



Становище за ОНС „Доктор“

от Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова, д.м., Началник на Инфекциозна клиника при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ – Плевен и Зам-Декан на ФОЗ при **Медицински университет - Плевен** на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен **„доктор“**

професионално направление област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. „Медицина“ по научна специалност „Инфекциозни болести“ .
докторска програма по *Инфекциозни болести*

Автор: Д-р Петър Георгиев Василев

Форма на докторантурата: редовна

Катедра: Катедра: Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина

Тема: ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ КЛИНИКО-ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ И НЯКОИ ПАТОГЕНЕТИЧНИ МЕХАНИЗМИ ПРИ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* ИНФЕКЦИЯ

Научен ръководител: Проф. д-р Мариана Стойчева, д.м.н. и Проф. Валентин Турийски, д.м.

На основание чл. 30, ал. 3 от правилника за прилагане на ЗРАСРБ и чл. 31, ал. 1 от ППЗРАСРБС след обсъждане на разширен Катедрен съвет (прот. №5/15.05.2020г), решение на Факултетния съвет на Медицински факултет при Медицински университет – Пловдив /Протокол № 4 от 20.05.2020/ и Заповед № Р 495/07.04.2021г на Ректора на МУ – Пловдив съм определена за член на Научното жури по процедурата за присъждане на ОНС „Доктор“ на **д-р Петър Георгиев Василев**, редовен докторант към Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина на Медицински факултет при МУ – Пловдив.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител е в съответствие с изискванията по Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив и включва следните документи:

1. Заявление до Ректора на МУ–Пловдив за допускане до официална защита с опис на документите.
2. Дисертационен труд на хартиен носител и в електронен формат (PDF).
3. Автореферат –и в електронен формат (PDF).
4. Творческа автобиография – европейски формат (с подпис на докторанта).
5. Диплома за образователно-квалификационна степен ‘магистър’ с приложение (нотариално заверена).
6. Списък на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд.

7. Копия на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд (с подпис) на докторанта.
8. Заповед за зачисляване в докторантура.
9. Протокол от разширен КС за отчисляване с право на защита.
10. Заповед за отчисляване с право на защита.
11. Протокол от изпит – докторантски минимум по специалността (по образец).
12. Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи (по образец).
13. Сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план.

Представените от докторанта документи са в съответствие с Правилника на МУ – Пловдив от 06.11.2014г.

Докторантът е приложил 6 (шест) публикации.

Представените от докторантът документи са в съответствие с Правилника на МУ – Пловдив.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Петър Василев е роден през 1985г в гр. Тополовград. През 2015г става магистър по медицина към МУ – Пловдив. Преди това е завършил Природоматематически науки в СОУ „Св. Климент Охридски“ – гр.Пловдив, професионален бакалавър медицински лаборант в „МУ – Пловдив“ – Медицински колеж – „Мара Малеева“ – гр.Пловдив. От 2020г има специалност по Инфекциозни болести, а от 2016г е редовен докторант в Инфекциозна клиника на УМБАЛ „Свети Георги“ – Пловдив. Говори английски език на добро ниво, а френски, немски, иврит и латински на основно. Има добра компютърна грамотност.

3. Актуалност на тематиката

Въпросът с употребата на антибиотици по принцип е дискутабилен и от особена важност. Често приложението им не е достатъчно обосновано, не винаги се прилага най-подходящия антибиотик в достатъчна доза и достатъчно дълъг период съобразно заболяването. Не са редки случаите когато за кратък период се сменят няколко антибиотика без да се прецизира случая. В резултат на това се нарушава нормалната микрофлора и се развива дисбиоза, която може да предизвика други сериозни здравословни проблеми като например развитие на псевдомембранозен колит. Основният причинител на псевдомембранозния колит е *Clostridium difficile*. Той се очертава като сериозен здравен проблем, нареждащ се на едно от първите места сред причинителите на вътреболнични инфекции, изпреварвайки широко дискутираните през последните години Метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*.

Клиничната картина при CDI варира от асимптоматична колонизация до умерено изразена, самоограничаваща се диария, животозастрашаващи усложнения при рискови пациенти, като псевдомембранозен колит, токсичен мегаколон, фулминантен колит, и/или рецидивираща инфекция. *Clostridium difficile* е открит през 1935 от Hall и O'Toole като коменсал от нормалната микрофлора при новородени, а през 1978 е идентифициран като токсинпродуциращ и основната причина за антибиотик-асоцииран псевдомембранозен колит (AAD). Той е част от нормалната микрофлора и здраво носителство при над 5% (до 15%) от възрастното население,

до 85% от новородените и 30-50% при кърмачета <1г. Колонизира 21-57% от хоспитализираните пациенти, като 60% от тях остават здрави заразноносители.

Изхождайки от горенаписаното, смятам че темата на д-р Василев е съвременна, актуална, засяга важен социален и медицински проблем, поради което е и дисертабилна.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 108 страници. Онагледен е с 28 фигури и 9 таблици. Библиографската справка включва 194 литературни източника.

Клиничните проучвания са осъществени в Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Георги“ – гр. Пловдив. Част от диагностичните и изследователски анализи са правени в Катедра Микробиология и имунология, МУ – Пловдив и в Научно-изследователски институт, МУ - Пловдив. Лабораторните експерименти с животни са проведени на територията на Катедра по медицинска физика и биофизика, Фармацевтичен факултет на МУ – Пловдив. Част от изследванията са финансирани по научен проект № ДПДП - 02/2018 г. на МУ Пловдив.

Целта на дисертацията е ясно и точно формулирана - Да се проучат съвременните клинично-епидемиологични характеристики и някои патогенетични механизми на *Clostridium difficile* асоциирана диария при хоспитализирани болни в УМБАЛ „Св. Георги“ – гр. Пловдив”. **Задачите**, произтичащи от нея са 4.

3. Познаване на проблема

Литературата, на която дисертанта се позовава, включва 194 източника. От тях само 7 са български автори и 184 на латиница. Тревожен е фактът, че такъв сериозен проблем като *Clostridium difficile* асоциирана диария не е предизвикал интерес сред българските специалисти – и инфекционисти, и епидемиолози и микробиолози.

Литературния обзор е достатъчно пълен и подробен. Сбито, но точно са отразени основните патогенетични механизми на заболяването, подробно са разгледани клиничните форми на протичане при животните и човека, посочени са всички познати до момента методи за верифициране, съвременните принципи на лечение и превенция. Това е основанието осведомеността на дисертанта да бъде оценена като много добра.

4. Методика на изследването

В проучването са включени 109 пациенти, лекувани в Клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив, с етиологично верифициран *Cl. Difficile* колит, за период от 7 години (01.01.2013г. – 31.12. 2019). Участието на всички пациенти е след информирано съгласие, подписано от пациента или негов законен представител, одобрено от Комисията по Научна етика към Медицински университет – Пловдив с протокол № 2/13.06.2019 г. При тези пациенти е осъществен детайлизиран анализ на клиничното протичане и лабораторните параметри.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Дисертационният труд съдържа 108 стандартни страници и е структуриран в следните раздели: 1. Въведение; 2. Цел и задачи; 3. Материали и методи на проучването 4. Резултати; 5. Обсъждане. Изводи. Приноси. Разработката е онагледена с 28 фигури и 9 таблици. Използвани са разнообразни методи:

библиографски, епидемиологичен, клинико-лабораторен, микробиологични, инструментални и разнообразни статистически методи.

В литературния обзор д-р Василев прави подробен преглед на историята на възникване на *Clostridium difficile*. Много подробно е разгледал морфологичните характеристики на различните риботипове, щамовото разнообразие, характеристиките на спорите и вегетативните форми. Дава доста издържана епидемиологична характеристика на *CD* инфекцията предимно по света и по-малко в България, разпространението ѝ сред животинските видове.

Д-р Василев е разгледал доста подробно най-съвременните схващания за патогенезата на *CDI*. Спрял се е и на генетичните фактори на бактерия, на ролята на спорите, на участието и на двата токсина в развитието на инфекцията, за участието на имунната система за изграждане на системен имунен отговор и за чувствителността на *CD* към антибактериални средства. Авторът прави много подробен преглед на възпалителните медиатори – цитокини, TNF и др, мястото на някои от тях в патогенезата на *CDI*, но все още не са напълно изяснени типа и динамиката на локалния и системен цитокинов отговор. Проучванията понастоящем търсят отговор на въпроси кои СК участват в патогенезата на заболяването и каква е значимостта им за хода и изхода от болестта.

В собствените си проучвания д-р Василев установява не малка заболяемост и болестност от *Clostridium difficile* за 6-годишен период. Потвърждава известни до момента данни относно рисковите фактори за развитие на *CDI* като голяма възраст, придружаващи заболявания, антибактериална терапия и предхождащи хоспитализации. Потвърждава и най-честите и водещи клинични симптоми като диарични изхождания, болки в корема, температура, патологични примеси в изхожданията. Наред с потвърдителните данни обаче д-р Василев установява полезни за практиката и лечението зависимости, а именно: връзка между фебрилитета, левкоцитозата и количеството на серумния албумин и така също между интензитета на диарийния синдром, левкоцитозата и нивото на серумния калий. Оригинален принос на разработката е изследването на концентрациите на IL-1 b във фекалии и IL-6 в серум, чието повишаване подсказва по-тежко протичане на заболяването.

Д-р Василев участва и в експериментален модел върху плъхове, където изследва реакцията на изолирани гладки мускули от колона на плъховете към токсините А и В на *CD* както и как тези токсини променят тази реактивност под влияние на различни медиатори. Установява, че токсин А въздейства по-силно върху реактивността на гладките мускули към ацетилхолин и серотонин в сравнение с токсин В, а такава тенденция към допамин и норепинефрин не е установена. Тези резултати биха подпомогнали трудните за уточняване патогенетични механизми на *Clostridium difficile* инфекцията.

Дисертацията на д-р Василев има и потвърдителни и оригинални приноси. И двете групи с успех подпомагат теорията и практиката относно лечението и профилактиката на *Clostridium difficile* инфекцията и биха били от полза за много медицински специалисти.

Дисертацията е написана на добър български език, използваните съкращения са изнесени в началото, библиографията е правилно подредена и цитирана,

резултатите са богато онагледени. Цитирани са българските автори, работили в областта на *Clostridium difficile* инфекцията

6. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта

Докторантът д-р Василев е представил 6 публикации в научни издания. Публикациите са свързани тематично с дисертационния труд. Във всички д-р Василев е водещ автор, което е достатъчно доказателство за личното му участие.

7. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд отговаря на изискванията относно съдържание и качество на отразяване на основните резултати, постигнати в дисертацията.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд има научни и научно-приложни приноси и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ – Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ. Поздравления за темата, избрана за докторска дисертация. В България проблемът за *Clostridium difficile* инфекцията не е разработен в детайли и потвърдителните и оригинални приноси на работата ще бъдат в помощ в клиничната и микробиологична практика както на инфекционисти и микробиолози, така и на други клинични специалисти.

Дисертационният труд показва, че докторантът Д-р Петър Георгиев Василев притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Инфекциозни болести, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

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 Петър Георгиев Василев в докторска програма по Инфекциозни болести.

11.05. 2021 г.

Изготвил становището:

Проф. д-р Цеца Дойчинова, дм

