

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ
НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД НА РЕКТОРА
№ 3308/ 13. 10. 2022 г.



РЕЦЕНЗИЯ

ОТ

ПРОФ. Д-Р ТАШКО СТЕФАНОВ ДЕЛИЙСКИ, Д.М.Н.

НАЧАЛНИК КЛИНИКА ПО ХИРУРГИЯ ПРИ МБАЛ „СЪРЦЕ И МОЗЪК“ ГР.
ПЛЕВЕН

Относно: Защита на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Обща хирургия“ с кандидат д-р **Евгени Николаев Димитров** от катедра „Хирургически болести и анестезиология“ при Медицински факултет към Тракийски университет гр. Стара Загора на тема: **„Прогностична оценка на пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции“.**

1. Анотация на дисертационния труд

Въпреки еволюцията в поведението при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции през последните години, тези заболявания остават потенциална заплаха за живота на хора от всички възрастови групи, раси и социално-икономически статус. Извършването на ранна прогностична оценка може да разграничи пациентите с повишен риск от фатален изход, при които могат да се приложат по-агресивни терапевтични мерки. Необходимостта за търсене на нови методи, които да допринесат за прогнозиране на протичането и смъртността при УИАИ в един ранен етап на заболяването остава важен и недостатъчно проучен проблем.

Дисертационният труд разглежда прогностичните качества на редица фактори при пациенти с уИАИ. Поради липса на възприета класификация на тежестта при подобна патология, авторът е направил опит да представи своя такава, с надеждата да бъде изпитана в клиничната практика. Д-р Димитров разделя уИАИ на три групи - леки уИАИ, тежки уИАИ и тежък усложнен сепсис, според сборовете на оценъчните скали SOFA и WSES SSS. Значимостта на новосъздадената класификация е оценена спрямо всички изследвани от автора прогностични фактори. Проучени са възможностите на голям брой клинични и лабораторни параметри да предвиждат изхода от болестта. За пръв път в световен план при уИАИ са изследвани и прогностичните способности на някои имунологични маркери, асоциирани с неутрофилните, моноцитно-макрофагеалните и лимфоцитните популации. С цел повишаване оценката на клиничния изход са формирани панели имунологични биомаркери, които демонстрират предимство пред единичните показатели.

2. Анализ и оценка на качеството на дисертационния труд

2.1. Общ обем и структура

Представеният дисертационен труд е написан на 193 стандартни машинописни страници и онагледен с 62 фигури и 38 таблици.

Съдържа следните раздели:

- Литературен обзор - 32 стр.
- Цел и задачи - 2 стр.
- Материали и методи - 17 стр.
- Резултати- 58 стр.
- Обсъждане - 47 стр.
- Изводи - 2 стр.
- Приноси - 2 стр.
- Литература - 26 стр.

Литературната справка включва 383 литературни източника, от които 5 на кирилица и 378 на латиница. Формулирани са 1 цел и 7 задачи, които дисертантът конкретизира в 8 извода, в 9 приноса с оригинален, и в 11 приноса с потвърдителен характер.

Структурирането на дисертационния труд следва утвърдената специфична форма. В количествен план литературният обзор е достатъчен и отговаря на изискванията. Обзорът представя основни аспекти на проблема и акцентира върху прогностичният потенциал на имунологичните биомаркери, които според автора биха могли да бъдат проучени при

болни с уИАИ. На база оформените задачи дисертантът е отразил проблемните страни на проучените въпроси в дискуссионно-аналитичен стил в глава „Обсъждане“.

2.2. Яснота на формулиране на заглавието, задачите и изводите

Тези съставни части на дисертацията са изпълнили успешно предназначението си, а именно да представят какъв е проблемът, каква цел е поставена и какви задачи ще бъдат изпълнени. Изводите са ясни и точни.

2.3. Научна стойност

Д-р Димитров е подходил отговорно към всеки един от елементите на научния труд, проявявайки способност да изследва, анализира и обобщава явленията така, че изложените факти да придобият научен характер.

2.4. Значимост

Значимостта на научната разработка се състои в това, че авторът отговаря на важни въпроси от научен и клиничен аспект. Д-р Димитров е извършил цялостна прогностична оценка на усложнената интраабдоминална инфекция с възможните благоприятни и неблагоприятни фактори, които биха могли да наклонят везните при вземането на важни решения относно промяна на лечебната стратегия в един ранен етап на заболяването.

2.5. Актуалност

Дисертационният труд е посветен на една от най-честите причини за остър хирургичен корем сред зрялата популация - усложнените интраабдоминални инфекции. Те създават сериозни предизвикателства към здравните системи в световен мащаб, тъй като се свързват със значителна болестност и леталитет, повишено работно натоварване на персонала и удължена продължителност на болничния престой. Усложнените интраабдоминални инфекции са отговорни за 20% от регистрирания сепсис в

интензивните отделения и се считат за водещ фактор за нетравматична смъртност по целия свят.

Актуалността на избора на тема от д-р Димитров се определя от високата честота на заболяването и неговите усложнения, от високите нива на смъртност, както и от липсата на задоволителни методи за прогноза, възприети в клиничната практика, които да осигурят шанс за промяна на неадекватния лечебен подход в ранен етап и избягване на неблагоприятния изход. Проблемът, който авторът разглежда е слабо проучен не само в България, но и в световен мащаб, поради което считам настоящия научен труд за актуален.

2.6.Задълбоченост

Д-р Димитров е подходил задълбочено в своята научна разработка, което придава изчерпателност по избраната тематика.

2.7.Приложимост

Към момента е налице ясна клинична необходимост от проследяване ефекта на прилаганото лечение, създавайки допълнителни възможности в един ранен етап то да бъде променено или допълнено. Тъй като *прогностичната оценка* е все още слабо застъпен и сериозно подценяван етап от диагностично-лечебния план при голяма част от спешната хирургична патология, този научен труд би могъл да послужи за популяризиране на смисъла и възможните позитиви от извършването ѝ в клиничната практика.

2.8.Перспективност

Научният труд отговаря на редица въпроси по дадения проблем, но и поражда сам по себе си въпроси, които са следствие от получените резултати и формулираните изводи. Отговорите на тези въпроси могат да бъдат получени в бъдещи по-мащабни проучвания на национално и международно ниво.

2.9. Достоверност

Авторът е използвал научно-изследователски и статистически методи за обработка на клиничния материал, които са съвременни и адекватни. Това осигурява необходимата достоверност на получените резултати.

2.10. Нагледност

Дисертационният труд на д-р Димитров е онагледен много добре с 62 фигури и 38 таблици.

2.11. Стил

Дисертантът се придържа към научния стил без излишна разточителност и без крайна схематичност. Не е необходимо да се отбелязват отделни стилови грешки.

3. Обобщена оценка на научния труд и приносите

3.1. Приноси

Приносите на дисертационния труд могат да се обобщят в това, че хвърлят светлина върху един недостатъчно проучен, но важен за клиничната медицина проблем. Авторът е създавал класификация на тежестта на усложнените интраабдоминални инфекции, която показва ефективност в проведеното изследване и му предстои да я валидира сред по-мощна пациентска популация. Приоритетно при болни с уИАИ д-р Димитров изследва прогностичните качества на имунологичните показатели nCD16, nCD64, sCD163, *mHLA-DR* (при български пациенти), CD4+CD25+CD127^{low/neg} T-regs, моноцитните CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺CD16⁺⁺ и CD14⁺⁺CD16⁺. С помощта на споменатите биомаркери, както и на формираните биомаркерни панели всеки хирург би могъл да оцени и категоризира даден пациент като ниско- или високорисков както пред-, така и следоперативно в рамките на 1 час от вземането на кръвна проба.

3.2. Критични бележки

Литературната справка е изчерпателна и съвременна като включва публикации на кирилица и на латиница, но прави впечатление, че опитът на българските хирурзи при болни с усложнени интраабдоминални инфекции е слабо засегнат.

Дисертантът е прав от своя гледна точка да формулира представените от него приноси чрез започване на отделните точки, използвайки израза „за пръв път“.

Научната разработка убеждава, че за постигането на успехи в лечението на усложнените интраабдоминални инфекции е необходимо най-точно и своевременно да се оцени моментното състояние в клиничен и лабораторен аспект, с което да се оптимизира третирането им. Това са прогностичните фактори. При изграждане на съвременна стратегия на третирането на заболяването все повече се акцентира върху тези претерапевтични показатели, които оценят лечебното поведение. Тези т.нар. предиктивни фактори фигурират в разработката и заслужават д-р Димитров да им предаде по-специален акцент.

Аз лично правя обобщителна оценка, че са покрити принципно изискванията към докторантурата да се постигне задълбочен подход в потвърдителен и по възможност в научно-изследователски план. Това ми дава основание да дам обобщена **положителна** оценка на дисертационната разработка.

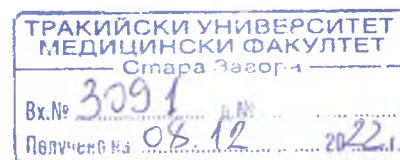
10.12.2022

Гр. Плевен

С уважение: 

/ Проф. д-р Ташко Делийски, д.м.н./

TO: The Chairperson of the Scientific Jury,
appointed by Rector's Order No. 3308/13.10.2022



REVIEW

by

Prof. TASHKO STEFANOV DELIYSKI, MD, PhD, DMSc

Chief of the Surgical Clinic

at Multi-Profile Hospital for Active Treatment „Heart and Brain” Pleven

On: Dissertation defense for conferring the educational and scientific degree “**Doctor**” in the scientific specialty “General Surgery”, authored by **Dr. Evgeni Nikolaev Dimitrov**, PhD student at the Department of Surgical Diseases and Anesthesiology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, dissertation title: “**Prognostic Assessment of Patients with Complicated Intra-abdominal Infections**”

1. Annotation to the Dissertation

Regardless of the evolution in the behaviour of the patients with complicated intra-abdominal infections over the past years, these diseases still represent a potential threat for the life of people from all age groups, of any race and socioeconomic status.

Performing of an early prognostic assessment would differentiate the patients facing a higher risk of a fatal outcome and hence, allow undertaking of more aggressive therapeutic measures.

The necessity of finding new methods which could contribute to predicting the development of the disease and the mortality in patients with cIAs at an early stage of the disease, remains an essential and under-researched topic.

The Dissertation deals with the prognostic qualities of a number of factors in patients with cAIs. Since there is no adopted classification for the severity of such a pathology, the author has made an attempt at proposing his own classification with the hope of having it tested in the clinical practice. On grounds of the total scores of the SOFA and WSES SSS scoring systems, Dr. Dimitrov divides the cAIs into three groups: mild cAIs, severe cAIs and severe complicated sepsis. The importance of the newly-invented classification has been evaluated against all the prognostic factors examined by the author. Studied are the possibilities of a large number of clinical and laboratory parameters to predict the outcome of the disease. For the first time ever in the world, in patients with cAIs tested are the prognostic abilities of some immunological markers associated with the neutrophil, monocyte-macrophageal and lymphocyte populations. With a view to increasing the assessment of the clinical outcome, built are immunological biomarker panels which demonstrate an advantage in comparison with the individual indicators.

2. Dissertation Analysis and Evaluation

2.1. Total Volume and Structure

The dissertation consists of 193 standard pages and is illustrated by 62 figures and 38 tables.

It contains the following Chapters:

- Literature Overview – 32 pages
- Objective and Tasks – 2 pages
- Materials and Methods – 17 pages
- Results – 58 pages
- Discussion – 47 pages
- Conclusions – 2 pages
- Contributions – 2 pages
- Bibliographic Reference – 26 pages

The Bibliographic Reference includes 383 literature sources of which 5 are in the Cyrillic script languages and 378 are in the Latin script languages. Formulated are 1 objective and 7 tasks which the PhD student specifies in 8 conclusions, 9 original and 11 confirmatory contributions.

The structure of the dissertation is in line with the established requirements with regard to its specifics. In terms of quantity, the Literature Overview is sufficient and complies with the requirements. It presents some main aspects of the problem and emphasizes on the prognostic potential of the immunological biomarkers, which in the author's opinion could be studied in

patients with cIAIs. On the basis of the tasks set, the PhD student has discussed the problematic sides of the examined issues in a discussion-analytical style in the Chapter “Discussion”.

2.2. Clarity in Formulating the Title, Tasks and Conclusions

These compound parts of the dissertation have successfully achieved their goal, i.e. presenting the problem, the objective set and the tasks to be implemented. The conclusions are clear and accurate.

2.3. Scientific Value

Dr. Dimitrov has dealt with each of the elements of the dissertation with the due responsibility demonstrating his ability to research, analyze and summarize the phenomena studied so that the presented facts acquire scientific characteristics.

2.4. Significance

The significance of the academic writing results from the fact that the author finds an answer to essential questions in both scientific and clinical aspect. Dr. Dimitrov has performed an overall prognostic assessment of the complicated intra-abdominal infection with the possible favourable and unfavourable factors which could be decisive in taking important decisions with regard to the treatment strategy at an earlier stage of the disease.

2.5. Relevance

The dissertation is dedicated to one of the most important causes for an acute abdomen among the adult population, i.e. the complicated intra-abdominal infections. They create serious challenges for the health systems on a global scale as they are associated with significant morbidity and lethality, work-related stress for the medical staff and a prolonged hospital stay. The complicated intra-abdominal infections contribute to 20% of the registered sepsis in the Intensive Care Units and are said to be a leading factor for the non-trauma mortality all over the world.

The relevance of the subject matter chosen by Dr. Dimitrov is determined by the high frequency of the disease and its complications, by the high levels of mortality as well as by the absence of satisfactory methods for prediction adopted in the clinical practice, allowing a possibility for a change in the inappropriate therapeutic approach at an early stage of the disease and escaping the unfavourable outcome. The subject matter dealt with by the author is under-researched not only in Bulgaria but also globally, due to which I believe that the present dissertation is relevant.

2.6. Profoundness

Dr. Dimitrov has adopted a profound approach with regard to his academic writing ensuring its comprehensiveness.

2.7. Usability

At present, there is an obvious clinical need of monitoring the effect of the therapy applied, creating further possibilities for changing or supplementing it at an earlier stage. Since the *prognostic assessment* does not enjoy much attention and is a seriously underestimated step from the diagnostic and treatment plan in the major part of the emergency surgical pathology, this academic writing could be used to promote the concept and the possible advantages from adopting it in the clinical practice.

2.8. Feasibility

The dissertation finds an answer to a number of questions related to the subject matter and at the same time raises further questions on the basis of the obtained results and the formulated conclusions. The answers of these questions could be found in future and bigger national and international research studies.

2.9. Reliability

The author has used scientific research methods and statistical methods for processing the clinical material which are modern and appropriate. This ensures the required reliability of the results obtained.

2.10. Presentability

The dissertation authored by Dr. Dimitrov is illustrated very effectively by 62 figures and 38 tables.

2.11. Style

The PhD student adheres to the scientific style without being excessive but also without being too sketchy. Pointing out some stylistic errors is not needed.

3. Overall Evaluation of the Dissertation and the Author's Contributions

3.1. Contributions

Summing up the dissertation contributions, they cast a light on an under-researched but essential topic for the clinical medicine.

The author has invented a classification for the severity of the complicated intra-abdominal infections which proves effective in the conducted research and which he is about to validate among a bigger patient population.

Mostly in patients with cIAIs, Dr. Dimitrov tests the prognostic qualities of the immunological indicators nCD16, nCD64, sCD163, *mHLA-DR* (in Bulgarian patients), CD4+CD25+CD127^{low/neg} T-regs, the monocyte subpopulations CD14⁺⁺CD16⁻, CD14⁺CD16⁺⁺ and CD14⁺⁺CD16⁺. With the help of the mentioned biomarkers and the built biomarker panels, each Surgeon could assess and classify each patient as a low risk or a high risk patient pre- but also post-operatively within 1 hour from taking the blood sample.

3.2. Comments

The Bibliographic Reference is comprehensive and contemporary and includes literature sources in the Cyrillic but also in the Latin script languages. It is to be noted, however, that the experience of the Bulgarian surgeons in patients with complicated intra-abdominal infections is dealt with to a lesser extent.

The PhD student has the right from his perspective to formulate the contributions presented by him starting each one with the expression “for the first time ever”.

The academic writing is convincing in the sense that success in the treatment of the complicated intra-abdominal infections requires the timely and accurate patient assessment, both in a clinical and laboratory aspect, allowing their treatment optimization.

These are the prognostic factors. In developing of a modern strategy for treating the disease, more and more emphasis is put on these pre-treatment indicators assessing the therapeutic behavior. These so-called “predictive factors” are present in the dissertation and deserve more attention on side of Dr. Dimitrov.

My overall opinion is that as a whole the dissertation meets the requirements for achieving a more profound approach in a confirmatory aspect and, if possible, in a scientific and research aspect. This gives me grounds to express my overall **positive** opinion of the dissertation.

10.12.2022

Pleven

Yours sincerely,

.....

Prof. Tashko Deliyski, MD, PhD, DMSc

