

До Председателя на Научното жури,
определено със заповед № Р-109-410/26.10.2022 г.
на Ректора на МУ - Варна.

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Росен Господинов Коларов, д.м.
(Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - 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: 7.1. Медицина

Докторска програма: „Хирургия“

Автор: д-р Янко Георгиев Янков, докторант на самостоятелна подготовка

Катедра: „Обща и оперативна хирургия“

Тема: „Стойности на прокалцитонина и делта неутрофилния индекс в хирургията на възпалителните заболявания на главата и шията“

Научни ръководители: проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н. и доц. д-р Яна Димитрова Бочева, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Настоящата рецензия е изготвена въз основа Заповед на Ректора на МУ – Варна № Р-109-410/26.10.2022 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. 24, ал. 6 и чл. 30, ал. 3 от ППЗРАСРБ, чл. 68, ал. 1 от Правилника за развитието на академичния състав на МУ-Варна и ми бяха предоставени в законноустановения срок.

Докторантът е приложил общо 4 броя научни труда, свързани с темата на дисертационния труд публикувани в научни издания и представяни на научни форуми.

Всички документи са изготвени и представени изрядно.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Янко Георгиев Янков е роден на 17.04.1989 г. в гр. Шумен.

През 2014 г. завършва медицина със степен магистър по „Медицина“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна с отличен (6.00) успех и е удостоен с награда „Златен Хипократ“, както и награда „Първа степен“ от Български лекарски съюз за отличен успех.

От 2015 г. и до момента работи като лекар в Клиниката по Лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД - гр. Варна.

През 2016 г. завършва магистратура по Здравен мениджмънт в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна.

В периода февруари – октомври 2019 г. работи като хоноруван асистент по Орална и лицево-челюстна хирургия към катедрите по „Орална и лицево-челюстна хирургия“ при Факултет „Дентална медицина“ и „Обща и оперативна хирургия“ при Факултет „Медицина“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна.

През 2019 г. след спечелен конкурс е назначен за редовен асистент по Лицево-челюстна хирургия към Катедра по „Обща и оперативна хирургия“ в същото висше училище.

През юли 2020 г. придобива специалност по Лицево-челюстна хирургия.

От септември 2021 г. е докторант на самостоятелна форма на обучение по докторска програма по „Хирургия“ към Катедра по „Обща и оперативна хирургия“ при МУ – гр. Варна.

Д-р Янков има общ трудов стаж от 8 години, от които 4 като преподавател.

Д-р Янков членува в Български лекарски съюз (БЛС).

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 медицинската наука и практиката. Целта е формулирана ясно, задачите са определени правилно и са изпълнени със съвременни методи на изследване.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет – протокол № 8 от 30.09.2022 г. на Катедра по „Обща и оперативна хирургия“ към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна.

4. Познаване на проблема

Възпалителните заболявания на лицето и шията, са често срещани болести. Те са с изключително голяма социална и психо-емоционална значимост за болния. Усложненията им често са с протрахирано и тежко протичане, с дълго пролежаване в интензивни клиники и отделения и понякога са с неблагоприятна прогноза. Тези болести са едни от най-натоварващите здравната система състояния.

Познатите ни лабораторни показатели, като стойност на левкоцити, неутрофили, СУЕ и CRP не винаги показват абсолютната си стойност в хода на инфекциозния процес. По тази причина те могат да се окажат недостатъчно надеждни и категорични маркери за диагностицирането, лечението, проследяването и прогнозирането на изхода при болестта.

PCT е един от най-обещаващите биомаркери на възпалението в диагностиката на инфекциозните заболявания. Увеличените му стойности в кръвната плазма индикират степента на бактериално възпаление и се явяват по-ранен маркер за диагностика на възпалителните заболявания от класическите показатели на възпалението. Данните в литературата посочват, че PCT като маркер е с много добър диагностичен профил в диагностицирането им. PCT е определян като ранен маркер на възпаление. Той може да констатира развитието на възпалителния процес още преди да са се повишили стойности на WBC, неутрофилите и CRP. Въпреки това редица причини, извън възпалителните, могат да индуцират повишен синтез на PCT.

Всичко това показва нуждата от допълнителни проучвания, за да се изясни предиктивната му стойност в диагностиката на възпалителните заболявания. Този факт формира голяма част от основанията за настоящото проучване.

За да се установи клинична приложимост на PCT и DNI като показатели на възпалението е необходимо да се оцени тяхната диагностична надеждност и ефективността на методологично изведените им cut-off стойности при проучваните пациенти с абсцеси на главата и шията от одонтогенен и неодонтогенен произход.

Д-р Янков е направил задълбочен критичен анализ на литературата, като е формулирал нерешените проблеми по темата.

В своята разработка д-р Янков показва умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

На базата на анализ на проведени до сега научни изследвания по проблема логично е изведена целта на научната разработка, а именно:

„Да се определи диагностичната стойност на прокалцитонина (PCT) и делта неутрофилния индекс (DNI), техните предвидимост, чувствителност и специфичност при възпалителните заболявания на главата и шията и да се анализира техните предимства и недостатъци в диагностично-терапевтичния план на тези заболявания спрямо вече утвърдените маркери на възпаление като WBC, неутрофили и CRP.“

Изложението е написано на добър научен език.

5. Методика на изследването

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

1. Определяне на средните стойности на PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили при изследваната група от пациенти с абсцеси на главата и шията, подгрупите от пациенти с одонтогенни абсцеси, с неодонтогенни абсцеси и контролната група от здрави хора;
2. Определяне и анализиране на половите различия по отношение на изследваните маркери PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили в изучаваната популация;
3. Определяне и анализиране на корелации между PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили при изследваната група от пациенти с абсцеси на главата и шията, при

подгрупите с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси и при контролната група от здрави хора;

4. Определяне на cut-off диагностични и референтни стойности на PCT и DNI при изследваните групи от пациенти с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси на главата и шията;

5. Определяне на чувствителност, специфичност и предвидимост на PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили при изследваната група от пациенти с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси на главата и шията.

Така формулирани, задачите дават възможност целта да бъде доказана.

6. Подбор на пациенти и дизайн на изследването

Проучени са 81 болни с абсцеси на главата и шията, като 50 от тях са с одонтогенен и 31 с неодонтогенен произход. Изследвани са стойностите на PCT, CRP, WBC и Neutr и е изчислен DNI.

Включени в изследването са 48 мъже (59,26%) и 33 жени (40,74%). Средната възраст е 43 години (42 г. за мъжете и 44 г. за жените).

От проучването е изключена една пациентка на 80 години с неодонтогенен абсцес. Причината е новооткрито онкохематологично заболяване.

Останалите 80 пациенти са разделени в две групи – 50 с одонтогенни абсцеси и 30 с неодонтогенни.

Разпределението им по пол е 48 (60%) мъже и 32 (40%) жени. Болните са на средна възраст 43 години (42 г. за мъжете и 44 г. за жените), варираща от 18 до 84 години.

За контролна група са използвани 51 здрави индивида (30 мъже и 21 жени) на възраст и пол, съответни на проучваната група.

В проучването са изследвани болни, отговарящи на следните включващи критерии:

- наличие на абсцес или флегмон в областта на главата и шията, доказан при клиничния преглед и/или чрез допълнителни образни изследвания като ехография, ядрено-магнитен резонанс и компютърна томография;

- потвърждаване на клиничната диагноза по време на хирургичната интервенция (инцизия, лаваж, дренаж), при която е евакуиран наличният ексудат;
- възраст над 18 години;
- потвърждаване от страна на пациентите, че желаят да участват в изследването, удостоверено чрез подписване на информирано съгласие за това.

В проучването не са изследвани болни, за които има анамнестични данни за следните заболявания и състояния, при които е възможно да има фалшиво положителни резултати. Определени са изключващи критерии:

- множествени травми;
- скорошни големи хирургични интервенции;
- изгаряния;
- кардиогенен шок;
- прегряване;
- паразитни инфекции;
- системна микотична инфекция;
- известен белодробен карцином (вкл. дребноклетъчен);
- известен карцином на щитовидната жлеза (вкл. медуларен С-клетъчен);
- известни тумори с паранеопластична хормонална продукция;
- пролонгирана тежка органна хипоперфузия;
- условия и болести, намаляващи съдържанието на кислород в тъканите – бронхиална астма, пневмония и др.;
- прием на медикаменти, стимулиращи отделянето на цитокини.

Броят логични единици, необходими за клинично проучване за докторска дисертация, са достатъчни за формулирането на изводи с добра научна стойност.

В дисертационния труд са използвани клинични, параклинични, лечебни и статистически методи за изследване. Чрез избраните методи е постигната целта и е получен отговор на поставените задачи.

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

Единици на наблюдението са:

- болни с одонтогенни абсцеси;
- болни с неодонтогенни абсцеси;
- контролната група от здрави лица.

Признаците на наблюдението са:

- полови различия по отношение на изследваните маркери PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили в изучаваната популация;
- корелации между PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили при изследваната група от пациенти с абсцеси на главата и шията, при подгрупите с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси и при контролната група от здрави хора;
- cut-off диагностични и референтни стойности на PCT и DNI при изследваните групи от пациенти с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси на главата и шията;
- чувствителност, специфичност и предвидимост на PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили при изследваната група от пациенти с одонтогенни и неодонтогенни абсцеси на главата и шията.

Време на наблюдението:

Болните са изследвани и лекувани в периода юни 2021 г. до декември 2021 г.

Мястото на наблюдението: Клиника по лицево-челюстна хирургия към УМБАЛ „Света Марина“ – гр. Варна и в Централната клинична лаборатория към същото лечебно заведение.

7. Статистически методи за анализ на данните:

При представяне на резултатите са използвани колонни диаграми с клъстери, кръгови диаграми с отделни сегменти в 3D и графики „SmartArt“ на софтуерната програма “Microsoft Word” (2010 г.).

За целите на настоящото проучване са приложени следните статистически методи:

- При описателната статистика на проучваните групи и контролната група са използвани честотни таблици с абсолютен брой и проценти, средни

аритметични, медиана, стандартно отклонение, минимални и максимални стойности. Графично средните измервания са представени с „box-plot“ графики, а категорийните данни с „bar“ графики. Използван е „Jamovi software 2.2.0“ за визуализация на получените данните.

- При междугруповото сравнение на разликите в изследваните показатели между отделните проучвани групи (с одонтогенни абсцеси, с неодонтогенни абсцеси и контролна група) е използван вариационен анализ „ANOVA“. При тях графичната визуализация на сравнените числени стойности на изследваните маркери е представена с „Error bar graphics“. Използван е „Post hoc“ анализ по методите на Tukey и Games-Howell за проверка между кои от изследваните групи са статистически значими разлики.
- За вътрегруповото сравнение на разликите между изследваните показатели е използван параметричен „Independent T –test“ за симетрично разпределени данни и съответния му непараметричен „Mann-Whitney U-test“ за несиметрично разпределени данни. Графично разликите в средните измервания на изследваните маркери са представени с „Error bar graphics“.
- Рок криви (ROC curves) са използвани за определяне на предиктивната прецизност на изследваните от нас в проучването показатели (CRP, WBC, Neutr, PCT и DNI). Графично те показват чувствителността и специфичността на тези маркери. Чрез тяхната площ под кривата (AUC - area under the curve) и 95% интервал на доверие (95% CI - confidence interval) се определя предвидимостта на тези показатели. Използвайки рок криви бяха определени cut-off стойности на същите маркери.
- За изследване на зависимостите между изучаваните клинични показатели и за установяване на силата на тяхното влияние един на друг е използван корелационен анализ. Коефициентът по метода на Пирсън (r) е използван за определяне на оценката на силата на зависимост между тези показатели.

За статистически значими (достоверни) са приемани всички разликите между стойностите при приетата за биологични експерименти стойност $p < 0,05$.

Всички таблици са създадени на софтуерната програма „Microsoft Word“ (2010 г.).

8. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа общо 104 страници и е онагледени с 49 графики, 43 таблици и 2 схеми. Библиографската справка включва 135 литературни източника, от тях 2 на кирилица и 133 на латиница, като номерата на графиките в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

Резултатите са изчерпателно и коректно описани, анализирани и интерпретирани.

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

9. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В дисертационния труд са очертани следните приноси:

1. За първи път в България PCT и DNI се използват като маркери в менажирането на одонтогенните и неодонтогенните абсцеси на главата и шията;
2. За първи път в България се прави корелация между PCT, DNI, CRP, WBC и неутрофили като маркери за възпаление при одонтогенните и неодонтогенните абсцеси на главата и шията;
3. Определянето и проследяването на PCT и DNI в рутинната практика при пациенти, суспектни за одонтогенните и неодонтогенните абсцеси на главата и шията, може да доведе до по-ранна диагностика и по-прецизно лечение на тези заболявания;
4. Въвеждането на DNI като маркер за диагностика на одонтогенните и неодонтогенните абсцеси на главата и шията има положителни икономически измерения;
5. Изведени са cut-off стойности на PCT и DNI за диагностика на одонтогенните и неодонтогенните абсцеси на главата и шията.

10. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Представени са четири научни труда от които две статии отпечатани в научни издания и два доклада изнесени на научни форуми, като д-р Янков е първи автор и в четирите от тях, а именно:

Научни публикации:

- 1) Y. Yankov, Y. Bocheva. The Value of Delta Neutrophil Index in The Odontogenic and Non-odontogenic Abscesses' Surgery of Head and Neck. Varna Medical Forum. 2022;

2) Y. Yankov, Y. Bocheva. Procalcitonin and C-reactive Protein in The Inflammatory Surgery of Head and Neck - Diagnostic Significance and Correlations. Varna Medical Forum. 2022.

Участия в научни форуми:

1) Y. Yankov, Y. Bocheva, N. Kolev. Evaluation of Both Procalcitonin and Delta Neutrophil Index in Hospitalized Patients with Odontogenic and Non-odontogenic Abscesses. Clin Chem Lab Med 2021; 59. Special Suppl: pp S94 – S998. Nov/Dec 2021;

2) Y. Yankov, Y. Bocheva. Correlation between the serum levels of procalcitonin and CRP in patients with odontogenic and non-odontogenic abscesses in maxillofacial surgery. Clinica Chimica Acta (530): S212-S213.

Отпечатани са в престижни списания, като получените в тях резултати удовлетворяват количествено и качествено законовите изисквания за дисертационен труд.

11. 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.

12. Автореферат

Авторефератът съдържа 71 страници, онагледен е с 48 графики и 43 таблици. Отразява 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. Отразява съдържанието на дисертационния труд.

13. 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.

14. Лични впечатления

Д-р Янков е изграден, като преподавател и лекар по медицина с подчертано клинично мислене. Притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалността. Предоставеният ми текст, показва задълбочено познаване на проблема и ми дава основание да го приема за нейно лично дело.

15. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Препоръчвам на д-р Янков да продължи своите научни търсения по темата, като разшири търсенията си към още нови научни приноси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоставеният ми за рецензиране дисертационен труд от д-р Янко Георгиев Янков, докторант на самостоятелна подготовка на тема „Стойности на прокалцитонина и делта неутрофилния индекс в хирургията на възпалителните заболявания на главата и шията”

приемам за завършен. Отговаря на изискванията на ЗВО, ЗРАСБ, Правилника за прилагане на ЗРАСБ и Правилника на МУ - Варна.

Темата на труда 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.

Въз основа на анализ на проведени до сега научни изследвания е изведена целта на научната разработка. Поставените задачи дадат възможност тя да бъде доказана.

Клиничният материал и направените проучвания представляват интерес за медицинската 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 Янков притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалността, 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 „Стойности на прокалцитонина и делта неутрофилния индекс в хирургията на възпалителните заболявания на главата и шията“ и ще гласувам с „ДА“ за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Хирургия“ на д-р Янко Георгиев Янков.

07.11.2022 г.

Рецензент:

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

