

Рецензия
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 Павлина Ангелова Пенева**, редовен докторант към Първа Катедра по „Вътрешни Болести“ УС Белодробни Болести,

МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна, за придобиване на научна степен „доктор”, по научна специалност: 03.01.17 – „Белодробни болести“. На основание Заповед № Р- 109-633/13.11.2018г. на Ректора на МУ – Варна и с решение на Факултетния съвет на МУ Варна (Протокол №14/29.10.2018 г.) съм определена да изготвя рецензия за дисертационен труд на тема “**Прогностични маркери за клинична и лабораторна оценка на болни със сепсис**” за придобиване на научно-образователна степен „доктор” по научна специалност– „Белодробни болести“ – шифър 03.01.17

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет Варна.

Кратки биографични данни

Д-р Павлина Пенева е родена на 08.06.1973г. Завършва Висшето си образование в МУ Варна през 2001 година, като след завършването си работи в доболничната помощ последователно в АИП ПМП Д-р А.Денев с. Аксаково , АИП ПМП гр.Варна, МЦ „ Сириус” Варна, МЦ „ Еквита” гр.Варна ,ЕТ „ Пулс” гр.Варна, а от 2009 г. до момента в клиниката Клиниката по пневмология и фтизиатрия с ОИЛНВ на МБАЛ „Света Марина”. От 2017г. е асистент по пулмология и фтизиатрия в МУ Варна. Има две придобити специалности : по вътрешни болести през 2010г. и по Белодробни болести 2014г. За периода 2006-2009г. е докторант в клиника по нефрология и диализа на МБАЛ „Св. Марина” гр. Варна, провежда обучение по програма Еразъм в Клиниката по нефрология, диализа и трансплантация МУ в гр.Бари, Италия, преминава Квалификационни курсове на тема: Белодробна туберкулоза, „ Трудно управление на дихателните пътища”, Обучение по спирометрия, „Ендотелна функция и дисфункция“ и „Фибринолитична терапия“. Владее писмено и говоримо английски език. Има добра компютърна грамотност.

Значимост и актуалност на разработваната тема

Дисертационният труд на Д-р Павлина Пенева е посветен на съвременен и актуален проблем в различни области на клиничната медицина и пулмологията: “ **Прогностични маркери за клинична и лабораторна оценка на болни със сепсис.**” Сепсисът е животозастрашаващо състояние, причинено от реакция на организма към инфекция, в хода на което се

освобождават медиатори и други активни вещества в кръвния ток. Сепсис се появява тогава, когато отговорът на организма към тези вещества е извън баланса и предизвиква промени, увреждащи всички органи и системи. Ако сепсисът прогресира до септичен шок, може да доведе до смърт. Няма застраховка срещу това тежко и животозастрашаващо състояние. Най-често рискът за развитие на сепсис се увеличава с напредване на възрастта, по време на бременност, при деца под една година, при пациенти с хронични заболявания като диабет, бъбречни или белодробни заболявания, неоплазма, компрометиран имунитет. Ранното лечение на сепсиса е предиктор за успех на лечението и подобрява шансовете за оцеляване. През 2017 година СЗО поставя проблема сепсис като световен здравен приоритет. Набелязани са мерките за управление на този здравен проблем, насочени към подобряване, превенция, диагностика и лечение на болни със сепсис. Ключово значение за постигане на тази цел е осведомеността на обществото и медицинските специалисти. Ранното разпознаване на септичното състояние, което често закъснява, и стартиране на адекватното лечение. През 2016 и 2018 г. са приети, публикувани и актуализирани насоките за поведение при сепсис, съгласно Surviving Sepsis Campaign. Препоръките постулират стартиране на лечението до първи час от поставяне на диагнозата, което налага отлично познаване на клиничния синдром сепсис от медицинските специалисти, както и някои биохимични и имунологични маркери, които предопределят протичането и прогнозата. В този смисъл разработката има ценен научно-практически и научно приложен смисъл. Изборът на темата, научната постановка и извършеното научно изследване са изключително актуални и правят чест на дисертантката и научните и ръководители. Изпълнявайки формулираните цели и задачи в своя научен труд дисертантката събира и анализира данни, касаещи диагнозата, лечението и проследяването на пациенти с инфекции с различна локализация, сепсис и септичен шок, постъпили за лечение в Клиника по пулмология и фтизиатрия, Клиниката по вътрешни болести, отделението по анестезиология, реанимация и интензивно лечение на Университетска болница „Света Марина“ - Варна за период от 18 месеца.

Общо описание на труда:

Дисертационният труд е представен в много добър вид, разработен върху 157 страници, съдържа единадесет глави: Въведение, литературен обзор, цел и задачи, контингент и методи, резултати, дискусия, изводи и алгоритъм за поведение при сепсис, приноси, заключение, списък на публикациите, свързани с дисертационния труд, източници. Илюстриран е с 12 схеми, 44 таблици, 26 диаграми и 7 графики. Библиографията обхваща 226 литературни източника, от които 4 на кирилица и 222 на латиница.

Оценка на литературния обзор

Втора глава: „ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР“- 42 страници отговаря на традиционния литературен обзор. Той е базиран върху 226 литературни източника, от които 4 на кирилица и 222 на латиница. 35 % от литературните източници са от последните 5 години, което свидетелства за актуалността и

осведомеността на дисертантката. В литературния обзор убягва добро познаване на публикациите в българската литература, което се ограничава до 3 цитирания на български учени, които не са свързани с темата и един обзор, наред с фундаментални проучвания. Уместно би било проучване на изследователската работа на катедрата по анестезиология, спешна и интензивна медицина на МУ Повдив по проблема сепсис, защитената от доц. д-р Ч. Стефанов (2003 г.) дисертация на тема „**Тежък сепсис – клинично и прогностично значение на показателите на имунитета и възпалителния отговор**“, както и последващи публикации по темата монографиите : **“Сепсис. сепсис-синдром. Септичен шок”**, под общата редакция на доц. д-р П. Илиева, Издателски център на МУ-Плевен, ISBN - 954-756-034-4; **SIRS, Сепсис, Септичен шок**, Н. Петров, Е. Кържин и др., издател Анкос, 2003, ISBN 9549135918 и др. Структурата на литературния обзор съответства на концепцията на дисертацията, която авторката е разработила. В тази материя д-р Пенева показва задълбочено познаване на различните теоретични аспекти, подходи, модели. От там логично се налага изводът, че късната диагноза и високата смъртност при сепсис са свързани с разпознаването на синдрома и закъсняло лечение, както и необходимостта от дефиниране на ранни маркери, показващи влошаване на състоянието. Корелациите между рутинни маркери, използвани за откриване и проследяване на възпалението, както и въвеждането на някои по-нови показатели, които при целево търсене и анализ биха повишили значително процента на ранната диагностика на сепсис, дават основание за формулиране на научната теза на разработката. Персонализираната медицина търси нови биомаркери с цел индивидуален подход към пациента и прецизиране на лечението. Това изисква научен и финансов ресурс, което допълнително се прибавя към високите разходи за грижа и лечение на пациентите със сепсис. Литературният обзор като съдържание, логическа постройка и позовавания показва познанията, възможностите и уменията на дисертантката да работи с научни източници, да ги анализира, да обобщава и да формулира изследователски цели.

Оценка на цел, задачи, методология

Методологията включва прецизно определена и дефинирана цел, задачи и описание на използваните методи в осъществяването на научно проучване. **Целта**, която докторантката си поставя е обоснована от задълбочения обзор, **“ Да се направи клинична и лабораторна оценка на болните с различни по локализация инфекции без и със сепсис и септичен шок, и да се оцени ролята на DNI, DNI/серумен албумин, CRP, протеин С, интерлевкин 8 и клирънс на лактата като предиктивни и прогностични фактори за изхода от болестта.”**

За изпълнение на целта са поставени девет задачи, които са свързани с идентифицирането и характеризирането на популацията пациенти със сепсис, свързан с инфекция извън болничното заведение и такъв придобит в хода на медицинското обслужване. Дефинирани и изследвани са различни вариабилни,

касаещи септичното състояние: клинични данни, антропометрични показатели, анкетни методи, биохимични и имунологични изследвания, системи за скоричане. Изследвани са някои маркери, характеризиращи пациентите със сепсис и септичен шок: С реактивен протеин, DNI, отношението DNI/серумен албумин, IL8, 6- и 24-часов клирънс на лактат (LC 6,24), протеин С и антиромбин III, IL8 в хода на сепсис, като е определена предиктивната им стойност за тежест на инфекцията и като фактор на риск. Изследвана е зависимостта между различните маркери и органните увреждания при септични пациенти, направена е оценка на тежестта на състоянието на болните по скалите SIRS и qSOFA, определена е тяхната специфичност и предиктивна стойност по отношение изхода от заболяването с проследяване до 30-ти ден, анализирана е преживяемостта в краткосрочен план и е предложен алгоритъм за бърз скрининг на пациентите със сепсис. Разработен е понятиен апарат, хипотези, предмет, обект, инструментариум и организация на изследването. Дефинирани са включващи и изключващи критерии.

В проучването са включени 82 пациенти (50 мъже, 32 жени) на средна възраст 63.7 ± 13.6 години. От тях, 37 са с инфекции, без критерии за сепсис – I група, контролна група. 45 пациенти с критерии за сепсис са разделени на болни със сепсис без септичен шок – II група – 26, и такива със септичен шок – III група – 19, на средна възраст. Като критерии за сепсис са използвани последните препоръки на Работната група по въпросите на сепсис (SEPSIS-3). За оценка на органната дисфункция е използван SOFA скор. Приложен е комплекс от изследователски методи, които съответстват на поставените задачи и на изследваните обекти. Сред тях са: клинично изследване, анкетен метод, антропометрично изследване, изследване на кръв с изчисляване на делта неутрофилен индекс, биохимични показатели: кръвна захар, урея, креатинин, натрий, калий, хлориди, АСАТ, АПАТ, билирубин – общ и директен, С реактивен протеин, общ белтък и албумин, коагулационни показатели – фибриноген, Д димер, протромбиново време, аРТТ, протеин С, антиромбин III; киселинно-алкален профил и лактат, изследване на урина, микробиологично изследване на храчка, секрет от трахея, хемокултура, урокултура, ликвор, секрет от рана, перитонеална течност и изследване на антибактериална чувствителност, изчисляване на специфични скорове като синдром на системен възпалителен отговор (SIRS), оценка на qSOFA score, оценяване по скалите SOFA и APACHE II, изследване на интерлевкин 8 (IL8), статистически методи. Дефинирани са признаците за наблюдение, мястото, времето и характера на проучването. Приложените статистически методи гарантират достоверността на представените резултати.

Оценка на резултатите

Резултатите са структурирани съответно на поставените изследователски задачи, детайлно и достъпно представени, графиките и таблиците дават яснота и нагледност.

Потърсена е зависимостта между развитието на сепсис или септичен шок и демографските показатели. Резултатите показват липса на корелация между пол, възраст и развитие на сепсис ($r=0.064$, $p=0.570$), ($r= -0.167$, $p=0.13$). На лице е положителна корелационна зависимост между развитието на сепсис и наднорменото тегло. ($r=0.27$, $p=0.013$). Изчислено е средното време за поставяне на „диагнозата“ сепсис без и със септичен шок след постъпване на пациента в болничното заведение, 2.9 дни ($SD\pm 2.41$) Определено е средно време за поставяне на диагноза сепсис без шок : 2.6 дни ($SD\pm 2.7$), за септичен шок : 1.4 дни ($SD\pm 1.1$). Анализ на данните дава информация относно придружаващите заболявания при пациентите с различни по тежест инфекции (със и без сепсис). 10.9% от всички изследвани участници в проучването са без придружаващи заболявания. С най-голям относителният дял като коморбидност са сърдечно-съдовите заболявания (хипертонична болест - ХБ и исхемична болест на сърцето - ИБС), при 63.4% от болните (52 болни, следвани от захарен диабет 17% (14 болни) и ХОББ – 18.2% (15 болни) и други. 93.4% от болните със сепсис имат поне едно придружаващо заболяване. Водещи са ХБ и ИБС - 25 болни (52%), следвани от захарен диабет - 7 болни (14.5%) и ХОББ – 5 болни (10.4%).

Резултатите от корелационния анализ не откриват връзка между развитието на сепсис и придружаващите заболявания ($r=0.097$, $p=0.387$).

Анализът на данните, относно инфекцията довела до заболяване при трите групи пациенти показват, че пневмонията има относителен дял от 68%, в групата без сепсис ($n=25$ болни) и 71% при двете групи пациенти с диагностициран сепсис ($n=32$). На второ място, при инфекциите без сепсис водеща причина за заболяване са уроинфекциите (14%), докато при септичните пациенти второто място заемат възпаленията на кожата и мекит е тъкани (11%). Не се открива корелационна зависимост между прием на алкохол, развитие на сепсис/септичен шок и смърт ($r =0.027$, $p=0.808$). По отношение на етиологичния причинител на различните видове инфекции и изследваните хемокултури, урокултури, трахеален секрет, раневи секрет или секрет от други телесни течности данните сочат че е общо при 35 пациенти или в 67.3% от случаите не се открива микробен причинител. Позитивират се 17 или 32.7% от изследваните проби. За групата на инфекциите без сепсис стерилните хемокултури са 10 (83.3%). Две, 16.7% се разпределят по равно между *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas*. В групата на пациентите със сепсис - от 15 (37.5%) положителни хемокултури, преобладават изолати на *Staphylococcus aureus* - 5 (12.5%), *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus haemolyticus* – в равни съотношения – по 2 (5%). При 25 болни със сепсис (62.5%) не се изолира бактериален

причинител. От 62 изследвани урокултури, 39 (62.9%) са стерилни, а при 23 (37.1%) – се изолира микробен причинител. От положителните проби в най-голям процент при групата без сепсис се изолира *Pseudomonas aeruginosa* - 3 (10.3%), следван от *Escherichia coli* и *C.albicans* - по 4 (13.7%), *Klebsiella pneumoniae* - 3 (10.3%) и *Enterococcus* 2 (6.8%). При септичните пациенти преобладаваха изолати на *C.albicans* - 4 (12.1%), *Enterobacter* - 1 (3%), *Escherichia coli* - 1 (3%) и *Enterococcus* - 2 (6%). При изследването на храчка или трахеален секрет 41 посявки (50.6%) са стерилни, 40.4% имат положителен резултат. В групата без сепсис преобладават изолатите на *Pseudomonas* и *C.albicans* – по 5 (10.8%), *Klebsiella pneumoniae* и *Morganella* - по 3 (6.5%), а при септичните болни *C.albicans* – 8 (22.8%), *Acinetobacter baumannii* – 5 (14.2%), *Pseudomonas* – 3 (8.5%) По отношение етиологията на сепсиса и инфекцията общо при 45 участници в проучването (54.9%) са на лице данни за предхождащи инвазивни манипулации в тези срокове, за 37 (45.1 %) – няма такава информация. Прави впечатление, че сред изследваната група пациенти доминират тези със сепсис, свързан с остро развита се инфекция в обществото 29 (64.4%)

Един от оригиналните резултати в разработката е въведеният DNI, като маркер за определяне на тежестта на инфекцията. Данните от анализа показват че при групата на пациентите с инфекции без сепсис неговата предвидимост/предиктивност е 7.5% ($\text{Exp}(B)=0.752$, $p=0,007$), 32% ($\text{Exp}(B)=1.329$, $p=0.007$) е предвидимостта на DNI при групата на сепсис без септичен шок и най-висока предвидимост - 43% ($\text{Exp}(B)=1,430$, $p= 0,001$) – DNI при пациентите със септичен шок. Тези резултати имат значима научно-практическа стойност. DNI показва според данните на проучването сигнификантно значима зависимост между вида на развита се инфекция и тежестта на състоянието ($r=0.363$, $p=0.001$). Установена е статистически значима отрицателна корелационна зависимост между DNI и органната недостатъчност ($r= -0.302$, $p=0.008$). Данните от настоящия анализ не показват че DNI е надежден прогностичен маркер по отношение на 30-дневната смъртност ($R^2=0.147$, $p=0.762$). Установена е величината за DNI the best cut-off стойност, е 1.4 % при 73% сензитивност и 87% специфичност за тази вариабилна. (AUC 0.764, 95% CI 0.650-0.878, $p=0.0001$). Важни от научно-приложна и научно-практична гледна точка са резултатите, касаещи IL8. Проведеният корелационен анализ установява сигнификантна зависимост между по-високите нива на IL 8 и развитието на сепсис ($r=0.461$, $p=0.0001$). Анализът на Pearson дава положителна корелационна зависимост между IL 8 и DNI ($r=0.575$, $p= 0.0001$) Данните от проучването сочат, че най-честият орган ангажиран в хода на сепсис са белите дробове ($r= -0.437$, $p=0.0001$)

В многопластовото изследване на проблема сепсис наред с изброените вариабилни дисертантката представя резултати демонстриращи връзката между Лактат и лактатен клирънс и тежестта и прогнозата на сепсиса, DNI/alb

и CRP, като прогностични маркери за смъртност при септични пациенти; проблема на коагулационните промени при сепсис и септичен шок, връзка между промяната на ДИК скората и стойности за DNI и антитромбин III. Отделно място в работата е посветено на мястото и значението на скалите за оценката на състоянието на болните със сепсис SIRS и qSOFA. Данните от получените резултати сочат, че SIRS дава 2.050 пъти по-голяма вероятност като предиктивен фактор за смърт ($p=0.004$, 95% CI 1.255-3.349), а qSOFA 2.581 пъти вероятност да предвиди смърт при сепсис и септичен шок ($p=0.0001$, 95% CI 1.557-4.279) Двете скали имат над 80% прогностична стойност за смъртен изход до 30-ти ден ($p < 0.0001$, 95% CI), SIRS критерии над 2.5 т., има чувствителност от 91%, и специфичност – 40.5% (AUC 0.80, 95% CI-0.712-0.907). qSOFA score >1.5 т., има чувствителност от 82.2%, и специфичност - 70.3% (AUC 0.85, 95% CI-0.770-0.934). Представените данни, както и тези от подобни проучвания, дават основание на дисертантката да заяви, че използването на двете скали ще осигури по-добър модел за начална терапия при пациентите със сепсис. Изключителен интерес представляват данните, обобщаващи резултатите за смърт при пациенти с тежки инфекции и сепсис по време на хоспитализацията, както и такава, настъпила в краткосрочен период от 30 дни. Логично се установява по-висока смъртност сред пациентите със септичния шок - 73.6% (14) срещу 42.3% (11) при тези със сепсис. В 63.2% от случаите на сепсис и септичен шок леталният изход е настъпил в рамките на 14 дни. Сред починалите болни преобладават мъжете. Нивото на лактат на 6. и 24-ти час е сигнификантно по-високо при починалите в сравнение с преживелите ($t= -2.235$; $p < 0.05$ и $t= -2.521$, $p < 0.016$), а стойности за лактат за час 0, 6-ти и 24-ти показват статистическа значимост по отношение на смъртен изход и са предиктивен маркер. В обобщение на резултатите е формулиран и представен алгоритъм за скрининг и диагностика при сепсис.

В дисертационния труд са разкрити зависимости и установени закономерности, които обогатяват познанията по проблема сепсис и могат успешно да бъдат използвани както в практиката, така и като отправна точка за бъдещи изследвания. По своето естество резултатите представени от дисертантката са оригинални за България, потвърдителни и съпоставими с тези от други страни.

Оценка на приносите

Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни приноси, които са лично дело на автора. С оригинален научно-теоретичен принос са резултатите, касаещи DNI и неговото приложение като маркер за сепсис и септичен шок, корелацията между DNI, IL8 и протеин С като маркери за сепсис, септичен шок и прогноза за смърт, сравнението на данните от скората на SIRS критериите и скалата SOFA. С научно-практичен характер е определянето и

проследяването на DNI, протеин С и антиромбин III в рутинната практика при пациенти суспектни за сепсис и предложения алгоритъм за поведение. С потвърдителен характер са приносите показващи ролята на наднорменото тегло и затлъстяването, мъжкият пол, възраст над 71 г.и сърдечно-съдовите заболявания , захарният диабет като рискови фактори за развитието на сепсис септичен шок и смърт , значението на високите нива на IL8 за органната дисфункция и смъртността, ролята на антиромбин III и скалите SIRS и qSOFA като предиктивен маркер за смърт при сепсис.

Научна продукция

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 6 научни публикации, три от които са пълнотекстови, свързани с дисертационния труд и са публикувани в периодични издания, едно участие в чуждестранен научен форум и едно участие на национален научен симпозиум . Във всички публикации (100%) д-р Пенева е първи автор. Посочените научни трудове отразяват подготовката на дисертационния труд и крайните резултати, свързани с него.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд

Дисертационният труд представя твърде широка гама от данни. Бих препоръчала дисертантката внимателно да отдиференцира методологията от резултатите, анализа и обсъждането им, смесването на които утежнява изложението. Уместно е изчистването на езика от разговорни форми и заместването им с понятиен апарат и изказни форми от научната терминология. Препоръчвам на дисертантката в детайли да изучи постигнатото в българската наука в областта на сепсиса и септичните състояния и надлежно да цитира данните от български автори. В раздела литература, цитиранията да се съобразят с общовъзприетия стандарт. Оптимизирането на обзора с актуални оригинални статии от последните три години би обогатило работата и би и предало по-голяма тежест. Онагледяването на резултатите в приложените графики трябва да отговаря на общоприетия стандарт.

Лични впечатления

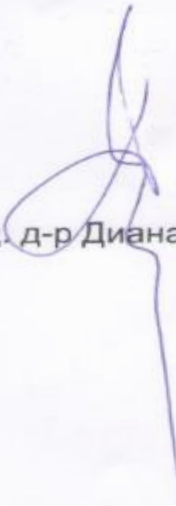
Познавам д-р Павлина Пенева като подготвен лекар, етичен и добросъвестен колега. Тя проявява научна любознателност и ангажимент в изследователската работа и практиката. Този и стремеж намирам осъществен в дисертационния и труд, който надгражда и допълва знанието за сепсис в България.

Заклучение

Дисертационният труд „**Прогностични маркери за клинична и лабораторна оценка на болни със сепсис**“ е с актуална тема, добра постановка на научното изследване, изпълнен прецизно и коректно. Той покрива изцяло изискванията на Правилника на МУ-Варна за развитие на академичния състав.

Всичко това ми дава пълно основание да дам своето силно положително становище и да предложа на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „доктор” на д-р Павлина Ангелова Пенева

20. 01. 2019 г. гр. Варна.



доц. д-р Диана Петкова, дм