

До
 Председателя на Научно жури
 Определено със Заповед №Р-1621/12.03.2026 г.
 На Ректора на МУ-Пловдив

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Ани Кеворк Кеворкян, дм
 ръководител на катедра по Епидемиология и МБС,
 Медицински университет-Пловдив

относно

процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” в област на висше образование: 4.Природни науки, математика и информатика, професионално направление:4.3.Биологични науки, по докторска програма “Микробиология”, обявена съгласно Заповед №Р-1621/12.03.2026 г. на Ректора на МУ-Пловдив

Автор на дисертационния труд: д-р **Андреана Христова Ангелова**

Тема: **„Бърза съвременна микробиологична диагностика на острите респираторни инфекции в педиатрията“**

Научен ръководител: **доц. д-р Мария Атанасова, дм и проф. д-р Радка Комитова, дм**

1.Описание на представените документи и материали:

Представените документи и материали по процедурата за придобиване на ОНС „доктор“ отговарят на изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане в Медицински университет, Пловдив, като предоставят доказателствен материал, необходим за провеждането ѝ. Нямам общи разработки с докторантката.

2.Представяне на докторанта (професионално и академично развитие):

Д-р **Андреана Ангелова** е родена през 1992 г. в гр.Пловдив. Дипломира се като магистър-лекар през 2017 г. в Медицински университет-Пловдив. От 2019 г. и до момента заема АД „Асистент“ с преподаване на български и английски език към катедра по „Микробиология и имунология“ при МУ-Пловдив, а от 2020 г. съвместява и длъжността лекар-ординатор в Лаборатория по Микробиология на УМБАЛ „Св. Георги“ Пловдив. Придобива специалност „Клинична микробиология“ през 2025 г.

Зачислена е като редовен докторант по докторска програма „Микробиология“ към Катедра „Микробиология и вирусология“, МУ-Пловдив (Заповед № Р-2359/17.12.2021г.) с тема на дисертационния труд „Бърза съвременна микробиологична диагностика на острите респираторни инфекции в детска възраст“ и отчислена с право на защита (Заповед № Р-3241/24.06.2025 г.).

Докторантката владее английски език и немски език, има много добра компютърна грамотност, което е предпоставка за успешна научна кариера.

Впечатляваща е проектната ѝ дейност за относително краткия период, през който работи в университета: участва в три национални проекта и три вътреуниверситетски проекта, от които три са пряко свързани с тематиката на дисертационния труд. Членува в две научни организации: Българската асоциация на микробиолозите (БАМ) и European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), както и в съсловната организация - БЛС.

3.Актуалност на тематиката:

Респираторните инфекции са сред най-честите причини, както за амбулаторно потърсена медицинска помощ, така и за хоспитализация в детска възраст, особено до петгодишна възраст. Тези инфекции засягат както горните дихателни пътища (ГДП), така и долните дихателни пътища (ДДП), и могат да доведат до тежки усложнения, включително пневмония, бронхиолит и остър бронхит. Често тяхното въздействие не са ограничава само до дихателните пътища, но имат и системни ефекти поради възпалението, намалената белодробна функция и възможно разпространение на инфекцията или микробните токсини. Систематичен анализ върху нивата на хоспитализациите в света, обхващащ възрастовия диапазон < 6м до <18 г. в периода 1982-2019 г., показват, че само грипната инфекция води до приблизително 374 000 (95% CI 264 000 до 539 000) хоспитализации при деца под 1 година, от които 228 000 (95% CI 150 000 до 344 000) се срещат при деца под 6 месеца, и 870 000 (95% CI 610 000 до 1 237 000) хоспитализации при деца под 5 години годишно, като увеличаването на обхвата на ваксинацията срещу грип сред малките деца и бременните жени би могло да намали това бреме и да защити кърмачетата под 6 месеца. Глобалните данни поставят инфекциите на долните дихателни пътища като петата водеща причина за смъртност по света при двата пола (СЗО, 2021).

Спектърът от патогени е изключително широк (грипни и парагрипни вируси, риновируси, аденовируси, респираторно-синцитиални вируси, коронавируси, човешки метапневмовируси, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, и др.), механизмът на предаване е лесен, малка част от тях са ваксинопредотвратими, базисното репродуктивно число обикновено е високо, като част от тях циркулират и целогодишно.

Същевременно появата на нов патоген, какъвто е SARS-CoV-2, липсата на детекция на грипен вирус тип В/Yamagata в света след 2023 г., климатичните промени, урбанизацията, човешката миграция, промените във ваксиналното покритие и различията в имунизационните политики, медицинската и социалната тежест на респираторните инфекции, необходимостта от тяхната бърза и точна диагностика са предпоставка за продължаващото внимание на здравната общественост върху респираторните инфекции. Пречупено през българската здравеопазна система и ваксиналните политики, разкриването на спектъра от патогени, водещи до инфекции на горните и долните дихателни пътища посредством съвременни диагностични методи, ще подпомогне изграждането на актуален етиологичен пейзаж в детската възраст, особено в светлината на националните препоръки за майчина имунизация срещу респираторно-синцитиален вирус, както и изготвянето на национална програма за противогрипна ваксинация в детска възраст.

Всичко това прави представената разработка, подкрепена с богат набор от

съвременни лабораторни методи, значима и актуална. Тя е не само опит да се отговори на част от дискутабилните въпроси, но има и приложна стойност, тъй като е пряко свързана с подпомагане на надзора на респираторните инфекции при деца и изграждане на практически алгоритъм за бързата етиологична диагностика на ОРИ в детска възраст.

4. Познание на проблема:

Цялостното впечатление от представената за рецензиране разработка е, че докторантката познава в дълбочина проблема - дискутира и анализира еднакво добре отделни негови страни (диагностика, клиника, епидемиология), както в частта „литературен обзор“, така и при собствените проучвания. За това способства и ежедневната ѝ работата като лекар-ординатор в микробиологична лаборатория и активното участие в значими програми и проекти по темата на дисертацията като „Възможности на мултиплексен PCR за бърза съвременна микробиологична диагностика на остри респираторни инфекции в детска възраст“ и др.

5. Характеристика и оценка на дисертационния труд/ автореферата, изводите и приносите:

Дисертационният труд е представен върху 131 стандартни страници и е онагледен с 30 фигури и 18 таблици. Структуриран е според общоприетите изисквания- въведение (2 стр.), литературен обзор (25 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (13 стр.), резултати и обсъждане (53 стр.), изводи (2 стр.), приноси (1 стр.), приложения (10 стр.). Използваните литературни източници са 210 (всички на латиница), като 9 са от български автори, работили по проблема.

Обзорът е прецизно фокусиран върху темата на дисертационния труд, добре структуриран, а поднесената информация е представена задълбочено, с насоченост към детайла и специфичната терминология. Съществена част от библиографската справка (около 80 заглавия) са публикации от последните пет години, което прави обзора актуален, а цитираните заглавия имат непосредствено отношение към темата. Написан е в логична последователност: започва с класификация на острите инфекции на дихателите пътища по анатомични области и техния етиологичен спектър при педиатрични пациенти, като са отчетени дискретните различия в клиничното протичане; обърнато е особено внимание върху инфекциите на долните дихателни пътища (както придобити в обществото, така и вътреболнично), свързани с по-сериозната прогноза и по-високия леталитет. Основната част от обзора (14 стр.) е отделена на микробиологична диагностика на острите респираторни инфекции: от вземането, съхранението и транспорта на клинични материали от дихателните пътища до методи за микробиологична диагностика. С компетентност са описани характеристиките, предимствата, недостатъците и спектъра на приложение на отделните диагностични методи като се започне от класическата микроскопия и културелно изледване при бактериални патогени, премине се през директния имуофлуоресцентен тест и бързите антигенни тестове (lateral flow immunoassays) основно при вируси, и се стигне до молекулярно-генетичните методи и мястото на мултиплексния PCR (mPCR) и неговите вариации в съвременната микробиологична диагностика. Много добро впечатление прави краткия, но информативен анализ на състоянието на микробиологичната диагностика на остри респираторни инфекции в България и тяхната етиологична структура с отчитане приноса на българските изследователи.

Приемам, че така представения литературен обзор има и приложна стойност. Логично следвайки основните моменти в обзора е построена и частта - собствени проучвания в дисертацията.

Целта е формулирана ясно и конкретно: анализ на приложението на мултиплексната полимеразна верижна реакция в микробиологичната диагностика на остри инфекции на горните и долните дихателни пътища при деца, като за постигането ѝ са поставени пет основни задачи. Тяхното формулиране произтича и е продължение на изложението в обзора, а именно: 1. Да се изследват назофарингеални секрети от педиатричната популация с mPCR Respiratory panel и рутинни микробиологични методи и да се определят етиологичната структура и епидемиологичните характеристики на причинителите; 2. Да се изследват проби от долни дихателни пътища на педиатричната популация с mPCR Pneumonia panel и рутинни микробиологични методи и да се определи етиологичната структура и епидемиологичните характеристики на причинителите; 3. Да се определят чувствителността и специфичността на mPCR за типични бактериални патогени спрямо културелното изследване като референтен метод; 4. Да се анализира антимикробната чувствителност на бактериални изолати с фенотипни методи и mPCR; 5. Въз основа на получените резултати да се изготви примерен диагностичен алгоритъм за подпомагане бързата етиологична диагностика на ОРИ в детска възраст.

Частта „Материали и методи” е много подробна, добре структурирана с коректно описание на обекта на наблюдение, логическите единици на наблюдение за всяка от задачите, признаците на наблюдение (демографски, клинични и инструментални), мястото и периода на проучване, включващите и изключващите критерии. Цялостният дизайн на проучването е представен синтезирано в графичен вид, което заедно с описаните методи (молекулярно-генетични и конвенционални микробиологични методи по отделно за всяка от задачите, и статистически) гарантират високата достоверност на изследванията, и съответно на направените изводи.

Частта „Резултати и обсъждане” е в обем 53 страници, характеризира се със задълбочен анализ и дискусия. Проучването обхваща пет календарни години (2019- 2023 г.) и включва 204 педиатрични пациенти (в над 90% хоспитализирани) с данни за ОРИ. Изследвани са 144 назофарингеални секрета при деца с инфекция на ГДП и 60 материала от хрчка, транстрахеален/ендотрахеален секрет, бронхоалвеоларен лаваж (БАЛ) и плеврален пунктат при наличие на инфекция на ДДП. При проучване на двете педиатрични популации с мултиплексни PCR панели за инфекции на горни дихателни пътища (mPCR Respiratory Panel, mPCR RP) и долни дихателни пътища (mPCR Pneumonia Panel, mPCR PP) докторантката установява много висок дял позитивни резултати - 80,4%, което потвърждава ролята на mPCR като основен метод за бърза и точна диагностика, особено при подходящо селектиране на пациентите и правилния мениджмънт на клиничните материали. Използваният панел за mPCR RP позволява доказване на 22 патогена, като при децата с инфекция на ГДП водещи в етиологичната структура са вирусите - в 79%, сред които най-вече Human Rhinovirus/Enterovirus, RSV, Parainfluenza virus и Influenza A/B. Ранното доказване на грипните вируси е ключово за последващо етиологично лечение с невраминидазни инхибитори и скъсяване на периода на контагиозност. Навременното откриване с mPCR RP на Bordetella pertussis и

Bordetella parapertussis (трудно-култивируеми) макар и в по-нисък относителен дял - в 7.63% от пробите от ГДП, основно при деца под 3 мес. възраст, е решаващо за таргетна антибиотична терапия и ограничаване тежкото протичане и разпространението на коклюш при неваксинирани или частично ваксинирани деца. Интересни са резултатите от месечното разпределение на циркулиращите вирусни патогени при изследваната популация с инфекции на ГДП. Потвърждава се наличието на ясна сезонност при повечето патогени, с известни отклонения през пандемичните години. Данните показват, че Human Rhinovirus/Enterovirus (RV/EV) доминира през есенно-зимните месеци, със статистически значима концентрация между септември и ноември. RSV се регистрира през почти всички месеци от годината в наблюдаваната кохорта, но със забележим пик през пролетта, което се потвърждава и от проведените единични регресионни анализи и което разминаване със „стандартния“ зимен пик на RSV е наблюдавано и в други страни след отпадане на COVID-мерките. Локалните данни за липсата на изразена сезонност при този вирус конкретно, би следвало да се вземат в съображение при препоръките за майчината имунизация в последния триместър на бременността. При Adenovirus и SARS-CoV-2 също не е установена ясно изразена сезонност, а предимно целогодишна циркулация. За разлика от тях, грипните вируси, както и парагрипните, показват класическа сезонност – грипните с пик в зимата и ранна пролет, а парагрипните – основно през пролетта и есента, което съвпада с наблюденията на СЗО и FluNet за Северното полукълбо.

В противовес на инфекциите на ГДП, при 60-те деца с инфекции на ДДП чрез mPCR PP се установява преобладаване на бактериалните причинители в етиологичния спектър – в 71.85%, както и наличие на предимно бактериално-вирусни коинфекции - 47.92% и наличие на гени за антимикробна резистентност в 58.3% от пробите. От бактериалните патогени най-чести и в еднакви относителни дялове от 23% са *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, следвани от *Acinetobacter baumannii* - 16.7%, *Klebsiella pneumoniae* - 15%, *Streptococcus pneumoniae* - 13.3% и *Haemophilus influenzae* - 13.3%. Особено внимание заслужават установяването на *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Те са известни като типични нозокомиални патогени и се откриват основно в транстрахеални секрети на имунокомпрометирани (с неврологични, хронични белодробни или сърдечни заболявания), интубирани пациенти с удължен болничен престой. Наличието им в педиатричната популация, включително при деца под 5 г., подчертава нарастващата роля на вътреболничните инфекции в тази възрастова група.

Друг важен резултат, който заслужава да бъде отбелязан е високата честота на коинфекции - в 35% и в 55% от положителните проби за mPCR RP и mPCR PP съответно, което подчертава висока честота на полимикробната етиология при респираторните инфекции в детска възраст и съответно необходимостта от адаптиране на терапията.

В резултат от изпълнението на третата задача д-р Ангелова потвърждава предимството на mPCR PP пред културелното изследване като референтен метод, но правилно отбелязва, че това би могло да е отражение и на започнала емпирична антибиотична терапия в болшинството от пациентите (83%). Възможността с mPCR PP да се установят гени за антимикробна резистентност (CTX-M, NDM, VIM, KPC, Oxa 48-like, IMP, mecA и MREJ) прави метода много ценен за навременен избор на таргетна антибиотична терапия и подпомага антибиотичната стратегия в здравното заведение.

Изготвеният от докторантката диагностичен алгоритъм за подпомагане бързата етиологична диагностика на ОРИ в детска възраст е балансиран и успешно комбинира предимствата на мултиплексният PCR, без да се отменя културелното микробиологично изследване с крайна цел бързото вземане на терапевтични решения в спешен порядък, което е ключово за изхода от заболяването.

Направени са общо девет основни извода, които обобщават точно резултатите от проведените проучвания в дисертационния труд. Съгласна съм с направената самооценка от докторантката за приносите на разработката (2 приноса с оригинален характер, 2 с потвърдителен характер и 3 с научно-приложени характер). Ще се спра само върху оригиналните приноси:

1. За пръв път е установена етиологичната структура на ОРИ на регионално ниво при педиатрични пациенти с използване на два лицензирани mPCR панела.
2. Извършено по време на пандемията от COVID-19, проучването позволи да се оцени ролята на новопоявили се SARS-CoV-2 в заболяемостта от ОРИ при деца и мястото му в структурата и динамиката на останалите инфекциозни причинители.

Представеният автореферат е написан на 63 страници и е с много добро оформление, достатъчно информативен и отразява съдържанието, основните резултати и приноси на дисертационния труд.

6. Оценка на публикациите и участията в научни конференции/форуми по темата на доктората:

Докторантката е приложила доказателствен материал за 3 пълнотекстови публикации по темата на дисертацията в реферирани в Scopus/WoS научни списания в квартал Q4, съответно: „*Arch Balk Med Union*.“ (2022г.), „*Folia Medica*“ (2023 г.) и „*General Medicine*“ (2024 г.). Първите две публикации са на английски език и към момента са налични три цитирания от чуждестранни автори – показател за научната значимост на разработките. И в трите статии д-р Ангелова е първи автор, отразяващо способността ѝ да планира, ръководи, анализира и интерпретира данни от проведени собствени проучвания. Част от резултатите в дисертационния труд са представени и дискутирани пред широк кръг от специалисти, работещи в областта на заразните заболявания (микробиолози, инфекционисти, вирусолози, имунолози и епидемиолози), педиатри и др. Доказателства за това са участията в общо 14 научни форума, от които 7 международни (*FEMS Conference on Microbiology, Serbia, 2022; 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS), Spain, 2022; 14th Excellence in Pediatrics Conference, Netherlands, 2022; ESPID, Portugal, 2023; 15th Excellence in Pediatrics Conference, France, 2023 и др.*). Докторантката е активен участник и в престижни научни форуми в страната като организирани от Българската асоциация по микробиология (2021 г., 2022 г. и 2023 г.); “Дни на медицинската наука”, организиран от МУ-Пловдив (2022 г.); Научна конференция „Септични състояния и интензивно лечение” (2024 г.) и др.

Смятам, че представените публикации и участия представят реално постиженията на докторанта и съдействат за популяризирането им сред научната общественост.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Докторантката д-р Андреана Ангелова е млад и перспективен лекар-микробиолог, преподавател и учен. Притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност „Микробиология“, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. За това свидетелстват добре структурираните, прецизно описани и анализирани собствени проучвания в дисертационния труд, както и натрупаният опит при прилагане на мултиплексни PCR панели за инфекции на горни дихателни пътища (mPCR Respiratory Panel) и долни дихателни пътища (mPCR Pneumonia Panel) при педиатрична популация пациенти.

Представеният дисертационен труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати с оригинален, приносен характер за страната и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и специфичните изисквания, приети в правилника на Медицински университет - Пловдив.

Въз основа на изложеното, давам положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните дисертационен труд, автореферат и публикации, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди ОНС „Доктор“ на д-р Андреана Христова Ангелова по докторска програма „Микробиология“.

Изготвил становището: 

/проф. д-р Ани Кеворкян, дм/

Заличено на основание
Чл.5 §1, б.„В“ Регламент (ЕС)2016/679

30.04.2026 г.

Пловдив