

РЕЦЕНЗИЯ

по процедура за придобиване на ОНС “доктор”

по научна специалност “Микробиология”

от д-р Стефани Димитрова Радева

с дисертационен труд на тема:

„Микробиологични проучвания върху механизмите на резистентност към бета- лактами и вътреболничното разпространение на клинични изолати *Serratia marcescens*”,

с научен ръководител

доц. д-р Милена Красиминова Божкова, дм

от

проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дмн,

Медицински Университет, Варна

Председател на Научното жури, определено

със Заповед NoP-109-473/20.11.2025г.

Настоящата рецензия е изготвена въз основа на заповед NoP-109-473/20.11.2025г. на ректора на МУ- Варна, определяща състава на научното жури. Представените материали по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за развитието на академичния състав на Медицински Университет – Варна за присъждане на ОНС “доктор”.

Биографични данни и кариерно развитие

Д-р Стефани Димитрова Радева е родена на 31.01.1993г. През 2018г. завършва висшето си образование като магистър по медицина към Медицински Университет-София. От 2019г. започва работа като лекар в Лабораторията по микробиология на МБАЛ “Света Анна“, Варна, а през 2020г. е назначена като асистент към катедра „Микробиология и вирусология“ на МУ- Варна, където работи до 01.09.2025г. От 2020г. е докторант към същата катедра, а през 2025г. придобива специалност по Клинична микробиология. Понастоящем д-р Радева работи като лекар-клиничен микробиолог в МБАЛ “Сърце и мозък“, Бургас.

Д-р Радева владее отлично английски език писмено и говоримо и има добра компютърна грамотност.

Актуалност на дисертационния труд

През 2019г. СЗО обявява „Антибиотичната резистентност“ като една от 10-те заплахи за общественото здраве, а през 2023г. ООН дефинира таргет от 10% редукция на смъртността, свързана с този феномен до 2030г. Машабно проучване върху глобалната смъртност, свързана с бактериалната антибиотична резистентност през 2019г., съобщава за около 5 млн. смъртни случая в целия свят, като над 3.5 млн. от тях са свързани с няколко патогена - представители на разред *Enterobacterales* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Европейско проучване върху нозокомиалните инфекции, проведено през 2022-2023г. от ECDC, също съобщава *Enterobacterales* сред най-чести причинители на инфекции, свързани с медицинското обслужване. Последователно през 2017г. и 2024г. СЗО поставя резистентните на 3-та генерация цефалоспорини и карбапенеми *Enterobacterales* в списъка с микроорганизми, които са с „критичен приоритет“ за проучване и създаване на нови, ефективни антибиотици.

В контекста на тези факти, темата на настоящия дисертационен труд е много актуална. Свързана е с един от важните в медицинско отношение представители на разред *Enterobacterales* - *Serratia marcescens* и по-конкретно - с резистентността на вида към антибиотици (вкл. тези от „Watch“ и „Reserve“ групите), вътреболничната епидемиологията на инфекциите, асоциирани с него, както и с възможностите за етиологична терапия.

Структура на дисертационния труд

Представеният за рецензия дисертационен труд е написан на 165 стр., като е структуриран по общоприетата схема: Използвани съкращения - 2 стр.; Увод - 2 стр., Литературен обзор - 37 стр., Материали и методи - 16 стр., Резултати и Обсъждане - 59 стр., Изводи - 2 стр. Дисертационният труд е онагледен с 32 фигури и 10 таблици. Използвани са 364 литературни източника, от които 3 на кирилица и 361 на латиница, като 45% от тях са публикувани в последните 5 години.

Оценка на качествата на литературния обзор

Литературният обзор, добре структуриран, е написан компетентно, като са използвани над 300 заглавия, доказателство за богатата литературна осведоменост на докторанта.

Обзорът започва с данни относно актуалния таксономичен статус на *S. marcescens* и продължава с подробно описание на видовите характеристики на този микроорганизъм и методите за идентификация. Важно място в обзора е отделено на механизмите на резистентност и техните генетични детерминанти в *S. marcescens* към основните групи антимикробни лекарствени средства (бета-лактами, аминогликозиди, хинолони, тетрациклини, сулфонамиди и полимиксини).

Особен интерес в обзора представлява раздела, посветен на медицинското значение на *S. marcescens* като важен вътреболничен патоген и епидемиологията на инфекциите, асоциирани с този микробен вид, като подробно са разгледани разпространението на *S. marcescens* в болничната среда, честотата и вида на инфекциите/епидемичните взривове, основните рискови фактори за тях, както и методите, използвани за целите на епидемиологичното типизиране.

Клиничната значимост на *S. marcescens* и потенциала на този бактериален вид за вътреболнично епидемично разпространение подчертава актуалността на избраната тема и логично извежда необходимостта от извършване на задълбочени проучвания върху хронологичните тенденции в развитието на резистентността, върху механизмите на резистентност към стратегически антимикробни средства в клинични изолати *S. marcescens*, епидемиологията на свързаните инфекции, което да бъде основа за оптимизиране на терапевтичния подход и усъвършенстване на стратегиите за превенция и контрол на вътреболничните инфекции и взривове.

Цел и задачи

Поставената цел е ясно формулирана, а задачите (общо 5) съответстват на основната цел.

Оценка на раздел “Материали и методи”

В раздела „Материали и Методи” много подробно е описан дизайна на проучването. Описани са детайлно използваните разнообразни както класически методи за биохимична идентификация, така и съвременни методи като MALDI-TOF MS. За детекцията и анализ на бета-лактамна продукция и идентифициране на механизмите на резистентност към бета-лактамни антибиотици са използвани едновременно фенотипни и молекулярно-генетични методи (PCR). Молекулярно-генетични методи (RAPD и ERIC PCR) също са използвани за целите на епидемиологичното типизиране на изолатите *S. marcescens* с оглед оценка на тяхната приложимост в проучвания бактериален вид.

Оценка на раздел “Резултати и Обсъждане”

Получените резултати са представени в 4 подраздела, като са илюстрирани с общо 10 таблици и 32 фигури.

Едно от достоинства на дисертационния труд са резултатите, свързани с проучването на епидемиологията на инфекциите, асоциирани със *S. marcescens*, даващи клиничния поглед върху проблема. Сред тях бих открито следните най-важни:

1. Честотата на изолиране на *S. marcescens* варира значително през проучвания период, като е доказана най-висока през 2018г., последвана от отчетливо намаляване през 2021 г., съвпадащо с периода на ограничаване на плановата хоспитализация по време на пандемията от COVID-19.
2. Проучването не доказва статистически значима разлика в половото разпределение между отделните години от периода на наблюдение, нито връзка между пола и риска от развитие на *S. marcescens*-асоциирана инфекция, както и за летален изход. Проучването идентифицира възрастта като важен рисков фактор за придобиване на инфекция. Възрастовата група 70-79г. е с най-висока заболяемост, а групата „20-29г.“ - с най-ниска. Висок дял на случаи се доказва и в подгрупата „0–3 месеца“, като разликата в различните подгрупи е статистически значима.
3. Над 95% от проучените *S. marcescens*-асоциирани инфекции са идентифицирани като инфекции, свързани с медицинското обслужване, което ясно демонстрира клиничното значение на този бактериален вид като важен нозокомиален патоген и дефинира хоспитализацията като водещ рисков фактор за развитието на свързана инфекция.
4. Установена е средната продължителност на хоспитализацията от 11.9 дни, като видът на инфекцията е доказана като независим прогностичен фактор за продължителност на болничния престой. Най-дълга хоспитализация е доказана при инфекциите на кръвта и респираторните инфекции, а най-кратка – при инфекциите на уринарния тракт.
5. Най-висок относителен дял пациенти със *S. marcescens*-асоциирана инфекция е доказан в клиники с терапевтичен профил, следван от тези в хирургичните и интензивни клиники, като хоспитализацията в терапевтична клиника е идентифицирана като значим рисков фактор за придобиване на инфекция.

6. Наличието на чужди тела (уретрални катетри и ЦВК), следвано от проведени инвазивни процедури са идентифицирани като водещи рискови фактори за придобиване на *S. marcescens*-асоциирани инфекции.
7. Проучването доказва като статистически значими рискови фактори за придобиване на инфекция сърдечно-съдовите (65.8%), ендокринологичните (31.6%) и урологичните заболявания (13.9%).
8. Проучването докладва 10.5% общ 30-дневен леталитет сред всички 488 пациента със *S. marcescens* асоциирана инфекция. Най-висок 30-дневен леталитет е наблюдаван при пациенти с придружаващи неврологични (28.6%) и злокачествени заболявания (17.1%), като разликата между групите и изходът от заболяването са статистически значими.
9. Най-висок леталитет е установен във възрастта „60-79 години“ (12.6%), а най-нисък - в групата 20-39 години (4.8%).
10. Престоят в интензивна структура е идентифициран освен като важен предиктор за възникване на инфекция, така и за неблагоприятен изход.
11. Проучването не установява статистически значима връзка между инфекция, причинена от ESBLs продуциращ щам *S. marcescens* и летален изход. Терапевтичното приложение обаче на аминогликозиди (amikacin, gentamicin) и levofloxacin е идентифицирано като независим протективен фактор за намаляване на 30-дневния леталитет, докато инфекция, причинена от amikacin-резистентен изолат е асоциирана с повишен риск от неблагоприятен изход.

Сред резултатите от проучването на чувствителността към антимикробни лекарствени средства на голямата колекция от клинични изолати *S. marcescens* (n=488) бих отбелязала следните важни:

1. Установен е висок относителен дял изолати (над 25%), резистентни към цефалоспорини от 3 и 4 генерация изолати (ceftriaxone 55.0%; ceftazidime 53.5%; cefepime 52.0%); gentamicin, 48.5%; хинолони 44.5-46.0%; trimethoprim/sulfamethoxazole, 44.5%; piperacillin/tazobactam 38.5%; amikacin, 28.0%. Резистентността към карбапенеми е под 1%. В групата на карбапенем-резистентните *S. marcescens*, единствено amikacin демонстрира добра in vitro активност.

2. Изолатите, резистентни към цефалоспорины от 3 и 4 генерация (n=108) са демонстрирали много висока резистентност и към други антибиотични групи [gentamicin (85.3%), ciprofloxacin (79.8%), levofloxacin (77.0%), piperacillin/tazobactam (72.5%), trimethoprim/sulfamethoxazole (69.7%)], но в много по-ниска степен към amikacin (21.5%) и карбапенеми (1.8%).
3. Инвазивните изолати и тези от урина са идентифицирани като сигнификантно по-резистентни към всички тествани антибиотици в сравнение с изолатите от други видове клинични материали, като най-висока е резистентността към цефалоспорины от трета генерация. Независимо от анатомичното място, карбапенемните антибиотици (imipenem, meropenem) и amikacin са демонстрирали най-висока активност.
4. Резистентността към цефалоспорины от трета генерация в изследваната колекция изолати *S. marcescens* е медирана основно от ESBLs продукцията, с водещи CTX-M типа ензими (71%) и в по-малка степен TEM бета-лактамазите. *Bla_{KPC}* и *bla_{VIM-like}* са генетичните детерминанти, отговорни за резистентността към карбапенеми.

Обсъждането на резултатите е важна част от дисертационния труд. Всички получени резултати са анализирани задълбочено, като са сравнявани с подобни проучвания от научната литература. Това дава основание на докторанта да формулира 10 основни извода от своята работа, които аз напълно приемам.

Оценка на приносите на дисертационния труд

От получените резултати и направени изводи са формулирани общо 10 приноса, които приемам. Най-значимите приноси с оригинален характер са следните:

1. Извършен е задълбочен анализ на епидемиологията на *S. marcescens*-асоциираните инфекции сред хоспитализирани пациенти за 8-годишен период. Установени са основните рискови фактори за придобиване на тези инфекции и общия 30-дневен леталитет в проучваната група.

2. Извършено е детайлно проучване на механизмите на резистентност към бета-лактамни антибиотици (вкл. карбапенеми) в голяма колекция от клинични изолати *S. marcescens*.

От приносите с научно-приложен характер бих отбелязала следните:

1. Оценена е чувствителността на фенотипните тестове за детекция на ESBLs при изолати *S. marcescens*, резистентни на цефалоспорины от трета генерация.

2. Оценени са бързите молекулярно-генетични методи за детекция на гени, кодиращи бета-лактамази и бързите имунохроматографски тестове за доказване на карбапенемази в клинични изолати *S. marcescens*.

Наукометрични показатели

Направените публикации във връзка с дисертацията са 4, две, от които в списания с IF. В три от статиите докторантката е първи автор. Участията в научни форуми са две.

Критични бележки

Д-р Радева се е съобщила с направените от мен забележки като вътрешен рецензент.

Заключение

Представеният ми за рецензия дисертационен труд на д-р Стефани Димитрова Радева е задълбочено проучване върху актуален клинично-микробиологичен проблем, каквито са инфекциите, асоциирани със *S. marcescens* и антибиотичната резистентност на този важен вътреболничен патоген. Проучването използва както класически, така и молекулярно-генетични и статистически методи. По структура, съдържание и обем дисертацията отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и на Правилника за развитието на академичния състав на МУ-Варна. Работата съдържа множество резултати в съответствие с поставените цел и задачи. Тези резултати са задълбочено обсъдени и са формулирани основни изводи, както оригинални, така и потвърдителни и приноси с приложен характер.

Въз основа на гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен “доктор” по научна специалност “Микробиология” на д-р Стефани Димитрова Радева.

31.12.2025г.

проф. д-р Т. Стоева, дмн

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