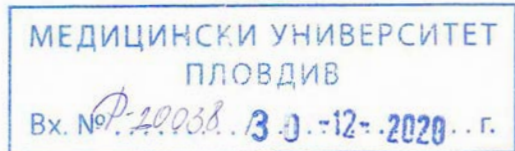


ДО  
ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НАУЧНОТО ЖУРИ  
ОПРЕДЕЛЕНО СЪС ЗАПОВЕД №Р-1247/2.12.2020г.  
НА РЕКТОРА НА МУ Пловдив



**СТАНОВИЩЕ**

от доц. Виктория Стефанова Левтерова, д.м.,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

Кандидатът за участие в обявения конкурс е представил съответния пълен 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 06.11.2014г.

Научните публикации на д-р Калчев свързани с дисертационния труд са общо 6 заглавия на журнални научни статии. Освен това кандидатът 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 свързани с дисертацията. Докторантът е взел участие и в 2 национални и 2 вътрешноуниверситетски проекта.  
От научната продукция и публикационната дейност на д-р Калчев се вижда, че той е активен, продуктивен и задълбочен изследовател.

Докторантът много коректно и прецизно е изготвил и подредил материалите и документите по конкурса, което прави много добро впечатление.

**Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи**

Инфекциите на ЦНС като спешни медицински случаи, изискващи незабавна диагноза и незабавно лечение, продължават да бъдат актуален проблем и през 21 век. Въпреки използването на все по-съвременни антибиотици и усилията за подобряване на грижите за болните, тези заболявания все още е един нерешен въпрос на клиничната медицина с над 40% смъртност. Трябва да се добави, че диагнозата в тези случаи е изключително затруднена, особено поради факта, че могат да бъдат причинени от различни бактериални патогени. Ето защо, развитието на все по-бързи и точни методи за диагностика остава постоянна задача пред микробиолозите в световен мащаб. През 2015 г СЗО обяви стратегия за справяне с менингитите, включваща 5 оси, една, от които касае развитието на бързи диагностични тестове. Идентифицирането на причинителя за кратко време, не само осигурява правилното лечение на пациентите, но то в голяма част от случаите е животоспасяващ фактор.

Напоследък се наблюдава увеличение на честотата на инфекциите на ЦНС, въпреки значителния напредък при контрола на инфекциите и общественото здраве. Считаме, че това се дължи и до голяма степен на повишената антибиотична резистентност, което силно ограничава лечебните възможности и избора на емпирична антибиотична терапия. Съществен фактор е и нарастващия брой на имунокомпрометираните лица, вследствие от зачестяването на автоимунните и онкологичните заболявания.

Вземайки предвид високия леталитет и последващите неврологични увреждания сред пациентите, прекарали невроинфекция, социалната значимост на това заболяване се определя като изключително висока.

Известно е, че много и различни инфекциозни агенти могат да доведат до инфектиране на ЦНС-бактерии, гъбички, вируси и паразити. Това е причина за трудностите при установяването на конкретния причинител, така и избора на подходяща терапия. Тъй като лечението варира според етиологичния агент, ранното установяване на етиологията е от жизнено важно значение.

Основната насоченост на разработката е да се създаде научна база за бърза диагностика и подобряване на контрола на инфекциите на ЦНС.

### **Познаване на проблема**

Установяването на етиологията на инфекциите на ЦНС е процес изискващ комплексен подход и висока компетентност.

Искам да отбележа, че това е дисертация, която предоставя на диагностичните лаборатории съвременни решения и подходи за навременната диагностика на инфекциите на ЦНС.

Докторантът е имал шансът да работи под ръководството на проф. Марияна Мурджева, признат авторитет у нас и в чужбина в областта на клиничната микробиология и имунология.

Считам, че дисертационен труд на д-р Калчев е много актуален, предвид извършеното **мащабно проучване** за област Пловдив за периода 2013-2019 г.. Докторанта оценява диагностичната стойност на прилаганите от него микробиологични методи - директна микроскопия, латекс-аглутинационен тест, както и мултиплексната полимеразно верижна реакция. Анализира и антимикробната чувствителност на невирусните изолати от ликвор и проучва ролята на цитокините IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$ , класическите КЛ показатели от ликвор, както и на серумните CRP и PCT за бързата етиологична диагностика на остри инфекции на ЦНС. Докторанта изготвя диагностичен алгоритъм за подпомагане бързата етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС.

Тези факти показват сами по себе си, че д-р Калчев отлично е запознат с проблемите разгледани в дисертационния му труд. Видно е и личното му участие в работата по експерименталната и диагностичната част.

#### **Методика на изследването**

Избраните от докторанта и научния му ръководител методи на изследване, позволяват постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решени в дисертационния труд.

#### **Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е конструиран в традиционна форма със съответните раздели. Написан е на 181 страници. Онагледен е с 29 таблици, 89 фигури и 14 приложения. Всички необходими раздели на дисертационния труд са добре оформени. Библиографската справка обхваща 213 литературни източника.

**Въведението** представя в резюме актуалността и необходимостта от разработване на темата от докторанта.

В **литературния обзор** са представени спектъра и етиологията на острите инфекции на ЦНС. Анализиран е хода на протичане на инфекциите на ЦНС в зависимост от етиологичния причинител. Докторанта е разгледал основно видовете лабораторна диагностика при остри инфекции на ЦНС, а също така е представил исторически факти във връзка с някои от методите за диагностика. Разгледани са и промените в биологичните маркери – цитокини, С-реактивен протеин (CRP) и прокалцитонин. Обсъдена е емпиричната антимикробна химиотерапия при различните етиологични причинители.

Въз основа на този задълбочен анализ е изведена целта на настоящата дисертация - да се анализират сравнително микробиологичните и имунологични методи за бърза етиологична диагностика при пациенти с остри инфекции на ЦНС.

Считам, че целта и петте задачи за изпълнението ѝ са формулирани правилно и отразяват основните елементи на дисертационния труд.

Тук се включва и подобряване на контрола на тези заболявания, което повишава нивото на значимост на дисертацията.

В раздела **материали и методи** е представен дизайна на проучването, който обхваща период от седем години (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.

За периода 2013-2019 г. са изследвани 1775 клинични материала ликвор, съответстващи на 1258 пациенти, хоспитализирани в клиники на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив. За същия период са изолирани 211 бактериални и гъбични патогени от събраните клинични материали.

Селектирани са 114 пациента, на база включващи и изключващи критерии за проучването и от тях са подбрани 80 пациента, спрямо някои допълнителни включващи критерии за определяне концентрациите на цитокините IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- $\alpha$  и биомаркерите CRP и PCT.

Видно е, че обема и разнородността на материалите за проучване са напълно достатъчни. В подразделът методи кратко, но много точно и ясно са описани рутинните методи за микробиологична и имунологична диагностика които са използвани от Д-р Калчев. Описани са и молекулярно-генетичните методи на базата на мултиплексен PCR. Метода открива едновременно 14 специфични гени на най-честите патогени, асоциирани с инфекциите на централната нервна система. Докторанта е описал подробно и използваните в дисертационния труд статистически методи.

**Собствените проучвания** съответстват на поставените задачи и са описани на 54 страници. Те са отлично онагледени с 11 таблици и 88 фигури. Подробно са описани резултатите от поставените 5 задачи. След раздела със собствени резултати е направено задълбочено обобщено обсъждане на всички получени резултати. Изключително ценна заслуга на докторанта е, че предлага и примерен алгоритъм за оптимизиране на бързата етиологична диагностика при пациенти с остри невроинфекции.

Изводите които прави докторанта са логично следствие от експерименталните данни и дават необходимата информация за стойността на проведените изследвания.

Напълно приемам десетте извода които е направил Д-р Йордан Калчев.

Въз основа на завършения труд, докторанта прави 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. Приемам и формулировката на приносите

**Библиография.** В обзора са отразени общо 213 литературни източника. Всички те изцяло кореспондират с поставените задачи. Над 70% от статиите са от последните 10 години, а над 20% от последните 5, което подчертава още веднъж неговата актуалност.

**Публикации и други научни активности свързани с дисертацията.** Докторанта е представил 6 публикации в реномирани научни списания. Той е първи автор в 4 от публикациите, което ми дава основание да считам, че основният принос за разработката е на докторанта. Взел е участие в 12 научни форума - 5 международни и 7 национални конгреса.

Видно е личното участие на д-р Калчев в проведеното дисертационния труд.

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.

Предвид 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.

Изготвил становището: .....

доц. Виктория Стефанова Левтерова, д.м.