



РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Гриша Стефанов Матеев, д.м.
Доцент в катедра по „Дерматология, венерология“
Медицински факултет, Медицински Университет – София

На дисертационен труд на тема „ПРОУЧВАНЕ ВЪРХУ ЕПИДЕМИОЛОГИЯТА, ЕТИОЛОГИЯТА И РИСКОВИТЕ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА ПОВЪРХНОСТНИ МИКОЗИ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ“, представен за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“ по професионално направление „Медицина“ 7.1, специалност „Дерматология и венерология“ шифър 03.01.21 с автор д-р Анастасия Атанасова Чокоева, докторант по докторска програма „Дерматология и венерология“ в Медицински университет – Пловдив, Медицински факултет Катедра по дерматология и венерология и научен ръководител Доц. д-р Лилия Зисова, дм.

Назначен съм за рецензент по процедура за защита към катедра по Дерматология и венерология МУ Пловдив на горепосочения дисертационен труд. Предоставената ми документация е съгласно изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в Медицински университет – Пловдив.

Декларирам, че нямам общи научни трудове с дисертанта д-р Анастасия Чокоева.

Микозите са често срещани инфекциозни заболявания, които се причиняват от дерматофити, дрожди и плесени. Засягат кожата и лигавиците.

Протичането на гъбичните инфекции е пряко свързано с индивидуалните защитни сили, състоянието на кожата и макроорганизма като цяло. Обикновено се характеризират с леко протичане. При имunosупресирани болни, при наличие на системни заболявания и някои предразполагащи фактори като захарен диабет, злокачествени тумори, системна терапия с кортикостероиди и др., микозите имат протрахиран ход и сериозна прогноза.

В детска възраст честотата на гъбичните инфекции е значително по-висока, в сравнение с възрастната популация, във връзка с все още неразвитата бариерна функция на кожата и намалената до липсваща секреция на мастните жлези до пубертета, която оказва фунгистатично действие при възрастните пациенти. През последните години се наблюдава промяна в епидемиологията и клиничната картина на микозите. Честотата на микозите с различна локализация варира в широки граници в различните проучвания по отношение на регион, популация, и изследвани периоди. Това подчертава влиянието на социалните и културни фактори на страната и изследваната популация. У нас липсва задълбочено проучване върху клиничните особености на микозите в детска възраст. Такова би обогатило теоретичните познания за заболяването като цяло и би дало практически насоки за подобряване на неговия контрол и превенция.

Познаването на рисковите фактори и специфичната на клинична проява на микозите в детската възраст, както и определянето на етиологичния причинител е от съществено значение за правилната терапия и предотвратяване на рецидивите.

До сега у нас не са правени подробни проучвания относно епидемиологията, етиологията и клиничната тежест на дерматомикозите сред детската популация. Не е изследвана и чувствителността на изолираните щамове към наличните у нас антимицотици.

Това дава основание на докторантката да проведе това обширно и задълбочено проучване в една трудна и неразработена област на знанията ни за микозите в детската възраст.

Дисертационен труд на д-р Анастасия Чокоева съдържа 160 стандартни машинописни страници и е онагледен с 38 таблици и 40 фигури. Библиографският списък съдържа 175 литературни източника, от които 23 на кирилица (26 български колектива) и 152 на латиница.

Разпределението е както следва- съкращения-2страници, обзор-41 страници в 6 раздела ,цел и задачи-1стр., материали и методи-10стр., резултати-47 стр., в 5раздела, обсъждане-30стр, изводи-1стр.- 7 на брой , приноси-1стр. общо 8 на брой, от тях оригинални- 2бр., потвърдителби,но оригинални за България-4 бр, с научно-практичен х-р- 2бр Книгопис-11 страници.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 2 статии в международни списания, едното от които с импакт фактор, 7 български списания, 1 в научен сборник и са представени 8 орални презентации на национални конгреси и 2 електронни постери на международни конгреси.

Литературният обзор е структуриран в шест части на 41 стр. Последователно и подробно са разглеждани общата характеристика и систематика на гъбите. В следващата част са разгледани микозите в детската възраст с фокус върху общата характеристика на гъбичните заболявания в детската възраст, тяхната епидемиология по отношение на раса, пола, предилекция, възраст и сезонност. Направена е характеристика на отделните видове причинители на микози, в частност род *Candida*, дерматофити и патогенни плесени. Описани са най-често срещаните микози в детска възраст, като според мен тази част в известна част дублира предходната. Логично обзорът завършва с преглед на диагностиката на гъбичните инфекции в детската възраст и тяхната терапия. Фокус в обзора са предимно микозите на скалпа и онихомикозите.

Целта на дисертационния труд логично следва направения литературен обзор Тя е ясно и конкретно формулирана. В изпълнение на тази цел дисертантката си е поставила 6 задачи. Те също са точно и ясно формулирани.

В проучването са включени 80 бременни жени на средна възраст $28.20 \pm SD 4.85$ години, клинично суспектни за ВВК и техните новородени ($n=81$). Изследваните бременни жени са клинично здрави, без придружаващи заболявания и медикация, с нормално протекла бременност. Участниците в изследването са набирани активно и са преминали (като стационарно болни) през „Клиниката по акушерство и гинекология“ УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив, в периода 2014-2015 год. Проучването в част от вътреуниверситетски проект НО-07-2014, финансиран от МУ-Пловдив. Изследвани са *Candida* патологията във вагиналният тракт на майките и в оралната кухина на децата.

В друга част от работата е направено ретроспективното проучване върху епидемиологията на микозите в детската възраст, в което са включени 12 850 пациента - 12 384 от тях на възраст над 18 години, и 466 на възраст под 18 години (средна възраст $7 \pm SD 1.2$ години). Пациентите са набрани по данни от медицинска документация и архивни журнали на микологична лаборатория към „Клиника по кожни и венерически заболявания“ към УМБАЛ „Св. Георги“-Пловдив, за периода януари 2003-декември 2013 година. Пациентите на възраст под 18 години, са разпределени в три групи, според локализацията на микозата – засягане на капилициума, нокти ръце/крака и гладка кожа.

Направено е и сравнително ретроспективно мултицентърно проучване в три центъра - Пловдив, Плевен, Солун. В изследването са включени 123 пациента под 18 годишна възраст, с микологично потвърдена онихомикоза от микологична лаборатория към „Клиника по кожни и

венерически заболявания“ към УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив, 52 от тях (42.27%) от мъжки пол и 71 (57.73%) от женски. 94 пациента под 18 годишна възраст с потвърдена онихомикоза в Микологична лаборатория, към „Клиника по кожни и венерически болести“, към УМБАЛ „Георги Странски“-Плевен, 42 (44.68%) от тях мъже и 52- жени (55.32%). 75 пациента под 18 годишна възраст с потвърдена онихомикоза са включени от Микологична лаборатория към „Катедра по дерматология и венерология“, към Медицински университет „Аристотел“, Солун, Гърция. 45 от тях мъже (60.0%) и 30- жени (40.0%)

В друга част от работата дисертантката е проучила епидемиологията и етиологичната структура на микозите в детска възраст, разпредени по възрастови групи (0-3 години, 3-12 години и 12-18 години) за периода януари 2014 г. – декември 2016 год.

При обработката на този клиничен материал са използвани клинични, лабораторни и статистически методи, в частност клиничен преглед и анкетен метод. Лабораторните методи включват културелно микологично изследване и антимикуробна чувствителност на изолираните щамове по диско-дифузионен метод. Статистическите методи включват Дескриптивни (описателни) методи и методи за оценка, Алтернативен анализ, Вариационен анализ на количествени промени: средна аритметична, стандартно отклонение; Непараметрични методи.

-Тест на Ман-Уйтни (Mann-Witney) при сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално

-Хи-квадрат тест (Chi-square test), точен тест на Фишер (Fisher's exact test) при изследване на връзката между две категорични променливи

Корелационен анализ – за оценка на зависимостта между отделни променливи (коефициент на Спирман)

Съотношения на шансовете, относителен риск -(Odds ratio – OR).

Като статистически достоверни са приемани стойностите на ниво на значимост на нулева хипотеза $p < 0,05$, респективно с гаранционна вероятност по-голяма от 0.95 (95% интервал на доверителност).

За обработка на данните от проучването е използван специализирания статистически пакет SPSS 19.0. За графичните изображения използвахме отново SPSS 19.0, както и програма Microsoft Excel.

Резултатите от проведените проучвания и изследвания са отразени в 44 страници. Докато по отношение на лабораторната диагностика и терапията на микозите в България вече има няколко дисертации, то до сега у нас липсваха данни, касаещи широко епидемиологично проучване сред деца по отношение на кандидозна и дерматофитна патология. Получените резултати са една добра база за последващи проучвания.

Данните от клинично- епидемиологичното проучване върху носителство на дрожди от род кандида при 80 бременни и техните новородени са първите за България. Бройката пациенти е достатъчна за статистическа обработка на резултатите. 28,75% от бременните са позитивни за кандида видове, като 78% от тях са имали и предишни епизоди на вулво-вагинална кандидоза по време на настоящата бременност. При 22,2% от новородените се установява позитивна култура от фецес при негативна посявка от майчин вагинален секрет. *Candida albicans* е доминиращ причинител при бременните и при новородените, съответно 22,9% и 16,8%. Изолираните щамове при позитивните новородени са 100% идентични с тези от майките.

Резултати от проучването върху антимикутичната чувствителност на изолираните щамове *Candida* с тест Fungifast (ELITech Microbiology Reagents), включващ антимикутиците: Amphotericin B, Flucytosin, Itraconazole, Fluconazole, Voriconazole, показва относително висока чувствителност на изолираните щамове към антимикутиците. Установи се 100% чувствителност на *Candida albicans* към Amphotericin B, Flucytosin и Voriconazole. Интермедиерна чувствителност към Itraconazole се установява при 6 от 23(26%) майчини изолата, а 5 от 23(22%) изолата са умерено чувствителни към Fluconazole. *Candida krusei*

показва пълна резистентност към Fluconazole и Itraconazole, както от положителния вагинален секрет, така и щама от новороденото, което корелира с данните в световната литература.

Според ретроспективно проучване върху общата честота на гъбичните заболявания, се установява сигнификантно по-ниска заболеваемост от микози с различна локализация в детска възраст (0-18 год.)- 3.6% (n=466), в сравнение с тази при възрастните пациенти (>18 год.)- 96.4% (n=12 384) от всички потвърдени случаи на микози (n=12 850), за периода януари 2004-декември 2013 год.

Според получените резултати, най-често засегната от гъбични инфекции в детската възраст е гладката кожа, съставляваща 54.3% (n=50), от всички случаи на микози сред педиатричната популация (n=466) за изследвания период. Втора по честота засегната зона са ноктите (вкл. нокти ръце и крака), като онихомикозите съставляват 25.7% (n=120) от всички случаи, следвани от засягането на капилициума при tinea capitis, което се установява при 24.1% (n=112) от случаите при пациентите <18 год.

В резултатите са обобщени и данните от ретроспективно сравнително мултицентърно проучване - Пловдив (България), Плевен (България) и Солун (Гърция) -върху онихомикозите в детска възраст за периода януари 2004- декември 2013 год. Проведения ретроспективен сравнителен мултицентричен анализ за 11 годишен период от време (2003-2013 год.) установява, че онихомикоза е диагностицирана при общо 1413 пациента в микологична лаборатория-Пловдив, България, като 1290 (91.3%) от тях са над 18 годишна възраст, а 123 (8.7%), при лица под 18 години. Добро впечатление правят резултатите върху етиологичната структура на онихомикозите при деца в отделните възрастови групи. Докато при децата 0-1 год. доминират кандида видовете, то при следващите възрастови групи прогресират щамовете дерматофити. Резултатите от изследванията в Пловдив корелират с тези в Плевен и Солун.

Главата Резултати приключва с обобщението на данните за ТС и проспективно проучване върху епидемиологичта на микозите в детската възраст за периода 2014-2016 г.

С изледване на антимикотична чувствителност на най-често изолираните дерматофити и плесени, към антимикотици: posaconazole, miconazole, caspofungin, amphotericin B, econazole, voriconazole, nystatin, itraconazole, fluconazole, griseofulvin, clotrimazole, ketoconazole главата Резултати придобива завършен вид.

Обсъждането на получените резултати е на 30 страници. Подробно и аргументирано е направен анализ на всички клинични, лабораторни и статистически резултати. В това отношение докторантът се е справил отлично. Повечето резултати са в унисон на описаните в литературата преди това констелации. Считаю за особено важно компетентното обсъждане на резултатите от изследване на антибиотичната чувствителност на изолираните щамове кандиди и дерматофити. Считаю тази част за една от най-добрите.

Изводите са 7 на брой. Всички изводи са обосновани и доказани.

Приемаю посочените от автора приноси (общо 8) на дисертацията.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 2 статии в международни списания, едното от които с импакт фактор, 7 български списания, 1 в научен сборник и са представени 8 орални презентации на национални конгреси и 2 електронни постери на международни конгреси.

Д-р Чокоева е положила голям труд и е постигнала отлични резултати. Тя се е съобразила с всички мои забележки направени на вътрешната защита.

В заключение оценяю положително дисертационния труд на на Д-р А. Чокоева. Основанията за това е факта, че в настоящата работа са събрани едни наистина съвременни проучвания върху актуалната тема микозите в детската възраст.

Считаю, че дисертационен труд на тема „Проучване върху епидемиологията, етиологията и рисковите фактори за развитие на повърхностни микози в детска възраст“, отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р.България. Давам положителната оценка и предлагам на членовете на научното жури да се

присъди на д-р Анастасия Атанасова Чокоева научната и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Дерматология и венерология“ шифър 03.01.21

28. ноември 2017 г.

гр. София

Рецензент:

Доц.д-р Гриша Стефанов Матеев

