

**Становище**

**от**

**Проф. Д-р Илина Димитрова Мичева, дм**

**Началник клиника по Клинична хематология,**

**УМБАЛ "Св. Марина" ЕАД, Варна,**

**Ръководител УС по Хематология към Втора катедра по Вътрешни болести,**

**Медицински Университет-Варна**

**Вътрешен член на Научно жури за присъждане на НС „Доктор на науките“**

**Относно: дисертационен труд за присъждане на научна степен "Доктор на науките"**

**Област на висшето образование: 7. „Здравеопазване и спорт“**

**Професионално направление: 7.1. „Медицина“**

**Специалност: „Микробиология“**

**На : Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм**

**Катедра: "Микробиология и вирусология"**

**Тема: Антибиотична резистентност на най-честите причинители на бактериемии  
и леталитет, свързан с тях**

Със заповед № Р-109-388/28.08.2023,г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол № 8/21.08.2023 г. съм избрана за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм. На основание протокол № 1/104.09.2023 г. съм определена да изготвя становище по процедурата за придобиване на научна степен „доктор на науките“.

## **1. Биографични данни и професионално развитие**

Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм е родена през 1969 г. и е завършила Езикова гимназия с преподаване на английски език в гр. Добрич през 1988 г., а висше образование „медицина“ в МУВарна през 1994г. с отличен успех от семестриални и държавни изпити. През 2006 г. придобива специалност по микробиология. През 2009 г. защитава дисертационен труд за ОНС „доктор“ на тема „Микробиологични и молекулярно-генетични изследвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни средства в клинични изолати *Acinetobacter baumannii*“. От 2007 до 2016 година провежда 4 специализации – Молекулярно - генетични методи за изследване. Германия, гр. Кьолн, Институт по медицинска микробиология, имунология и хигиена, Карбапенемаза - продуциращи Грам - отрицателни микроорганизми: детекция, епидемиология и терапевтични предизвикателства. Атина, Гърция, ВСД “Трансплантация на стволови клетки” в МУ-Варна, “Имунологични проблеми при пациенти с костно-мозъчна трансплантация”. МУ-Варна. От 2018 година е магистър по здравен мениджмънт.

Професионалната си кариера на лекар проф. Стоева стартира като участъков педиатър в гр. Русе през 1995 г. От 1998 г. е педиатър в детско кърмаческо отделение на 2 Градска болница в гр. Варна, а в периода 1999-2003г. работи като микробиолог в ХЕИ Варна. От 2004 г. е на работа като лекар-микробиолог в УМБАЛ „Света Марина“-Варна. Академичното си развитие проф. Стоева започва като асистент в Катедрата по микробиология и вирусология на МУ-Варна през 2003 г., постепенно преминавайки през длъжностите старши асистент и главен асистент. През 2012 г. е избрана за доцент, а 2018 за професор по микробиология към Катедра Микробиология и вирусология при МФ към МУ-Варна. От 2014 г. проф. Стоева е Началник на Лабораторията по микробиология към УМБАЛ „Света Марина“-Варна и ръководител направление „Медико - диагностични лаборатории“ а от 2016 г. е ръководител на едноименната катедра.

Проф. Стоева е член на СУБ, БЛС, БАМ и ECSMID, експертния съвет по медицинска специалност „Микробиология“ към Министъра на Здравеопазването от м. април 2019г.

## **2. Актуалност на темата**

В последните години в световен мащаб е налице ясна тенденция за увеличаване честотата на инвазивните, животозастрашаващи инфекции, причинени от множествено-

резистентни патогени. Инфекциите на кръвта са сред най-значимите проблеми, свързани с общественото здраве и водеща причина за заболяемост и смъртност.

Редица проучвания демонстрират освен нарастване на товара на бактериалните инфекции на кръвта в световен мащаб, така и устойчива тенденция към бързо увеличаване честота на инфекциите, причинени от патогени от т.н. група „ESKAPE“ (*Clostridioides difficile*, *Enterobacteriaceae*, отнасящо се до всички Грам отрицателни чревни бактерии, вкл. *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp. и *Enterobacter* spp.), представляващи между 50 и 70% от етиологичния им спектър. Често тези инфекции се асоциират с продължителен болничен престой, увеличени икономически разходи и по-лош изход поради антибиотичната резистентност. Заради своята изключително проблемна резистентност, някои от тези патогени (vancomycin-резистентни *Enterococcus faecium*, карбапенем-резистентни *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*) попадат и в списъка на микроорганизми на Световната Здравна Организация (СЗО), които са с приоритет „критичен“ за проучване и създаване на нови, ефективни антибиотици (WHO, 2017).

В този контекст, инфекциите на кръвта, причинени от резистентни микроорганизми представлява много актуален медицински проблем.

Адекватно извършваният надзор на локално ниво, допринася съществено за разширяването на данните и научната информация за антибиотичната резистентност на национално ниво и за извършването на анализ на генерираната информация с цел оценка тежестта на антибиотичната резистентност при различни инфекции, в частност тези на кръвта. Именно затова, интересът на проф Стоева е насочен към извършването на микробиологично и епидемиологично проучване върху антибиотичната резистентност на най-честите причинители на бактериемии и леталитета, свързан с тях за 10 годишен период в УМБАЛ“Света Марина“

### **3. Структура и съдържание на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан в обем от 296 стр., - 234 страници текст, 27 фигури, 36 таблици и приложение с 10 таблици.

**Литературният обзор** е изложен на 72 страници. Представява задълбочен анализ на изследвания проблем в светлината на най-съвременните проучвания. Съдържанието е изцяло насочено към основната цел и задачи на дисертацията.

**Целта на проучването** е ясно и точно формулирана, а именно, да се извърши микробиологично и епидемиологично проучване върху антибиотичната резистентност на най-честите причинители на бактериемии за 10 годишен период и леталитета, свързан с тях.

Поставените 5 основни задачи са ясно формулирани и следват логически поставената цел.

**Разделът „Материали и методи“** е представен на 15 стандартни страници. Проучването е с ретроспективен описателен дизайн като са включени всички клинично значими епизоди на бактериемия (свързани с инфекция), доказани при пациенти, лекувани в УМБАЛ“Света Марина“, Варна в периода 2011 -2020г., независимо от тяхната възраст, пол, диагноза и клиника. Отделно са проучени всички клинично значими епизоди на бактериемия в болнично лекувани пациенти с онкохематологични заболявания за 11годишен период (2010 -2020г.), независимо от техния пол, възраст и диагноза. Включени са общо 798 пациенти, стратифицирани на базата на клиничния изход от хоспитализацията на две групи: първа група, която преживява в рамките на поне 30 дни и втора, починали в рамките на 30 дни от момента на вземането на положителната хемокултура.

Ясно са дефинирани критериите и понятията, както и показанията за включване на пациентите. Описани са микробиологичните методи, методите за изпитване на чувствителност към антимикробни лекарствени средства, молекулярно-генетичните методи за доказване на гени, кодиращи ESBLs и карбапенемази, и епидемиологично типизиране.

За анализ на данните са използвани надеждни и адекватни статистически методи, които гарантират достоверност на получените резултати и на направените заключения.

**Разделът „Резултати и обсъждане“** е с обем 123 стандартни страници. Резултатите от поставените 6 задачи са анализирани, систематизирани, представени стегнато и последователно и онагледени с помощта на таблици, фигури, графики и бокс плотове.

Представен е етиологичният спектър на бактериалните инфекции на кръвта в болнично лекувани пациенти за 10-годишен период (2011-2020г.), общият брой изследвани пациенти, дялът на положителни хемокултури, спектърът на причинителите на лабораторно потвърдените инфекции на кръвта, детайлизирана етиологична структура и разделението по години на 10-те най-често изолирани микробни вида (*S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp. и *P. aeruginosa*).

Установява се висок дял на истински положителните (клинично значими) хемокултури - 9.9% и 2.5 пъти увеличение на показателя „BCR”. Доминират Грам отрицателните бактерии (58.9%), дялът на ESKAPEЕс патогените в етиологичния спектър достига 66.8%, а този на мониторираните от EARS Net бактериални видове - 64.7%. Относителният дял на резистентните към цефалоспоринови трета генерация и флуорохинолони *E. coli* от кръв е висок (над 25%).

Карбапенемите и amikacin са със съхранена активност спрямо *E. coli* (резистентност <1% и <5% съответно), което ги прави подходящ избор за емпирична терапия.

Доказва се много високо ниво на резистентност към цефалоспоринови от трета генерация сред изолатите *Klebsiella pneumoniae* (74.9%). В групата на карбапенем-резистентните *K. pneumoniae*, colistin и amikacin демонстрират най-добра in vitro активност (6% и 17.9% резистентност), което ги прави препарати на избор за лечение в случай на инфекция, причинена от карбапенем-резистентни изолати.

*blaCTX-M-15* се идентифицира като главен механизъм на резистентност към цефалоспоринови от трета генерация в карбапенем-резистентни изолати *K. pneumoniae*.

Доказва се много висок относителен дял на изолатите *Enterobacter* spp. от кръв, резистентни към цефалоспоринови от трета генерация (над 65%), както и високи нива на резистентност към флуорохинолони и gentamicin (над 45%).

В целия 10-годишен период на проучването, кръвните изолати *A. baumannii* - *calcoaceticus* complex трайно демонстрират много високи нива на резистентност спрямо всички изпитвани антимикробни средства (над 60%), с изключение на colistin.

В периода 2011- 2020г. е установено относително ниско ниво на MRSA инвазивни изолати, Установява се сигнификантен тренд за увеличаване дела на vancomycin-резистентните *Enterococcus faecium* от кръв - от 0% в периода 2011 - 2018г. до 11.1% през 2019г. и 18.2% през 2020г.

При пациенти с онкохематологични заболявания преобладават Грам отрицателните над Грам положителните бактерии (54.3% срещу 38.0%), като най-честите бактериални патогени са *S. aureus* (17.3%), *E. coli* (16.0%), *Enterobacter* spp. (10.9%), *Klebsiella* spp. (10.3%) и *Enterococcus* spp. (8.8%). Установява се персистираща във времето тенденция за високо ниво на резистентност към трета генерация цефалоспорини сред представителите на семейство *Enterobacteriaceae* (49.4%) и появата след 2014г. на инвазивни карбапенем-резистентни изолати от същото семейство, като най-засегнатият вид по отношение и на двата типа резистентност е *K. pneumoniae* (57.8% и 6.7% съответно).

Установен е висок 30-дневен леталитет (26%). Най-висок 30-дневен леталитет се доказва в интензивните структури на болницата (35.8%), следвани от Хематологичните клиники (27.3%). *E. coli* (23.6%), *S. aureus* (20.7%) и *K. pneumoniae* (19.2%) се асоциират с най-голям брой смъртни случаи. При сравнение между бактериалните видове, най-висок 30-дневен леталитет се доказва при инфекциите, причинени от *A. baumannii - calcoaceticus* complex (53.6%).

Определени са и рисковите фактори, влияещи на прогнозата и преживяемостта до 30-ти ден.

Резултатите са обобщени в 15 извода, анализирани са и обсъдени в контекста на публикуваните до момента данни от научната литература. Открояват се и приноси с оригинален, потвърдителен и научно-приложен характер.

Книгописът съдържа 655 литературни източника, от които 5 на кирилица и 650 на латиница.

#### **4. Публикации свързани с дисертационния труд**

Представени са 18 пълнотекстови публикации, свързани с дисертационния труд. Девет са с IF, включително в *Lancet* (IF 202.731) и *Lancet Public Health* (IF 72.427). В седем от представените публикации дисертантът е първи автор. Всички са индексирани в Scopus и Web of Science.

**5. Авторефератът** прави кратко обобщение на работата на дисертанта и е изложен на 77 страници. Резюмирани са най-важните изследвания, резултати и обсъждания по научния проблем.

#### **6. Заключение**

Представеният проект на дисертационен труд на проф. Стоева на тема „ Антибиотична резистентност на най-честите причинители на бактериемии и леталитет, свързан с тях”, разглежда един актуален проблем с фундаментално клинично значение и съдържа важни научни и научно-приложни резултати. Проучването обхваща огромен брой пациенти за десет годишен период, което дава възможност не само за достоверност на статистическите методи, но и възможност за очертаване на тенденции. Използваните методи са съвременни и адекватни, а получените резултати водят до важни изводи с голяма научна и практическа значимост.

Дисертационният труд отговаря на всички изисквания за придобиване на НС „Доктор на науките“, залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за развитие на академичния състав на МУ-Варна.

Убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на уважаемите членове на научното жури да гласува положително за присъждане на научна степен „Доктор на науките" на проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм по научна специалност „Микробиология“.

Дата:27.09.2023 г.

Варна

Изготвил становището:

/проф. д-р Илина Мичева, дм/