

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Д-р Боряна Върбанова, дм

Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ Варна

Катедра Педиатрия

Относно дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ по специалност „педиатрия“, шифър 03.01.50, в професионално направление 7.1 МЕДИЦИНА, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт

Автор: д-р Адриана Димитрова Хаджиева- Христова

Форма на докторантурата: редовна в докторска програма „Педиатрия“

Катедра: Катедра по Педиатрия на Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ Варна

Тема: Септични и критични състояния при деца, лекувани в интензивно отделение: клиничен профил, ранна диагностика и прогноза

Научни ръководители: Проф. д-р Виолета Михова Йотова, д.м, д.н. и Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, д.м, д.н.

Процедура по защитата:

Документите по дисертацията са подготвени съгласно нормативните изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, а процедурата- утвърдена от Катедрата по Педиатрия и ФС на МУ Варна с протокол №36/10.03.2025г. Рецензията е изготвена според Закона за развитие на академичния състав, Правилника за приложение на ЗРАС и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ- Варна. Научното жури за публичната защита на дисертационния труд е определено със заповед на Ректора на Медицински Университет – Варна № Р- 109-147/13.03.2025 г.

Общо представяне на докторанта и процедурата:

Д-р Адриана Димитрова Хаджиева- Христова е родена през 1991 година в гр. Каварна. Завършва средното си образование в Гимназия с преподаване на чужди езици „Йоан

Екзарх" във Варна през 2010 год. През 2017 година придобива магистърска степен по медицина в МУ- София. От 2018 година е зачислена за специализация по Педиатрия в МУ- Варна, като придобива специалност през 2022 година. През 2020 год. е назначена в Детско интензивно отделение на УМБАЛ „Света Марина“ Варна. От същата година е редовен асистент в Катедрата по Педиатрия към МУ- Варна. Провеждала е курсове за следдипломно обучение по педиатрия и интензивна медицина. Владее английски и френски език.

Документите по дисертацията са подготвени съгласно нормативните изисквания за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ и Правилника на МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ Варна

Актуалност на тематиката:

Септичните състояния в детска възраст са важен фактор за заболяемост и смъртност в съвременната медицина. Ранното диагностициране и ефективния терапевтичен отговор са залог за постигане на по-благоприятна прогноза при пациентите.

Настоящият дисертационен труд е посветен на преглед и обстоен анализ на утвърдени практики и иновативни подходи за разпознаване и оценка на сепсис в ранна възраст.

Тази разработка насочва вниманието към съвременните методи за прецизиране на тези състояния, въз основа на различни скали базирани на клинични показатели, микробиологични и биологични маркери.

Познаване на проблема:

Литературният обзор на дисертацията дава представа не само за познаване на проблематиката, но и за задълбочения прочит на научната литература и научната зрялост на дисертанта. Това е важен фундамент за последващия интелигентен анализ и оценка на собствените резултати и произтичащи от тях изводи в дисертационния труд.

В исторически план и в хронологичен порядък е представено развитието на концепцията за значението на микробиологичната идентификация на патогените в различните епохи; съвременната трактовка на понятията за критично и септично състояние; различните скали за оценка на септичните състояния; конвенционални и иновативни диагностични и прогностични биомаркери; предиктивната стойност на

показателите за евентуални усложнения, отговор от терапията и оценка на възпалението. Компетентно и систематично е представена епидемиологията на тези състояния в различни възрастови групи, държави, пол и раса и др. демографски фактори и нозологични параметри; патофизиологията на септичните състояния, водещите клинични прояви; съвременни микробиологични методи и лабораторни параметри. Анализирани са предимствата и недостатъците на различните скали за оценка на децата със септични и критични състояния.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите:

Дисертационният труд е добре структуриран и е лично дело на дисертанта. Представен е в 170 страници и съдържа 15 таблици, 35 фигури и 10 приложения. Цитирани са 269 източници, от които 16 на български език и 253 на английски език.

Съдържанието на дисертацията е пропорционално разпределено както следва: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси, публикации и съобщения, библиография, приложения.

Целта на дисертацията е ясно формулирана, а петте задачи- логични и изчерпателни.

Материалът включва 80 деца на възраст от 7 дни до 18 години, хоспитализирани в Първа детска клиника и ДООИЛ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода 1 юни 2022 г. – 31 януари 2024 г., селектирани по предварително зададени критерии. Пациентите са разделени на три основни групи: септични, критични и контролна група. Проучването е проспективно, одобрено от Етичната комисия и финансирано от фонд „Наука“ при МУ Варна.

Диагностичните **методи** включват клинично изследване, микробиологични методи /културелно изследване, микробна идентификация чрез мас-спектрометрия с MALDI-TOF Sirius и MALDI-TOF-MS Sepsityper, PCR/, лабораторни изследвания на рутинни показатели за възпаление, procalcitonin, иновативни биомаркери на възпаление- presepsin и разтворим манозен рецептор (sMR).

Статистическата обработка е осъществена с помощта на статистически пакет SPSS.

Резултатите са структурирани в 3 раздела: 1)Етиологична структура на заболяванията при деца в септично и критично състояние, хоспитализирани в ДООИЛ ; 2)Скали за оценка на състоянието; 3) Лабораторни маркери за възпаление.

В **Първия раздел** са представени демографските характеристики на пациентите, наличие на фебрилитет, предшестващо антибиотично лечение, подлежащи заболявания, приложение на

кислородотерапия и интензивни грижи и изход от заболяването. Детайлно е анализирана структурата на заболяванията, микробиологичната идентификация на патогените и възникналите усложнение при 53 деца в септично и критично състояние.

В раздел **Скали за оценка на състоянието** д-р Хаджиева анализира прогностичната надеждност на скалите за предсказване на риска от развитие на усложнения. PRISM III и PELOD-2 демонстрират сходна точност при прогнозиране на пациенти с усложнения, съотв. 47.8% и 43.5%. pSOFA показва висока надеждност при пациенти без компликации (88.0%), докато Phoenix Sepsis Score (PSS) най-добре прогнозира септични пациенти, които са развили усложнения в хода на хоспитализацията (70.6%). PSS проявява най-висока обща предиктивност (76.2%) и добра точност в двете проучени групи- септични и критични пациенти.

В Раздел **Лабораторни маркери за възпаление** са сравнени резултатите от изследването на сурогатни маркери за възпаление левкоцити, CRP, procalcitonin, и иновативните маркери sMR и presepsin при деца от трите клинични групи. Демонстрирана е диагностичната ефективност и надеждност на тези показатели при болните със септични и критични състояния спрямо контролната група. С помощта на множествена логистична регресия е изследвана диагностичната стойност на комбинирано приложение на различни биомаркери. Сред анализираните модели, включващи три лабораторни показатели, моделът **sMR + CRP + procalcitonin** показва най-висока диагностична ефективност за разграничаване на сепсис, осигурявайки най-добра дискриминационна способност сред оценените съчетания.

Интерес представлява анализът на септичните състояния на деца под 2 – месечна възраст, който освен обичайни Грам- негативни патогени носи отпечатъка на COVID 19 пандемията. Изтъкват се рискови фактори за антибиотична резистентност в резултат от неправилна емпирична антибактериална терапия.

Обсъждането на дисертационния труд умело интерпретира и съпоставя намерените резултати с богата литературна справка от съвременни проучвания. Прави впечатление широката информираност на дисертанта и възможности за обстоен анализ на данните от собствените проучвания в контекста на световните тенденции. Очевиден е творческият подход при анализа на резултатите, което личи от опита за подобряване на дискриминационната способност на Phoenix Sepsis Score чрез рекалибрация. Последният се приоритизира в сравнение с останалите скали за оценка. Изтъква се ключовото значение на ранното разпознаване, идентификация на септичните състояния с оглед техния благоприятен изход, намаляване на усложненията и тежест за здравната система и обществото.

Изводите са логични и добре обосновани, в съответствие с анализираните резултати, а именно:

1. Септичните състояния се наблюдават при инфекции на долните дихателни пътища, ГИТ и нервната система;
2. Доказва се висок относителен дял на микробиологично потвърдените инфекции при септични състояния, с доминиране на бактериалните причинители. Най-често доказваните патогени са *E. coli*, *S. pneumoniae* и *S. aureus*, което корелира с литературните данни ;
3. Phoenix Sepsis Score показва най-добра обща предиктивна стойност и най-висока надеждност в прогнозирането на усложнения при деца със септични и критични състояния от проучените скали.
4. sMR и presepsin показват значителна вариабилност, което подчертава необходимостта от допълнителна валидация
5. Най-надеждни биомаркери за сепсис са Procalcitonin и CRP, докато sMR и presepsin могат да бъдат полезни като допълнителни маркери.
6. Едновременното изследване на sMR, CRP и procalcitonin е полезен диагностичен подход при клиничната оценка на пациенти със сепсис.

Приносите на дисертацията са обективни и адекватни. Признавам всички посочени приноси:

- Проучването е едно от малкото в настоящата литература, детайлно анализиращо етиологията на септични и критични състояния при деца хоспитализирани в интензивно отделение.
- Потвърдена е ролята на съвременните микробиологични методи за доказване на микробния причинител, с оглед своевременно етиологично лечение.
- За първи път е извършена сравнителна оценка на четири международни точкови скали за критични и септични състояния при деца, хоспитализирани в интензивно отделение.
- Оценени са нови предиктивни биомаркери за диагностициране на сепсис при деца.
- Потвърдено е значението на комбинацията CRP + procalcitonin като надежден лабораторен подход за диагностициране на сепсис в детска възраст.
- Резултатите от проучването са основа за създаване на ефективен модел за диагностика и лечение на септични състояния в детската възраст.

Авторефератът е много добре оформен и съответства по съдържание на дисертационния труд.

Във връзка с дисертационния труд са представени 2 пълнотекстови публикации в български научни списания.

Оценка на дисертационния труд:

Представеният дисертационен труд е на актуална тема, иновативен и съдържателен. Той е отлично съчетание на забележителна информираност на докторанта по проблема с подходящи изследователски методи, умело ръководство и компетентен анализ. Изводите са обосновани и произтичат от получените резултати. Дисертационният труд на д-р Хаджиева представлява ценен научен труд посветен на септичните и критични състояния при деца от интензивни отделения в нашата страна. Приносите от него са значими както в теоретичен, така и в практически аспект.

Заключение:

Представеният труд на д-р Адриана Димитрова Хаджиева- Христова на тема „*Септични и критични състояния при деца, лекувани в интензивно отделение: клиничен профил, ранна диагностика и прогноза*“ притежава необходимите достойнства на самостоятелен, актуален и значим дисертационен труд, отговарящ напълно на изискванията на Закона за развитие на академичния състав, Правилника за приложение на ЗРАС и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в МУ- Варна. С оглед на това препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на д-р Адриана Димитрова Хаджиева- Христова образователната и научна степен **“доктор”**.

23.04.2025

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

Проф. Д-р Боряна Върбанова, дм