

До председателя на Научно жури,
назначено със Заповед Р-109-147/13.03.2025
на Ректора на МУ-Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, дм
Катедра по Медицинска Микробиология
Медицински факултет, Медицински Университет – София

относно дисертационен труд на тема: **„Септични и критични състояния при деца, лекувани в интензивно отделение: клиничен профил, ранна диагностика и прогноза”** на д-р Адриана Димитрова Хаджиева-Христова, представен за придобиване на образователната и научната степен „доктор” по докторска програма “Педиатрия” в област на висшето образование 7.0 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина

Представените документи по процедурата са изготвени коректно, като са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за прилагането му в МУ-Варна.

Биографични данни

Д-р Хаджиева придобива магистърска степен по медицина през 2017. Има специалност педиатрия от 2022г. като от 2020г е докторант и асистент към Катедрата по педиатрия, МУ-Варна.

Актуалност и значимост на избрания научен проблем

Дисертационният труд на д-р Хаджиева е посветен на **изключително актуален проблем** за медицинската практика – септични състояния в детската възраст. Въпреки изключително големия напредък на медицината от последните десетилетия, инфекциите на кръвта продължават и днес да са сред значимите проблеми, свързани с общественото здраве и водеща причина за заболяемост и смъртност. Този тип инфекции са чести и при децата и са сред водещите причини за детска смъртност. Сред основните причинители на сепсис са микроорганизмите от ESKAPE група

(*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp), които са парадигма за терапевтично повлияване, основно на базата на високи нива на резистентност. Редица проучвания демонстрират устойчива тенденция към бързо увеличаване честота на инфекциите, причинени от ESKAPE групата, като често тези инфекции се асоциират с продължителен болничен престой, увеличени икономически разходи и по-лош изход заради неадекватна и забавена антимикробна терапия поради антибиотичната резистентност на причинителите. Карбапенем-резистентните Enterobacterales, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii* попадат в списъка на Световната Здравна Организация (СЗО) с приоритет „критичен“ за проучване и създаване на нови, ефективни антибиотици. Като се има предвид тази тенденция още по-важна е ранната и точна диагностика на септичните състояния в детската възраст, което би подобрило избора на терапия и прогнозата.

Структура на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 169 стр., като е структуриран по общоприетата схема: Използвани съкращения - 2 стр.; Въведение - 1 стр., Литературен обзор - 51 стр., Цел и задачи – 1 стр, Материали и методи - 14 стр., Резултати – 33 стр и Обсъждане - 18 стр., Изводи и приноси– 2 стр., Заключение – 2 стр. Дисертационният труд е онагледен с 15 таблици, 35 фигури и 10 приложения. Използвани са 269 източници, от които 5 на кирилица и 264 на латиница. Би било по-добре източниците на кирилица да бъдат изведени в началото или края на референса, но да са заедно.

Оценка на качествата на литературния обзор

Литературният обзор е написан коректно. Детайлно са дадени дефинициите за сепсис и септичен шок при деца, както и тяхното развитие през последните години, проучена е епидемиологията на септичните и критични състояния при деца, като са представени данни за заболяемостта и смъртността. Разгледани са рисковите фактори, етиологичния спектър, патофизиологията и клиниката на сепсиса. Много подробно са представени различните скали за оценка на септичните състояния при децата като PRISM III, pSOFA, Phoenix Sepsis Score и др. Д-р Хаджиева подробно е разгледала биохимичните

маркери на възпалението, като са представени както утвърдените маркери като CRP, procalcitonin и левкоцити, така и иновативни маркери като preserpin и разтворимия манозен рецептор sMR. Коректно са описани техните предимства и недостатъци. В обзора и подходящо изведените приложения са описани алгоритмите за лечение на критични и септични състояния. Литературният обзор завършва със заключение, където логично се обосновава необходимостта от разработването на дисертационен труд с такава тематика.

Цел и задачи

Поставената цел е ясно формулирана, а задачите (общо 5) съответстват на основната цел и водят до нейното изпълнение.

Раздел “Материали и методи”

Разделът включва използваните методи и описание на материалната база, периода на проучване (1г и 8 месеца) и включените пациенти – 80 деца от УМБАЛ “Св Марина” - Варна. Проучването е проспективно като критериите за включване или изключване в проучването са ясно описани. Детайлно е представена методиката за прием и оценка на състоянието на пациентите, изследваните лабораторни показатели, както и използваните скор-системи и методиките на изследване на иновативните биомаркери на възпалението. От микробиологична част е показана детайлно изследването на хемокултура, микробната идентификация и определянето на чувствителността. Добро впечатление прави използването на молекулярно-генетични методи за идентификация. Използваните статистически методи са подходящи и определят ефективността и надеждността при прогнозирането на изхода за пациентите, както и валидират достоверността на изводите. Проучването е получило одобрение от Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) към Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна.

Раздел “Резултати ” и раздел “Обсъждане”

Разделът “Резултати” е структуриран в три подраздела, които покриват петте задачи. Първият подраздел представя етиологична структура на заболяванията при деца със септични и критични състояния, хоспитализирани в ДООЛ. Докторантката представя данни за 53 деца, 42 със септично и 11 с критично състояние. Има разлика с данните от материали и методи, където са докладвани 80 деца, включени в проучването, вероятно от тях са селектирани 53те деца, отговарящи на критериите. Представена е информация за

пол и етническа принадлежност, наличие на подлежащи хронични заболявания при 24,5% от децата, предимно тези от септичната група. Според представените данни от докторантката 42 от пациентите са били с инфекциозна етиология, като 27/50,9% от децата са били с инфекции на дихателната система (предимно пневмонии), с микробиологично потвърдени причинители *Streptococcus pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis* и SARS-CoV-2. Шест деца са с инфекции на гастроинтестиналната система, като сред идентифицираните патогени са *Rotavirus*, *Salmonella* Group D и *Clostridioides difficile* и пет с инфекции на нервната система. Единични са децата с инфекции на кожа и меки тъкани и с нефрит. Сред децата със SIRS от неинфекциозен произход най-голям относителен дял заемат интоксикациите (n=4) и заболяванията, свързани с нарушения на ендокринната и метаболитна обмяна - инсулинозависим захарен диабет с инициална диабетна кетоацидоза (n=2). Респираторните и неврологичните усложнения са сред най-често срещаните в проучената кохорта пациенти, съответно 18.8% и 9.4%. В раздела “Обсъждане” д-р Хаджиева сравнява получените данни със световните и данните от системата “Bulstar”. Интерес представлява факта, че в над 40% от заболяванията с инфекциозна генеза, включени в дисертационния труд е идентифициран конкретен причинител, данни отговарящи на световните. Точната идентификация на инфекциозния причинител е от съществено значение за адекватното лечение и прогнозата на пациента. Сред най-често изолираните етиологични агенти при септични пациенти са *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, което съответства на световните тенденции

Вторият основен подраздел в разделите “Резултати” и “Обсъждане” включва оценка на прогностичната стойност на различни скали за оценка на състоянието, което покрива следващите две задачи. Навременното идентифициране на дете със сепсис сред многобройните фебрилни пациенти представлява сериозно предизвикателство. Резултатите от дисертационния труд показват, че скалата PRISM III (Педиатричен риск от смъртност) има по-добра предиктивност в сравнение с PELOD-2 (Логистична органна дисфункция при деца) при деца със септични и критични състояния (62.3% vs 58.5%), но и двете скали показват сходен брой фалшиво отрицателни случаи при идентифицирането на пациенти с усложнения, което може да забави терапията. Д-р Хаджиева показва, че над 50% от пациентите с реални усложнения са пропуснати от модела pSOFA(Педиатрична

скала за оценка на органна недостатъчност), което показва ниска чувствителност при идентифициране на високорискови случаи със сепсис. За разлика от него, докторантката установява, че PSS демонстрира по-добра ефективност, като успява да идентифицира значително по-голяма част от пациентите с усложнения. Докторантката сравнява получените данни със световните, според нейните данни системата PRISM III дава сходна със световните данни прогностична стойност (AUC 0.701), което я прави надежден предиктор в различни популации, въпреки че резултатите показват умерена дискриминационната способност. pSOFA е с висока специфичност (над 80%), което е полезно при идентифицирането на пациенти без усложнения, но ниската чувствителност показва, че моделът пропуска значителен дял от пациентите с реално развита органна дисфункция. В резултат на дисертационния труд д-р Хаджиева прави основен извод, че Phoenix Sepsis Score е най-ефективната прогностична скала за идентифициране на септични пациенти с усложнения със стойности на чувствителност от 80.0% и AUC 0.736.

Третият подраздел на “Резултати” и “Обсъждане” отговаря на последните две задачи, разгледани са резултатите получени за установени и иновативни маркери на възпалението. Д-р Хаджиева установява изключително висока диагностична ефективност за Procalcitonin и левкоцити (100%). По-ниска чувствителност доказва за sMR (80%), presepsin (75%) и CRP (73%). Докторантката докладва висока специфичност ($\geq 88\%$) за всички биомаркери, като най-ниска честота на фалшиво положителни резултати регистрират sMR (96%), procalcitonin (96%) и левкоцити (93%). Най-висока PPV се отчита за procalcitonin (100%) и sMR (89%). Д-р Хаджиева прави извод, че Procalcitonin и CRP се потвърждават като най-надеждни биомаркери за сепсис, докато sMR и presepsin могат да бъдат полезни като допълнителни маркери, подпомагащи диагностиката.

В резултат на представената работа Д-р Хаджиева формулира 6 основни извода, които отговарят на поставените цел и задачи.

Оценка на приносите на дисертационния труд

От получените резултати и направени изводи Д-р Хаджиева формулира 6 приноса, които аз напълно приемам. Най-важните приноси са:

- Сред проучените четири клинични скали, Phoenix Sepsis Score показва най-добра обща предиктивна стойност и най-висока надеждност в прогнозирането на усложнения при деца със септични и критични състояния.

- Procalcitonin и CRP се потвърждават като най-надеждни биомаркери за сепсис, докато sMR и presepsin могат да бъдат полезни като допълнителни маркери, подпомагащи диагностиката.
- Едновременното изследване на sMR, CRP и procalcitonin е полезен диагностичен подход при клиничната оценка на пациенти със сепсис.

Наукометрични показатели

Д-р Хаджиева представя 2 пълнотекстови публикации, във връзка с дисертационния труд, публикувани в нереферирани списания. За една от публикациите е представен разделителен протокол и така общия брой точки за публикациите е 31,5 което отговаря на националните изисквания и тези на МУ-Варна. Отлично впечатление прави факта, че във всички тя е първи автор.

Автореферат

Приложеният автореферат представя добре дисертационния труд и неговите резултати, приноси и изводи. Спазени са изискванията на правилника.

В заключение, представения дисертационен труд от Д-р Хаджиева по структура, съдържание и обем отговаря на критериите в ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен “доктор”. Темата е актуална, подобрите методи са подходящи, д-р Хаджиева показва задълбоченост и прецизност при представянето, статистическата обработка и анализирането на резултатите. С удоволствие давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научната степен „доктор” по научна специалност “Педиатрия” в област на висшето образование 7.1 Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 Медицина на д-р **Адриана Димитрова Хаджиева-Христова**.

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

28.04.2025г.

Изготвил рецензията:

/Проф. д-р Румяна Марковска-Давидкова, дм/