

До председателя на Научно жури,
назначено със Заповед Р-109-469/10.12.2024
на Ректора на МУ-Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от Проф. д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, дм
Катедра по Медицинска Микробиология
Медицински факултет, Медицински Университет – София

относно дисертационен труд на тема: „ **Оценка на автоматизираната система HB&L за бърза диагностика на инфекции на уринарния тракт**” на д-р **Виктория Снегарова-Тонева**, представен за придобиване на образователната и научната степен „доктор” по научна специалност “Микробиология” в област на висшето образование 4.0 природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки

Представените документи по процедурата са изготвени коректно, като са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за прилагането му в МУ-Варна.

Биографични данни

Д-р Снегарова придобива магистърска степен по медицина през 2007, като няколко години е работила като редовен или хонуруван асистент към Катедрата по микробиология и вирусология, МУ-Варна. Има две специалности – клинична микробиология (2014г), клинична вирусология(2014г). Основната ѝ месторабота е частна диагностична лаборатория-Варна, в която работи от 2013г.

Актуалност и значимост на избрания научен проблем

Дисертационния труд на д-р Снегарова е посветен на актуален проблем за медицинската практика - инфекции на уринарния тракт. Този тип инфекции са много чести, могат да бъдат както придобити в обществото, така и свързани с медицинското обслужване и допринасят в голяма степен за нарастване на антибиотичната резистентност. Работата на докторантката включва анализ на етиологичната структура на уро-

инфекциите, на антибиотичната резистентност на причинителите, както и оценка на методите за доказване на причинителите и определяне на тяхната чувствителност. Тази разработка би била от полза за лекарите от амбулаторната практика.

Акцентът на работата е оценка на автоматизираната система HB&L за бърза диагностика на инфекции на уринарния тракт. Този тип система ускорява доказването на наличие на уроинфекция, на вида на причинителя и неговата чувствителност. В допълнение, тя определя остатъчна антибиотична активност. Тези данни биха били от полза за по-бърза и точна диагноза и по-добър избор на терапия.

Структура на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 134 стр., като е структуриран по общоприетата схема: Използвани съкращения - 1 стр.; Въведение - 2 стр., Литературен обзор - 35 стр., Цел и задачи – 1 стр, Материали и методи - 15 стр., Резултати и обсъждане - 46 стр., Изводи и приноси– 4 стр. Дисертационният труд е онагледен с 19 таблици, 8 фигури и едно приложение. Използвани са 285 източници, от които над 5 на кирилица и 280 на латиница. Над 50% (162 източника) са от последните 5 години, а 222 от последните 10 години.

Оценка на качествата на литературния обзор

Литературният обзор е написан коректно. Детайлно са разгледани класификацията и епидемиологията на инфекциите на уринарния тракт (честота, пътища за възникване, рискови фактори), етиологията на тези инфекции и съвременните методи за микробиологична диагностика. Честотата на уроинфекциите и етиологичния им спектър са разгледани в световен мащаб, като са представени и данните за България. Методите за диагностика също детално са представени, като са описани предимства и недостатъци на всеки метод, включени са молекулярно-генетичните методи и маспектрометрични методи. В обзора са включени и данни от световни системи за проследяване на резистентността на основни причинители на уроинфекции GLASS, SENTRY. Те са сравнени с данните от националната система Bulstar. Литературният обзор завършва с заключение, където логично се обосновава необходимостта от разработването на дисертационен труд с такава тематика.

Цел и задачи

Поставената цел е ясно формулирана, а задачите (общо 6) съответстват на основната цел и водят до нейното изпълнение.

Раздел “Материали и методи”

Разделът включва използваните методи и описание на включените изолати. Критериите за включване или изключване в проучването са описани. Докторантката е включила 842 амбулаторни пациенти, изследвани за 7 месечен период през 2020/2021г като са изследвани 1600 урини. Детайлно е представена методиката за работа с апарат HB&L Uro Quattro за детекция на бактериален растеж и за определяне на чувствителността директно от урина, както и методиката за определяне на остатъчна антибиотична активност в проби урина. Използаните статистически методи са подходящи. Направените проучвания са одобрени от Комисията по етика на научните изследвания.

Раздел “Резултати и обсъждане”

Разделът “Резултати и обсъждане” е структуриран логично в шест подраздела. Проучването е проспективно като са изследвани 1600 урини от 842 пациента. Би било добре да има по-детайлно представяне на данните, явно от един пациент има 2-3 изследвани урини. В работата са анализирани 352 неповтарящи се изолата. Включването на по-голям брой изследвани изолати би обогатило данните за етиологичната структура на инфекциите и за чувствителността на изолатите. В етиологичната структура на уроинфекциите докторантката установява че честота на Грам-отрицателните микроорганизми е 80.1%. Останалите са Грам-положителни (19%) и гъбички (*Candida spp*) в 0,9%. Д-р Снегарова доказва наличие на *E. coli* – в 56.8%, следвано от *K. pneumoniae* (11.4%) и *P. mirabilis* (7.4%). От Грам-положителните преобладават *E. faecalis*, в 12.5%, и *S saprophyticus* (5.7%). Докторантката сравнява получените данни, с международните и с тези от България (Bulstar), на които нейните резултати са подобни.

Вторият подраздел представя оценка на точността на HB&L UROQUATTRO системата. Изследвани са 842 амбулаторни пациента и 1600 урини. Проблем представлява липсата на данни дали урините от един пациент са дадени последователно в 2-3 поредни дни или през по-дълъг интервал от време. Представените от д-р Снегарова резултати показват отлична

чувствителност на системата (97,4%) и специфичност(100%) като времето за получаване на резултата е 4часа срещу 24часа. Несъответствията между двата метода (0.6%, 9 изолата не установени от HB&L UROQUATTRO системата) се асоциират с ниско микробно число ($<10^3$ CFU/ml), по-бавно растящи микроорганизми и изолати *Candida* spp.

Има известни неточности в представянето на резултата – в обсъждането е написано чувствителност на системата (97,4%) и специфичност(100%), докато в заключението и изводите - чувствителност на системата (100%) и специфичност (99,3%). По мое мнение вярното е първото, като чувствителността на системата е 97,4%.

Антимикробната резистентност на проучените изолати е направена и представена коректно в третия подраздел. Много полезни биха били данните за ентеробактериите за амбулаторната практика. Резистентността им към аминопеницилини е висока, 30-40% са устойчиви на хинолони и под 16% на цефалоспорини трета генерация. Очаквано като се има предвид ситуацията в болниците, над половината от *K pneumoniae* изолатите са били продуценти на широкоспектърни бета-лактамази. Липсват карбапенем-резистентни изолати. Резистентността на *E. coli* към fosfomycin, 11.0%; nitrofurantoin, 8.0%; nitroloxline, 2.0% е много ниска. Картината е характерна за амбулаторни изолати. По отношение на Грам-положителните бройките на *E. faecalis* (n=42) и *S. saprophyticus* (n=20) поотделно не надвишават 50, което прави изводите недостатъчно статистически значими. Д-р Снегарова сравнява получените данни за антибиотичната резистентност с данните от други проучвания в световен мащаб.

Д-р Снегарова е направила оценка на директното определяне на антибиотичната чувствителността на изолатите със системата HB&L AST Uroquattro, като чувствителността на 122 изолата е определена чрез системата и чрез дисково-дифузионния метод. Категорийното съответствие, докладвано от д-р Снегарова е 94,8% с 36 грешки (5.2%). От тях 5 са много големи и 24 големи.

Интересно допълнение на директното определяне на антибиотичната чувствителността е използването на автоматизираната VITEK 2 система за определяне на антибиотичната чувствителност, като тя работи директно с положителните виалки от HB&L апарата при достигане на мътнина от 0,5 Mc Farland. Д-р Снегарова получава категорийно съответствие от 97% спрямо стандартния метод, като са установени общо 21 грешки (3%). От тях, 3 са много големи (14.3%) и 11 са големи (52.4%). Представеният

лабораторен алгоритъм, включващ скрининг на уринната проба, последван от микроскопско изследване и бързо изследване на антибиотичната чувствителност директно от клиничната проба, драматично съкращава диагностичния процес с 24-48 часа. Бързината на HB&L AST метода и неговата много добра корелация със стандартния дисково-дифузионен метод определят потенциала на системата за широко приложение в рутинната лабораторна практика. Проучването доказва висок относителен дял на пробите урина с резидуална антибиотична активност(5.7%), което показва важността на този тест.

В резултат на представената работа Д-р Снегарова формулира 10 основни извода, които отговарят на поставените цел и задачи.

Оценка на приносите на дисертационния труд

От получените резултати и направени изводи Д-р Снегарова формулира 10 приноса: 4 с оригинален характер, 3 с потвърдителен характер и 3 с научно-приложен характер, които аз напълно приемам. Най-важните приноси са:

1. Оценени са възможностите на автоматизираната система HB&L Uroquattro за бърза и точна диагностика на инфекциите на уринарния тракт в амбулаторни условия.
2. Оценени са възможностите на автоматизираната система HB&L Uroquattro за бързо и точно изпитване на чувствителност към антимикробни лекарствени средства.
3. Проучен е етиологичният спектър на инфекциите на уринарния тракт в голям брой амбулаторни пациенти във Варненски регион, както и локалната чувствителност към антимикробни лекарствени средства (вкл. nitroxoline, nitrofurantoin и fosfomycin).
4. Оценени са възможностите на теста за резидуална антимикробна активност за коректно интерпретиране на резултата от културелното микробиологично изследване и мониториране ефективността на терапията в случаите на инфекции на уринарния тракт.

От останалите приноси по мое мнение е важна посочената възможност тази система да се използва в рутинната лабораторна практика и за други биологични материали, получени от първично стерилни анатомични области в случаите на инвазивни инфекции, за които е от критична важност бързината на микробиологичното изследване.

Наукометрични показатели

Д-р Снегарова представя 4 пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд, от който 3 имат Q4 . Отлично впечатление прави фактът, че във всички тя е първи автор.

Автореферат

Приложеният автореферат представя добре дисертационния труд и неговите резултати, приноси и изводи. Спазени са изискванията на правилника.

В заключение, представения дисертационен труд от Д-р Снегарова по структура, съдържание и обем отговаря на критериите в ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за придобиване на образователната и научна степен “доктор”. Давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научната степен „доктор” по научна специалност “Микробиология” в област на висшето образование 4.0 Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3 Биологически науки на д-р Виктория Снежанова Снегарова-Тонева.

7.02.2025г.

Изготвил рецензията:

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

/Проф. д-р Румяна Марковска-Давидкова, дм/