

До

членовете на Научното жури,

определено със Заповед № 109-469/10.12.2024 г.

на Ректора на МУ-Варна „Проф. Параскев Стоянов“, гр. Варна

СТ А Н О В И Щ Е

от Доц. д-р Иванка Илиева Гергова, дм,

Началник на лаборатория „Микробиология“,

към катедра „Микробиология, Вирусология, Клинична лаборатория и Имунология“,

Военномедицинска академия-София,

външен член на Научното жури

Относно: процедура за защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”.

Област на висше образование: 4. Природни науки, математика и информатика.

Професионално направление: 4.3. Биологически науки.

Научна специалност: „Микробиология“,

Докторска програма за придобиване на ОНС “Доктор”: „Микробиология”

Автор: Виктория Снежанова Снегарова-Тонсва

Тема: „Оценка на автоматизираната система HB&L за бърза диагностика на инфекции на уринарния тракт“.

Научен ръководител: Проф. д-р Теменуга Стоева, дм, дмн

I. ОБЩО ПРЕДСТАВЯНЕ НА ПРОЦЕДУРАТА И НА АВТОРА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Процедура

Настоящото становище е изготвено в изпълнение на **Заповед № 109-469/10.12.2024 г.** на Ректора на МУ-Варна „Проф. Параскев Стоянов“, гр. Варна, и с решенията от заседание на назначеното за целта Научно жури, на което съм определена за външен член на Научното жури.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл. 4, ал. 5 от Закона за развитието на академичния състав на Република България (ЗРАСБ). Нямам общи публикации с д-р Виктория Снегарова.

Представените документи по процедурата изцяло отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за прилагане на ЗРАСБ, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на МУ-Варна.

2. Кратки биографични и професионални данни за автора на дисертацията

Д-р Виктория Снегарова придобива магистърска степен по специалност медицина в МУ-Варна през 2007 г.

Д-р Снегарова има две признати медицински специалности – Клинична микробиология (2014 г.) и Клинична вирусология (2022 г.) и е магистър по специалност „Здравен мениджмънт“ (2013 г.).

В периода от 2010 до 2022 г., д-р Снегарова е асистент в Катедра „Микробиология и вирусология“, МУ-Варна, като от 2013 г. и към момента, работи като лекар-микробиолог в СМДЛ „Лаборекеспрес 2000“, гр. Варна.

Владее отлично английски и френски езици.

II. АКТУАЛНОСТ НА ТЕМАТА

Инфекциите на уринарния тракт (ИУТ) имат измерението на значим здравен проблем и бързото поставяне на коректна етиологична диагноза е ключов момент в адекватното им терапевтично повлияване.

Обичайно прилаганите скринингови методи на първа линия не определят видово уропатогена и неговия профил на резистентност. От епидемиологична гледна точка, не може да бъде проведен коректен мониторинг на микробиологичния профил на уропатогените, както по отношение на етиологичната структура, така и спрямо резистентността към антимикробни средства. Кумулирането на епидемиологичните данни е в основата за вземането на рационални решения при стартиране на антимикробната терапия и за осигуряване на превенция и контрол на тези инфекции.

Стандартната урокултура е „златен стандарт“ в диагностиката на инфекциите на уринарния тракт, но е относително бавен диагностичен метод. По отношение на неусложнените уроинфекции, прилагането на съвременни диагностични платформи е достатъчно информативно и подобрява скоростта и точността на идентифициране. В допълнение, бързото определяне на антимикробната чувствителност оптимизира прилаганата терапия и е елемент на превенция в развитието на микробната резистентност.

Успешното внедряване и прилагане на тези съвременни диагностични методи може да подобри грижата за пациентите и общественото здраве.

В България през последните години не са извършвани разширени микробиологични проучвания върху етиологичния спектър и микробната резистентност на причинителите на уроинфекции в амбулаторни пациенти, както и върху клиничната приложимост на нови методи за бърза диагностика на инфекциите на уринарния тракт. Уточняването на предимствата и лимитациите на тези съвременни методи би допринесло за повишаване качеството на оказваната грижа за пациента и подобряване на изход от заболяването, като същевременно би спомогнало за правилната употреба на антимикробни лекарствени средства в обществото.

В този аспект считам, че разработената от д-р Снегарова тема е актуална, както в теоретичен, така и в приложен аспект, за здравната система в страната, предимно в амбулаторната практика.

III. СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Дисертационният труд съдържа 134 стандартни страници (вкл. и приложенията) и е онагледен е оптимално с 8 фигури, 19 таблици и едно приложение.

Заглавието представя точно същността на разработваната тема. Дисертационният труд е структуриран правилно и включва заглавна страница, използвани съкращения, съдържание, въведение, литературен обзор, ясно формулирани цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, добре изведени изводи и научни приноси, списък с публикации и съобщения във връзка с дисертационния труд, използвана литература и приложение.

Библиографската справка съдържа 285 литературни източника, от които 5 на кирилица и 280 на латиница, като 162 от представените източници (57 %) са от последните 5 години, а от последните 10 години са 222 от източниците (78 %).

Авторефератът е представен в синтезиран вид, в 76 страници, и отразява адекватно съдържанието на дисертационния труд, като при изготвянето му са спазени всички изисквания на ППЗРАСРБ.

IV. АДЕКВАТНОСТ НА ФОРМУЛИРАНИТЕ ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Д-р Снегарова си поставя за цел да бъде оценена автоматизираната система HB&L Uroquattro за извършване на бърза диагностика на инфекциите на уринарния тракт.

Целта е точно и ясно формулирана и от нея логически произтичат поставените шест задачи, които напълно отразяват темата на дисертационния труд.

V. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА И ОЦЕНКА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Литературен обзор

Литературният обзор е представен в обем от 35 страници, и е добре структуриран, балансиран, информативен, съдържащ дефиниции и факти. Изграден въз основа на обширна литературна справка, обзорът е написан компетентно и на високо научно ниво.

Представя обстоен преглед на класификацията, честотата и епидемиологията на уроинфекциите. Детайлно са описани методите за диагностика и скрининг. Обстойно са

разгледани класическите и съвременните методи, включително молекулярно-биологичните. Отделено е внимание и на определянето на остатъчната антимикробна активност. Представено е и съвременното състояние на резистентността към антимикробни лекарствени средства при най-честите уропатогени.

Обзорът на литературата е изчерпателен и обобщава съвременното състояние на проблема.

2. Материал и методи

Материалите и методите са представени в 15 страници.

Проучванията по темата са базирани на данните от проспективно проведените изследвания при 842 амбулаторни пациенти, разпределени в няколко таргетни групи: пациенти с клинични данни и ехографски данни за остра уроинфекция, насочени от специалист; бременни жени с клинична картина на цистит и вероятна бактериурия; деца с вродени аномалии на пикочна система; диспансеризирани болни с хронични заболявания на отделителната система; пациенти след бъбречна трансплантация, подлежащи на периодичен контрол на урината за бактериален растеж; пациенти от старчески домове и хосписи; пациенти с постоянни катетри и нефростоми.

Дизайнът на проучването е представен подробно, формулирани са включващи и изключващи критерии при подбор на пациентите и пробите, въведени са необходимите дефиниции. За целите на разработваната тема е прилаган анкетен метод (представено е Приложение, съдържащо разработената Анкетна карта).

Пробонабирането е извършено в рамките на 7-месечен период (м. октомври 2020 – м. април 2021 г.). Подробно и прецизно са описани скрининга за микробен растеж на уринни проби (HB&L), рутинното културелно изследване на урокултури, методите за идентификация и определяне на чувствителност спрямо антимикробни лекарствени средства, определяне на резидуална антибиотична активност в уринни проби и статистическите методи, прилагани за оценка на получените резултати.

Начинът на представяне на техниките показва отличната методична подготвеност на докторанта.

Изследвани са 1 600 уринни проби, от които са потвърдени 352 клинично значими неповтарящи се микробни изолата от пробите на 352 пациенти.

3. Резултати и обсъждане

Получените резултати от проведените собствени изследвания са представени и обсъдени в рамките на 46 страници и са добре онагледени със съответните таблици и фигури. Те са високо информативни, разпределени са по раздели, които следват логичната последователност на поставените задачи.

Д-р Снегарова анализира основните демографски характеристики на включените в проучванията по темата пациенти, етиологичния спектър и честотата на основните уропатогени, съобразно пола на пациентите и таргетната група, към която се отнасят.

Получените резултати са обсъдени аналитично и сравнени с данни за страната и други страни (Европа, Китай и САЩ), поотделно за всяка една от таргетните групи пациенти.

Сравнителната оценка на точността на HB&L за целите на диагностиката на уроинфекции, е базирана на анализа на чувствителността, специфичността, положителната предиктивна стойност (PPV), отрицателната предиктивна стойност (NPV) и точността (Accuracy) на системата. При извършените изследвания на 1600 уринни проби са установени 97.4% чувствителност и 100% специфичност, PPV и NPV от 100 % и 99.3 % за автоматичния HB&L метод за скрининг. Получените резултати демонстрират отличната ефективност на HB&L апарата за бързо установяване на микробен растеж и много добра корелация с резултатите, получени с класическия културелен метод. Д-р Снегарова критично оценява предимствата и недостатъците на прилаганите методи, и анализира всички възможни източници на грешка.

Определена е честотата на резистентността на изолатите спрямо основните групи антимикробни средства, прилагани за лечение на уроинфекции, както и основните фенотипове на резистентност при Грам-отрицателните и Грам-положителните бактерии.

Д-р Снегарова установява много добра категорийна корелация (94.8%) при изследваните с HB&L и със стандартния дисково-дифузионен и анализира честотата на потвърдените големи грешки при определянето на чувствителността спрямо отделните антимикробни препарати, както и времето за финализиране на изследването.

Обобщавайки находките при извършеното проучване, Д-р Снегарова предлага лабораторен алгоритъм, включващ скрининг на уринната проба, микроскопия и изследване на антибиотичната чувствителност директно от клиничната проба, прилагането на който драматично съкращава диагностичния процес с 24 - 48 часа. Бързината на HB&L AST метода и неговата много добра корелация със стандартния дисково-дифузионен метод потвърждават големият потенциал на системата HB&L за широко приложение в рутинната лабораторна практика.

Д-р Снегарова сравнява резултатите при определяне на чувствителността към антимикробни лекарствени средства чрез автоматизираната HB&L директно от положителна проба урина с тези, получени при тестването с VITEK 2, също директно от положителна проба, и установява много близки резултати на категорийно съответствие на двата подхода спрямо референтния метод.

В допълнение, дисертантът доказва, че с комбинираното използване на HB&L и VITEK 2 могат да бъдат постигнати едновременно бърза микробна идентификация и определяне на антибиотична чувствителност чрез директна инокулация от положителна проба урина, в рамките на деня на приемане на клиничния материал за изследване в лабораторията.

Определянето на резидуална антибиотична активност (Residual antibiotic activity, RAA) в уринни проби от урина е особено важно за коректната интерпретация на резултатите от микробиологичното изследване в случаите, в които пациентът не е съобщил за провеждана антибиотична терапия, с оглед избягването на фалшиво отрицателни резултати или назначаване на неподходящо лечение. Д-р Снегарова установява висок относителен дял на пробите урина с RAA (5.7 %), както и висок относителен дял на пациентите, наскоро провеждали антибиотично лечение, при които едновременно установява RAA и положителна културелна находка (55.8 %).

Представените резултати и проведеното обсъждане сочат, че поставените цел и задачи са изпълнени и дисертационният труд има напълно завършен вид.

4. Изводи и приноси

На базата на литературните данни и извършените собствени проучвания, правилно и логично са изведени десет извода, които пряко кореспондират с поставените цел и задачи. Направените изводи имат теоретична и практическа стойност и отразяват същността на дисертационния труд.

Получени са съществени приноси с оригинален (4 приноса), с научно-приложен (3 приноса) и с потвърдителен характер (3 приноса). Приемам посочените от д-р Снегарова приноси, които са адекватно и реалистично изведени от разработения дисертационен труд.

5. Научни публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертацията

Значимостта на постигнатите резултати се илюстрира с приложения списък с общо четири публикации в авторитетни научни списания. Във всички посочени публикации, д-р Снегарова е първи автор, което недвусмислено доказва водещата ѝ роля в проведените и описани в дисертацията изследвания.

Резултати от извършените проучвания са представени на три научни форума, два от които международни. Във всички тези участия, д-р Снегарова е първи автор.

VI. АВТОРЕФЕРАТ

Представеният автореферат съответства на изискванията, отразявайки напълно съдържанието на дисертационния труд.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд представлява проучване върху актуална тема, с добра теоретична основа, извършено с многообразие от рутинни и съвременни диагностични методи. Научната стойност на дисертационния труд произтича от направените задълбочени проучвания, изводи и препоръки, и от формулираните приноси. Считаю дисертационния труд за напълно завършен, полезен, аналитичен и прецизен в заключенията си. Всичко това е основание да дам положителна оценка и да препоръчам на уважаемите членове на Научното жури да гласуват единодушно за присъждането на образователна и научна степен (ОНС) “Доктор“ по научна специалност “Микробиология” на д-р Виктория Снежанова Снегарова-Тонева.

25.01.2024 г.

гр. София

Рецензент:

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

Доц/д-р Иванка Гергова, дм