



РЕЦЕНЗИЯ

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

АВТОР : Д-р Анастасия Чокоева.
НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: Доц. д-р Лилия Зисова, дм.
ИЗГОТВИЛ РЕЦЕНЗИЯТА: Доц. д-р Цветан Велинов, д.м.
СЛУЖЕБЕН АДРЕС: гр.София, ул. „св. Георги Софийски 1“, УМБАЛ „Александровска“

Кратки биографични данни: Д-р Анастасия Атанасова Чокоева е редовен докторант към катедра “Дерматология и венерология“, където участва активно в научния живот на клиниката и катедрата, за което свидетелстват участията ѝ в редица научни проекти, както и публикационната ѝ активност. Области на специален научен интерес от нейна страна са злокачествените заболявания в дерматологията и микотичните инфекции.

Актуалност на дисертационната тема

Дисертационният труд на д-р Чокоева е посветен на един изключително важен както от медицинска, така и от социална гледна точка проблем, какъвто са микотичните инфекции и терапевтичните проблеми, които те създават. Гъбичките са навсякъде. Известни са 1,5 милиона различни видове гъбички, но само около 300 вида са тези които могат да причинят заболяване при хората. Нарастването на честотата на микотичните инфекции от края на 80-те години на миналото столетие в редица Западни страни, категорично се пренесе и у нас. Това се свързва с прогреса в медицината и подобряването на терапевтичните

грижи на пациентите. Все по-честото прилагане на антимикотична профилактика води до промяна на етиологичната структура на микотичните инфекции, както повърхностни, така и инвазивни. Напредъка в различните области на медицината, прилагането на имunosупресивна терапия, употребата на широкоспектърни антибиотици и антинеопластични агенти, клапното протезиране, хипералиментацията, ръста на имунодефицитните състояния, различни фактори свързани със съвременния начин на живот, са рискови фактори за появата и разпространението на микотичните инфекции. Икономическите условия у нас принуждават дори болници от най- високо ниво на компетентност, да не развиват микологичната диагностика. Сериозни трудности се наблюдават и при терапията на микотичните инфекции, обосновани от малкият набор лекарствени препарати, високата цена на част от тях, изразената им токсичност, ръстът на резистентност и лимитираното им използване в педиатричната практика. Тези факти, както и липсата на подробно местно проучване в тази област, обуславят актуалността и приносния характер на предложението ми за рецензия дисертационен труд.

Познаване на проблема и литературен обзор

В разработката си д-р Чокоева си поставя за цел да проучи епидемиологията и етиологичната структура на гъбичните заболявания в детска възраст.

На базата на 175 литературни източника, дисертатна прави задълбочен литературен обзор на 42 страници. Обзора е обширен и представя компетентно съвременното състояние на проблемите свързани с микозите в детската възраст: характеристика и систематика на микроскопичните гъбички; епидемиологията и факторите способстващи разпространението и разпределението на микозите; диагностични процедури и предизвикателства; антимикотичната терапия. Прави впечатление задълбоченото познаване на литературата, включително и най-новите разработки по проблема (104 заглавия са от публикации след 2010 г.), както и много коректното ѝ цитиране. Обзорът завършва с обобщение където се извеждат дискуссионните и нерешени въпроси, нуждаещи се от допълнителни изследвания и проучвания.

Целта на дисертационния труд логически произлиза от заключенията в обзора и за реализирането ѝ дисертантът си поставя 6 задачи.

В раздел материали и методи, с обем общо 11 страници, са представени пациентите, разделени в 5 групи в зависимост от вида на епидемиологичното проучване, много добре онагледени в табл. № 5. Броят на лицата в отделните групи е напълно достатъчен за прецизна статистическа обработка, като само за мулти-центровото ретроспективно проучване за разпространението на онихомикозите, са обработени данните от 6141 пациента. Използваните методи

са разделени на клинични, лабораторни, епидемиологични и статистически, със съответното подробно описание на всеки един от тях. Всичките използвани методи са адекватни на поставените задачи и позволяват постигането на точни резултати. Описанието им е коректно, пълно и точно, а овладяването им е изключително сериозно постижение за дисертанта.

Резултатите от собствените проучвания са представени и обсъдени на 77 страници, илюстрирани с 38 фигури и 40 таблици. Описанието на резултатите е направено точно и ясно, на добър научен език. Таблиците и фигурите са добре онагледени, което прави по-лесно сравняването на стойностите на параметрите в отделните изследователски групи. Предоставянето на резултатите следва логичната последователност на поставените задачи. В раздела „Обсъждане“, докторанта сравнява коректно своите резултати с тези на други автори. Всеки раздел завършва с кратка дискусия и основни заключения. Считаю, че подобно представяне на резултатите е целесъобразно, защото позволява по-лесното разбиране на големия обем данни и по-точното определяне на приносите на дисертационния труд. В този раздел д-р Чокоева се представя като изграден изследовател, умеещ точно да представя научни резултати, умело да ги дискутира в светлината на други сродни проучвания, да прави обобщения и изводи. Най-съществените изводи от анализа на резултатите са следните:

Установена е статистически значима връзка между майчината вулвовагинална кандидоза и колонизацията на новороденото с дрожди от род *Candida*, като риска от тази колонизация е 18 пъти по-висок в сравнение със здравата популация и не зависи от начина на родоразрешение. В България това е първото по рода си такова проучване, което го прави с приносен характер. Определена е етиологичната структура на микотичните колпити по време на бременост с водещ причинител *C.albicans*, следвана от *C.krusei*, тенденция наблюдавана и в други напреднали в медицинско отношение държави. За определяне антимикотичната активност на лекарствените препарати са използвани бульон-дилуционни и дисково-дифузионни методи, а за отчитане на минималните инхибиращи концентрации са използвани антибиотично-градиентни стрипове (Е-тест метод). Направен е сравнителен анализ на резултатите от различните тестове с комерсиални китове за определяне чувствителността на дрожди и е доказана добра корелация между тях. Малкия брой тествани щамове не позволява цялостно определяне на процентното разпределение на резистентна и чувствителна популация, но детекцията на щамове *C.albicans* с намалена чувствителност към Itraconazole, Fluconazole, и Ketoconazole е притеснителен сигнал и показва значимостта на методиката и важноста ѝ за клиничната практика.

От направеното ретроспективно сравнително мултицентърно проучване върху онихомикозите в детска възраст е установена водещата роля на *C.albicans* в ранна детска възраст и заменянето ѝ като водещ причинител от дерматофити при деца над 12 години. Доказва се, че онихомикозата е най-често срещаната повърхностна микоза в детската възраст с нарастваща честота за последните три години. Установена е и значителна разлика в разпространението на онихомикозата в Пловдив и Солун.

Д-р Чокоева за първи път докладва ретроспективно международно сравнително епидемиологично проучване върху *tinea capitis* в детската възраст (България и Гърция). Установява тенденция за нарастване честотата на микотичните инфекции на капилициума сред възрастната популация, докато такава сред децата не се наблюдава. В проучването е определен и водещият етиологичен агент – *Microsporum canis*. За първи път описва случай на *tinea capitis*, причинен от плесен. Определя и някои рискови фактори от страна на макроорганизма, околната среда и социалната ангажираност на пациентите. Атопичния дерматит и съпътстващата го терапия, дисертанта извежда като най-честото заболяване асоциирано с микози в детската възраст. Д-р Чокоева установява фамилната обремененост като рисков фактор за развитие на онихомикози в детска възраст, докато спортът асоциира в най-голяма степен с микози на гладка кожа, длани и стъпала. Контактът с животни, дисертанта формулира като рисков фактор за развитие на *tinea capitis* в детска възраст.

При определяне на антибиотичната активност на някои антимиотици са установени високи нива на резистентност на дерматофитите и плесените към griseofulvin, fluconazole, caspofungin и amphotericin B и 100% чувствителност на включените дерматофити и плесени към clotrimazole, econazole, miconazole и itraconazole. Получените резултати са силно дискутабилни, поради факта че няма утвърдена за момента в света стандартна методика за проверка чувствителността при дерматофити. Не изненадва резултатите получени за caspofungin, т.к. ехинокандините са неефективни срещу гъбички, при които количеството на ензима 1,3-β-D-глюкан в клетъчната стена е относително малко. Трябва да отбележа, че и в двата най- популярни стандарта CLSI и EUCAST препоръчителните методи в тази област са предимно бульон-дилуционите, а не дисково-дифузионите. Това са основните научни приноси на дисертационния труд, които Д-р Чокоева задълбочено анализира и достига до логични обобщения и заключения.

Автореферата е много добре написан и илюстриран с таблици и фигури. Той съдържа основните резултати и изводи на дисертационния труд.

Резултатите от дисертационния труд са публикувани в 10 журнални статии, 2 от които в чуждестрани научни списания. Данните са представени и на 11 научни форума, два, от които в чужбина и един проект. Д-р Чокоева е първи автор в 6 от представените публикации свързани с дисертационния труд, което ми дава основание да предположа, че докторанта има основно участие за тяхното осъществяване.


В заключение, дисертационния труд на д-р Анастасия Чокоева се фокусира върху един сериозен медицински проблем, какъвто е диагностицирането и терапията на микотичните инфекции в детска възраст. В хода на проучването дисертанта достига до резултати част от които имат приноси с оригинален, потвърдителен и приложен характер.

Считам, че рецензията от мен 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. **Като давам положителната си оценка, предлагам на членовете на научното жури да присъди на д-р Анастасия Атанасова Чокоева научната и образователна степен „Доктор“ по научна специалност „Дерматология и венерология“ шифър 03.01.21**

Гр. София

24.11.2017г.

Подпис:



(Доц. д-р Ц. Велинов, д.м.)