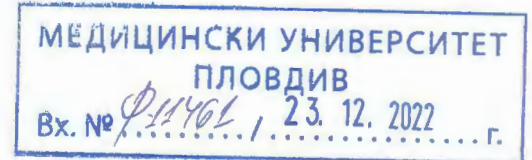


РЕЦЕНЗИЯ



от проф. д-р Чавдар Стефанов Стефанов, дмн

Ръководител

Клиника по анестезиология и интензивно лечение (КАИЛ), УМБАЛ „Св. Георги“-
Пловдив, България

Катедра по анестезиология, спешна и интензивна медицина, Медицински факултет,
Медицински университет – Пловдив, България

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление 4.3. Биологически науки в област на висшето образование 4.
Природни науки, математика и информатика

Докторска програма по „Микробиология“

Автор: Д-р Гергана Ботева Ленгерова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Медицинска микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“.
Медицински Университет - Пловдив и секция „Иновативни диагностични методи“ към
Научно-изследователски институт на Медицински университет – Пловдив.

Тема: „Проучване на съвременни микробиологични методи за бърза диагностика
при пациенти с бактериемии и фунгемии“

Научен ръководител: Доц. д-р Михаил Михайлов Петров, дм, мзм; Медицински
университет - Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с чл.70 (1)
от I. Раздел. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ и научна степен
„ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ в МУ-Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 28.01.2021 г. и
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

Докторантът е приложил **четири** публикации.

Нямам критични бележки по документите.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Гергана Ленгерова работи в Катедра Микробиология и имунология „Проф. д-р Елисей Янев“ като асистент от 2017 година. Активно участва в научни форуми, конгреси и конференции в страната и чужбина, още от студент в Медицински университет – Пловдив. Също така е силно мотивирана да получава нови знания и да обменя опит, както в страната, така и в чужбина. Доказателство за това са обученията и мобилностите, на които е присъствал докторанта. Неспирният ѝ интерес към научно-изследователска дейност показват публикуваните до тук научни публикации от различни сфери на медицината, а също и работата ѝ в научни проекти.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Темата на дисертацията е изключително актуална и интересна от гледна точка не само на науката „Микробиология“, но и за много клинични специалности. От особен интерес беше фактът, че този научен труд засяга до голяма степен ръководената от мен клиника, в която основен проблем остава лечението на критично болни пациенти с тежки инфекции и сепсис. В настоящия момент това е особено видно при нашите болни, които след продължително боледуване от КОВИД-19 продължават да стават от животозастрашаващи инфекции, които налагат активно лечение, част от което е оптимизирането на антимикробното лекарствено лечение, съобразно микробиологичните резултати. Поради това смятам, че тази научна работа е не само дисертабилна и актуална, но и от изключително полезна за широк кръг специалисти и особено за нас – анестезиолозите и интензивни терапевти.

4. Познаване на проблема

Д-р Ленгерова е изготвила литературен обзор по темата на дисертационния труд, който се базира на голям брой литературни източници – 375, от които 16 на кирилица и 359 на латиница. Броят на библиографските заглавия от последните 10 години е 264, което представлява 70% от всички цитирани източници.

Темата, на която се спира д-р Ленгерова е изключително актуална за микробиолози и клиницисти. Ранното доказване на микробиологичния причинител и неговата антибиотична чувствителност, респективно лекарствена резистентност е важен фактор за бързото диагностициране и започване на ефективна антибиотична терапия при инфекции на кръвта. В литературния обзор са разгледани етиологията на инфекциите на кръвта, антибиотичната резистентност на различните микроорганизми и тенденциите за нейната промяна, но най-важно място е отделено на съвременните аспекти и предизвикателства в микробиологичната диагностика на хемокултури. Изтъкнати са предимствата на бързите методи в сравнение с конвенционалните методи, което има значение за добрата работа на микробиолози и клиницисти. Именно базирайки се на това д-р Ленгерова си поставя ясна и точна цел - проучване на тези методи и разработване на алгоритми за директна идентификация на патогени от кръв. Задачите за изпълнение на тази цел са 5, формулирани са ясно и очертават конкретните области на изследване.

Общото ми впечатление от дисертационния труд е, че той представлява един отлично замислен, прецизно изпълнен на високо методично ниво и отлично оформен труд, написан

много интелигентно, с изчерпателна информация всички му раздели, с много достойнства и приноси. Задълбочеността и завършеният вид на дисертационния труд показва, че докторантката много добре познава проблема и е вникнала дълбоко и с разбиране в материята, която се разглежда в него.

5. 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. Дизайнът на проучването отговаря на нуждите му и е приложен прецизно. Използваната апаратура и изхождащите от нея микробиологични методи са изключително модерни, като позволяват точни, бързи и високоинформативни резултати.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд на д-р Гергана Ленгерова „Проучване на съвременни микробиологични методи за бърза диагностика при пациенти с бактериемии и фунгемии“ е написан на 197 страници и включва 14 броя таблици, 67 фигури и 6 приложения. Оформен е в 12 глави. Библиографската справка обхваща 375 литературни източника, от които по-голямата част са публикувани след 2015 г. Дисертацията напълно спазва приетите за научен труд структура и оформление.

Литературният обзор е добре конструиран, методологично правилно са използвани и представени съвременните дефиниции и определения за сепсис, бактериемия и фунгемия. Описани са в добър научен и дискуссионен стил всички методи за бърза диагностика и тяхното значение с предимствата и ограниченията им.

Целите и задачите на проучването са логично изведени от литературния обзор. Те са систематично правилно формулирани, без да са излишно описателни и напълно обслужват научния труд.

В главата „Материали и методи“ обстойно и пунктуално са представени дизайна на проучването с неговите единици за наблюдение и техническите условия за провеждане на изследванията. Описани са точно и последователно всички методи за микробиологична диагностика, разглеждани в тяхната историческа последователност и е представена диагностично-клиничната им стойност. Изпълнени са изискванията за подробно и точно описание на обекта и единиците на наблюдение, подбора на пациентите, цялата методология

от вземането на пробите до получаването на резултата. Използваните статистически методи са съвременни и напълно адекватно подбрани за подобен тип проучване.

Резултатите от проведеното изследване са изчерпателно и методологично правилно представени, като са разделени според поставените научни задачи. За мен, като клиницист, работещ в областта на интензивната и критична медицина, от особено голям интерес представляваха резултатите по Задача 4, а именно оценката на икономическия ефект на прилаганите методи при пациенти с бактериемия/фунгемия. Няма да крия, че преди да се запозная напълно с тях, бях, в голяма степен песимист, относно тяхното оформяне и значение. Основанията ми за това бяха, че кохортата критично болни пациенти с бактериемия/фунгемия е изключително разнородна по отношение на тяхната възраст, основно заболяване, придружаващи увреждания и терапевтично поведение. Тази хетерогенност, вероятно, е причината за липса на значими клиничко/фармако-икономически проучвания в този твърде неясен, като крайна прогноза и продължителност на лечението контингент. След като внимателно прочетох този раздел, смятам, че той е от много голямо значение не толкова за специалността „Микробиология“, колкото за специалистите, занимаващи се с интензивно лечение. Действително, резултатите на места изглеждат недостатъчно убедителни, но причините за това не трябва да се търсят в методологията на докторанта. На практика, д-р Ленгерова е успяла да използва целия възможен потенциал на информационната болнична система и правилно е разделила пациентите на „тежки“ и „много тежки“, като е изчислила методологично правилно цената на лечението и икономическия ефект от експресната микробиологична диагностика. Недостатъците и пропуските не са толкова в полето на микробиологичната дейност, колкото в това на клиницистите, които в по-голямата част от назначаването на изследванията са действали в голяма степен хаотично, водени единствено от собственото си мнение и, съответно, липсва стратификация според клинични скали, време след получаване на клиничните и параклинични данни за нова или агравиреща се инфекция, влошаване на органните функции и т.н. От тази гледна точка, аз, като началник на КАИЛ, поемам голяма част от вината за недостатъчно перфектната методология. Въпреки всичките тези ограничения, резултатите показват позитивен икономически ефект при използването на експресните методи за микробиологична диагностика на бактериемии/фунгемии, независимо от относително високата им цена. Уместно би било продължаването на клиничко-икономическото проучване, но вече, като проспективно изследване, след създаването и прилагането на нов дизайн, изработен с участието на клиничните звена. В този аспект, може да бъде използван изведеният, като

резултат по задача №5 оптимизиран диагностичен алгоритъм за по-бърза и ефективна диагностика на позитивни хемокултури.

В раздела „Обсъждане“ резултатите на д-р Ленгерова критично и мотивирано са сравнени със съвременните научни публикации и техните изводи, като е обърнато специално внимание на нарастващата резистентност на изолираните бактерии и фунги. Именно поради тази резистентност от огромно значение за отделните пациенти, както и за цялата популация на болни с живото-застрашаващи инфекции, е максимално ранното прилагане на оптимална антибиотична терапия. Това от една страна повишава преживяемостта, а от друга директно въздейства върху възможностите за развитие на устойчиви на антимикробната терапия микроорганизми. В този раздел, са коментирани и резултатите за икономическия ефект, на които аз вече се спрях обстойно по-горе.

Изводите от проучването на докторанта са логично обобщение на резултатите му и аз съм принципно съгласен с тях. Приемам напълно, като директно изведени от цялостната научна работа, формулираните изводи и оригинални и приложни приноси.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Получен е голям обем от ценни експериментални данни. Постигнати са значими научно-теоретични и приложни приноси. От съществено значение са приносите с оригинален характер и обогатяващи съществуващите до момента данни, сред които:

1. Пилотно в България се прави сравнителна оценка на диагностичната стойност на бързи методи за диагностика на положителни хемокултури – FISH, мултиплексен PCR и MALDI-TOF MS при пациенти с инфекции на кръвта.
2. Извършен е цялостен анализ (шестгодишно амбиспективно проучване) на динамиката и тенденцията при етиологията и антимикробната лекарствена резистентност на изолатите от положителни хемокултури на най-голямата университетска болница в страната и са посочени водещите патогени и типове на антимикробна лекарствена резистентност.
3. Извършен е първият финансов анализ на преките разходи за лечение на пациентите в КАИЛ, диагностицирани с бактериемия/ фунгемия по време на престой за интензивно лечение и оценка от ефективността на прилаганите методи за диагностика на положителни хемокултури.

Високо оценявам и приносите с потвърдителен и научно-приложен характер, а именно:

1. Разработен и апробиран е фиш, чрез който се заявява искане за молекулярно-генетичен анализ (mPCR) от клиниката, в която е хоспитализиран пациентът. В него се отразяват както клиничните данни на пациента от лекуващия лекар, така и се вписват установените лабораторни отклонения (Приложение №1). В Приложение № 2 е отразен резултат от извършения мултиплексен PCR, който се изпраща обратно на звеното, поискала изследването, като той се прилага към историята на заболяването на пациента.
2. Разработен и внедрен е модифициран алгоритъм за директна идентификация чрез MALDI-TOF MS на патогени от хемокултури, веднага след позитивирането им.
3. За първи път у нас се оценяват диагностичната значимост и икономическият ефект от прилагането на бързи методи за диагностика на патогени от положителни хемокултури

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката има 4 (четири) публикации по дисертационния труд, като всички са в реферирани списания, а на три от тях тя е първи автор. Взела е участие в 2 международни и 11 национални научни форума и конгреси. Има участия в общо 2 (два) научни проекта - един

вътреуниверситетски и един национален. Преминала е 3 (три) обучения в чужбина и 9 (девет) в страната.

9. Лично участие на докторантката

Докторантът има самостоятелна заслуга при разработването на цялото проучване, при получаването и обработването на данните, при дизайна на проучването и анализа на резултатите от него, както и при извеждането на изводите и научните приноси. Всички тестове са изработени изцяло или в по-голямата си част от кандидат-докторанта в Катедрата по микробиология и имунология към Фармацевтичен факултет на Медицински университет – гр. Пловдив, секция „Иновативни диагностични методи“ към Научно-изследователския институт при Медицински Университет – Пловдив (НИМУ), както и в Лабораторията по Микробиология към УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив ЕАД. Част от изследванията са потвърдени в на Националния център по заразни и паразитни болести - гр. София. Статистическите анализи са изготвени в Катедрата по социална медицина и обществено здраве, Факултет по обществено здраве към МУ-Пловдив с активното участие на кандидат-докторанта.

10. Автореферат

Авторефератът е оформен, съгласно изискванията и отразява основните резултатите постигнати в дисертацията. Написан на 59 страници на разбираем език и следва точно разделите на дисертацията, онагледен с необходимите таблици (5 бр.) – и фигури (39 бр.). Приложени са основните разработените алгоритми.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични забележки към дисертационния труд. Считаю, че е планиран, разработен и написан отлично. Моята препоръка е д-р Ленгерова да популяризира резултатите от своя дисертационен труд с цел оптимизация на диагностиката на бактериемии/фунгемии при критично болни пациенти в страната.

12. Лични впечатления

Познавам д-р Ленгерова от студентските ѝ години и от съвместната ни работа по дисертацията и съм с отлично впечатление от нея. Интелигентна и мотивирана да се изгради като клиничен микробиолог, винаги готова да се отзове там, където има нужда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички на изисквания(та) 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 на МУ – Пловдив.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Гергана Ботева Ленгерова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Микробиология“ 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 Гергана Ботева Ленгерова в докторска програма по „Микробиология“.

15.12.2022 г.

Рецензент:

Заличено на основание

Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС) 2016/679

Проф. д-р Чавдар Стефанов Стефанов, дмн