

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Тая Василева Стратева, дм

Катедра по медицинска микробиология,

Медицински факултет, Медицински университет – София

(Член на Научното жури, назначено със Заповед № Р-109-431 / 06.10.2023 г. на Ректора на Медицински университет – Варна)

относно дисертационен труд за присъждане на научна степен „Доктор на науките“,

професионално направление 7.1. Медицина в област на висше образование

7. Здравеопазване и спорт, научна специалност „Микробиология“

Автор: Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм

Ръководител на Катедра „Микробиология и вирусология“, Факултет „Медицина“, Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна

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

1. Общо представяне на процедурата и автора на дисертационния труд

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл. 89. (4) на Раздел VI. Придобиване на научна степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ – Варна от Правилника за развитието на академичния състав в МУ – Варна (21.11.2022 г.) и включва всички необходими документи.

Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева завършва с отличие медицина в Медицински университет – Варна през 1994 г. През 2006 г. придобива специалност по микробиология, а през 2018 г. – магистърска степен по Здравен мениджмънт към МУ – Варна. През 2009 г. тя успешно защитава дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ на тема „Микробиологични и молекулярно-генетични изследвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни средства на клинични изолати *Acinetobacter baumannii*“ по научна специалност „Микробиология“. От 2003 г. проф. д-р Т. Стоева е асистент към Катедра „Микробиология и вирусология“ на МУ – Варна. През 2012 г. се хабилитира като доцент по микробиология, а от 2018 г. заема академичната длъжност „професор“ към същата катедра. От 2014 г. и понастоящем е ръководител на Лабораторията по клинична микробиология на УМБАЛ „Света Марина“, а от 2016 г. и понастоящем е ръководител на Катедра „Микробиология и вирусология“ към МУ – Варна.

2. Актуалност на тематиката

Честотата на инфекциите на кръвта в популационни проучвания в Европа и Северна Америка варира между 113 и 204 на 100 000 човеко-години, а смъртността се оценява между 15% и 30%. Редица проучвания демонстрират както нарастване на товара на бактериалните инфекции на кръвта в световен мащаб, така и устойчива тенденция към бързо увеличаване

честота на инфекциите, причинени предимно от терапевтично проблемни патогени от група ESKAPE (50–70% от етиологичния спектър). Някои от тях, като vancomycin-резистентни *Enterococcus faecium*, карбапенем-резистентните *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacteriaceae*, попадат и в списъка на микроорганизми на Световната Здравна Организация, които са с „критичен“ приоритет за проучване и създаване на нови, ефективни антибиотици.

В тази връзка, инфекциите на кръвта, причинени от резистентни микроорганизми, представляват сериозна заплаха за общественото здраве. Проф. д-р Т. Стоева е избрала много актуална тематика за дисертационен труд, чрез който прави задълбочен анализ на редица микробиологични и епидемиологични аспекти на инфекциите на кръвта, доказани при хоспитализирани пациенти в УМБАЛ „Св. Марина“ за 10-годишен период (2011–2020).

3. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 296 компютърни страници и е богато онагледен с 27 фигури, 36 таблици и приложение с 10 таблици. Работата е добре балансирана и структурирана по общоприетия начин: Титулна страница – 1 стр., Съдържание – 2 стр., Използвани съкращения – 2 стр.; Въведение – 3 стр., Литературен обзор – 73 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 16 стр., Резултати и обсъждане – 124 стр., Изводи – 5 стр., Приноси – 2 стр., Научни публикации и участия, свързани с дисертационния труд – 4 стр., Използвана литература – 49 стр., и Приложения – 14 стр.

4. Литературна осведоменост и оценка на литературния обзор

Библиографията съдържа 655 заглавия, от които 5 на кирилица и 650 на латиница, като 77% от цитираните литературни източници са от последните 10 години и се отнасят към периода на проучването.

Литературният обзор е много задълбочен и написан с изключителна компетентност. Изчерпателно са представени дефинициите на „инфекции на кръвта/кръвния ток“, тяхната класификация, епидемиология и етиология, както и съвременната микробиологична диагноза на тези инфекции. Разгледани са специфичните аспекти на инфекциите на кръвта при онкохематологични пациенти, основните механизми на резистентност към антимикробни лекарствени средства сред водещи причинители на бактериални инфекции на кръвта, а също и съвременното състояние на този проблем.

В България липсват комплексни микробиологични и епидемиологични проучвания върху промените в етиологичния спектър на инфекциите на кръвта и антибиотичната резистентност на най-честите бактериални причинители, рисковите фактори и леталитета, с който те са съпътствани, което мотивира проф. д-р Т. Стоева за разработването на дисертационния труд.

5. Оценка на използваните материали и методи на изследване

Проф. д-р Т. Стоева представя дизайна на своето проучването много изчерпателно. В раздела „Материали и методи“ са описани детайлно използваните класически микробиологични методи и съвременните молекулярно-генетични техники за детекция на гени за резистентност и епидемиологично типизиране, в това число: Rep-PCR, ERIC-PCR, RAPD-PCR и MLST. Приложеният богат набор от статистически методи гарантират адекватна интерпретация на получените резултати.

6. Оценка на дисертационния труд и приносите

Целта на настоящия дисертационен труд е аргументирана. За нейното реализиране ясно и точно са формулирани 5 задачи.

Получените резултати и тяхната интерпретация представляват съществен раздел на дисертационния труд, който е илюстриран с множество фигури и добре подредени таблици.

Резултатите са последователно изложени, следвайки точно преди това поставените задачи. С висока компетентност са обобщени тенденциите в развитието на антимикробна лекарствена резистентност сред водещите причинителни на бактериемии в УМБАЛ „Св. Марина“, Варна: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *A. baumannii-calcoaceticus* complex и *P. aeruginosa*. Идентифицирани са ензимните механизми, отговорни за резистентността на карбапенем-резистентните изолати *K. pneumoniae* към цефалоспорини от трета генерация и карбапеними, както и циркулиращите в болницата секвенционни типове. Извършени са подробни проучвания върху механизмите на устойчивост към карбапеними на инвазивните *A. baumannii-calcoaceticus* complex, 60% от които демонстрират XDR фенотип. Установява се значима тенденция за увеличаване дела на vancomycin-резистентните *E. faecium* от кръв – от 0% в периода 2011–2018 г. до 11.1% през 2019 г. и 18.2% през 2020 г.

Установен е висок 30-дневен леталитет (26%) в групата на проучваните 798 пациенти с инфекции на кръвта, причинени от *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* complex, *A. baumannii-calcoaceticus* complex и *P. aeruginosa*, като този показател е по-висок в случаите на вътреболнични инфекции, в сравнение с тези, придобити в обществото (31.3% срещу 20.8%). Възрастта е единственият демографски показател, определен като значим рисков фактор за леталитет в проучваната група пациенти. Най-висок 30-дневен леталитет се доказва в интензивните структури на болницата (35.8%), следвани от хематологичните клиники (27.3%).

Обсъждането е написано на висок научен стил и се базира на публикуваните до момента проучвания от български и чуждестранни автори.

В обобщение на извършената експериментална и експертна дейност са направени 16 извода, които са логични, следват получените резултати и отговарят на поставените цел и задачи.

Въз основа на резултатите и направените изводи от проведените проучвания са формулирани 7 приноса, които са разпределени в три категории: приноси с оригинален научно-теоретичен характер, приноси с потвърдителен характер и приноси с научно-приложен характер.

Приемам всички приноси на дисертационния труд. Като най-значими бих искала да отлича следните:

- ✓ Извършен е детайлен анализ на етиологичния спектър на бактериемии и антибиотичната резистентност на ESKAPEEs патогените, свързани с тях, в неселектирана популация хоспитализирани пациенти с лабораторно потвърдени инфекции на кръвта за една декада, като са оценени хронологичните трендове и са сравнени с европейските и световни тенденции.
- ✓ Извършен е детайлен анализ на етиологичния спектър на бактериемии и антибиотичната резистентност на ESKAPEEs патогените, свързани с тях, в групата на онкохематологични пациенти с лабораторно потвърдени инфекции на кръвта за 11-годишен период и са оценени хронологичните трендове. Получените резултати са основа, върху която да се дефинират препоръките за емпирично антибиотично лечение в

случаите на фебрилна неутропения или при съмнение за инфекциозни усложнения в тази група имунокомпрометирани пациенти.

- ✓ Проучен е 30-дневният леталитет (общ и специфичен) и рисковите фактори за фатален изход при инфекции на кръвта, причинени от 7 бактериални вида (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* complex, *A. baumannii-calcoaceticus* complex и *P. aeruginosa*) сред 798 хоспитализирани пациенти за 5-годишен период и е демонстриран сериозният товар, с който тези заболявания се асоциират.
- ✓ Извършеното проучване разширява наличните данни и научна информация за антибиотичната резистентност сред водещи причинители на инфекции на кръвта и товара на тези инфекции за България и може да послужи като основа при създаването на политики, насочени към ограничаване и контрол на проблема на локално и национално ниво.
- ✓ Чрез проучването са генерирани висококачествени и сравними данни, които успешно са интегрирани в много широка международна база данни, чиято цел е оценка на товара на антибиотичната резистентност при различни инфекции, вкл. инфекции на кръвта.

7. Оценка на наукометричните показатели

Проф. Стоева прилага списък с 18 публикации по темата на дисертационния труд, от които 9 в авторитетни научни списания с импакт фактор, 3 – с импакт ранг, и 6 в рецензирани научни издания. Общият импакт фактор на публикациите е 287,926. Също така, проф. Стоева е представила част от резултатите, получени в труда, на 6 научни форума.

8. Автореферат

Авторефератът е изготвен според общоприетите изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм на тема „Антибиотична резистентност на най-честите причинители на бактериемии и леталитет, свързан с тях“ е фокусиран върху актуален за съвременната медицина проблем и носи значими приноси в областта на клиничната микробиология и болничната епидемиология.

Считам, че дисертацията отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Варна. Приложената академична справка за наукометричните показатели за придобиване на научната степен „Доктор на науките“ показва, че проф. д-р Т. Стоева покрива и значително надхвърля минималните изисквания за тази степен.

Предвид гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното научно изследване, описано в рецензирания от мен дисертационен труд, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди научна степен „Доктор на науките“** на проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм по научна специалност „Микробиология“.

16.10.2023 г.

Изготвил становището:

/Проф. д-р Таня Стратева, дм/