

# РЕЦЕНЗИЯ

от

**доц. д-р Христо Иванов Шивачев, д.м.**

Клиника по Детска хирургия, УМБАЛСМ"Н.И.ПИРОГОВ" ЕАД, гр. София

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 дисертационен труд: **„РОЛЯ НА ИНФЛАМАТОРНИТЕ МАРКЕРИ ПРИ ДИАГНОСТИКА НА ОСТЪР АПЕНДИЦИТ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ“**

на **д-р Георги Валентинов Иванов**

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 висшето 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 2007г. в Трета природо-математическа гимназия "Акад. М. Попов", Варна, а през 2013г. – Медицина в Медицински Университет " Проф. д-р П. Стоянов", Варна. От 2014г. 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 владение на 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.

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

## **2. Актуалност и значимост на темата:**

Острият апендицит е най-разпространеното 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 3г. и от 3

до 7-годишна възраст.

Въпреки развитието на медицината, острото начало, бързата прогресия и анатомичните особености, 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 острия апендицит и поставянето на точна диагноза, с което да се намали броя на „ненужни“ апендектомии, е цел пред 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- по 1 стр, Собствени резултати /материал, методи и резултати/ - 50стр, Обсъждане -13 стр., Заключение-23 стр., Изводи- 4стр, Приноси -1 стр, Литература-22 стр.

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

### **5. Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията.**

Цел 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. Собствен материал- 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 разпределени 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, периапендикулерен 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 деца. 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 деца(5%), между 4 и 9 години са оперирани- 42 деца(38.1%), между 10 и 15 години -37 деца(33.8%), между 16 и 18 години -26 деца (23.6%). Общият брой на оперираните е 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 усложен апендицит са включени пациентите с гангренозен апендицит, апендицит с периапендикуларен абсцес и остър апендицит с перитонит. При 10 пациента е установен хроничен апендицит.

Разпределението по предоперативните стойности на хемоглобина не показва статистически значима разлика между оперирани и неоперирани пациенти. Установеният панел изследвания включва задължително пълна кръвна картина (ПКК), CRP и 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 оперативно лечение.

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 параметрите на специфичност и чувствителност поотделно за всеки метод и в комбинация между тях 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.**

Диагнозата “Остър апендицит” в практиката обикновено се поставя след преглед от опитен лекар. Статистиката сочи, че днес 15-20% от лапаротомииите са негативни. Диагнозата "Остър апендицит" трябва да се обмисля дори ако пациентът е с нормален брой на левкоцитите и CRP до 10 mg/L, но има суспектни данни от клиничния преглед. Това е необходимо, за да се намали процентът на “бели” лапаротомии. Изследването на CRP като рутинен параметър се препоръчва при съмнителни 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, предшестващо оперативната намеса. При хирургични интервенции CRP се покачва 6 часа след операцията, и ако няма усложнения, започва да спада и се нормализира за 2-3 денонощие. Ако повишените стойности се задържат за по-дълго време, то следоперативният период е усложнен с инфекция. Сигнификантно покачване на CRP може да има и при пациенти с високи предоперативни концентрации. При анализиране и сравняване на стойностите на CRP при отделните типове апендицит се забелязва правопрпорционално завишаване на стойностите му 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-ниска стойност при диагностицирането на остър апендицит. Обратно, установено е, че новите маркери (прокалцитонин, IL6, феритин) имат висока себестойност, но подобрена диагностична точност свързана с процеса.

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

За значима стойност се приема наличие на CRP над 9µg/l. Установени са чувствителност 84.62%, специфичност 38.46%, 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%, наличието на увеличен напречен размер на апендикса носи специфичност 87.26% и чувствителност 39.3%, наличието на периапендикуларен абсцес дава на ехографията специфичност 94.31% и чувствителност 40.4%.

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

При съчетаването на данните от клиничен преглед, общ брой левкоцити, нива на CRP и резултат от абдоминална ехография, този комплекс от показатели 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 “белите” 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 броя на левкоцитите и на неутрофилите имат най-голяма дискриминативна стойност на 24<sup>тия</sup> час от появата на болката, докато стойността на CRP е по-достоверен маркер между 2<sup>-ия</sup> и 48<sup>-ия</sup> час. Това говори в полза на динамиката и еволюцията на възпалителния процес при апендицита. Разделянето на три групи спрямо вероятността за заболяване значително подобрява точността на тази система за оценяване.

Прокалцитонинът 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 го сочат като приложим в рутинната практика CRP и ПКК.

Сравнителният анализ на лабораторните изследвания с клиничната картина установява по-висока чувствителност на C-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 с 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 ненужни апендектомии при деца.

## ПРИНОСИ

- Извършен е 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.

### **Заклучение:**

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 .

28.05.2018г.  
гр.София

доц. д-р Христо Иванов Шивачев, д.м.