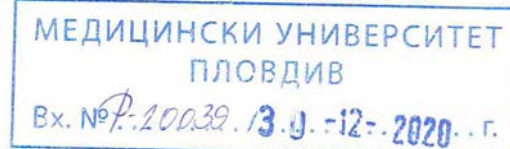


ДО
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НАУЧНОТО ЖУРИ
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №Р-1247/2.12.2020г.

НА РЕКТОРА НА МУ ПЛОВДИВ



РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, НЦЗПБ

Относно: дисертационен труд на д-р Йордан Иванов Калчев

на тема: „Микробиологични и имунологични подходи за бърза етиологична диагностика при остри инфекции на централната нервна система”

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”,

в област на висше образование 4. „Природни науки, математика и информатика”,
професионално направление 4.3. „Биологически науки”,

докторска програма по научната специалност „Микробиология”.

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Микробиология и имунология, МУ – Пловдив

Научен ръководител: проф. д-р Мариана Атанасова Мурджева, дм, мзм, МУ – Пловдив

За участие в обявения конкурс кандидатът д-р Йордан Иванов Калчев е представил съответния комплект документи и материали на електронен носител в съответствие с ЗРАСРБ и Чл.115 от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив, както и на правилника на МУ-Пловдив от 06.11.2014 г., който включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Пловдив за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура, прекъсване на обучението (поради майчинство) и за продължаване на обучението; за отчисляване с право на защита

- заповед за провеждане на изпит от индивидуалния план и съответен протокол за издържан изпит или докторантски минимум по специалността
- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
- дисертационен труд
- автореферат
- списък на научните публикации по темата на дисертацията
- копия на научните публикации
- списък на участията в научни форуми
- списък на забелязани цитирания
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- други документи, свързани с хода на процедурата

Списъкът на научните публикации на д-р Калчев включва общо 6 заглавия на журнални научни статии. Освен посочените научни трудове кандидата е представил и списък на доклади, включващ 7 участия в научни форуми в страната и 5 участия в научни форуми в чужбина. В тях са докладвани главно научни резултати. Докторанта е взел участие и в 2 национални и 2 вътрешноуниверситетски проекта.

Анализът на научната продукция и публикационната дейност на д-р Калчев показва, че той е активен и продуктивен изследовател.

Прави много добро впечатление коректното и прецизно изготвяне и подреждане на материалите и документите по конкурса.

Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Инфекциите засягащи централната нервна система (ЦНС) представляват актуален здравен проблем с огромно значение в световен мащаб. В България по данни на Националния център по заразни и паразитни болести невроинфекциите са основна причина за леталитет сред острите заразни заболявания и са 40 % от всички смъртни случаи в страната.

През последните години се наблюдава увеличение на честотата им, въпреки значителния напредък при контрола на инфекциите и общественото здраве. Това се дължи и до голяма степен на непрекъснатото повишаване на антибиотичната резистентност. Това силно ограничава лечебните възможности и избора на емпирична антибиотична терапия. Друг фактор за увеличаване честотата на инфекциите на ЦНС е повишаване броя на имунокомпрометираните лица, вследствие от зачестяването на автоимунните и онкологичните заболявания, и във връзка с това и широката употреба на имуносупресивни медикаменти.

Високия леталитет и честотата на последващите постоянни неврологични увреждания сред пациентите, прекарвали невроинфекция определя социалната значимост на това заболяване.

Менингит е сред най-честите остри заболявания на централната нервна система и е сред 10-те водещи инфекциозни причини за смъртност в света. Годишно се срещат над 1,2 милиона случая на бактериален менингит. Различни инфекциозни агенти могат да доведат до инфектиране на ЦНС - бактерии, гъбички, вируси и паразити. Те силно се различават по географски регион, страна, възраст и имунологична реактивност на макроорганизма. Това етиологично разнообразие силно затруднява както установяването на конкретния причинител, така и избора на подходяща терапия. Поради това бързата и точна детекция на инфекциозния причинител е от изключителна важност за изхода и прогнозата на заболяването на ЦНС. Тъй като лечението варира според етиологичния агент, ранното установяване на етиологията е от жизнено важно значение. Това насочва лекуващия лекар към избора на най-подходящата терапия, а оттам и пряко повлиява изхода от заболяването.

Навременната и бърза съвременна етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС би довела до намаляване на болничния престой на пациентите, редуциране на леталния изход при някои случаи, намаляване на разходите за лечение вследствие на прилагането на неадекватна антимикробна терапия.

Познаване на проблема

Инфекциите на ЦНС се причиняват много на брой разнообразни патогени. От особено значение за клиничната практика е ранното отдиференциране на бактериалните от вирусните невроинфекции, поради факта, че вирусните заболявания като най-честа причина за асептичен менингит по имат по-доброкачествено протичане и не налагат антибиотично лечение. А от своя страна, бактериалните инфекции са изискват антибиотично лечение. Установяването на етиологията на инфекциите на ЦНС е процес изискващ комплексен подход.

Считам, че дисертационен труд на докторанта д-р Йордан Калчев е много навременен и актуален, предвид извършеното **машабно проучване** за актуалните данни за етиологичната структура и епидемиологичните особености на невирусните изолати от ликвор на територията област на Пловдив за периода 2013-2019 г.. В дисертационния си труд докторанта е направил оценка на сравнително диагностичната стойност на прилаганите от него микробиологични методи - директна микроскопия, латекс - аглутинационен тест и mPCR; Също така той е анализирал антимикробната чувствителност на невирусните изолати от ликвор. От имунологична гледна точка е проучил ролята на цитокините IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α ,

класическите КЛ показатели от ликвор, както и на серумните CRP и PCT за бързата етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС.

Въз основа на получените резултати изготвя диагностичен алгоритъм за подпомагане бързата етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС.

Всичко това говори за отличното познаване на проблема който е разгледан в дисертационния труд на д-р Калчев, както и личното му участие в работата по експерименталната и диагностичната част.

Методика на изследването

Избраните методи на изследване позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е правилно структуриран и е написан на 181 стандартни машинописни страници, като е оформен в 11 глави. Онагледен е с 29 таблици, 89 фигури и 14 приложения.

Всички необходими раздели на дисертационния труд са добре оформени: увод - въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, заключение, изводи, приноси, използвана литература, публикации свързани с дисертацията и участия в научни форуми. Библиографската справка обхваща 213 литературни източника.

Въведението представя в резюме актуалността на проблема по света и у нас, и необходимостта от разработване на темата от докторанта.

В литературния обзор е представен анализ на анатомичните особености на централната нервна система и нейната локализация. В детайли са представени и спектъра, етиологията и симптомологията на острите инфекции на ЦНС. Направен е обстоен анализ за хода на протичане на инфекциите на ЦНС в зависимост от етиологичния причинител.

Етиологичната диагностика и лечението на пациентите с невроинфекции са огромно предизвикателство за медицинската практика. Голямото разнообразие от патогени, асоциирани със заболяване на ЦНС, понякога затруднява установяването на конкретния причинител и избора на подходяща антимикробна терапия. От огромно значение е своевременно започната и правилна терапия. Всичко това е в пряка зависимост със смъртността и последващите неврологични усложнения.

В обзора са разгледани основно и видовете лабораторна диагностика при остри инфекции на ЦНС, като клинично-лабораторно и микробиологично изследване на ликвор, директна

микроскопия, рахикултура, латекс-аглутинационен тест, молекулярно-генетичен анализ. Представени са и исторически данни във връзка с някои от методите за диагностика. Също така са разгледани и промените в биологичните маркери – цитокини, С-реактивен протеин (CRP), прокалцитонин.

Разнообразната етиология е предпоставка за необходимостта от използване на различни класове антимикробни препарати – антибиотици, антимикотици, противовирусни или противопаразитни средства. В литературния обзор д-р Калчев е засегнал и емпиричната антимикробна химиотерапия при различните етиологични причинители.

В заключение изтъквайки значимостта на проблема, докторанта логично достига до **целта на дисертационния труд, а именно** да се анализират сравнително микробиологичните и имунологични методи за бърза етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС.

Целта и петте задачи за изпълнението ѝ са формулирани правилно и отразяват основните елементи на дисертационния труд.

В раздела материали и методи, докторанта е представил обстойно дизайна на проучването, обхващащ 7 годишен период от януари 2013г. до декември 2019г.;

Обект на наблюдение за дисертационния труд са резултатите от клинично - лабораторното изследване на ликвор и серум, микробиологичният анализ, нивата на цитокините, определени в серум и цереброспинална течност и стойностите на CRP и PCT при пациенти с предполагаема инфекция на централната нервна система.

По първата задача за периода 2013-2019 г. са изследвани 1775 клинични материала ликвор, съответстващи на 1258 пациенти, хоспитализиран в клиника на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив.

По втората задача за същия период са изолирани 211 бактериални и гъбични патогени.

По задача 3 д-р Калчев е селектирал на база включващи и изключващи критерии за проучването 114 пациента.

По четвъртата задача - за определяне концентрациите на цитокините IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α и биомаркерите CRP и PCT, докторанта е подбрал 80 пациента, спрямо някои допълнителни включващи критерии за проучвания проспективен период.

Считам че обема и разнородността на материалите за проучване са напълно достатъчни, за гарантиране на представителния им характер. В раздела материали и методи е представен схематично и много нагледно дизайна на проучването.

Подразделът методи е доста по-обширен. Кратко, но много точно и ясно са описани рутинните методи за микробиологична диагностика – директна микроскопия, културелни методи,

определяне на антимикробната чувствителност на изолатиге. Д-р Калчев е описал и молекулярно-генетичните методи на базата на двустъпков мултиплексен PCR. Тестът е качествен и открива едновременно специфични гени на 14 от най-честите бактерии, гъбички и вируси, асоциирани с инфекциите на централната нервна система. Подробно са описани и използваните в дисертационния труд имунологични методи които са в основата на дисертационния труд, а именно ЛАТ за бърза идентификация на патогени от ликвор, ELISA, Ензимно-свързан флуоресцентен тест (ELFA) за измерване на стойностите на прокалцитонин в серум и имунотурбидиметричен метод за измерване на стойностите на CRP в серум. Подробно са изложени и използваните статистически методи.

Собствените проучвания съответстват на поставените задачи. Получените резултати представляват съществен раздел - 54 страници, от дисертационния труд на докторанта. Те са много добре онагледени с 11 таблици и 88 фигури. В този раздел подробно са описани резултатите от поставените 5 задачи. След всяка изпълнена задача е направено задълбочено обсъждане на резултата, което улеснява възприемането на огромния фактологичен материал. След раздела със собствени резултати е направено задълбочено обобщено обсъждане на всички получени резултати, което демонстрира ясно проблематиката. Изяснява проблемите и набелязва и предлага конкретни мерки. Доктората обобщава добре получените резултати, като предлага примерен алгоритъм за оптимизиране на бързата етиологична диагностика при пациенти с остри невроинфекции.

На базата на това обсъждане докторантът представя десет извода, които имат теоретична и практическа стойност.

Приемам напълно конкретните изводи.

На основата на завършения труд авторът дефинира 6 приноса с научно-теоретичен характер, като 4 от тях са с оригинален характер и 2 приноса с потвърдителен характер, както и 3 приноса с предимно - приложен характер, с които съм съгласен.

Библиография. В дисертационния труд са цитирани 213 литературни източника, като над 70% от литературните източници са от последните 10 години.

Публикации и други научни активности свързани с дисертацията. Д-р Йордан Калчев представя резултатите от дисертационния труд в общо 6 публикации в реномирани научни списания, като той е първи автор в 4 от публикациите. Взел е участие в 12 научни форума: 5 международни и 7 национални конгреса.

Всичко това доказва личното участие на д-р Калчев в проведеното дисертационно изследване, и това, че формулираните приноси и получени резултати, са негова лична заслуга.

Авторефератът на докторанта е оформен, съгласно изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Йордан Иванов Калчев **притежава** задълбочени теоретични познания и професионални умения по научна специалност Микробиология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Поради гореизложеното, убедено давам своята *положителна оценка* за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и *предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор”* на д-р Йордан Иванов Калчев в докторска програма по Микробиология.

20.12.2020 г.

Рецензент:
Проф.д-р Тодор Кантарджиев, дмн, мзм