**От *проф. д-р Красимира Кисьова, д.м.н., МУ-Варна***

**Относно: *дисертационен труд на д-р Павлина Ангелова Пенева***

**На тема: *”Прогностични маркери за клинична и лабораторна оценка на болни със „СЕПСИС”.***

**За присъждане на научната и образователна степен *„Доктор”***

**По научната специалност*:”Пневмология и фтизиатрия”***

Д-р Павлина Пенева е родена на 08.06.1973г. в гр. Силистра. Работила е последователно.

От 01.112001-31.01.2002 г. в АИП ПМП Д-р А, Денев-ц. Аксаково като лекар, a oт 11.03.2002-11.03.2003 г. работи като лекар в АИП ПМП гр. Варна. В следващите няколко месеца от 11.03.2003-01.07.2003 работи като лекар в ЕТ ”Пулс” гр. Варна. В следващите месеци от 25.06.2004-01.04.2005г. работи в МЦ „Еквита” гр. Варна като лекар. От 28.09.2005-21.04.2008 работи в МЦ „ Сириус” гр. Варна като лекар. От 02.01.2009 до момента работи в МБАЛ „Света Марина”-Клиника по пневмология и фтизиатрия и ОИЛНВ като пулмолог, a от 09.2017 е асистент в МУ „Проф Параскев Стоянов“ в същата клиника.

През 2010 г. д-р Павлина Пенева придобива специалност „Вътрешни болести”, а през 2014 година придобива специалност по „пулмология и фтизиатрия”.

През 2010 г. д-р Павлина Пенева придобива специалност „Вътрешни болести”, а през 2014 година придобива специалност по „пулмология и фтизиатрия”.

Квалификации

През месец 04. 2005 г. д-р Павлина Пенева започваквалификационен курс на тема: **Белодробна туберкулоза**. През месец 06.2005 започва курс на тема: **Ендотелна функция и дисфункция и Фибринолитична терапия**, а от 2.05.2008г.- 10.08.2008 г.-**Обучение в Клиника по нефрология, диализа и трансплантациия в *гр. Бари – Италия – по програма Еразъм****.* През 09.2008 г. получава сертификат за преминал курс на обучение в клиника по **нефрология, диализа и трансплантация , към МУ в гр.Бари**. През месец 11.2011г. започва **обучение по спирометрия**. През 04.2012 получава сертификат за завършен **курс по спирометрия**, през месец **02.2013**г. започва курс на тема: „ **Трудно управление на дихателните пътища”**. Д-р Павлина Пенева владее англииски език на добро ниво; компютърна грамотност с програми Word, Excel,MS Office 2000.

***Оценка на актуалността на проблема:***

Излишно е да се коментира актуалността на проблема „СЕПСИС”. От векове наред клиницистите се борят в началото с причините и клиникчната картина за поставяне на диагнозата „сепсис”, а след това и с лечението му.През множеството последвали години постепенно се прибавят различни причини, но 2 фигурират перманентно –температура и левкоцитен брой, после се прибавят кардиореспираторните симптоми, SIRS, SOFA score и т.н. Актуалната дефиниция на сепсис го определя като животозастрашаваща органна дисфункция причинена от дисрегулация на организма към инфекцията.

Като се има предвид общо пониженият имунологичен фон на населението, безразборната употребата на антибиотици, имуносупресорите, инвазивните изследвания, здравната култура- това усложнява ранната диагноза на сепсис. Затова на пръв поглед заглавието на дисертационния труд на д-р Павлина Пенева ми се стори доста амбициозно, в смисъл едва ли могат да се изчерпат всички прогностични фактори, (клинични и лабораторни) в еднно проучване.

Запознавайки се с научния труд на д-р Павлина Пенева съм на коренно различно мнение-всяко такова задълбочено, чудесно замислено и изпълнено проучване е навременно, ценно и неоходимо. Адмирации и за нейния научен ръководител и консултанта й- дългогодишни специалисти в областта на интензивната медицина с най-голям опит в областта на тежките инфекции и антибиотичното лечение.

Темата СЕПСИС е трудна, трудоемка, мултидисциплинарна и изисква много последователен гъвкав координиращ подход при осъществяването и верифицирането.

**Дисертационният труд** е правилно структуриран. С достатъчна яснота са представени съвременните възгледи за етиологията, патогенезата, клиничната картина и лечението на СЕПСИС, както и актуализацията на „СЕПСИС“-2012, 2016 г. и 2017-2018 г.

**Целта на дисертационния труд** еясно формулирана.

**Деветте** задачи, който си е поставила докторантката са насочени към детайлно изследване на пациенти със СЕПСИС. Проучването е проведено върху представителна извадка от пациенти с СЕПСИС(82)- проспективно, като се оформят 3 групи пациенти: -тежки инфекции без СЕПСИС(контролна група);-пациенти със СЕПСИС;-пациенти със СЕПСИС и септичен шок.

Изборът на изследователските методи в дисертационния труд е съобразен с целите на проучването и са достъпни за клиничната практика. Резултатите са обработени с адекватни и съвременни статистически методи и осигуряват достоверност на получените резултати.

***Оценка на резултати***

**Епидемиологична характеристика на септичните пациенти**

Сепсисът е клиничен синдром, отразяващ системния отговор на организма към тежките инфекции, независимо от локализацията и може да бъде потенциално опасна.

В проучването на д-р Павлина Пенева се проследяват рисковите фактори за развитието на сепсис. Разгледани и сравннени всички пациенти със СЕПСИС и септичен шок с тези, с инфекции без СЕПСИС. Последната група e служила като контролна.

*Защо едните стигат по-далече, с повече саморазрушителни ефекти до степен на смърт, а другите успяват да се справят с инфекцията си без да стигат до самоунищожение?- Това е въпросът.*

Сравняват се всички пациенти по отношение на възраст, телесно тегло, придружаващи заболявания, микробиологична диагноза, ден на поставяне на диагнозата.

При всички са били проведени и анализирани много биохимични показатели, част от тях служещи за определяне на степен на органна дисфункция, по SOFA и APACHE II скала, а друга част - за проследяване, с оглед търсене на разлики в стойности, причинно–следствени връзки за моментното състояние или за изхода от болестта. Обикновенно прави впечатление, че за изследваните болни е изчислено, че средното време за поставяне на „диагноза“ сепсис и септичен шок е 2,9 дни след постъпване в болничното заведение. Само за сепсис - средно време за диагностика е 2,6 дни, а за септичен шок - 1,4 ден **т.е. по-тежкото състояние се открива по-лесно и по-бързо**.

Първоначалната стъпка в хода на проучването е била да се анализират демографските характеристики на наблюдаваните пациенти при трите проследявани групи.

**По отношение на възрастта не се установи статистически значими разлики** между трите сравнявани групи за развитието инфекции без и със сепсис. Средната възраст за цялата популация бе **63.7** г., за групата на сепсис без шок и със септичен шок бе респективно **61.3** и **62.2** г.

**Мъжкият пол преобладава** - 50 мъже (60.9%) срещу 32 жени (39%), като тази тенденция се запази и вътре в трите проследявани групи (таблица 1).

На този етап не е много ясно, дали тази по-висока заболеваемост се дължи на по-големия брой преморбидни състояния у мъжете, по-голямата честота на инфекции при тях или че жените имат генетично обусловени механизми за предпазване от развитието на тежка инфекция. Друго възможно обяснение е влиянието на половите хормони върху имунитета и кардиоваскуларния отговор.

При наблюдаваните болни от всички групи в **89% е имало поне по едно придружаващо заболяване.**

Не се открива и корелация между прием на алкохол, развитие на сепсис/септичен шок и смъртност.

**Наднорменото тегло и затлъстяването** са превалирали сред всички болни - 58%, докато тези с нормално тегло съставляваха само 40%. Получените резултати намират значима корелация между развитие на сепсис и наднормено тегло и затлъстяване.

**По отншение на ролята на медицинското обслужване като фактор**

**за развитието на „СЕПСИС“**, впроучването се установява, че действително не е малък броя на болните с медицинско обслужване и свързаните след това инфекции. От всичките наблюдавани пациенти, **общо 82, при 45 (54.9%)** **от тях е имало данни за медицинско обслужване в последните 30 дни.** При 16 болни (35.6%) се обсжда сепсис свързан с медицинското обслужване.

Установява се, че при наблюдаваните болни **честотата на сепсис, свързан с медицинското обслужване е 16 (35.6%), а на сепсис в хода на остра инфекция придобита в обществото – 29 (64.4%)**. Общата смъртност при септичните болни е била 25 (55,5%), като повече от половината от тях - 19 (63.2 %) – са екзитирали в първите 14 дни след поставяне на диагнозата (диаграма 11, 15, 16).

Най-голям интерес представляват **прогностичните маркери.**

**DNI и интерлевкин 8**

Едни от най-важните проследявани маркери в това проучване бяха DNI и интерлевкин 8.

DNI представлява автоматичен анализ на фракцията на незрелите гранулоцити, получена като разликата от фракцията на миелопероксидазните клетки – Eo и Ne, и фракцията на зрелите полиморфоядрени левкоцити т.е. представлява фракцията на незрелите гранулоцити в общата циркулация. Причината за избора на този индекс е простотата и бързината на самото изследване – в рамките на минути, ниската му цена, а същевременно възможностите и ползите, които предлага се оказват лесно приложими. Д-р Пенева си поставя задача да установи, дали DNI може да бъде диагностичен и прогностичен маркер при инфекции със сепсис, както и да се оцени предвидимост за смъртност, което за мен е донякъде deja-vuе. Имам предвид нашия„ФИ и ФЧ“, които фигурират в наши проучвания преди повече от 20 години, включително и в проучванията на ръководния екип.

**Този показател се оказа повишен при болните със сепсис и септичен шок.** Докато при инфекциите без сепсис, неговите средни стойности за първи ден бяха 0.45%±1.21%, при септичните пациенти без шок (II група) – 3.5%±4.7%, а при групата на септичния шок (III група) – 7.90%±11.6%.

DNI е имал предвидимост около 7% за развитието на инфекция без сепсис , но тази предвидимост нараства значително при развитието на сепсис без шок - 32%, както и при септичен шок - 43%.

При търсене на стойности за DNI се оказва, че той е с висока сензитивност и 87% специфичност над които може да се очаква развитие на сепсис (the best cut-off value), ROC- кривата.

В търсене на причината за промяна на DNI, е използван и друг маркер - **интерлевкин 8**.

Д-р Пенева прави опит да намери корелации между тях и някои от останалите проследявани маркери. Резултатите са показали, че IL8 се синтезира и освобождава в значителни количества по време на сепсис. Така при **септичните пациенти, стойностите на интерлевкин 8 са били средно между 6-10 пъти (в тежките случаи със скоротечна смърт - над 30 пъти) по-високи** в сравнение с тези при инфекциите без СЕПСИС. Проведеният корелационен анализ установява силна положителна връзка между по-високите нива на IL 8 и развитието на сепсис.

Освен това, статистически значима и отрицателна е връзката между IL 8 и органната недостатъчност. Подобна е и връзката между органна недостатъчност и DNI. **Нарастването на IL 8 и DNI е свързано със задълбочаване на органните поражения, влошаване на състоянието и развитието на сепсис.** При наблюдаваните болни най-честият орган ангажиран в хода на сепсис се оказа бял дроб (r= -0.437, р=0.0001). В 90% от случаите той е бил засегнат като единствен или придружен и от други органни дисфункции – бъбречна, чернодробна или хематологична увреда.

Установява се, че колкото по-високи са нивата на IL 8, толкова по-рано настъпва неблагоприятния изход и с по тежки усложнения.

В обобщение може да се каже, че **интерлевкин 8 е важен цитокин в патогенезата на сепсис**.

**Лактат и лактатен клирънс** са други показатели, използвани при наблюдаваните пациенти с диагностична и прогностична стойност. В литературата са описани проследявания на лактат и изчисляване на LC .

**DNI/alb и CRP**

**Съотношението DNI/alb показва статистическа значимост като диагностичен маркер за сепсис и септичен шок**. Тежестта на предвидимостта з развитието на сепсис и летален край е около 47% и около 7% - за групата на инфекции без сепсис.

Така авторката смята, че при септичните пациенти този индекс може да се прилага и проследява във времето като маркер за влошаване.

Като прогностичен маркер за сепсис и септичен шок е използван и **CRP**, въпреки че за този показател има много проучвания в различни области на медицината.

Целта на авторката е да изчислим и до каква степен в зависимост от стойности на СRP може да се разграничат инфекции без сепсис от тези със сепсис. Резултатите от мултиноминалната логистична регресия са показали, че **CRP е сигнификантно значим маркер за диагностиката на инфекции, но показва около 10% предвидимост при развитието на сепсис, и септичен шок е с ниска предиктивна стойност**.

**При направения ROC анализ резултатите от ROC кривата сочат, че при стойности на СRP над 135 mg/l, със 82% сензитивност и 76% специфичност, може да се предвиди сепсис.**

**CRP има силна положителна връзка с IL8.**С нарастване стойностите на IL8 се покачват и тези на CRP.

При проследяване на **коагулационните промени при СЕПСИС и септичен шок,** авторката установява, че **протеин С е важен модулатор на възпалителния и коагулационния отговор при сепсис**. Той инхибира продукцията на TNFα, IL6, IL8 и потиска неутрофилния хемотакс, като по този начин упражнява противовъзпалителен ефект.

**Има силна положителна връзка между протеин С и тежестта на инфекцията** т.е. с намаляване на стойностите на протеин С чувствително се влошава и състоянието към сепсис, т.е. **по-ниските стойности показват по-тежко състояние**.

Корелацията между тежестта на инфекцията и DNI е също значима и показва, че нарастването на DNI е свързано с развитието на СЕПСИС.

Връзката между протеин С и DNI е средно силна и значима, но отрицателна, т.е. скачеността между двата маркера е в различни посоки. **Нарастването на DNI върви успоредно с понижаване на стойностите на протеин С**.

Няма корелация между протеин С и DNI като прогностични маркери за смъртност.

**При проследяването на DIC score, DNI и AT III** се установяват две значими корелационни връзки. DNI има сигнификантно значима асоциативна връзка с вида на развилата се инфекция и тежестта на състоянието.

Силна е и корелационната връзка между типаинфекция (със или без сепсис) и ДИК скора, показваща нарастване на стойностите на ДИК скора при появата на сепсис.

Друга асоциативна връзка се потвърди между АТ III и DNI по отношение на леталитет.

**Както протеин С, така и АТ III има участие в патогенезата на сепсис и разгръщането на ДИК синром**.

Получената корелация потвърждава хипотезата, че с **повишаване стойностите на DNI по време на възпаление настъпва СЕПСИС, с изчерпване на АТ III и нараства вероятността за летален изход**.

**Само Протромбиновото време и АТ III имат връзка със смъртността.**

**Оценка на състоянието на болните чрез скалите SIRS и qSOFA** показва, чепри критериите за SIRS се отчете статистическа значимост по отношение на смъртността. Те имат 2.050 пъти вероятност да предвидят смъртния изход на пациента.

При скалата qSOFA се отчете статистически значима предвидимост по отношение на смъртността, но с по-голяма вероятност. qSOFA скалата има 2.581 пъти вероятност да предвиди смъртността при пациентите със СЕПСИС и септичен шок.

**Обобшавайки** проучването се установява, че рисковите фактори за развитието на сепсис и септичен шок са наднормено тегло и затлъстяване. **Маркерите DNI, отношението DNI/серумен албумин, IL 8, С реактивен протеин и протеин С могат да бъдат използвани като предиктивни маркери за развитие на сепсис.**

**Починалите със сепсис са болни имали сигнификантно по-високи нива на лактат до 24-ти час и по-нисък лактатен клирънс в сравнение с преживелите. Лактатът на 0., 6., 24-ти час и лактатен клирънс на 24-ти час са маркери за преживяемост.**

**IL8 е надежден показател с висока предвидимост за развитие на сепсис и риск от летален изход. Високите му нива се свързват с органната недостатъчност и смъртността.** Белият дроб е най-често засегнатия орган в корелация с IL8.

**С развитието на сепсис и септичен шок нарастват DNI и DIC score успоредно с изчерпване нивата на протеин С.**

По-висока смъртност при сепсис и септичен шок се наблюдава при възраст **над 71 години, мъжки пол, с най-често придружаващо заболяване - хипертонична болест, исхемична болест на сърцето или захарен диабет.**

**Антитромбин III, протромбиново време и IL8 са предиктивни маркери за летален изход.**

**По-широкото използване на DNI, както и изчисляването на критериите за SIRS, qSOFA score и SOFA score в предложения алгоритъм за поведение в тази научна разработка ще допринесат за действително ранно обхващане на септичните болни**.

Дефинираният алгоритъм е практическо ръководство за последователност на дейности, изследвания и последващо лечение с оглед на смърт при рискови пациенти.

***Изводите*** произтичат логично от проведеното проучване и отговарят на поставените задачи.

***Приноси:*** Въпреки, че авторката е разделила приносите си по правилата: оригинални, научно-приложни, потвърдителни, за мен те са ценни, защото осветляват една малка, проучена и изследвана област от параметри и техните корелации свързани със „СЕПСИС“ и произтичащите от това практически дейности. Дефинираният алгоритъм е практическо ръководство за последователност на дейностти, изследвания и лечение с оглед ранната смърт при рискови пациенти.

***Публикациите*** във връзка с дисертационният труд са 4 и удовлетворяват изискванията.

***ЗАКЛЮЧЕНИЕ***

Считам, че така очертаната оригинална и научно-приложна стойност на творчеството на д-р Павлина Пенева е пример как от един относително малко разработван голям проблем като „СЕПСИС“ може с много упоритост, труд, последователност, интердисциплинарен подход, отлично теоретично познание на съвременните постижения в областта, може да се намери „ниша“ за малко разработвани параметри и конселации с прогностична стойност както за ранната диагноза, така и за неблагоприятния ход и изход на инфекциозното заболяване, независимо от локализацията му. Изследваните параметри са лесно достъпни (не скъпо струващи)-особено DNI, а предложеният алгоритъм обогатява и улеснява клиницистите. Впечатлена съм от умението й да съчетава тъй наречени „стандартни“ изследвания за „СЕПСИС“ с въвеждането на нови маркери (DNI, IL8, лактат до 24 часа, ЛК, протеин С, DIC score)-всички те с диагностична и прогностична стойност, който определят терапевтичното поведение.

Познавам д-р Пенева като отличен клиницист, инвазивен, интензивен пулмолог и иследовател.

Убедена съм, че дисертационният труд на д-р Павлина Пенева напълно удовлетворява изискванията на законя за развитие на академичния състав на Република България и МУ-Варна. Предлагам на членовете на почитаемото жури да присъди на д-р Павлина Пенева научната и образователна степен ***„Доктор“***.

Рецензент:

Проф. д-р Красимира Кисьова, д.м.н