МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛОВДИВ
Вх. № Р-4013 / 18 MAY 2021 г.

До
Председателя на Научно жури, определено със заповед на Ректора (Р-495/7.04.2021), утвърждаваща състава на НЖ по процедура за защита на дисертационен труд на д-р Петър Георгиев Василев,
Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина“, МУ - Пловдив.
На Ваш протокол №1 от 19.04.2021г

Приложено представям:

**СТАНОВИЩЕ**

**На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен ДОКТОР**

**Професионално направление**: 7.1.Медицина

**Докторска програма** Инфекциозни болести

**Автор**: д-р Петър Георгиев Василев

**Форма на докторантурата**: редовна

**Катедра**: Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина

**Тема**: Проучвания върху клинико-епидемиологичните характеристики и някои патогенетични механизми при Clostridium difficile инфекция.

**Научни ръководители**:

Професор, д-р Марияна Стойчева Вътригова, дм, дмн, МФ, МУ-Пловдив

Професор Валентин Иванов Турийски, дб, ФФ, МУ-Пловдив

Изготвил становището

Професор, д-р Марияна Стойчева Вътригова, дмн

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МУ-Пловдив

**Общо представяне на процедурата и докторанта**

Предоставеният ми комплект материали на електронен носител е в съответствие със ЗРАСРБ, Правилника за приложението му и член 115 (1) от Процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ от Правилника на МУ-Пловдив от 06.11.2020г и включва следните документи:

1. Заявление до Ректора на МУ–Пловдив за допускане до официална защита с опис на документите
2. Дисертационен труд

3. Автореферат
4. Творческа автобиография – европейски формат
5. Диплома за ОКС 'магистър'
6. Списък и копия на публикациите и научните трудове по темата на дисертационния труд.
7. 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.
12. Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи.
13. Сертификат за получени кредити от обучението по груповия учебен план.
14. Други документи, свързани с хода на процедурата.
15. Попълнена карти на НАЦИД

По настоящия конкурс д-р Петър Василев представя всички необходими документи в пълен обем, подредени прилежно и добре подготвени за работа с тях.

**Представяне на докторанта.**

Д-р Петър Василев завършва средно образование (2000 – 2004 година) в СОУ „ Св Климент Охридски" - гр. Пловдив.

Той е възпитаник на МУ-Пловдив. (1) Завършва Медицински колеж „Мара Малеева" (2004 – 2007) и придобива квалификация професионален бакалавър – медицински лаборант. (2) Придобива ОКС „ Магистър" по медицина, 2015г

От 2016 г е редовен докторант към МУ – Пловдив, Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина.

Взема активно участие в научната дейност на Катедрата.

Д-р П Василев участва в национални и регионални научни форуми, водещ автор е на статии в български списания и член на авторски колективи на статии в чужди списания. Активно участва в учебната работа на Катедрата, като провежда практически упражнения на студенти по дентална медицина IV курс, студенти по медицина V курс, единични семинари със стажант-лекари VI курс. През 2020г придобива специалност по инфекциозни болести.

Д-р Петър Василев е водещ изследовател на екип във вътреуниверситетски проект ДПДП 2/2019г. „Проучване на някои патогенетични механизми на *Clostridium difficile*-асоциирана диария при хоспитализирани болни", който е в основата на дисертационния труд.
Членство в дружества: БДИБ, ЮБДИБЕП, СУБ
*Езикова подготовка:* английски език на добро ниво; френски, немски, иврит и латински на основно. Добра *компютърна грамотност*.

**Актуалност на тематиката.**

*Clostridium difficile* (CD) е един от водещите причинители на вътреболнични инфекции в съвременния свят. CD инфекцията се представя с тежка изтощителна диария, склонност към затегнат и рецидивиращ ход. Водещият рисков фактор за възникване на CD колит е лечението с антибиотици, независимо от вида и начина на приложение. Рискът от колонизация с CD рязко нараства при болничен престой, настаняване в социални домове за здравни грижи (хоспис, старчески дом) и напредване на възрастта.

Епидемиологията на CD инфекциите драматично се промени след 2000г, като се отчита сигнификантно нарастване на случаите и тежестта на заболяванията в Европа, САЩ и Канада. Зачестяват случаите придобити в обществото и се промени профила на популациите с риск да придобият CD колит, включвайки пациенти преценявани преди като „ниско рискови". Тези промени до голяма степен се свързват с верифициране и разпространение на нови щамове *Clostridium difficile* като BI/NAP1/027. Този епидемичен хипервирулентин тип CD продуцира по-големи количества токсини А и В, както и трети, бинарен токсин, чиято роля в патогенезата CD инфекцията е в процес на уточняване.
Изключително широкото използване на анибиотици и други медикамети, които нарушават чревния микробиом, тенденциите за застаряване на населението, и други все още ненапълно изяснени причини допринасят за нарастващата честота на заболяването. Променящата се епидемиология на *Clostridium difficile* колита налага постоянен мониторинг, поради възможността за поява на нови типове CD, тенденциите за нарастваща антибактериална резистентност сред тях и нарастваща честота на тежките клинични варианти с рецидивиращ ход. Всичко това обуславя актуалността на дисертационния труд в научен и научно-приложен аспект.

**Познаване на проблема.** Докторантът демонстрира отлични познания по отношение на съвременните етиологични, епидемиологични и клинични характеристики на CD колита, диагностичните, терапевтични подходи и усилията за разработване на имунопрофилактични средства.

Дисертационният труд е много навременен и актуален, пред вид извършеното мащабно седем годишно проучване (2013-19г), представените съвременни данни за етиологичната структура, епидемиологичните характеристики на *Clostridium difficile* колита на територията на област Пловдив и експерименталните проучвания на влиянието на *Clostridium difficile* токсини A/B върху съкратителната активност на гладката мускулатура на тънки черва от плъх.

**Методика на изследването.** Използван е съвременен методологичен подход, който позволява получаване и анализ на коректни резултати.

**Характеристика и оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 108 стандартни машинописни страници, правилно структуриран и оформен в две части: литературен обзор и собствени проучвания. Собствените проучвания включват (1) клинико-епидемиологичен анализ на хоспитализирани пациенти с Clostridium difficile колит, (2) проучване нивото на набор от СК в серум и фекалии на болните и (3) експериментален модел за проучване ефекта на CD токсините върху контрактилитета на гладката мускулатура на тънки черва от плъх. Онагледен е с 9 таблици и 28 фигури с много добро качество.

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

**Литературният обзор** е изготвен на базата на 194 научни източници и представя интелигентен и детайлен анализ на етиологичния спектър и епидемиологията на CD инфекцията. Авторът представя общ преглед на патогенезата с участието на провъзпалителните цитокини, потенциалното непосредствено действие на CD токсините върху съкратителната реактивност на чревната гладка мускулатура. В обзора са разгледани много обстойно диагностика на Clostridium difficile колит, клинико-лабораторните, директни и индиректни микробиологични методи, препоръчителните диагностични тестове на Американско дружество по Инфекциозни болести (IDSA) и Американското дружество по здравна епидемиология (SHEA) от 2017 година, според които най-ефективен и най-чувствителен метод е доказването на токсин на *Clostridium difficile* и тест

за амплификация на нуклеинови киселини (NAAT), като част от многостепенен диагностичен алгоритъм. Подробно са разгледани терапевтичните алгоритми в различните възрастови групи

В заключение изтъквайки значимостта на проблема докторантът логично достига до **Целта на Дисертационния труд.**

Целта съответства на темата, а основните задачи са правилно формулирани и отразяват основните елементи на дисертационния труд.

В раздела **Материали и методи**:

Обект на наблюдение са 109 болни с Clostridium difficile колит хоспитализирани в Клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св Георги" Пловдив, периода 2013 – 2019г. Авторът коректно информира, че за целите на сравнителния анализ на някои параметри в дисертационния труд са включени 17 болни с чревна инфекция с диариен синдром, хоспитализирани в клиниката по същото време. В експерименталната част на дисертационния труд, за изследване влиянието на *Clostridium difficile* токсини A/B върху съкратителната активност на чревна гладка мускулатура в *ex vivo* условия са използвани 38 половозрели мъжки плъха порода Wistar.

В подраздела *Методи* точно и ясно са описани методите за ранна, клинико-епидемиологична диагноза. Подробно са описани използваните рутинни микробиологични методи, както и молекулярно-генетичните и имунологични методи. Много детайлно са описани методите за регистрацията на индуцираната от токсините на *Clostridium difficile* механичната активност на ГМ и трансформирането и в електричен сигнал. Детайлно са изложени и използваните статистическите методи.

**Собствените проучвания**

В този раздел подробно са описани резултатите от поставените четири основни задачи. В периода 01.01. 2013г. – 31.12. 2019г. е установена заболяемост и болестност от *Clostridium difficile* колит съответно в интервалите 7,04‰-16,47‰ и 6,32‰-8,44‰.

Най-значими рискови фактори за появата на CDI при наблюдаваните пациенти са: предшестваща антибактериална терапия (предимно цефалоспорини), възраст над 65 години и предхождаща хоспитализация в последните два месеца.

Водещите клинични симптоми са: диариен синдром, коремна болка, фебрилитет, горно-диспептични оплаквания и патологични примеси в изпражненията.

Заболяването протича в лека до умерено тежка форма при 68% от пациентите и в тежка при 32%. Рецидиви са наблюдавани при 3/109, а усложнения при 2/109 болни с тежка форма на заболяването (илеус, перитонит) с последваща оперативна интервенция; exitus letalis при 2.

Интересни и иновативни са данните за релации между клиничните симптоми и лабораторните параметри, като връзката между фебрилитет, левкоцитоза и количеството на серумния албумин, както и между интензитета на диарийния синдром, левкоцитозата, и нивото на серумния калий. Оригинален принос е изследването нивата на набор от цитокини в серум и фекалии на болни с Clostridium difficile колит. При CDI концентрациите на IL-1b във фекалии и на IL-6 в серум се повишават с нарастване на тежестта на заболяването.

В този раздел д-р П Василев цитира пациенти при които са възникнали проблеми и интересни клинични казуси, което прави изложението по-живо и интересно.

В експерименталния модел, TcdA и TcdB повлияват съкратителната реактивност на изолирани гладки мускули от colon на плъх, като TcdA притежава по-силно в сравнение с TcdB въздействие върху чувствителността на гладките мускули към ACh и 5-HT. Такава тенденция не се установява по отношение Dopamine и Norepinephrine. Тези данни мотат да бъдат основа за допълнителни проучвания и разгадаване сложните патогенетични механизми на Clostridium difficile колита.

В раздела **Обсъждане** авторът прави задълбочено обсъждане, като демонстрира ясно проблематиката.

**Изводите** от проучването отразяват и произтичат от получените резултати и съответстват на поставените задачи. Приемам напълно конкретните изводи.

На основата на завършения труд докторантът дефинира 5 приноса, като 2 от тях са с оригинален научно-теоретичен характер и 3 с предимно научно-приложен характер, с които съм съгласна.

**Библиографията** включва 194 литературни източници, от които 7 на български автори и 187 на чужди автори. От последните 5 години са 20 източници (10 %). Нарастващата заболяемост от Clostridium difficile колит

в условията на пандемията COVID-19, вероятно ще засили интереса към темата и ще индуцира повече научни съобщения и от български автори.

**Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Докторантът д-р Петър Василев е представил 6 публикации в научни издания свързани тематично с дисертационния труд. Една от публикациите е под печат. Във всички д-р Василев е водещ автор, което е доказателство за личното му участие.

Бих искала да отбележа, че освен лично участие в диагностично-лечебния процес и наблюдение на болните, д-р П Василев активно участва и в експерименталната част на работата, и сам извърши статистическата обработка на данните.

**Авторефератът** е написан на 61 страници и оформен съгласно изискванията, като отразява основните резултати, постигнати в дисертационния труд.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дисертационният труд съдържа научни, и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за прилагането му и Правилника на МУ-Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ-Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантът д-р Петър Василев притежава задълбочени теоретични познания и професионални умения по научната специалност Инфекциозни болести, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научни изследвания.

Убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензирания дисертационен труд, автореферат, постигнатите резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди ОНС *ДОКТОР* на д-р Петър Георгиев Василев, в докторска програма по Инфекциозни болести.

Професор, д-р Марияна Стойчева Вътригова, дмн
Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина
МФ, МУ-Пловдив
16.05.2021г, Пловдив