

До Научното жури,
назначено със заповед No P-109-440/05.12.2024г.
на Ректора на Медицински Университет - Варна
за обявения конкурс за доцент
Д.В. бр. 85/08.10.2024г.

РЕЦЕНЗИЯ

от

проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дмн
Медицински Университет - Варна
Катедра “Микробиология и вирусология”

По конкурс
за заемане на академична длъжност “Доцент”
в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт
професионално направление 7.4. Обществено здраве
Специалност “Управление на общественото здраве (Клинична
Микробиология)”

за нуждите на Катедра “Микробиология и вирусология” към Факултет
„Медицина“ към Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“, Варна
обявен в ДВ бр. 85/08.10.2024г.

с кандидат
гл. ас. д-р Денис Сунай Ниязи, дм

КАРИЕРНО РАЗВИТИЕ

Д-р Денис Ниязи завършва медицина в Медицински Университет - Варна през 2018г. с отличен успех. През 2018г. започва работа в катедра „Микробиология и вирусология“ на МУ-Варна като асистент, а от 2023г. и понастоящем е главен асистент. През 2023г. придобива специалност “Клинична Микробиология”. В периода 2019-2022г. разработва и успешно защитава дисертация за придобиване на ОНС “Доктор” по научна специалност “Микробиология” със заглавие на дисертационния труд „Проучване върху бактериемииите и инвазивните микотични инфекции при пациенти след автоложна и алогенна хематопоеитична стволово-клетъчна трансплантация“. През 2023г. придобива магистърска степен по „Публична администрация със специализация здравен мениджмънт“.

В периода 2019-2024г. участва в 3 научни проекта към Фонд Наука на МУ-Варна, като в единия е водещ изследовател.

Д-р Д. Ниязи е член на престижни научни организации като Българската Асоциация на Микробиолозите, Българското Медицинско Сдружение на хематолозите и Европейското дружество по клинична микробиология и инфекциозни болести.

НАУЧНО - ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Научна продукция

Представената документация на д-р Денис Ниязи е в съответствие с изискванията при провеждането на конкурс за АД “Доцент”. За участие в този конкурс д-р Д. Ниязи е представил общо 42 научни труда. Те се разпределят както следва:

1. Хабилизационен труд - монография - **1 брой**
2. Публикации, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация (Scopus, Web of Science) - **20 броя**
3. Публикации, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране - **4 броя**
4. Участия в научни форуми - **17**: международни - **5**; национални с международно участие - **12**.

В конкурса д-р Д. Ниязи участва с хабилизационен труд (монография) на тема “Инвазивна аспергилоза при пациенти след трансплантация на хематопоеични стволови клетки” с общ обем от 225 страници.

Научно-изследователската дейност и публикационна активност на д-р Д. Ниязи е представена в 3 основни направления, всички пряко свързани с актуални проблеми на съвременната клинична микробиология и медицинска практика, като акценти в научните интереси са микробната резистентност и инфекциозните усложнения при пациенти с онкохематологични заболявания, вкл. такива след трансплантация на хематопоеични стволови клетки, както и медицински значими гъбички.

Във всички направления са постигнати важни приноси с оригинален, потвърдителен и приложен характер, като бих искала да отбележа най-значимите от тях:

1. **Монографически труд:** Монографическия труд на д-р Д. Ниязи представя съвременното състояние на проблема „Инвазивна аспергилоза“ при пациенти след трансплантация на хематопоеични стволови клетки, като се засягат всички важни аспекти на това заболяване. Авторът дава изчерпателна научна информация както по отношение на етиологичния причинител, така и по отношение на епидемиологията, клиничната картина и рисковите фактори за заболяването в тази високо-рискова група пациенти, диагностичните подходи, лечението и профилактиката. Представената научна информация по проблема е на базата на над 500 проучени литературни източника, както и на собствения клинично-лабораторен опит на автора.

Трансплантацията на хематопоеични стволови клетки се смята за едно от революционните открития в сферата на медицината, което довежда до лечение на много нелечими до средата на миналия век малигнени и немалигнени заболявания. Заради редица свои специфични особености, трансплантацията на хематопоеични стволови клетки се съпътства от развитието на сериозни инфекциозни усложнения, асоцииращи се с различни видове бактерии, гъбички, вируси и паразити. В световен мащаб, системните микотични инфекции и в частност инвазивната аспергилоза, са сред най-тежките и критични инфекциозни усложнения, асоцииращи се с много висока смъртност в пациенти, преминали трансплантация на хематопоеични стволови клетки. Познаването на рисковите фактори, специфичните особености в клиничния ход на заболяването в тази група пациенти, както и познаването и владенето на съвременните възможности за бърза диагностика, последвана от навременна, адекватна антимиотична терапия, са правилния път, за да се контролира заболяването. Това от своя страна би имало като краен резултат намаляване на заболяемостта и смъртността от тази инвазивна микотична инфекция при пациенти с хематологични злокачествени заболявания и след трансплантация на хематопоеични стволови клетки.

Системните микотични инфекции, в това число и инвазивната аспергилоза в тежко имуносупресирани пациенти са трудни за диагностициране и представляват истинско предизвикателство за клиничните и лабораторни специалисти. Монографията разглежда в детайли възможностите за диагностика в светлината на един комплексен подход, съчетавайки както класическите и утвърдени в практиката методи, така и по-нови, съвременни и иновативни методи, коментирайки техните възможности, чувствителност, специфичност, ограничения и предимства.

Монографията „Инвазивна аспергилоза при пациенти след трансплантация на хематопоеични стволови клетки“ е систематизирана в 14 глави: „История и класификация“, „Морфология и структура“, „Екология“, „Аспергилоза - клинични форми. Инвазивна аспергилоза“, „Епидемиология и рискови фактори“, „Патогенеза“, „Микробиологична диагностика“, „Образна диагностика“, „Антимиотични лекарствени средства“, „Определяне на чувствителност към антимиотични лекарствени средства“, „Резистентност на *Aspergillus* spp. към антимиотични лекарствени средства“, „Препоръки за диагностика, лечение и профилактика на инвазивна аспергилоза“, „Нозокомиална аспергилоза“ и „Собствени проучвания“.

Освен изчерпателно представения съвременен диагностичен подход при тази инвазивна микотична инфекция, особено високо оценявам също разделите, в които авторът представя много пълно всички групи антимиотични лекарствени средства (вкл. новосъздадени) с информация за микробен спектър, механизъм на действие, дозови режими, между-лекарствени взаимодействия и др., както и методите за определяне на чувствителност към тях, споделяйки най-важните и чести практически затруднения и подходи за тяхното интерпретиране и решаване. Отделено е и специално внимание на проблема с възникването на

резистентност към основните групи антимикотици, феномен, с който все по-често се среща в практиката и който крие сериозен потенциал да компрометира лечението на тази животозастрашаваща инфекция.

Много ценен от практическа гледна точка е разделът, в който са представени препоръките за мениджмънт на инвазивната аспергилоза (включващ диагностика, лечение и профилактика) при възрастни и деца с хематологични злокачествени заболявания или преминали трансплантация на хематопоеични стволови клетки на водещи асоциации по проблема като EORTC/MSGERG, IDSA, ECIL-6, ASTCT, AGO 2018 и ESCMID-ECMM.

Монографията на д-р Ниязи дава отговор на много от въпросите, възникващи в ежедневната клинично-лабораторна практика, отнасящи се до една от най-честите инвазивни микотични инфекции при пациенти с хематологични злокачествени заболявания и след хематопоеична стволово-клетъчна трансплантация. Тя е ценно помагало за всички клинични лекари, клинични микробиолози и специалисти, чийто професионални дейности са свързани с диагностика, терапия и профилактика на тази животозастрашаваща инфекция, както и би представлявала интерес за стажант-лекари и студенти по медицина.

2. Научно направление „Инфекциозни усложнения и микробна резистентност при пациенти с хематологични малигнени заболявания (ХМЗ) и трансплантация на хематопоеични стволови клетки (ХСКТ)

Инфекции на кръвта при пациенти с ХМЗ:

- Проучване, обхващащо 6-годишен период (2015 - 2020г.), включващо 298 пациенти с ХМЗ и лабораторно потвърдени инфекции на кръвта, доказва доминиране на Грам-отрицателните бактерии (54.7%), като етиологични агенти, с водещи видове *E. coli* (14.5%), *Enterobacter* spp. (12%) и *Klebsiella* spp. (10.1%). Относителният дял на продуцентите на широкоспектърни бета-лактамази е висок сред изолатите *Enterobacter* spp. и *Klebsiella pneumoniae* (над 50%) и над 15% за *E. coli*. Получените резултати са сравнени с минало проучване, обхващащо периода 2011-2014г. Установен е продължаващ тренд за доминация на Грам-отрицателните бактерии в етиологичния спектър на инфекциите на кръвта в пациенти с ХМЗ, задържащо се високо ниво на ESBL продуценти сред представителите на семейство *Enterobacteriaceae* и висок дял на карбапенем-резистентни *Acinetobacter baumannii*. Появата на инвазивни карбапенем-резистентни изолати *Enterobacteriaceae* се установява като нова, негативна тенденция в периода 2015 - 2020г.

Инфекции на кръвта при пациенти след ХСКТ:

- За първи път в България е проведено проучване върху честотата, рисковите фактори и изхода от инфекции на кръвта при пациенти след ХСКТ, като са проследени 74 пациенти след ХСКТ. Установена е 35% кумулативна честота на бактериемии в тази група. Средният времеви период от трансплантацията до възникване на бактериемия е 8 дни. Проучването идентифицира чревната колонизация с множество-резистентни микроорганизми и възникнала бактериемия преди трансплантацията като

статистически значими рискови фактори за възникване на инфекция на кръвта след ХСКТ. Леталитетът до 30-я ден след ХСКТ е 23%, а четиримесечната преживяемост - 86.5%. Видът на основното заболяване (левкемия и лимфом) и предишна ХСКТ са идентифицираните фактори с негативен ефект върху преживяемостта.

- Проучена е видовата принадлежност и антибиотичната чувствителност на стафилококи, причинители на катетър-асоциирани инфекции на кръвта в пациенти след ХСКТ. Установена е водещата етиологична роля на коагулаза-негативните стафилококи (CoNS) (85.7%), с превалиране на *Staphylococcus epidermidis* (57.1%). Относителният дял на *Staphylococcus aureus* е 14.1%. Всички CoNS са идентифицирани като метицилин-резистентни, докато *S. aureus* са със съхранена чувствителност (MSSA).
- Проучена е *in vitro* активността на нов комбиниран антибактериален препарат (ceftazidime/avibactam, CZA) срещу изолати, демонстриращи резистентност към трета генерация цефалоспорици и/или карбапенеми, изолирани от хемокултурите и/или фекалните проби на пациенти, преминали ХСКТ. Множествено резистентни бактерии, носители на *bla*_{ESBL}, *bla*_{VIM}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-24/40} и *bla*_{OXA-48}, са доказани в 30.7% от проучените пациенти. Всички чревни изолати, продуценти на ESBLs са чувствителни към CZA. Потвърдена е отличната активност на CZA срещу ESBL изолати и липсата на такава в изолати, носители на *bla*_{OXA} и *bla*_{MBL}.

3. Научно направление „SARS-CoV-2 и COVID-19“

- Проведено е мащабно болнично проучване върху динамиката на COVID-19 през първата година на пандемията (май 2020 - април 2021) и върху ролята на някои демографски фактори за развитие на заболяването. 40% от изследваните проби са положителни, като най-засегната е била възрастова група 60-79 г. Мъжкият пол е потвърден като рисков фактор във възрастовата група 20 - 59 г., а в групата под 19 г. женският пол е идентифициран като предразполагащ фактор за възникване на инфекция.
- Относителният дял на SARS-CoV-2-положителните проби сред пациенти от Североизточна България за двугодишен период (2020 - 2021), обхващащ първите четири вълни на пандемията е 33.6%. Проучено е сезонното и регионално разпространение на COVID-19 в Североизточна България и са сравнени с тези в други европейски страни. Потвърдена е липсата на сезонност, както и вариращо регионално разпространение през първите две години на пандемията. Доказани са и различия в честотата на инфекцията при двата пола и по отношение на възрастта през различните периоди.
- Оценено е значението на т.нар „съмнителни“ резултати при използване на PCR метода за диагностика на COVID-19 (детекция само на един ген в клиничната проба) и са направени препоръки за тяхната интерпретация спрямо клиничните симптоми и данните от анамнеза на пациента.
- Проучена е надеждността на бързите имунохроматографски тестове за диагностициране на COVID-19, като са оценени резултатите, получени от

над 2500 хоспитализирани пациенти. Установени са чувствителност от 60% и специфичност от 98%, резултати потвърждаващи мястото на този бърз метод в диагностичния процес, особено в условия на бързо нарастващ брой пациенти, необходимост от специализирана апаратура и обучен персонал за работа с PCR метода.

- Проведено е проучване върху карбапенем-резистентни *Enterobacterales*, изолирани от клинични материали на пациенти, хоспитализирани в COVID-19 и интензивните клиники на УМБАЛ „Света Марина“ - Варна в първата година от пандемията (2020 - 2021г.). Проучването установява доминиране на карбапенем-нечувствителни *Klebsiella* spp., като резистентността е медирана предимно от *bla*_{KPC}. Проучването доказва и вътреболнична дисеминация на MDR *K. pneumoniae* и *Enterobacter cloacae* complex клонове.

4. Научно направление „Микотични инфекции“

- Д-р Д. Ниязи описва първият български случай на мукормикоза след COVID-19 в 66 годишен мъж, представил се с рино-орбито-церебрална форма (РОЦ). Потвърдена е ролята на вирусната инфекция и повишените нива на глюкоза в кръвта като рискови фактори за възникване на РОЦ мукормикоза, както и необходимостта от бърз и адекватен мултидисциплинарен диагностичен процес.
- Доказано е важното място на инвазивните микотични инфекции (мукормикоза, аспергилоза, пневмоцистоза) в етиологичния спектър на инфекциозните усложнения при пациенти с ХМЗ и след ХСКТ.
- Потвърдена е ролята на ХМЗ, поредна ХСКТ като значими рискови фактори за развитие на инвазивни микотични инфекции.
- Доказана е ефективността на молекулярно-генетичните техники (PCR) в диагностиката на инвазивните плесенни инфекции, както и ефективността на мултидисциплинарния подход (микробиологично, образно, хистологично изследване) за тяхното ранно диагностициране предвид високия болестен товар, с който тези инфекции се асоциират.
- Потвърдена е ролята на комбинирания терапевтичен подход (етиологичен и хирургичен) за бързо овладяване на инфекциозния процес, съпътстващ инвазивните микотични инфекции (мукормикоза) при пациенти с онкохематологични заболявания.
- Потвърдена е ролята на алогенната трансплантация като фактор за реактивация на латентни херпесвирусни инфекции.
- Доказана е утежняващата роля на комбинираните инфекциозни усложнения (микотични + вирусни) върху изхода от заболяването при пациенти с ХМЗ и след ХСКТ.

Д-р Денис Ниязи е първи автор в 11 от публикациите (52.4%), втори автор в 5 (23.8%) и трети в 2 от публикациите (9.5%), което е доказателство за водещата му роля и принос. Общият IF на научната продукция е 17.57. Индивидуалният h индекс на автора е 4 (Google Scholar), а научните трудове на д-р Ниязи са цитирани 49 пъти, като 16 цитирания са в научни издания,

реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация, доказателство за високата научна стойност на публикациите.

УЧЕБНО - ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Д-р Д. Ниязи е доказано компетентен университетски преподавател с над 5г. преподавателски опит. Общата му аудиторна заетост за последните 5 академични години е 1308 часа и надхвърля определения норматив. 60% от часовете са в англо-езичната програма. Участва активно в провеждането на упражнения и семинари по специалността «Медицинска микробиология» на студенти от специалностите Медицина, Дентална медицина и Фармация и по СИД «Клинична микробиология». От 2024г. участва и в провеждането на курсове от СДО на лекари-специализанти по Клинична Микробиология.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Д-р Денис Ниязи е висококвалифициран специалист, с отлична експертиза в областта на клиничната микробиология и инфекциозните усложнения при имунокомпрометирани пациенти, както и с опит в преподавателската дейност. Наукометричните показатели, приносите на научната му продукция и преподавателската му дейност са напълно в съответствие и значително надхвърлят националните изискванията на ЗРАСРБ и изискванията на МУ-Варна за заемане на академичната длъжност “Доцент”.

Въз основа на всичко това като член на НЖ подкрепям кандидатурата му и препоръчвам на Научното жури да избере д-р Денис Сунай Ниязи за Доцент по специалност “Управление на общественото здраве (Клинична Микробиология)” за нуждите на катедра “Микробиология и вирусология” към Медицински Университет - Варна.

29.01.2025г.

Подпис:

/проф. д-р Теменуга Стоева, дмн/