – автофлуоресценция или вторична флуоресценция, индуцирана с фотосенсибилизатор.

Намирането на най-точния диагностичен метод, който да насочва биопсията при белодробния карцином, е от ключово значение за ранното откриване на тумори и своевременното им лечение.

I. Структура и техническо изпълнение на дисертационния труд.

1. Литературен обзор .

На 11 страници с три фигури д-р Андреев е направил анализ на литературата по проблема ранна диагностика и възможности за терапевтично поведение на малки лезии в дихателните пътища (ДП) чрез автофлуоресцентна фиброbronхоскопия (АФБ), която е сравнително нова, усъвършенствана технология и „експлоатира“ естеството на трахеобронхиалната лигавица за локализация, диагностика и евентуално ендоскопско лечение на малки и фини повърхностни лезии при облъчване с определена дължина на вълната.

Докторантът правилно представя развитието на бронхоскопските диагностични методи за визуализация на премалигнни и малигнни лезии в трахеобронхиалната лигавица за да може да посочи мястото на АФБ. Разграничаването на нормална и малигнена тъкан по този начин води до създаване на редица системи с една цел - да се разграничи умерената дисплазия и по-тежките изменения от нормалната тъкан, т.к. високостепенната дисплазия има най-голяма вероятност да прогресира до инвазивна неоплазма.

АФБ е технология за показване на подобрени изображения на туморна и нормална лигавица с различен цвят чрез облъчване с възбуждаща светлина (390-470 nm) за наблюдение на автофлуоресценция, излъчвана от флуоресциращи вещества при светлина с дължина на вълната 540-560 nm, която се абсорбира от циркулиращ хемоглобин (Hb). Автофлуоресценцията е изключително слаба светлина, която конвенционалните видеобронхоскопи без интензификация на образа едва могат да открият. За това специален видеобронхоскоп, включващ високочувствителен интензифициращ чип (CCD), прави възможно по-добро качество на изображенията.

Няма сравнителни проучвания за чувствителността на диагностичния метод при използването на различни автофлуоресцентни ендоскопи. Например белодробната система LIFE- Lung Imaging Fluorescence Endoscope (Xillix Technologies, Vancouver, Canada) използва хелиево-кадмиев лазер с дължина на вълната 442 nm за мукозната илюминация и определянето на излъчваните в червения и зеления автофлуоресцентен спектър. Насочената към бронхиалната лигавица монохромна светлина от 442 nm стимулира субепителните флуорофори да излъчват светлина с по-голяма дължина на вълната. Тя се състои от по-силен сигнал с дължина на вълната 520 nm (зелено оцветяване) и значително по-слаб сигнал с дължина на вълната 630 nm (червено оцветяване). Нормалните зони на бронхиалната лигавица се визуализират на дигитализирания видеоскрин в зелен цвят, докато суспектните за пре- и малигнени лезии се представят в червено-кафяв цвят (пурпурен). Друга система DAFE (Diagnostic AutoFluorescence Endoscopy, Germany) използва светлина от 300W ксенонова лампа във виолетово-синия светлинен спектър (дължина на вълните 390 – 460 nm), а при AF Pentax SAFE-3000 (Hoya-Pentax Corp., Tokyo) лазерен диод генерира светлина с дължина на вълната 406 nm, като нормалните зони на бронхиалната лигавица се визуализират на дигитализирания видеоскрин в бяло, а суспектните за пре- и малигнени лезии се представят в черен цвят.

В своята работа д-р Андреев използва система на фирма Olympus - EVIS LUCERA CV 260SL. Тази система може да включва три функции за изобразяване, използвайки специфични светлинни спектри, добавящи се към нормални светлинни изображения с HDTV с висока резолюция: тесен диапазон за изобразяване (NBI) за подобряване на капилярните съдове в лигавичната повърхност и минутно тестване на лигавицата, автоматично флуоресцентно изображение (AFI) за засилване на туморни лезии и нормална лигавица в различни цветове и инфрачервено изображение (IRI) за подобряване на съдовете дълбоко в лигавицата и информация за притока на кръв през тях. В своята разработка д-р Андреев е разполагал само с видеобронхоскоп с висока разделителна способност за AFI. При тази система се използва функцията за подобряване на цвета като изчислява средната концентрация на хемоглобин в тъканта и след това показва тези области с по-високи от средните стойности чрез използване на повече червени (цикламени) и области с по-ниски от средните стойности с повече бяло. Тази функция е полезна, тъй като понастоящем медицинското мнение е, че тъканните лезии са склонни да се оцветяват червено поради по-високата скорост на притока на кръв в резултат на повишена активност на клетките в засегнатите области.

Функцията за подобряване на адаптивната структура използва електропната обработка, за да подобри детайлите и вида на изображението, като увеличава външния вид и контурите на тъканните повърхности.

Проследявайки проучванията за диагностичната стойност на АФБ д-р Андреев логично прави извод, че методът е една много добре развита технология с все още неизяснени показания и място в диагностиката на премалигнените и ендобронхиалните малигнени изменения. Това му позволява да определи целта и задачите на своята работа.

2. Цел и задачи - целта на дисертацията е точно формулирана.

В шест задачи е направено ясно изложение на проблемите, които иска да реши дисертанта в работата си. Задачите са добре структурирани и достатъчни по обем за да отговорят на целта на поручването. Особено полезна за практиката е шестата задача: изготвянето на препоръки за диагностика, лечение и проследяване на премалигнени и

малигнени ендобронхиални лезии чрез АФБ, ендобронхиална електрокоагулация и хемопревенция.

3. Материалите и методите на изследванията са представени на 5 стр. с включени 2 таблици.

Дизайнът на проучването е ретроспективно кохортно случай-контрол на резултатите от проведените бронхоскопии за период от 1 година и 7 месеца в Клиника по белодробни болести на УМБАЛ – Плевен. Броят на обработените пациенти е напълно достатъчен, т.к. са анализирани и събрани данни от 303 диагностични бронхоскопии. Изяснено е точно при намиране на изменения във видимите бронхи на каква светлина са се осъществявали биопсични процедури и в какъв ред са извършвани – катетър-биопсия или четкова биопсия и фиброоптикова биопсия.

Определени са критериите за включване и изключване от проучването, като при всяка група изследвани пациенти се уточнява конкретно, кои са контролите и кои се приемат за случаи. Интерпретирането на получените хистологични и цитологични резултати е въз основа на класификацията на ендобронхиалните пре/малигнени лезии на CCO, като не е посочена годината (вероятно става въпрос за последната версия от 2015 г.). Данните от 32 параметъра са обработени чрез статистическата програма SPSS 15.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) чрез статистически анализ на непараметрични данни. За тестване на хипотезата, че АФБ по-добре насочва мястото на биопсиране от ББС се използва теста на McNemar при който най-често използваните параметри за оценка на диагностичен тест в медицинските науки са чувствителност и специфичност. Чувствителността е способността на тест да идентифицира правилно хората с болест. Специфичност е способността на теста да идентифицира правилно тези без болестта. Този тест сравнява чувствителността и специфичността на два диагностични теста за една и съща група пациенти.

Не става ясно в глава втора, точка III (стр. 22), защо д-р Андреев е изисквал задължително да има всеки пациент рентгенография фас и профил при положение, че ще се изисква и задължително компютър-томография (КТ) за пациенти, при които ендоскопски се търси лигавична пре- или начална малигнена лезия. Също така д-р Андреев не изяснява при какви стойности на сатурацията се е подавал кислород през кислородна маска. Докзано е, че по време на бронхологично изследване с локална анестезия, кислородното насищане в кръвта може да спадне с до 10%, а подаването на кислород, дори с маска, може да не бъде ефективно - поради спецификата на бронхологичното изследване изискващо непрекъсната аспирация.

4. Анализът и обсъждането на резултатите обхваща 53 стр. с включени 29 таблици и 24 фигури.

В глава „Резултати от проучването“ д-р Андреев обстойно се е спиял на описателните параметри, отделяйки внимание на години, пол, възраст, пачичие на други белодробни заболявания, разпределение на места за биопсия и тютюнопушене. От тези параметри от значение за резултатите може да има връзката пре/малигнени промени с придружаващите белодробни заболявания и тютюнопушене и много по-малко с разпределението по места на биопсиране.

Д-р Андреев правилно е разделил резултатите от фиброоптиковата биопсия от тези с четковата и/или катетър-биопсията, т.к. единия метод дава хистологичен, а другия цитологичен резултат, като изрично е уточнил при бяла светлина ли са получени или при използване на АФБ.

Получените резултати в диагностика на белодробния карцином (БК) показват, че при 135 пациенти е определен вид на белодробния рак - 44.6% от всички изследвани пациенти. От тези 135 с недребноклетъчен карцином са били 106, 24 с дребноклетъчен, а 5 с метастаза от извънбелодробна неоплазма. От пациентите с недребноклетъчен рак 60% са с плоскоклетъчен и 25% с аденокарцином. Д-р Андреев не е посочил при тези случаи дали е извършвано имунохистохимично изследване на материалите от фиброципковата биопсия. Това е важно защото в последните години се налага становището, че при БК имунохистохимично изследване може да помогне за по-точното диференциране на различните хистологични видове БК. Така мнозина автори намират, че при недребноклетъчния преобладава аденокарцинома, а в работата си дисертантът е получил много по-висок процент за плоскоклетъчен карцином.

Като опитен бронхолог д-р Андреев би трябвало да използва точният термин за взимане на хистологичен материал със съответната апаратура. След като е използвал флексибилна техника трябва да бъде фиброципкова биопсия, а не щипкова. Последният термин е характерен и се използва за ригидна бронхоскопия. Също така дисертантът в табл. 7 използва термин „карина на трахеята“ – карина е термин, използван само за мястото на сливане на ляв и десен главен бронх и по същество това е сперон, по по-малко се отнася за двата главни бронха и трахеята се приема само „карина“.

Дисертационният труд на докторанта само би спечелил, ако в някои случаи се намали броя на таблиците или се обединят – напр. табл. 8 и 9. Така по-лесно ще се сравняват резултатите и ще се избягват евентуални грешки.

Същинската част на работата на д-р Андреев е сравняването на резултатите от двата модуса на изследване.

В раздел „Диагностициране на премалигнени ендобронхиални изменения“ е отделено внимание на проблема „Ендобронхиална дисплазия“, чиято най-висока степен се смята за прекаncerоза. Дисертантът ясно е очертал избраните от него три варианта на групиране на резултатите. При това разпределение, полученият резултат дава най-добра представа с кой метод се диагностицират най-добре ендобронхиалните дисплазии.

Използваната от д-р Андреев фибробронхоскопска апаратура за автофлуоресценция е на фирма, която определя термина „цикламен“ като патологичен. Пурпурното е цвят от групата на несектралните цветове. Окоето го възприема като съчетание между синьо и червено, подобно на лилавото и много различно от цикламеното. Пурпурен цвят е по-характерен при използването в система за АФБ на други фирми, произвеждащи автофлуоресцентни ендоскопски системи, като използват други принципи на светлинно пречупване и оцветяване (напр. в пурпурно, черно и сиво или бяло). Това е важно при сравняване на резултатите на различните автори от литературата.

Много добре е разработена и частта „Диагностициране на малигнени ендобронхиални изменения“.

Белодробен карцином, по хистологични данни, включително микроинвазивен и CIS е намерен при 116 пациенти, което представлява 38.3% от всички включени в проучването лица. За описване и класифициране на ендобронхиалните изменения д-р Андреев използва четири степенната визуална скала в зависимост от находката. За да се препени връзката между ендобронхиалните изменения и хистологичната находка дисертантът използва тест за обработка на неспараметрични данни. Разпределението на позитивни и негативни резултати той извършва в два варианта. Само при първи

вариант на разпределение на резултатите (и при ББС и при АФБ) има статистическа връзка между бронхоскопските и морфологичните резултати, при диагностиката на белодробния рак 3.800 (95% CI -2.123 -7.227) срещу 3.471 (95% CI -1.996 -6.351) в полза на АФБ. Но тук разликата е по-слабо изразена в сравнение с хистологичните резултати.

При различни системи на АФБ различни автори показат и различни стойностите от биопсийните резултати (Табл. 29). Чувствителността варира от 44% до 100%. При два метаанализа чувствителността е 90% и съответно 94.7%. Получената от д-р Андреев чувствителност е **94.83% за хистологичните резултати и 86.11% за цитологичните**. Ueno K. et al. получава чувствителност за откриване на тежка дисплазия и малигненни изменения от 94.7% с АФБ и 73.7% със ББС.

Получените **резултати за специфичността** се движат от 52.83% при първи вариант хистологични резултати с АФБ до 80.19% при вторите варианти на групиране на резултатите от хистологичните изследвания, а по литературни данни специфичността се движи от 22% до 92%.

В раздел „Други резултати - диагностициране на карцинома „in situ“ са описани три клинични случая. Има много добро онагледяване за морфологичната картина. В първия клиничен случай на фиг. 17 е представен АФ находка при цистатрикс след електроутеризация. Оцветяването би следвало да бъде тъмно-кафяво като при доброкачествени лезии, а не пурпурно/цикламено. Определя се от начина на отрязване на светлината при определена дължина на вълната върху структура, която е третирана и не съдържа неопластични структури (пикатрикс). Вторият е без ендоснимки от АФБ, наличието на такива ендоснимки не само ще засили ефекта от изпесените данни в работата, но и ще е основа за обучение на ползващите материалите по дисертацията. Най-добре е представен третия клиничен случай с CIS.

В четвърта глава „Обсъждане на резултатите“ за премалигнените изменения д-р Андреев е отбелязал литературния факт, че етиопатогенезата и еволюцията на ендобронхиалната дисплазия не са свесем ясни. Резултатите от различни проучвания върху прекаncerозните лезии са противоречиви и пяма добре обосновано поведение по отношение на методите за диагноза и проследяването на тези изменения.

Много правилно е интерпретирана възможността за откриване на преинвазивните бронхиални лезии, макар и с ниска специфичност за разграничаване на бенигненни изменения. В настоящото проучване диагностичната чувствителност за ББС и АФБ е 79.43% и 80.57%, а специфичността – 61.7% и 59.57%, респективно по отношение на разграничаване на премалигненни и малигненни лезии от бенигненни изменения. И дисертацията правилно счита, че АФБ има по-висока диагностична точност за установяване на левгавични дисплазии в сравнение със ББС (48.81% срещу 45.36%).

Абсолютно точно д-р Андреев отчита ограниченията в разработката на темата: не е извършено самостоятелно, а в рамките на друго проучване; проучването е ретроспективно и използваните параметри не могат да се променят и трето – авторският екип няма достатъчно опит в диагнозата и поведението при ендобронхиалната дисплазия.

Резултатите при малигненни изменения показват, че когато за ориентир при биопсиране се използват не само видимите малигненни изменения, но и суспектните, то резултатите са по-добри. АФБ показва и по-добро откриване на тези изменения, като чувствителността варира от 44% до 100%, а специфичността - от 23% до 92%.

Докторантът засяга в обсъждането и въпроса за диагностиката, проследяването и третирането на карцинома CIS. Важен въпрос, т.к. само 29% от CIS се откриват чрез светлинна бронхоскопия. Доказано е, че лигавицата трябва да измине определен път преди да стигне до критичния момент, който се обсъжда в дисертационния труд на д-р Андреев. И независимо, че има различни мнения точно в тази насока изборът кога да започне лечението трябва да се извършва от екип специалисти, като се следи за поява на рентгенологични и хистологичните доказателства за прогресия до инвазивен карцином или се появи ангиогенеза, която изразява промяната на лезията от интрасцитиална в субмукозна. Тогава става и промяната в оцветяването на лигавицата при АФБ.

Научен интерес представлява частта за хемопревенция на белодробния рак. Извършването на първична хемопревенция се извършва на високорисковата група пушачи с цел да не се развие това неопластичното заболяване, а вторичната хемопревенция е за пациенти с вече открити премалигнени лезии (епидобронхиални дисплазии – среднотечка, тежка и атипична аденоматозна хиперплазия). Тя е и най-трудна за провеждане, защото дори да се открият такива лезии при тези пациенти те не проявяват голямо желание за проследяване. Третичната хемопревенция се прилага, когато пациентите имат предишен тумор на респираторния или храносмилателен тракт с цел да не рецидивира след лечение или да не се появи нов тумор. Рискът от развитие на белодробен карцином при тази група е 2-3 % на година след развитието на първичния тумор. Д-р Андреев е провеждал при едни пациент хемопревенция с инхалаторен кортикостероид – Будезонид 1000 мкг/ден.

Фалшиво отрицателните резултати при АФ са ниски, имайки предвид и факта, че някои от лезиите в посочените проучвания вероятно са възникнали след ендоскопското изследване.

Фалшиво положителните биопсии обикновено се дължат на възпаление или тежка хиперплазия на чашковидните клетки. Въпреки това, някои зони с флуоресценция, считани първоначално за фалшиво положителни, при ендоскопското проследяване се оказват малигнени.

5. Изводи и препоръки

Направените изводи са седем, което кореспондира с броя на поставените задачи. Смятам, че извод № 7 е с важна практическа насока - за хемопревенцията и може да се изготвят препоръки за диагностика на премалигнени и малигнени лезии чрез АФБ+ББС с подход при наблюдаване на премалигнените лезии

6. Библиография

Библиографията включва 140 автора. Цитирани са почти всички известни автори, работещи в областта на свовремената и ранна диагностика на белодробния карцином. Липсват цитирани автори на кирилица, а такива има и в България. 38 публикации засягат период до 2000 година, 62 са в периода 2000 – 2009 г., 32 са в периода 2010-2014 и 8 след 2014 г.

II. Представяне и яснота на дисертационния труд

1. Стил и изложение на дисертацията

а. Текста се чете без затруднения, ясен и аналитичен;

б. Работата е представена разбираемо за четящия, с възможност да се локализира в текста таблици, фигури и препратки. Стилът е стегнат – без излишни повторения или цитирания;

в. Библиографията е достатъчна и позволява използването на много данни от цитираните публикации;

2. Обединяване и свързаност

Има логическа и смислена връзка между отделните части на дисертацията.

3. Принос за науката

Дисертационният труд отговаря на изисквания брой публикации според качествените и количествени критерии на МУ - Плевен.

- За първи път в България се прави проучване на използването на АФБ при диагностициране на премалигнени и малигнени ендобронхиални лезии;
- Определени са диагностичните възможности (чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна предсказваща стойност) на ББС и АФБ при малигнените и премалигнените ендобронхиални лезии;
- Изработен е алгоритъм за проследяване на пациентите с пре/малигнени ендобронхиални изменения и тяхното третиране;

Алгоритъмът за диагностика, лечение и проследяване на ендобронхиални премалигнени и малигнени лезии чрез АФБ, ендобронхиална криохирургия и хемопревенция придава на работата завършен вид с практическа насоченост.

С трудът си д-р Андреев доказва, че АФБ се оказва удобен и ефективен метод за диагностициране на ендобронхиалния белодробен рак. Получените резултати, касаещи чувствителност и специфичност на АФБ, са сходни в посока на предимства пред ББС по отношение на диагностициране на премалигнените ендобронхиални изменения и зависи от няколко фактора, като например: тежестта на лезията, опита на лекаря, извършващ изследването и не на последно място от използваната АФБ система.

4. Достоверност (оригиналност, автентичност) и творчество.

Изследването и писмената теза са собствена разработка на дисертанта.

Публикации и участия в научни прояви във връзка с дисертационния труд.

Д-р Андреев представя общо 5 научни публикации, свързани с темата на дисертацията. Всичките са публикувани в наши научни издания, като две са на английски. Д-р Андреев е първи автор и в петте.

Има участие в два научни форума у нас, свързани с дисертацията.

Авторефератът е с голям обем (68 стр.), съдържа всички основни данни и послания на дисертацията и е онаяден с 32 табл. и 28 фигури.

Оценка на професионалните и лични качества на докторанта. Познавам д-р Андреев като много добър лекар-пулмолог и интервенционален бронхолог. С представения си дисертационен труд д-р Андреев показва, че притежава необходимите теоретични знания, практически умения, методични и аналитични възможности, които е придобил през годините на своето обучение и в хода на разработката на дисертационния труд. Докторантът показва много добри възможности в решаване на поставени цели и задачи, умения за работа с литературни източници, много добро

познаване на клиничните случаи и използваните методи на изследване. Има много добра компютърна грамотност, умее да работи в екип.

Заклучение

Посочените в рецензията ми пропуски не намаляват качеството на работата по дисертационния труд на д-р Андреев. Те целят само да се помогне на автора в правилното структуриране на работата и оформяне на получените резултати.

Труд съдържа научни и научноприложни резултати, които представляват принос в науката и показва, че д-р Андреев притежава задълбочени теоретични знания по проблема и притежава способности за самостоятелни научни изследвания (съгл. Чл. 35, ал.1 от ПРАСМУП). Дисертационният труд и авторефератът са представени във вид, обем, структура и съдържание, съответстващи на изискванията на Правилник за развитие на академичния състав в МУ – Плевен.

Убедително препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително за присъждане на д-р **Валери Йорданов Андреев** образователната и научна степен „доктор“ по докторска програма „Пневмология и фтизиатрия“ в област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. Медицина.

София,
15.01.2020 г.

Рецензент:



(проф. д-р Д. Костадинов, дм)