

До председателя на Научно жури,
назначено със Заповед Р-109-388/28.08.2023
на Ректора на МУ-Варна

СТ А Н О В И Щ Е

от Проф. д-р Румяна Донкова Марковска-Давидкова, дм
Катедра по Медицинска Микробиология
Медицински факултет, Медицински Университет – София

относно дисертационен труд на тема: „АНТИБИОТИЧНА РЕЗИСТЕНТНОСТ НА НАЙ-ЧЕСТИТЕ ПРИЧИНИТЕЛИ НА БАКТЕРИЕМИИ И ЛЕТАЛИТЕТ, СВЪРЗАН С ТЯХ” на **Проф. д-р Теменуга Жекова Стоева**, представен за придобиване на научната степен „доктор на науките” по научна специалност “Микробиология” в област на висшето образование 7.0 Здравеопазване и спорт и професионално направление 7.1 Медицина

Представените документи по процедурата са изготвени коректно, като са спазени изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и правилника за прилагането му в МУ-Варна.

Биографични данни

Биографията на Проф. Стоева е впечатляваща. Тя израства последователно от лекар-асистент до доцент и професор в МУ-Варна, като от 2016г е ръководител на Катедрата. През 2009г придобива образователната и научната степен “доктор по медицина” с дисертация на тема “ Микробиологични и молекулярно-генетични изследвания върху епидемиологията и резистентността към антимикробни средства в клинични изолати *Acinetobacter baumannii*” . Допълнителна квалификация е придобила в хода на различни специализации, от които се открояват насочените към овладяване на молекулярно-генетичните методи и работа с пациенти с костно-мозъчна трансплантация. Впечатляващ е броя на публикациите на Проф. Стоева 96, от които 27 са с импакт фактор, както и на реализираните проекти – 11 университетски проекта и един международен, проведен съвместно с Oxford University върху проблемите на антибиотичната резистентност. Броят на докторантите също е впечатляващ /шест/, като четири са успешно защитили. Всички тези постижения са изпълнени на фона на непрекъснатата учебна дейност на Проф. Стоева, с провеждане на лекции, изпити и обучение на специализанти. Не на последно място трябва да се отбележи широката лабораторно-

диагностична дейност - въвеждане на съвременни методи за диагностика, участие във визитации и извършване на консултации по антибиотична терапия на проблемни пациенти, участие в клинични изпитвания на нови антимикробни лекарствени средства и др. Проф. Стоева е ръководител на Лабораторията по микробиология към УМБАЛ "Св Марина" и член на на Експертния съвет по медицинска специалност „Микробиология“ към Министъра на Здравеопазването от м. април 2019г.

Актуалност и значимост на избрания научен проблем

Дисертационния труд на проф. Стоева е посветен на изключително сериозния и актуален проблем за повишената антибиотичната резистентност на микроорганизмите, асоциирани с бактериемии и анализ на етиологичната структура на тези инфекции, както и асоциираната с тях смъртност.

Глобалното увеличаване на мултирезистентните бактерии е сериозна заплаха за здравето на пациентите в болниците и на обществото. Група микроорганизми бяха обозначени като ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*). Те са парадигма за множествена резистентност и терапевтичен проблем. В голяма степен те са и сред основните причинители на бактериемии. Проблемът е още по-актуален за България която е сред първите места по резистентност към цефалоспорици трета генерация при *K. pneumoniae* инвазивни изолати, от кръв и ликвор, с нива достигащи до над 70-80%. Нараства процентът на карбапенемаза-продуциращите изолати и се появяват и пан-резистентни такива. С особена острота стои проблемът с лечението на инфекции, причинени от изключително резистентни и панрезистентни *K. pneumoniae* и *A. baumannii* в интензивните болнични структури, при имунокомпрометирани и при пациенти с инфекции на кръвта. Анализът на етиологичната структура на инфекциите на кръвта, механизмите на антибиотична резистентност на причинителите им и рисковите фактори, асоциирани с леталитета за дълъг 10г период дава важна информация за създаването на адекватна терапия и програми за превенция и контрол на инфекциите. Още по-важен е фактът, че генерирането на сравними данни по тези проблеми, позволяват интегрирането им с такива от Европейски и Глобални мрежи за надзор.

Структура на дисертационния труд

Представеният ми за становище дисертационен труд е написан на 296 стр., като е структуриран по общоприетата схема: Използвани съкращения - 2 стр.; Въведение - 3 стр., Литературен обзор - 74 стр., Цел и задачи – 1 стр, Материали и методи - 16 стр., Резултати и обсъждане - 124 стр., Изводи и приноси– 7 стр. Дисертационният труд е онагледен с 36 таблици и 27 фигури. Използвани са 655 източници, от които над 80 % от последните 10 години.

Оценка на качествата на литературния обзор

Литературният обзор е написан изключително компетентно и на високо научно ниво, като са използвани голям брой източници /над 600/, повечето от последните 5-10 години, което е доказателство за актуалността на научната информация.

Детайлно са разгледани класификацията, епидемиологията на инфекциите на кръвта (честота, източници, рискови фактори) и съвременните методи за микробиологична диагностика. Етиологичния спектър на инфекциите на кръвта е разгледан много подробно в световен мащаб, както и за отделните страни и континенти, като са обхванати голям брой популационни и многоцентрови болнични проучвания. Проф. Стоева е обърнала специално внимание на инфекциите на кръвта при пациенти с онкохематологични заболявания. Разгледани са основните механизми на резистентност и тяхното разпространение при водещите причинители на бактериемии. Голямо впечатление прави първото място на България по смъртност при инфекции на кръвта през 2019 – както общата 70,3 на 100000 население, така и поотделно при най-честите причинители – *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*. Възможно е това да е свързано с факта, че България е на първо място по резистентност към цефалоспоринови трета генерация при инвазивни изолати *K pneumoniae* с над 80% за 2021г, и сред водещите места при резистентни към цефалоспоринови трета генерация инвазивни изолати *E coli*, както и с висока честота на карбапенем-резистентни инвазивни *K pneumoniae* - 46.3%. Увеличени са и нивата на карбапенем-резистентните инвазивни *A baumannii*. Подобни тревожни данни има и по отношение на флуорохинолоните и аминогликозидите. Тези данни подкрепят актуалността на проблема в България. Препоръчвам литературния обзор да бъде публикувана като отделен монографичен труд.

Цел и задачи

Поставената цел е ясно формулирана, а задачите (общо 5) съответстват на основната цел и водят до нейното изпълнение.

Раздел “Материали и методи”

Дисертационният труд на проф Стоева обхваща дълъг период, 2011 – 2020г, като са включени всички случаи на клинично значима бактериемия при пациенти от болница “Св Марина” - Варна. В допълнение, са разгледани случаите на бактериемии при онкохематологични пациенти. Много добре са показани критериите за включване в проучването. Изполвани са разнообразни микробиологични и молекулярно-генетични методи. Интерес представлява факта, че видовата идентификация се базира на доказали се системи за идентификация като Crystal и Phoenix, но при някои видове е била използвана и молекулярно-генетична идентификация. За определяне на гените на резистентност са използвани също молекулярно-генетични методи като секвениране, така че са били установени точните гени, кодиращи бета-лактамазите. На базата на съвременни методи са доказани клоналните връзки при проучените изолати. Резултатите са подкрепени от необходимите статистически методи. Подробното описание на използваните методи дава

възможност те да бъдат възпроизведени. Направените проучвания са одобрени от Комисията по етика на научните изследвания.

Раздел “Резултати и обсъждане”

Представеният дисертационен труд представлява добре структурирано ретроспективно проучване, с голям времеви обхват от 10г и голям брой случай – обхванати са 15602 хоспитализирани пациенти. Резултатите и обсъждането са обединени логично в общ раздел. Той включва пет основни подраздела със собствените проучвания.

Представен е детайлен анализ на честотата на клинично значимите бактериемии и етиологичният им спектър при пациенти лекувани в УМБАЛ“Света Марина“. Изключително впечатляващ е големия брой проучени изолати - 2727 неповтарящи се изолата. Проф. Стоева установява 9,9 % положителни клинично значими хемокултури, като основни изолати са *S. aureus* (17.2%), следван от *E. coli* (14.6%) и *K. pneumoniae*. Тя докладва, че за проучения период доминират Грам.отрицателните (58.9%) като основни причинители на бактериемии, но се наблюдава тенденция за увеличаване на Грам-положителните, с което се потвърждават Европейските и световни тенденции. Сходни са резултатите при онкохематологичните пациенти като при тях на трето място се появява *Enterobacter spp* като изпреварва *K. pneumoniae*. Детайлно е проучена антибиотичната чувствителност, като най-важни изводи може да бъдат отбелязани: тенденцията за нарастване на честотата на карбапенем-резистентни изолати особено при *K pneumoniae*, високата честота на резистентни на цефалоспорини трета генерация *K pneumoniae* /74.9%/, като те са често резистентни и на аминогликозиди и флуорохинолони, подобен /65%/ процента на резистентни на цефалоспорини трета генерация *Enterobacter spp*. Изолатите *A. baumannii calcoaceticus complex* трайно демонстрират много високи нива на резистентност спрямо всички изпитвани антимикуробни средства (над 60%), с изключение на colistin. Делът на карбапенем-резистентните *A. baumannii - calcoaceticus complex* е най-висок (68.4%), като 60% от изолатите са с фенотип на изключително резистентни. В работата е установена и тенденция за увеличаване на ванкомицин-резистентните *Enterococcus faecium* /до 18.2% през 2020г/. Нивото на MRSA се задържа сравнително ниско.От широкоспектърните бета лактамази преобладава *bla_{CTX-M-15}*, а от карбапенемазите *bla_{KPC-2}* при *K. pneumoniae* и *bla_{OXA-24/40-like}* или *bla_{OXA-23-like}* при *A. baumannii - calcoaceticus complex*. В работата са проучени и дискутирани основните MLST типове, асоцииращи се с инфекции на кръвта ST11, ST15 при *K. pneumoniae*.

Голямо предимство на работата е проучената 30 дневен леталитет при 798 пациента и рисковите фактори, свързани с нея. Дисертантката установява, че той е сравнително висок 26% и основните рискови фактори са възраст на пациента и вид клиника, като интензивните и хематологичните клиници се свързват с най-голям леталитет. Много интересен е факта, че бактериалният вид също оказва влияние – най-висока смъртност има при изолатите *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex*, а когато се отчете и антимикуробната чувствителност – при ампицилин резистентните *E. coli* и при

резистентните на цефалоспорины трета генерация *K pneumoniae*, като не се включват карбапенем-резистентните изолати.

В резултат на представената работа Проф. Стоева формулира 16 основни извода, които отговарят на поставените цел и задачи.

Оценка на приносите на дисертационния труд

От получените резултати и направени изводи Проф Стоева формулира 7 приноса: 5 с оригинален характер, 1 с потвърдителен характер и 1 с научно-приложен характерен, които аз напълно приемам.

Наукометрични показатели

Проф Стоева представя 18 пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд, от който 9 са в списания с IF. Отлично впечатление прави фактът, че публикациите с IF са в реномирани списания като Lancet с IF над 200.

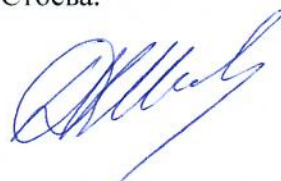
Автореферат

Приложеният автореферат критично представя дисертационния труд и неговите резултати, приноси и изводи. Спазени са изискванията на правилника.

В заключение, представения дисертационен труд от Проф. д-р Теменуга Стоева е задълбочен, много прецизно изпълнен и написан труд, върху актуална тема, която същевременно е сериозен проблем за България. Прави силно впечатление мащаба на труда, който покрива голяма област от медицинската микробиология. Резултатите са интересни, със съществен приложен и теоретичен принос в областта на съвременната микробиологичната практика. Постигнати са в резултат на дългогодишната високо професионална работа на кандидата. Приносите са не само с национално, но и с международно значение, което се доказва от публикуването на резултатите в международни списания като Lancet. По структура, съдържание и обем дисертационният труд напълно отговаря на критериите в ЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна за придобиване на научната степен “доктор на науките”. Предвид гореизложеното убедено давам своята положителна оценка и препоръчвам на членовете на Научното жури да гласуват за присъждане на **научната степен „доктор на науките” по научна специалност “Микробиология”** на Проф. д-р Теменуга Стоева.

15.10.2021г.

Изготвил становището:



/Проф. д-р Румяна Марковска-Давидкова, дм/