

До
Председателя на Научно жури
Доц. Силвия Павлова Николова, д.03
Факултет „Обществено здравеопазване“
Медицински университет
Гр. Варна

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Ани Кеворк Кеворкян, дм
ръководител на катедра по Епидемиология и МБС,
Медицински университет-Пловдив

относно

процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор”
в област на висше образование:

7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.4. Обществено здраве, по докторска програма „Управление на общественото здраве”, обявена съгласно Заповед №: Р-109-505/10.12.2025 г. на Ректора на Медицински университет – Варна

Автор на дисертационния труд: **Павел Мутер**, докторант в свободна форма на докторантура към катедра Социална медицина и организация на здравеопазването, Факултет „Обществено здравеопазване“ при Медицински университет – Варна

Тема: „**Ефикасност на грипните ваксини за предотвратяване на заболяемостта сред възрастните над 80 години**“

Научен ръководител: **проф. д-р Цонко Паунов Паунов**, дм

1. Описание на представените документи и материали:

Представените документи и материали по процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ отговарят на изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане в Медицински университет, гр. Варна, като предоставят доказателствен материал, необходим за провеждането ѝ. Нямам общи разработки с докторанта.

2. Представяне на докторанта (професионално и академично развитие):

Павел Мутер е роден през 1977 г. във Витебск, Беларус, а от 1990 г. е гражданин на държавата Израел. Преминава задължителна военна служба на командна позиция в периода 1995–1998 г., за което е удостоен с Президентска награда за отличие. След отбиване на военна служба, придобива последователно бакалавърска и магистърска степен в Училище по сестрински грижи „Henrietta Szold Hadassah – Hebrew University“, Йерусалим: бакалавър по сестрински грижи, 1998-2003 г. и магистър по напреднали клинични сестрински грижи (гериатрично направление), 2004-2007 г. Продължава да надгражда в това направление, като преминава през разширен курс по интензивни

грижи за гериатрични пациенти (2013–2014 г.) и двугодишна специализация (2016–2017 г.) за медицинска сестра - практик в гериатрията. Допълнително посещава специализирани професионални обучения и курсове за грижи, рехабилитация и семейно консултиране при работа с пациенти със стома (2008, 2011 и 2012 г.).

Професионалният му стаж е тясно свързан с придобитото обучение и квалификации: в периода 2001–2007 г. работи като регистрирана медицинска сестра в отделение по вътрешни болести, Hadassah Medical Center (Mount Scopus); 2007–2008 г. е клиничен инструктор по сестрински грижи, Teva Pharmaceutical Industries. В последните повече от 15 години работи като регионален супервайзър по домашни сестрински грижи и регионален координатор по грижи за пациенти със стома към Здравната каса Meuhedet в Тел Авив.

Научни интереси на Павел Мутер са насочени към различни аспекти на обществено здраве и по-специално върху опазване здравето на възрастните хора. Проучванията му обхващат теми от епидемиологията на инфекциозните заболявания, както и в сферата на незаразните социално-значими заболявания, съответно: ваксинация срещу грип при възрастни хора; епидемиология на инфекциозните заболявания при възрастните; деменция и клинични резултати при застаряващи популации и профилактика на пневмония и усложнения при възрастни над 80 години. Всички изброени подтеми са застъпени и в дисертационната му разработка.

Дисертантът е външен докторант, зачислен в свободна форма на докторантура по докторска програма „Управление на общественото здраве“ към Факултета по обществено здраве при Медицински университет - Варна, съгласно Заповед No P-109-385/ 29.09.2022 г. и очтислен с право на защита, съгласно Заповед №: P-109-505/10.12.2025 г. на Ректора на Медицински университет – Варна .

Владее английски език, руски език и иврит, притежава добра компютърна грамотност.

3. Актуалност на тематиката:

Показателно за значимостта на грипната инфекция, са публикувани през 2018 г. обобщени данни за Европа, които показват, че в структурата на инфекциозните заболявания грипната инфекция се характеризира както с най-висока заболяемост, така и с най-висока смъртност. Характерно за сезонния грип е проявлението му под формата на епидемии, обичайно през януари и началото на февруари за страните в Северното полукълбо, като лицата на и над 65 годишна възраст са по-податливи на инфекции и са с висок риск от по-тежко протичане на заболяването. Те са изложени на по-висок риск от сериозни грипни усложнения, включително пневмония, хоспитализации (50% -70% от всички приети в болница) и смъртни случаи (70% - 90% от всички смъртни случаи свързани с грип), в сравнение със здравите млади индивиди. Сезонният грип е и утежняващ фактор при възрастните пациенти със съпътстващи заболявания, каквото е захарния диабет тип 2, сърдечно - съдови заболявания, хронична бъбречна недостатъчност и др.

Успешната ваксинация на възрастните хора срещу важни инфекциозни патогени представлява основна превантивна стратегия и нарастващ приоритет на общественото здраве. Проучвания сочат например, че протективният ефект на противогрипната ваксинация е доказан по отношение на сърдечно-съдовите заболявания - намаляване с

26-35% сърдечно-съдовите събития и с над 55% сърдечно-съдовите смъртни случаи при ваксинирани кохорти.

Но ваксинирането на възрастното население се различава по ефективност в сравнение с това на други категории население. Клиничните проучвания показват, че имунният отговор към ваксина със стандартна доза е неоптимален при по-възрастните хора (на възраст ≥ 65 години), в сравнение с по-млади. С напредване на възрастта настъпват промени на системно, клетъчно и молекулно ниво, които са естествен биологичен процес. При хора над 65 г. остарява и имунната система (имуносенесценция), водещо до постепенно намаляване силата на имунитета. Паметовите клетки ги предпазват от инфекциозни агенти, с които вече са се срещали, но поради значително редуцирания потенциал от наивни лимфоцити, не могат да създадат адекватен имунитет срещу нови инфекциозни патогени, които причиняват висока заболяемост и смъртност. Освен ограничения антителин отговор към полизахариди и протеини при тях се наблюдава и ограничено качество (афинитет, изотип) на антителата, кратко персистиране на антителния отговор към протеини и ограничена индукция на CD4+/CD8+ отговори.

Слабата реакция на възрастните хора, особено тези над 80 години, към неоантигените, включително антигените на ваксината, вероятно е проява на тези промени. Във връзка с това се разработват различни стратегиите за проектиране на ваксини за възрастни хора, които включват: увеличаване на дозата на антигена, приготвяне на многовалентни антигенни ваксини, добавяне на подходящи адюванти и т.н.

Въпреки, че грипната ваксинация несъмнено е най-важната мярка за намаляване на тежестта на заболяването и усложненията, противогрипните ваксини, които не са специално разработени за задоволяване нуждите на възрастните хора, не защитават в достатъчна степен.

В допълнение към посоченият вече, произтичащи с възрастта изменения в организма на възрастните хора, трябва да отбележим и невродегенеративни изменения, формиращи симптомокомплекса, известен като деменция. Нейната честота нараства с възрастта, като най-висока е при тези на 85 или повече години и е свързана с прогресивна загуба на поведенчески и когнитивни способности, включително език, разбиране, памет, внимание, разсъждение и преценка. Многобройни основни заболявания, включително болестта на Хънтингтън, болестта на Паркинсон, съдовата деменция и болестта на Алцхаймер, могат да причинят такива увреждания и прояви. През 2022 г. броят на хората с деменция в световен мащаб е оценен на 55 милиона и се очаква да се удвои през следващите 20 години. По прогнози в Израел през 2050 г. се очаква честотата на пациентите с деменция да достигне 17.3 на 1000 души или повече от 270 000 пациенти. Това налага специализиран подход за грижа и лечение на тези пациенти, които същевременно са уязвими от тежко протичане на грипна инфекция, повишен риск за усложнения, хоспитализация и смърт, и съответно повишени разходи за здравеопазване.

Поставените проблеми и търсенето на подходи за подобряване ефекта на противогрипната ваксина при възрастната популация пациенти, особено тези над 80 години, прави разработената от докторанта тема изключително актуална.

4. Познание на проблема:

Павел Мутер показва задълбочено познание на проблема. Дългогодишният му професионален опит с гериатрична популация пациенти (като пряк изпълнител на здравни грижи и супервайзер по домашни сестрински грижи), му позволява да разглежда многопосочно процесите на стареене и свързаните с тях здравни рискове, както и финансовата тежест върху общественото здраве на грипната инфекция при лицата над 80 годишна възраст. За това свидетелства също направената литературна справка по темата и практическата работа при организиране, и провеждане на собственото проучване.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд/ автореферата, изводите и приносите:

Дисертационният труд е написан на 110 страници и е онагледен с 12 фигури и 3 таблици. Структуриран е според общоприетите изисквания - въведение, литературен обзор (49 стр.) и собствени проучвания с включени цел, задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, приноси и библиография в общ обем от 60 страници. Референтният списък включва 154 заглавия, на които е изграден литературният обзор. Всички литературните източници са на английски език, основно от последните десетина години. Докторантът е разработила обстоен преглед на научните познания по разглежданите проблеми, който е съобразен с целта и същността на поставените задачи на дисертационния труд. Всички източници са намерили място в изложението на основните части на труда. В обзорната част на дисертационния труд Павел Мутер много подробно е дефинирал стареенето като процес, включително физическите, психологическите и социалните трансформации на личността; глобалните тенденции, промените в структурата на населението и прогнози, свързани с продължителността на живота в различни части на света в сравнителен план спрямо индикаторите в Израел; влиянието на физическата и социалната среда върху процеса на стареене, на фона на които са описани подробно здравни проблеми и тенденциите в смъртността при възрастните хора, включително в Израел. Особено място в обзора е отделено на деменцията и болестта на Алцхаймер, грижите и разходите за здравеопазване при тази популация. Умело е направен преход към инфекциозните заболявания, в частност грипната инфекция и нейното здравно, социално и икономическо въздействие при възрастните (на и над 65 години), възможностите за профилактика на грипа с акцент върху специфичната профилактика с ваксина и нивата на ефективност и ефикасност особено при лицата над 80 години със съпътстващи сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет и бъбречна недостатъчност.

Целта е формулирана ясно, като за постигането ѝ са поставени шест основни задачи, целящи да се оцени ефикасността на ваксинацията срещу грип при лица на 80-годишна възраст и по-възрастни с деменция в сравнение с неваксинирана група, а именно: 1. Да се извърши анализ на демографските и клиничните характеристики на изследваната популация от лица ≥ 80 години с деменция; 2. Да се установи нивото на ваксинално покритие срещу грип в изследваната група и неговото разпределение според съпътстващите хронични заболявания; 3. Да се анализира честотата на диагностицирана пневмония в зависимост от ваксинационния статус; 4. Да се оцени честотата на хоспитализациите и честотата на предписване на антибиотично лечение при

ваксинирани, частично ваксинирани и неваксинирани пациенти; 5. Да се установят зависимости между ваксинационния статус и изследваните здравни показатели; 6. Да се анализира икономическата ефективност на противогрипната ваксина за здравната система.

В частта „Материали и методи” коректно са описани място, период на проучване, единици на наблюдение и приложените епидемиологични методи за събиране и анализ на данните. По своята същност е проведено наблюдателно проучване „случай-контрола“ с голям общ брой единици на наблюдение, проследени в пет последователни години (2018-2023 г.). Всички пациенти са с деменция и на възраст над 80 години. За целите на проучването са групирани в три групи, съобразно ваксинацията си срещу сезонен грип: 312 не са били ваксинирани, 1074 са частично ваксинирани (нередовно имунизирани през годините) и 1010 са били редовно ваксинирани и през петте сезона, като средната възраст и в трите групи е 85 години. Допълнително, участниците в проучването са групирани според основното съпътстващо заболяване: захарен диабет, исхемична болест на сърцето и бъбречна недостатъчност. Резултативните признаци са оценени до четири месеца след ваксинацията срещу грип. Такива са развитието на грипно заболяване, пневмония, визита при лекар, хоспитализация, предписване на антибиотик. Използването на подходящи статистически методи дава възможност за търсене на зависимости.

Частта „Резултати и обсъждане” е подчинена на поставените задачи. Получените резултати и произтичащите от тях изводи са ценни, предвид необходимостта от изграждане на специфичен подход и политики за превенция на сезонния грип при този особено уязвим възрастов сегмент от населението, каквито са лицата над 80 години с различни форми на деменция и съпътстващи социално-значима хронични заболявания. Докторантът в своята разработка показва изключителната здравна и социална ангажираност от страна на държавата Израел при грижата за възрастните пациенти с деменция, с превес на практиките за лечение и наблюдение на пациентите в собствените им домове, но подкрепяни финансово от държавата (финансиране на абсорбиращи продукти, доставка на топли ястия до дома, редовно пране и помощ за финансиране на домашен работник, лечение и всички необходими грижи - физиотерапия, трудова терапия, адаптация на жилищните условия, рехабилитация за функционално подобрене и домашна рехабилитация след хоспитализация).

Анализът на данните посочва и много висок процент на обхванати с противогрипна ваксина - 86.98%, като сред тях 44.82% са частично ваксинирани (не през всичките пет години на проучването) и 42.16% са редовно имунизирани. По отношение и на трите разглеждани съпътстващи заболявания най-засегната е групата на напълно ваксинираните: 48.02% имат захарен диабет спрямо 36.22% в групата на неваксинираните; 54.16% имат исхемична болест на сърцето спрямо 49.36% в групата на неваксинираните и 29.80% имат бъбречна недостатъчност спрямо 27.88% в групата на неваксинираните. Това, както и сигнификантно по-малкия брой на включените в проучването неваксинирани пациенти (312) спрямо напълно ваксинираните (1010), прилагането на стандартна противогрипна инактивирана ваксина и факта, че неваксинираните пациенти са основно ортодоксални евреи, живеещи в затворени

общности с по-ограничени контакти и съответно по-нисък риск от инфектиране, може да обясни: по-високите нива на пневмония при напълно ваксинираните (23.3%) спрямо неваксинираните (17.95%); по-високата употреба на антибиотици при напълно ваксинираните (69.31 %) спрямо неваксинираните (58.65 %); по-високия относителен дял на хоспитализациите при напълно ваксинираните (66.53%) спрямо неваксинираните (61.5%).

Павел Мутер много коректно е описал ограниченията в самото изследване, произтичащи от неговия дизайн, а именно: Възможност за влияние на замъгляващите фактори (коморбидност, функционален статус, социални фактори); Липса на рандомизация при разпределението на пациентите по ваксинационен статус; Използване на индиректни показатели за оценка на инфекциозна заболяемост; Ограничена възможност за проследяване на индивидуалния имунен отговор. Аз бих добавила и липсата на данни за изхода от грипната инфекция, както в групата на неваксинираните, така и в групите на частично и напълно ваксинираните.

Клиничното въздействие на грипа засяга непропорционално уязвимите групи от населението, включително възрастните хора и тези с множество хронични заболявания или имунодефицит. Ключови рискови фактори за повишена заболяемост и смъртност от грип включват възрастта (с по-висок риск от смърт и хоспитализация при лица над 65 години или при деца под 5 години), бременност, хронични незаразни заболявания, имунокомпрометирани състояния, всякакви съпътстващи заболявания и генетична предразположеност. Най-ефективната стратегия за предотвратяване на грип е ваксинацията и тя се препоръчва за възрастни хора в много развити страни. Оценка за ефективността на стандартната противогрипна инактивирана ваксина варират значително, тъй като се основават на проучвания с различен дизайн и резултати. Съвременната фармацевтична индустрия точно за лица над 65 години с цел повишаване на ефективността на защитата срещу сезонен грип предлага нов клас противогрипна ваксина с повишено антигенно съдържание на хемаглутинаина спрямо стандартната инактивирана ваксина, т.е. 4 пъти повече антиген или 60 mg хемаглутинин на щам в сравнение със стандартната противогрипна ваксина (15 mg хемаглутинин на щам). Понастоящем високодозовата противогрипна ваксината е препоръчана и реимбурсирана в над 26 държави по целия свят, като за последните 10 години са приложени над 280 милиона дози. В систематичен обзор и мета-анализ (Lee et al., *Vaccine* 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A24-A35. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.004.) с 34 милиона участници за период на прилагане над 10 години показва по-висока ефективност на високодозовите ваксини срещу грипни усложнения сред възрастните. Това е свързано с индуцирането на по-добър имунен отговор и е с доказана превъзхождаща ефикасност в сравнение със стандартна противогрипна ваксина при възрастни на възраст ≥ 65 .

В обобщение може да се заключи, че противогрипната ваксинация при пациенти в напреднала възраст с деменция представлява важен елемент от стратегиите на общественото здраве, но оценката на нейната ефективност изисква комплексен подход, отчитащ биологичните особености на стареенето, съпътстващите заболявания и социално-медицинските фактори, влияещи върху здравните резултати от една страна, а от друга адаптирането на имунизационните политики с прилагането на нов клас

противогрипни ваксини, специално разработени за възрастната популация.

Съгласна съм с направените от докторанта изводи, както и с приносите, съответно:

I. Теоретични приноси

1. Разширени са научните знания относно ефективността на противогрипната ваксинация при популация от лица на възраст над 80 години с деменция чрез интегриране на епидемиологични, клинични и социално-медицински показатели в рамките на общественото здраве.
2. Обоснована е необходимостта оценката на ваксиналните програми при много възрастни пациенти да се извършва чрез комплексен подход, включващ не само заболяемост и хоспитализации, но и индикатори, свързани с функционален спад, медикаментозна консумация и здравна уязвимост.
3. Допълнено е научното разбиране за влиянието на имуностаренето, коморбидността и социално-здравните фактори върху наблюдаваната ефективност на профилактичните интервенции при възрастни хора с деменция.

II. Методологични приноси

1. Приложен е комплексен аналитичен модел за оценка на ефекта от противогрипната ваксинация, базиран на сравнение между ваксинирани, частично ваксинирани и неваксинирани групи в реална популационна среда.
2. Въведен е подход за използване на индиректни индикатори за здравни резултати (честота на антибиотично лечение, диагностицирана пневмония и хоспитализации) като инструмент за оценка на ефективността на профилактични програми в условията на реалната медицинска практика.
3. Демонстрирана е приложимостта на наблюдателни популационни данни за анализ на интервенции в общественото здраве при групи с висока степен на медицинска и социална уязвимост.

III. Научно-приложни приноси

1. Идентифицирани са фактори, влияещи върху ваксиналното покритие при възрастни пациенти с хронични заболявания и деменция, което създава основа за оптимизиране на профилактичните политики в здравната система.
2. Показано е, че интерпретацията на резултатите от ваксинационни програми може да бъде повлияна от селекционни и здравностатусни различия между пациентските групи, което има съществено значение при планиране и оценка на национални имунизационни стратегии.
3. Предоставени са доказателства за необходимостта от индивидуализиран подход при прилагане на профилактични интервенции сред много възрастни пациенти, отчитащ степента на коморбидност и функционално състояние.

IV. Практико-приложни приноси

1. Предложени са насоки за подобряване на управлението на профилактичните програми при възрастни хора чрез по-активна роля на медицинските специалисти при вземането на решения за имунизация.
2. Получените резултати могат да бъдат използвани при разработване на стратегии за намаляване на усложненията, антибиотичната употреба и предотвратимите

хоспитализации сред възрастното население.

3. Изследването предоставя научна основа за усъвършенстване на политики, насочени към поддържане на функционалната независимост и качеството на живот при пациенти с деменция чрез профилактични здравни интервенции.

Представеният автореферат е написан на 54 страници, информативен и отразява съдържанието, основните резултати и приноси на дисертационния труд.

6. Оценка на публикациите по темата на доктората:

Докторантът Павел Мутер е приложила доказателствен материал за 2 пълнотекстови публикации на английски език по темата на дисертацията през 2025 г.: 1 в *Scientific Reports* в (реферирано и индексирано в Scopus/WoS списание) с IF2024-3.9 и една статия в *Gaia Multidisciplinary Academic Journal* (издание на Gaia College, Израел). И в двете публикации е първи автор, отразяващо способността му да ръководи, анализира и обобщава данни от проведени проучвания. С това са изпълнени специфичните изисквания, произтичащи от Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет, Варна в направление 7.4 Обществено здраве (30 точки, 2 публикации, от които 1 в списание, реферирано в Scopus/Web of science).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Докторантът Павел Мутер познава много добре и успешно анализира заболяванията, рисковете за здравето и възможностите за превенция на грипната инфекция при гериатрична популация пациенти, поради натрупан завиден практически опит „на терен“. Притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по специалността „Управление на общественото здраве“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Представеният дисертационен труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати с приносен характер и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и специфичните изисквания, приети в правилника на Медицински университет, Варна.

Въз основа на изложеното, давам положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните дисертационен труд, автореферат и публикации, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди ОНС „Доктор“ на Павел Мутер по докторска програма „Управление на общественото здраве“.

Изготвил рецензията:

/проф.д-р Ани Кеворкян, дм/

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

11.03.2026 г.

Пловдив

