

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Даниел Георгиев Вълчев, дм

Доцент в Катедра „Специална хирургия“, Медицински факултет на Тракийски Университет - Стара Загора, Началник Клиника по гръдна хирургия при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД, гр. Стара Загора

Относно: дисертационен труд за присъждане на Образователна и научна степен „доктор“. Професионално направление: 7.1. Медицина. Докторска програма: Обща хирургия. Автор: д-р Евгени Николаев Димитров, редовен докторант към Катедра „Хирургически болести и анестезиология“, МФ на ТрУ – Стара Загора
Тема: „Прогностична оценка на пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции“

Становището е изготвено въз основа на представения Дисертационен труд и Автореферат. Те са оформени правилно и отговарят на изискванията за структура на научна работа, съгласно Закона за развитие на Академичния състав в Република България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийски университет МФ – Стара Загора.

Биографични данни и представяне на докторанта

Д-р Евгени Николаев Димитров е роден на 19.05.1984 в град Пловдив. Средното си образование завършва в ГПЧЕ „Ромен Ролан“ гр. Стара Загора. Придобива ОКС „Магистър“ по специалност „Медицина“ през 2012 г. в Медицински университет гр. Пловдив. От 2014 г. започва работа в Клиника по хирургични болести при УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“ АД – Ст. Загора. За периода 2015 г. – 2019 г. е хонорован асистент в катедра „Хирургия, Неврохирургия и Урология“ към МФ, ТрУ – Ст. Загора, а от 2019 г. след конкурс е назначен за редовен асистент в катедра „Хирургически болести и анестезиология“ към МФ, ТрУ – Ст. Загора. Придобива специалност по хирургия през 2020 г. в МУ гр. София. Участва в национални и международни курсове и конференции. Владее английски и немски език. Членува в БЛС и европейските дружества EDS, TUGS Group, UEG, The EAES, SIS - Europe и GAIS.

Актуалност на темата

Усложнените интраабдоминални инфекции все още се асоциират с високи нива на болестност и смъртност. Ранната прогностична оценка при болни с уИАИ дава възможност за селектиране на по-високо рисковите пациенти. Това позволява насочване към своевременна и адекватна промяна на терапевтичната стратегия, което

дава възможност за благоприятен изход от лечението и намаляване на леталитета. През годините са изучавани различни прогностични показатели, но досега нито един не е показал достатъчна надеждност. Търсенето на клинични или лабораторни маркери с подобни възможности е проблем с висока значимост, поради което считам дисертационния труд като необходим и актуален.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Структура на дисертацията

Представеният за становище дисертационен труд е написан на литературен български език. Структурата на дисертационния труд е съобразена с изискванията за стандартно оформяне на такъв според ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАСТрУ. Написан е на 193 страници и включва: 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./. Трудът е богато онагледен с 38 таблици и 62 фигури. Библиографията включва 383 заглавия, от които 5 на кирилица и 378 на латиница.

Въведението представя достатъчно обхватно актуалността и значимостта на дисертационната тема.

Литературният обзор е представен на 32 страници и е изготвен компетентно и задълбочено. Той е изчерпателен с цитирането на редица големи проучвания с обхващане на масиви от световна база данни по основните дискуссионни проблеми на темата. Разглежда съвременните тенденции на поведение и прогноза при пациенти с усложнени интраабдоминални инфекции. Отразени са биомаркерите с най-висок прогностичен потенциал в литературата, които биха могли да покажат подобни възможности и при уИАИ. Всички заглавия, разглеждани в литературния обзор са във връзка с темата на дисертационния труд и 54 % от тях са от последните 10 год. Това определя актуалния анализ на проблема.

Целта е ясно и коректно формулирана. За постигането ѝ са поставени 7 задачи, които са конкретни и точни.

Задачите са точно формулирани и достатъчни за постигане на поставената цел. Поставени са 7 задачи:

1. Да се създаде и анализира ефективността на класификация, отразяваща тежестта на уИАИ, каквато към момента липсва в клиничната практика.
2. Да се анализират прогностичните способности на използваните скорови системи, приети за създаване на класификацията, отразяваща тежестта на уИАИ.
3. Да се оценят основните характеристики на пациенти с уИАИ (възраст, пол, коморбидност, произход на инфекцията, разпространение и предоперативна продължителност на перитонита, вид на ексудата, следоперативни усложнения) използвани като предиктори за тежестта и изхода от заболяването.

4. Да се проучат нови прогностични фактори и да се направи анализ на периперативните клинични параметри при пациенти с уИАИ.
5. Да се съпоставят маркери при оценката на периперативните рутинни лабораторни показатели от периферната кръвна картина, биохимичния и кръвно-газовия анализ при пациенти с уИАИ.
6. Да се проучи ролята и да се определи значението на неутрофилната експресия на CD16 и CD64, моноцитната експресия на HLA-DR, моноцитните субпопулации (CD14⁺⁺CD16⁻; CD14⁺CD16⁺, CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺), регулаторните Т-лимфоцити (CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg}) и серумната концентрация на sCD163 като маркери за прогноза при пациенти с уИАИ.
7. Да се предложи и проучи панел от изследваните прогностични имунологични биомаркери, който да оцени значението му при оценката на риска от фатален изход при пациентите с уИАИ.

Материали и методи е детайлен и правилно структуриран. Проспективно са изследвани 62 пациенти с диагноза уИАИ за периода ноември 2018 г. – август 2021 г. Използваните научно-изследователски и статистически методи за обработка на клиничния материал са съвременни и адекватни, което осигурява необходимата достоверност на получените резултати.

Резултати и обсъждане: Подробно са описани резултатите от поставените задачи, които подчертават значимостта на извършеното проучване. Новосъздадената класификация на тежестта е съпоставена спрямо всички изследвани клинични и лабораторни параметри. На база откритите способности на някои имунологични показатели са формирани прогностични панели биомаркери.

Получените резултати са умело сравнени с тези на водещи автори по темата като са представени задълбочени разсъждения и заключения.

Изводи: Изводите са добре формулирани. Изведените в дисертацията 8 извода съответстват на поставените цел и задачи. Те са ясни и точни.

Приноси: Изброени са 9 приноса с оригинален и 11 приноса с потвърдителен характер. Те са правилно и точно формулирани. Приносите с оригинален характер са:

1. За пръв път описахме и анализирахме нивата на класическите (CD14⁺⁺CD16⁻), междинните (CD14⁺⁺CD16⁺) и некласическите (CD14⁺CD16⁺⁺) популации на моноцити в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме значението им като предиктори на изхода от заболяването.
2. За пръв път описахме и анализирахме нивата на неутрофили експресиращи CD64 в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме качества като предиктор на смъртния изход.
3. За пръв път описахме и анализирахме нивата на неутрофилната експресия на CD16 в периферна кръв на пациенти с уИАИ като открихме качества като предиктор на благоприятния изход.
4. За пръв път описахме и анализирахме нивата на CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg} регулаторни Т-лимфоцити в периферна кръв на пациенти с уИАИ като не намерихме прогностична значимост.

5. За пръв път описахме и анализирахме серумните концентрации на sCD163 при пациенти с уИАИ без да наблюдаваме прогностична способност.
6. За пръв път оценихме моноцитната експресия на HLA-DR при **български** пациенти с уИАИ като не открихме прогностична способност.
7. Създадохме нови имунологични панели биомаркери за благоприятен и фатален изход, които в рамките на 1 час след взимането на кръвна проба биха могли да дадат ранна прогностична оценка на уИАИ.
8. Създадохме ясна класификация на тежестта на уИАИ, която към момента липсва в световен план.
9. За пръв път извършихме сравнителен епидемиологичен анализ между български и чуждестранни пациенти с уИАИ.

Приносите с потвърдителен характер са:

1. Полът не упражнява влияние върху изхода от уИАИ.
2. Дифузият перитонит се асоциира с неблагоприятен изход при уИАИ.
3. Водещ изолат от интраперитонеален ексудат при пациенти с уИАИ е бактериалния патоген *Escherichia coli*.
4. Понижените стойности на средно артериално налягане са рисков фактор за повишена смъртност при уИАИ.
5. Предоперативната анемия е белег за повишен риск от смъртен изход при уИАИ.
6. Повишените серумни концентрации на креатинин и урея са предиктор на фаталния изход при уИАИ.
7. По-високите калиеви нива са високорисков фактор за смъртност при уИАИ.
8. Ниските стойности на серумен албумин са индикатор за вероятен смъртен изход при уИАИ.
9. Ацидозата е показател за висок риск от неблагоприятен изход при уИАИ.
10. Скоровите системи SOFA и WSES SSS са отлични предиктори на тежестта и смъртността при уИАИ.
11. Системната про-инфламаторна реакция има доминираща роля за настъпването на фаталния изход при уИАИ.

Автореферат

Авторефератът е с обем 76 страници, онагледен е с 54 фигури и 30 таблици. Същият отговаря на изискванията на Тракийски Университет – Стара Загора. Авторефератът е изготвен според съответните правилници и изисквания и отразява точно частите на дисертационния труд.

Участие на докторанта: Дисертационното проучване е проведено лично от докторанта, който е участвал на всеки негов етап. Отразените в дисертацията резултати, изводи и приноси са лично негово участие.

Оценка на публикациите на докторанта

Д-р Димитров представя 3 публикации и 15 участия в научни форуми, свързани с темата на дисертацията. Във всички публикации е първи автор. Една от публикациите е

в списание с импакт ранг, една в списание индексирано в световни бази данни и една в българско списание с научно рецензиране. Публикационната дейност на дисертанта отговаря на критериите и изискванията, посочени в ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАСТрУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

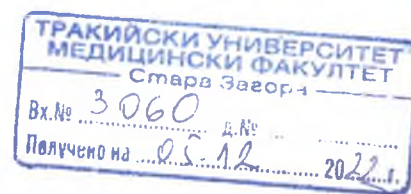
Дисертационният труд на д-р Евгени Николаев Димитров съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и покриват изискванията за присъждане на образователна и научна степен "ДОКТОР" според ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАСТрУ. Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане и анализ на научно изследване. Дисертацията е с висока стойност по актуален в световен мащаб проблем. Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка и да предложа на Уважаемото Научно жури да се присъди на д-р Евгени Николаев Димитров ОНС „ДОКТОР“.

05.12.2022 г.

Гр. Стара Загора

Изготвил:

Доц. д-р Даниел Вълчев, дм



OPINION

By Assoc. Professor Daniel Georgiev Valchev, MD, PhD

Associate Professor at the Department of Special Surgery, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Chief of the Thoracic Surgery Clinic at the University Multi-Profile Hospital for Active Treatment “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” AD, Stara Zagora

On dissertation for conferring the educational and scientific degree “DOCTOR”.
Professional field: 7.1. Medicine. Doctoral Programme: General Surgery.

Author of the Dissertation: Evgeni Nikolaev Dimitrov, MD, full – time 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”

This Opinion rests on the Dissertation and Abstract submitted. They have the proper layout and format and comply with the requirements referring to the structure of the academic writings as stipulated in the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations on the Requirements and Procedure for Conferring Scientific Degrees and Occupying Academic Positions at the Faculty of Medicine, Trakia University – Stara Zagora.

Biographical Data and Introducing the Applicant

Dr. Evgeni Nikolaev Dimitrov was born on 19.05.1984 in Plovdiv. He has completed his secondary education at the Foreign Language School “Romain Rolland” in Stara Zagora. In 2012 he was awarded his Master’s degree in Medicine by the Medical University in Plovdiv. Since 2014, Dr. Dimitrov has been a member of the Clinic of Surgical Diseases team at the University Multi-Profile Hospital for Active Treatment “Prof. Dr. Stoyan Kirkovich” in Stara Zagora. From 2015 to 2019 he was on the position of a part-time Assistant Professor at the Department of Surgery, Neurosurgery and Urology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora, and in 2019 after taking part in a competition, he started work as a full-time Assistant Professor at the Department of Surgical Diseases and Anesthesiology, Faculty of Medicine, Trakia University, Stara Zagora. In 2020, Dr. Dimitrov acquired a surgical specialty at the Medical University in Sofia. The PhD student takes part in national and international courses and conferences. He has a command of both English and German. He is a member of the Bulgarian Medical Association (БЛС), and the European societies EDS, TUGS Group, UEG, the EAES, SIS - Europe and GAIS.

Relevance of the Topic

The complicated intra-abdominal infections are still associated with high levels of morbidity and mortality. The early prognostic assessment in patients with cIAIs allows selection of the patients facing a higher risk. This further enables the adoption of a timely and suitable change in the therapeutic strategy, creating conditions for a favourable outcome of the treatment and reducing the lethality. Over the years various prognostic indicators have been studied, however, none of them has proven to be sufficiently reliable. The search for clinical or laboratory markers with similar abilities is an issue of significant importance due to which in my opinion this piece of academic writing is highly needed and relevant.

Characteristics and Evaluation of the Dissertation

Structure of the Dissertation

The Dissertation submitted for an opinion is elaborated in literary Bulgarian language. The Dissertation layout structure meets the requirements for a standardized layout stipulated in the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations on its enforcement and the Regulations on the Development of the Academic Staff at Trakia University. The Dissertation has a volume of 193 pages and it consists of 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/ and Bibliographic Reference /26 pages/. The academic writing is richly illustrated with 38 tables and 62 figures. The Bibliographic Reference consists of 383 literature sources of which 5 are in the Cyrillic script languages and 378 are in the Latin script languages.

The **Introduction** presents comprehensively enough the relevance and significance of the dissertation topic.

The **Literature Overview** consists of 32 pages and is elaborated competently and profoundly. It is very detailed and citing a number of big researches covering data sets from a world database on the main issues related to the topic of this Dissertation. Discussed are the modern trends in the behavior and prediction in patients with complicated intra-abdominal infections. Attention is drawn to the biomarkers pointed out in the literature as having the highest prognostic potential also with regard to the cIAIs. All the literature sources cited in the Literature Overview are relevant to the dissertation topic and 54% of them are from the past 10 years. This determines the topical analysis of the subject-matter.

The **objective** of the Dissertation is clearly and correctly formulated. For its achievement, 7 tasks have been set and these tasks are well specified and precise.

The **tasks** are properly defined and sufficient for achieving the objective established. Seven tasks have been set:

1. Inventing and analyzing the effectiveness of a classification reflecting the severity of the cIAls since at present such is not existing in the clinical practice;
2. analyzing the prognostic abilities of the score systems used, adopted for inventing the classification and reflecting the severity of the cIAls;
3. Assessing the main characteristics of the patients with cIAls (age, gender, comorbidity, origin of infection, spread and pre-operative duration of peritonitis, type of the exudate, post-operative complications), used as predictors for the severity and outcome of the disease.
4. Examining new prognostic factors and conducting an analysis of the peri-operative clinical parameters in patients with cIAls;
5. Comparison of markers from the assessment of the routine peri-operative laboratory indicators from the peripheral blood count, the biochemical blood test and the blood gas test results in patients with cIAls;
6. Examining the role and determining the importance of the CD16 and CD64 neutrophil-related expression, the monocyte expression of HLA-DR, the (CD14⁺⁺CD16⁻; CD14⁺CD16⁺, CD14⁺⁺CD16⁺ и CD14⁺CD16⁺⁺) monocyte sub-populations, the regulatory T-lymphocytes (CD4⁺CD25⁺CD127^{low/neg}) and the serum concentration of sCD163 as prognostic markers in patients with cIAls.
7. Proposing and examining a panel of the tested prognostic immunological biomarkers evaluating its significance in the assessment of the risk of a fatal outcome in patients with cIAls.

The chapter “**Materials and Methods**” is detailed and properly structured. Prospectively tested were 62 patients diagnosed with a cIAI within the period from November, 2018 to August, 2021. The scientific research methods and the statistical methods used for processing the clinical material are modern and suitable, ensuring the required reliability of the results obtained.

The chapter “**Results and Discussion**”: Described in details are the results from the tasks set, highlighting the importance of the research study. The newly invented classification for the severity of the cIAls is compared to all the tested clinical and laboratory indicators. On the basis of the detected abilities of some immunological indicators, prognostic biomarker panels have been built.

The obtained results are expertly compared with the results of some prominent authors working on this topic, and some insightful reasoning and conclusions are presented.

Conclusions: The conclusions are well formulated. The 8 conclusions drawn in the Dissertation comply with the objective and the tasks set. They are clear and precise.

Contributions: Enumerated are 9 original and 11 confirmatory contributions. They are properly and accurately formulated. The original contributions are:

1. For the first time ever, we have been able to describe and analyze the levels of the classical (CD14⁺⁺CD16⁻), intermediate (CD14⁺⁺CD16⁺) and non-classical

(CD14+CD16++) monocyte populations in the peripheral blood of patients with cIAIs, detecting their importance as predictors for the outcome of the disease;

2. For the first time ever, we have been able to describe and analyze the levels of neutrophils expressing CD64 in the peripheral blood of patients with cIAIs, detecting their qualities as a predictor of the lethal outcome.
3. For the first time ever, we have been able to describe and analyze the levels of the neutrophil expression of CD16 in the peripheral blood of patients with cIAIs, detecting its qualities as a predictor of the favourable outcome;
4. For the first time ever, we have been able to describe and analyze the levels of the CD4+CD25+CD127^{low/neg} regulatory T-lymphocytes in the peripheral blood of patients with cIAIs, and we have not found out any prognostic significance.
5. For the first time ever, we have been able to describe and analyze the serum concentrations of sCD163 in patients with cIAIs without observing any prognostic ability.
6. For the first time ever, we have evaluated the monocyte expression of HLA-DR in **Bulgarian** patients with cIAIs, and we have not found out any prognostic ability.
7. We have built new immunological biomarker panels for a favourable and for a fatal outcome which within 1 hour from taking the blood sample could provide an early prognostic assessment with regard to cIAIs.
8. We have invented a clear classification for the severity of the cIAIs since such was not existing before anywhere in the world.
9. For the first time ever, we have been able to make a comparative epidemiological analysis between Bulgarian and foreign patients with cIAIs.

The confirmatory contributions are:

1. The patient's gender is not relevant to the outcome of the cIAIs;
2. Diffuse peritonitis is associated with an unfavourable outcome in patients with cIAIs;
3. The predominant species isolated from the intraperitoneal exudate in patients with cIAIs are the Escherichia coli pathogenic bacteria;
4. The reduced level of the average blood pressure is a risk factor of the increased mortality in patients with cIAIs;
5. The pre-operative anemia is a sign for a higher risk of a lethal outcome in patients with cIAIs;
6. The increased serum creatinine and urea concentrations are a predictor of the fatal outcome in patients with cIAIs;
7. The elevated potassium levels are a high risk factor for morbidity in patients with cIAIs;
8. The low levels of serum albumin are a sign for a potential lethal outcome in patients with cIAIs;
9. Acidosis is a sign for a high risk of an unfavourable outcome in patients with cIAIs;
10. The SOFA and WSES SSS score systems are excellent predictors for the severity of and the mortality in patients with cIAIs;
11. The systematic pro-inflammatory response has a dominating role for occurring of the fatal outcome in patients with cIAIs.

Abstract

The Abstract consists of 76 pages and is illustrated with 22 figures and 14 tables. It is in compliance with the requirements of Trakia University – Stara Zagora. The Abstract has been drawn up in accordance with the applicable regulations and requirements and accurately reflects the parts of the Dissertation.

Applicant's participation: The dissertation research has been conducted personally by the PhD student who has taken part in each of the research stages. The results, conclusions and contributions are his personal achievement.

Evaluation of the Applicant's Publications

Dr. Dimitrov has submitted 3 scientific publications and evidence for his participation in 15 scientific forums dedicated on the topic dealt with in the Dissertation. He is the first author of all the publications. One of the publications is in a journal with a journal impact factor, the second one is in a journal indexed in the world data bases and the third one - in a Bulgarian journal with a scientific review. The publication activity of the PhD student complies with the criteria and requirements stipulated in the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations on its enforcement and the Regulations on the Development of the Academic Staff at Trakia University.

CONCLUSION

The Dissertation authored by Dr. Evgeni Nikolaev Dimitrov contains scientific and scientifically applied results, comprising an original contribution in science and meeting the requirements for conferring the educational and scientific degree "DOCTOR" in accordance with the Act on Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations on its enforcement and the Regulations on the Development of the Academic Staff at Trakia University. The Dissertation shows that the PhD student has profound theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty, demonstrating qualities and skills for independently conducting a scientific research and analyzing it. The Dissertation is of high value and deals with a subject which is topical at a global level. All of the above gives me grounds to express my positive opinion and recommend to the Honorary Jury to confer to Dr. Evgeni Nikolaev Dimitrov the educational and scientific degree "DOCTOR".

05.12.2022

Stara Zagora

Prepared by:

Associate Professor Daniel Valchev, MD, PhD