

Рецензия

от доц. д-р Красимира Калинова Атанасова-Георгиева, д.м.

Катедра по Специална хирургия - Медицински факултет Стара Загора, Тракийски университет, Клиника по Детска хирургия; Член на Научно жури определено със заповед № Р-109/14.05.2018 г. на Ректора на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

относно дисертационния труд на д-р Георги Валентинов Иванов „РОЛЯ НА ИНФЛАМАТОРНИТЕ МАРКЕРИ ПРИ ДИАГНОСТИКА НА ОСТЪР АПЕНДИЦИТ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“

Научен ръководител: проф. д-р Никола Колев, д.м.н

Представен за публична защита пред научното жури за присъждане на ОНС „Доктор“ в област на бисшето образование: 7.Здравеопазване и спорт 7.1.Медицина, по Научна специалност Обща Хирургия /03.01.37/

1.Кратки данни за докторанта:

Д-р Георги Валентинов Иванов завършва средното си образование през 2007 в Трета природо-математическа гимназия "Акад. М. Попов", Варна, а през 2013 – Медицина в Медицински Университет "Проф. д-р П. Стоянов", Варна. От 2014 и досега Специализира Хирургия в УМБАЛ "Св. Марина" Варна. Притежава добра езикова подготовка/Английски език - C1/, немски - A2, Goethe-Zertifikat A2; Руски - B2, както и добра компютърна грамотност. Добро владее Microsoft Office packet. Притежава добри организационни умения. Участва в студентско самоуправление по социално-битовите въпроси. Има добри менторски умения, придобити чрез водене на лекции и упражнения на студенти по медицина и Здравни грижи; добри познания по видео и аудио обработка и създаване на дигитални филми.

Представеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилника на МУ- Варна. Не съм открила пропуски в приложената документация.

2. Актуалност и значимост на темата:

Острият апендицит е най-разпространеното коремно хирургическо заболяване при децата, което дава картината на остър хирургичен корем. Той е най-честата причина за спешно оперативно лечение във възрастовата група между 3 и 18 години. Най-голяма тежест от всички възпалителни заболявания на стомашно-чревния тракт се пада на острия апендицит, който има свои характерни особености в протичането във възрастовите групи от 0 до 3 и от 3 до 7-годишна възраст.

Въпреки развитието на медицината, остроото начало, анатомичните особености и бързата прогресия, поставянето на навременната диагноза остър апендицит остава клинично предизвикателство пред хирурга.

За разлика от възрастните, в детска възраст възможностите за изпълняване на пълния набор от образни изследвания са ограничени. Търсенето на лабораторни предиктори за ранно отдиференциране на остър апендицит и поставянето на точна диагноза, с което да се намали броя на нихелозните, „бели“ апендектомии, е цел през съвременните хирурзи. Темата на дисертацията е удачно избрана и е актуална и значима.

3. По структурата на дисертацията.

Дисертационният труд е структуриран правилно, съгласно ЗРАС и Правилника за приложението му. Включва увод -2 стр, литературен обзор-45 стр, цел и задачи- до 1 стр, собствени резултати /материал, методи и резултати/ - 50стр, обсъждане -13 стр., заключение-23 стр., изводи- 4стр, приноси -1 стр, литература-22 стр.

4. Литературна осведоменост. Извършен подробен литературен анализ относно приложимостта в рутинната практика на CRP при деца с остър апендицит. Проведен е систематичен преглед на литературата между януари 2000 и април 2017 г. с използване на електронните бази данни PubMed, OvidMedline, EMBASE и Google Scholar. Открити са 628 проучавания, при които диагностичната точност, статистическата хетерогенност и прогнозна способност на няколко от биомаркерите са с необходимата значимост. Литературният обзор обхваща 170 автора. Прави впечатление неоглемя набор от български автори (трима), занимавали се с лабораторната и инструменталната диагностика на острия апендицит, както и диференциалната диагноза на заболяването.

5. Изучена хипотеза, цел и задачи на дисертацията.

Целта на дисертацията е да се оцени ролята на инфламаторните маркери при диагностика на остър апендицит в детската възраст. Задачите са:

1. Да се извърши системен литературен анализ за диагностичната стойност на актуалните лабораторни маркери на възпаление и приложимостта им в рутинната практика.
2. Да се съпоставят лабораторните изследвания с клиничната картина при пациенти приети с диагноза остър апендицит.
3. Да се съпоставят лабораторните изследвания с интраоперативната находка при пациенти с остър апендицит.
4. Да се съпоставят лабораторните изследвания с патоморфологичната диагноза при пациенти с остър апендицит.
5. Да се анализират съвременните лабораторни маркери за диагностика на остър апендицит в детска възраст.
6. Да се изгради алгоритъм за поведение при съмнение за остър апендицит в детска възраст.

6. Проучени пациенти, използвани материали и методи на изследване.

Проведено е ретроспективно проучване, обхващащо група от 5442 деца, преминали през Детско приемно спешно отделение на УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна, регистрирани с коремна болка за периода 2006 – 2017 год. Пациентите са разпределение в следните групи:

□ Група с оперирани пациенти с диагноза Остър апендицит ($n=110$, 2.1 %), с подгрупи:

⊕ неусложнен апендицит – катарален апендицит, флегмонозен апендицит

⊕ □ усложнен апендицит – гангренозен апендицит, периапендикуларен абсцес, перитонит.

⊕ □ хроничен апендицит

⊕ □ Група с пациенти, без индикации за оперативно лечение по спешност, насочени за консервативно лечение и активно проследяване ($n=2493$, 45.8%)

⊕ □ Група с пациенти без съмнение за остър апендицит или остър хирургичен корем – 2839 (52.1%)

⊕ В групата на пациенти с извършена апендектомия е обособена допълнителна група на пациенти оперирани по лапароскопски способ - 12. Анализирани са периперативните резултати и тези от проследяването.

Оперираните пациенти са разделени в четири възрастови групи съобразно анатомичните и физиологичните особености. Във възрастовата група между 0 и 3 години -5 (5%) деца, между 4 и 9 години са оперирани- 42 (38.1%) деца, между 10 и 15 години -37 (33.8%) деца, между 16 и 18 години -26 (23.6%). Общият брой на оперираните бе 110, като 54 деца са от мъжки пол, 56 деца от женски пол, съответно 49% и 51%. Пациентите с неусложнен апендицит са разпределени на катарален апендицит и флегмонозен апендицит. В група с усложнен апендицит са включени пациентите с гангренозен апендицит, апендицит с периапендикуларен абсцес и остър апендицит с перитонит. При 10 пациента е установен хроничен апендицит.

Разпределение по стойности на хемоглобина предоперативно не наблюдава статистически значима разлика в стойностите на хемоглобина. Установеният панел кръвни изследвания включва задължително пълна кръвна картина (ПКК), CRP и извършване на абдоминална ехография. След получаване на резултатите от проведените клинични, лабораторни и образни изследвания се поставя диагноза и се

преминава към следващия етап. При наличие на сигурни данни за остър апендицит се преминава към оперира по спешност.

В случаите когато не може да се докаже диагнозата остър апендицит, но от клиничния преглед има данни за „коремно страдание“, детето се хоспитализира за активно наблюдение, консервативна терапия и преценка на състоянието в динамика.

С оглед извършване на сравнителен анализ на диагностичните методи са разгледани показателите специфичност и чувствителност поотделно за всеки метод и в комбинация при пациентите в група А и група Б. Диагностичната стойност е определена при сравнение с патоморфологичната диагноза. Използвани са статистически методи за обработка на данните, като Софтуерната статистическа обработка получените данни бе извършена посредством IBM SPSS ver.23.1.7

7. Оценка на получените резултати и тяхната научна стойност.

Острият апендицит обикновено се диагностицира след прецизен преглед от опитен лекар. Статистиката сочи, че днес 15-20% от лапаротомите са негативни. Диагнозата "остър апендицит" трябва да се обмисли, ако пациентът е с нормален брой на левкоцитите и CRP до 10 mg/L. Това е необходимо, за да се намали процентът на нихилозните лапаротомии. Изследването на CRP като рутинен параметър се препоръчва при съмнителни за апендицитис акута състояния. От друга страна, пациенти с перфорирал апендицит имат високи стойности на CRP - над 100 mg/L. Това е много важно, тъй като в ранния период след перфорацията, клиничните симптоми се завоалират и броят на левкоцитите се нормализира. Рязкото повишаване на CRP може да предскаже сепсис и да е повод за бързо начало на антибиотично лечение, особено ако изгарянията са последвани от хирургична обработка на раните. При хирургични интервенции CRP се покачва 6 часа след операцията, и ако няма усложнения, започва да спада и се нормализира за 2-3 денонощия. Ако повишените стойности се задържат за по-дълго време, то следоперативният период е усложнен с инфекция. Сигнификантно покачване на CRP може да има при пациенти с високи предоперативни концентрации.

При анализиране и сравняване на стойностите на CRP при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване стойностите в зависимост от авансирането на възпалителния процес.

Концентрацията на CRP се променя бързо - около 50% от изходната стойност за един ден. Това прави възможно чрез изследване на CRP всеки ден да се контролира ефективността от антибиотичната терапия. Лечението с ефикасния медикамент ще продължи до нормализиране на стойностите на CRP - под 8 mg/L.

Получени са собствени резултати за диференциално диагностичната стойност на CRP при деца с остър апендицит като е извършено съпоставяне на стойностите на CRP с интраоперативната находка при деца с остър апендицит. Извършена е и съпоставка на CRP с патологоморфологичната диагноза при деца с остър апендицит и с клиничната стойност на диагностичния комплекс CRP-ехография в сравнение с други диагностични комплекси. Установява се, че традиционните биомаркери (като броя на белите кръвни клетки и CRP) имат умерена диагностична точност (0,75), но по-ниски разходи при диагностицирането на остър апендицит. Обратно е установено, че новите маркери (прокалцитонин, IL6, феритин) имат високи разходи, свързани с процеса, включително аналитични времена, но подобрена диагностична точност.

При анализиране и сравняване на стойностите феритина при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване стойностите в зависимост от авансирането на възпалителния процес. Феритин е изследван при 30 пациента (1,2%) и преустановен.

За значима стойност се прие наличие на CRP над 9 μ g/L. Бяха установени чувствителност 84.62%, специфичност 38.46% и позитивна предиктивна стойност 87.3% и негативна предиктивна стойност 33.3%.

След статистическата обработка на данните се установява, че наличието на свободна течност от извършена ехография има специфичност 82.7% и чувствителност 81.5%, наличие на увеличен напречен размер на апендикса носи специфичност 87.26% и чувствителност 39.3%, наличие на периапендикуларен абсцес дава на ехографията специфичност 94.31% и чувствителност 40.4%.

При 10 пациента е извършена компютърна томография с интравенозен контраст при индикации – недобро повлияване от консервативната терапия при пациентите хоспитализирани за активно наблюдение, липса на категоричност в останалите изследвания, прогресивно покачване на инфламаторните лабораторни маркери без установима патологична находка от ехографско изследване.

При съчетаването на данните от клиничен преглед, общ брой левкоцити, нива на CRP и резултат от абдоминална ехография има чувствителност 96.4% и специфичност 99.2%.

Като добри резултати могат да се отбележат създадените алгоритми за поведение в клиничната практика при деца с остър апендицит намаляващи нихилозни апендектомии при деца.

Повишаването на левкоцитите е ранен белег за възпаление на апендикса, докато повишеното ниво на CRP е индикатор за прогресията на апендицита. CRP има най-висока диагностична стойност при усложнения апендицит. При острия апендицит

LEU и броя на неутрофилите имат най-голяма дискриминативна стойност на 24тия час от появата на болката, докато стойността на CRP е по-достоверен маркер между 2-ия и 48-ия час. Това говори в полза на динамиката и еволюцията на възпалителния процес при апендицита. Разделянето на три групи спрямо вероятността значително подобри точността на нашата система за оценяване.

Прокалцитонинът не е полезен при диагностиката на острия апендицит, той има висока позитивна предиктивна стойност (9-53 до 18-40) за отдиференциране на усложнения остър апендицит, поради тази причина той може да бъде много ценен диагностичен метод. Данните от литературния анализ сочат като приложими в рутинната практика CRP и ПКК.

Сравнителният анализ на лабораторните изследвания с клиничната картина установява по-висока чувствителност на С-реактивния протеин при отдиференциране на пациенти с остър апендицит в сравнение с нивата на левкоцитите и феритина. Съпоставянето на лабораторните изследвания с интраоперативната находка при пациенти с остър хирургичен корем от апендикуларен произход, показва правопрпорционална зависимост на стойността на CRP с авансирането на възпалителния процес. Нивата на CRP имат статистически значима корелация с прогресията на острия апендицит от патоанатомичната диагноза, като са по-високи при усложнените форми на острия апендицит. Инфламаторния комплекс CRP-ехография, е статически значимо по-чувствителен и специфичен за остър апендицит, в сравнение с другите лабораторни показатели в комбинация с ехография и помежду им. С използването на създадения диагностичен комплекс и приложението на алгоритми за клинично поведение се намалява на честотата на нихелозни апендектомии при деца.

ПРИНОСИ

- ☐ Извършен литературен анализ относно приложимостта в рутинната практика на CRP, при деца с остър апендицит.
- ☐ Получени са собствени резултати за диференциално диагностичната стойност на CRP при деца с остър апендицит.
- ☐ Оценена е клиничната стойност на диагностичния комплекс CRP-ехография в сравнение с други диагностични комплекси.
- ☐ Извършено е съпоставяне на стойностите на CRP с интраоперативната находка и патологоморфологичната диагноза при деца с остър апендицит.
- ☐ Създадени са алгоритми за поведение в клиничната практика при деца с остър апендицит.

Заключение:

Оценявам положително научната разработка и получените резултати, като отговарящи на Закона за развитие на академичните кадри в Република България за придобиване на образователна и научна степен "Доктор". Давам положителна оценка на дисертационния труд и препоръчвам на членовете на научното жури да присъдят образователната и научна степен "Доктор" на Д-р Георги Валентинов Иванов.

22.05.2018
Стара Загора

Изготвил:
Доц. д-р Красимира Калинова Атанасова, д.м.

