

1745

№ 13.06 2013

бул. „Янко Сакъзов“ № 26  
София 1504, тел: 9446999

## СТАНОВИЩЕ

от доц. д-р Стефана Донева Събчева, дм

ръководител на Лаборатория по клинична микробиология в СБАЛО, София

член на научното жури назначено със заповед № 144 /26.04.2013 г. на Директора на  
Националния Център по Заразни и Паразитни Болести

относно дисертационен труд на тема: „Микробиологични проучвания върху етиологията  
на мултирезистентната туберкулоза в България“ за присъждане на образователна и научна  
степен „Доктор“ по научна специалност 01.06.12 Микробиология

на Д-р Елизабета Василева Бачийска, свободен аспирант в отдел  
Микробиология на НЦЗПБ

Научен ръководител: проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, мзм

Туберкулозата с множествената лекарствена резистентност (MDR-TB, Multidrug Resistant Tuberculosis) е сериозен проблем на здравеопазването в много страни по света и е пречка за контрола върху болестта в световен мащаб. Важни предпоставки за развитие на лекарствена резистентност е предшестващото, но неефективно лечение на туберкулозата. За да бъде поставена диагнозата MDR-TB е необходимо лабораторното доказване на конкретния резистентен щам *Mycobacterium tuberculosis*, изолиран от съответния туберкулозно болен т.е. потвърждението на етиологичния агент на резистентната туберкулоза е осъществимо изцяло и единствено благодарение на микробиологичните методи. Бързата микробиологична диагностика на MDR-TB има ключово значение в хода на това заболяване. Лабораторната диагностика се нуждае от съвременни и надеждни методи, които да подобрят откриването на инфекциозните случаи, като бъде определена конкретната резистентност на изолирания туберкулозен щам. Само по този начин може да бъде включена адекватна терапия, отговаряща на съответния лечебен режим и съобразена с чувствителността на изолата, което да доведе до излекуване т.е. прекъсване на трансмисията и като крайна цел да намали разпространението, заболяемостта и смъртността от MDR/XDR-TB в регионален и световен мащаб. Всичко това обуславя актуалността на дисертационния труд и необходимостта от проведените микробиологични проучвания върху етиологията на мултирезистентната туберкулоза в България.

Дисертацията е написана на 200 стр., и е структурирана по общоприетата схема със съразмерно разпределение на текста в отделните раздели. Изложението е оптимално илюстрирано с 79 прецизно изработени нагледни материали (43 таблици и 36 фигури).

Библиографията включва 152 източника, които показват добрата литературна осведоменост на дисертанта и отразяват хронологията и съвременното състояние на проблема у нас и в световен мащаб.

Литературният обзор е изчерпателен, като включва необходимата като обем и анализ информация за епидемиологията, клиниката, диагностиката и лекарствената резистентност при туберкулозата. Много подробно са описани генетичните механизми на резистентност и е анализирано приложението на генетичните и други методи за изследване на резистентността към противотуберкулозни лекарства и генетичното типизиране на MDR-TB.

Систематично и задълбочено авторът подхожда към набелязаните задачи в съответствие с целта на работата: микробиологично проучване на етиологията на мултирезистентната туберкулоза в България за подобряване контрола на етиотропната терапия.

За провеждане на изследванията са използвани голям набор класически микробиологични и съвременни молекулярно-генетични методи за фенотипно и генотипно характеризиране на щамовете *M. tuberculosis*, причинители на мултирезистентната туберкулоза в България, както и за определяне на генетичните механизми на тяхната резистентност към първи и втори ред противотуберкулозни лекарства. Впечатляващ е и големият брой проучени клинични щамове – 272, изолирани от 216 пациенти от цялата страна, умело използвани от дисертанта за създаване на първата репрезентативна за страната банка от клинични туберкулозни изолати.

Извършена е значителна по обем и разнообразна по характер експериментална работа. Получените резултати и тяхното обсъждане следват стриктно поставените задачи. Установено е, че: (1) Фенотипните методи остават златен стандарт в диагностиката на MDR/XDR-TB; (2) Изпитаните молекулярно генетични методи (LPA) за откриване на хромозомни мутации, асоциирани с MDR/XDR-TB са с много висока чувствителност и специфичност и са напълно сравними с фенотипните методи. Прилагането на молекулярно генетични методи (LPA), предвид бързината и надежността на теста са изключително подходящи за търсене на MDR/XDR-TB сред рисковите групи; (3) Генотипното маркиране на MDR/XDR-TB може да даде яснота за трансмисията и да помогне в откриване на епидемична връзка между отделните случаи; (4) Поради факта, че MDR/XDR-TB са асоциирани с продължителна, скъпа и с много странични ефекти терапия, тяхното откриване и потвърждаване изисква тестове и методи, гарантиращи надежност и точност на изследванията. Съчетаването на

класически фенотипни с новите бързи молекулярно генетични методи и едно модерно генотипно маркиране максимално допринасят за цялостната характеристика на MDR/XDR-TB щамовете, главен бенифициент на което е туберкулозно болният.

В дисертационния труд Д-р Бачийска е постигната значителни оригинални и потвърдителни научно-теоретични и практически приноси, които могат да се представят в следния обобщен вид: (1) За първи път е определена фенотипната характеристика и географското разпространение на MDR-TB щамовете в страната за периода 2007-2011г., като резултатите ежегодно са докладвани в Националната програма за туберкулоза, resp. ECDC и СЗО; (2) За първи път български MDR-TB щамове са изследвани чрез въведение от дисертанта метод за определяне на лекарственна чувствителност към втори ред противотуберкулозни лекарства, като по този начин са диагностицирани и първите случаи на XDR-TB в страната; (3) Апробирани са новите за страната модерни молекулярни методи за линейна хибридизация, откриващи мутации в таргетни гени, асоциирани с резистентността на *M. tuberculosis* към първи и втори ред противотуберкулозни лекарства; (4) Направена е цялостна генотипна характеристика на разпространените в България MDR-TB щамове, за периода 2007-2011г., свързвайки определен сполиготип с развитие на MDR-TB; (5) Получените резултати са основа за формиране на базата данни за проследяване еволюцията на щамовете за в бъдеще, охарактеризират етиологичния агент на тези тежки форми на туберкулозата. (6) Въведен е алгоритъм при определяне на лекарствена чувствителност към първи и втори ред противотуберкулозни лекарства. (6) Чрез прилагането на модерна автоматизирана апаратура за нерадиометрично отчитане, е въведен този тип фенотипна методика, сертифицирана от СЗО супранационална лаборатория, за първи и втори ред; (7) Създадена е първата репрезентативна за страната банка от над 300 клинични туберкулозни изолата, съхранявани при необходимите условия, с оглед бъдещи проучвания; (7) Организирана е действаща мрежа от микробиологични лаборатории за диагностика на туберкулозата в страната; (9) За първи път в страната е въведена външна оценка на качеството на културелното изследване за туберкулоза и на теста за лекарсвена чувствителност към първи ред противотуберкулозни лекарства.

Резултатите от обемната изследователска работа на Д-р Бачийска са отразени в 17 публикации, в 7 от които тя е първи автор. Тринадесет от публикациите са в наши списания и 4 - в международни. Дисертанта има и 13 конгресни участия, от които 8 в чужбина. Трябва да се отбележи, че резултатите от изследванията на Д-р Бачийска са публикувани в престижни списания с общ Impact Factor 10.686. Като цяло тези

наукометричните показатели представят дисертанта като изграден и уважаван учен със съществен принос за развитието на клиничната микробиология и познанията за диагностиката и лекарствената резистентност на микобактериите.

В заключение смятам, че темата е актуална и клинично значима. Представената от автора дисертация е завършен и задълбочен труд със съществен принос в областта на етиологията на мултирезистентната туберкулоза в България. Дисертацията многократно надхвърля изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото приложение и Правилника на НЦЗПБ. Това ми дава основание убедено да подкрепя присъждането на образователната и научна степен "Доктор" по научната специалност 01.06.12 - Микробиология на Д-р Елизабета Василева Бачийска.



Доц. д-р Стефана Събчева, дм