

РЕЦЕНЗИЯ

От

Доц. Ралица Вилсон Георгиева, дм

Клиника по неонатология, СБАЛДБ-ЕАД „ Проф. Иван Митев „, МУ – София, определена за рецензент на дисертационния труд на д-р Преслава Гачева със Заповед № 1823/01.07. 2025 на Ректора на МУ- Плевен

Представената рецензия е на дисертационния труд с тема: Въртеболнични инфекции при новородени – честота, рискови фактори, етиология, диагностика и изход“, на д-р Преслава Гачева – докторант в редовна форма на обучение в докторска програма „ Педиатрия“ към катедра Детски болести, МУ-Плевен, гр. Плевен, в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „ Педиатрия“ за присъждане на образователната и научна степен „ Доктор“

Биографични данни за дисертанта

Д-р Преслава Гачева е завършила висшето си медицинско образование в МУ-Плевен през 2016 год, като след това е започнала работа в Неонатологична Клиника на УМБАЛ “ Д-р Георги Странски “, гр. Плевен, зачислена е за специализация по неонатология през същата година. От 2018 год е редовен асистент и докторант към Катедра “ Детски болести “ МУ – Плевен. През 2024 год придобива специалност по неонатология. Участвувала е в различни курсове за следдипломно обучение в България и чужбина. Автор е на научни публикации в български и чуждестранни издания, има участие на български и международни научни форуми.

Актуалност на проблема и дисертативност на темата

Дисертационният труд е посветен на изключително актуален за съвременната неонатологична практика проблем – въртеболничните инфекции в неонатологични интензивни отделения. Значимостта на проблема се определя от по-високата честота на тези инфекции при недоносени деца, което е свързано с необходимост от удължаване на болничния престой, появата на усложнения в клиничната еволюция и повишен риск от смъртен изход. В световен мащаб е установена трайна тенденция за повишена честота на въртеболничните бактериални причинители с множествена резистентност към антибиотици и антимикотични средства, което съществено затруднява успешната терапия.

В България има много малко научни изследвания и публикации, посветени на проблема за нозокомиалните инфекции в интензивни неонатологични отделения.

Темата на дисертационния труд е актуална за клиничната практика и дисертабилна. Научната разработка отговаря на изискванията за структура на дисертационния труд, написана е на 175 стандартни страници със следното разпределение: съдържание и съкращения – 8 страници; въведение – 2 стр.; литературен обзор – 42 стр.; цел и задачи – 1 стр; материал и методи – 12 стр, резултати и обсъждане – 81 стр.; изводи – 3 стр; приноси – 2 стр; приложения – 7 стр; библиография – 12 стр.

Литературният обзор заема около 25% от обема на дисертацията и е разработен въз основа на 159 библиографски заглавия, преобладават тези на латиница. Около половината от публикациите в библиографската справка са от последните 10 години, а около 25% от тях от последните 5 години.

Във въведението авторката поставя акцент върху актуалността на проблема за страната, предвид малкият брой на проучванията в страната за вътреболнични неонатални инфекции.

Първата част на литературния обзор е посветена на определението и честотата на вътреболничните инфекции при новородени деца, представени и анализирани са дефинициите на вътреболнични инфекции според Център за контрол и превеция на заболяванията в САЩ и в България. Подчертава се водещото значение на инфекциите на кръвообращението в неонатологичните интензивни отделения., които са категоризирани като първична инфекция на кръвния поток, инфекция, свързана с централен катетър и вторична инфекция на кръвта. Подробно са представени данните за честотата и дефиницията на неонаталния сепсис. Важни са уточненията за наличие на клиничен сепсис при новородени деца, за дефинирането и диагнозата на който не се изисква положителна кръвна култура. Представени са детайлни пояснения за диагностичните критерии при катетър – свързана инфекция и инфекция на кръвта, свързана с централен източник. Детайлно са представени и диагностичните критерии за вентилатор-асоциирана пневмония, менингит с късна поява, уроинфекции, интестинална перфорация и перитонит, както и инфекции на хирургичното място. Много подробно е представена съвременната информация за рисковите фактори за възникване на неонатални вътреболнични инфекции , което разбира се определя целите и методиката на дисертационния труд. Много важен раздел от литературният обзор е този, посветен на микробиологичната етиология на неонаталните вътреболнични инфекции. Добре са представени трудностите, които понякога възникват при адекватната интерпретация на изолираните от кръв коагулаза-негативни стафилококи, както и голямото клинично значение, особено в някои географски региони на инфекциите с Грам негативни бактерии от семейство Enterobacteriaceae, на първо място от които *Klebsiella pneumoniae*.

Подробно са разгледани методите за диагноза на вътреболничните инфекции – клинични признаци, лабораторни маркери – С-реактивен протеин, прокалцитонин, интерлевкини 6 и 8 и ендокан, както и хематологичните показатели. Макар и накратко е представен и проблемът за разработване на предиктивни скали за неонатален сепсис. Направен е анализ на проучванията върху вътреболничните инфекции при новородени в България.

Целта и задачите са добре формулирани. В раздел „ Пациенти и методи“ са дефинирани включващите и изключващи критерии. Броят на пациентите, включен в проучването по задача 1,2,3 и по задача 4,5 е достатъчен за целите на статистическата обработка и достоверността на получените резултати .

В раздела „ Дизайн на проучването „ са представени добре изследваните рискови фактори, анализирани клинични симптоми на инфекция, лабораторните промени, резултати от микробиологичните изследвания, протичане и изход на заболяването.

Основните групи пациенти са инфектирани новородени с доказана или не индикаторна вътреболнична инфекция и контролна група на неинфектирани новородени. Анализирани са рисковите фактори, лабораторните показатели и клиничните симптоми. Маркерите за възпалителна активност – интерлевкини, прокалцитонин, ендокан са изследвани при пациенти с клиничен сепсис / със и без положителен микробиологичен резултат /, така и при симптоматични, но неинфектирани пациенти и контролна група здрави новородени. Лабораторните и статистическите методи са адекватни за целите и задачите на проучването

Резултати и обсъждане

1. По задача 1

Честотата на вътреболничните инфекции е определена като брой пациенти с инфекция на 100 преминали деца в интензивен сектор. Добре би било честотата да бъде представена и като брой инфекции на 1000 дни престой в интензивно отделение, респ. 1000 вентилационни дни и 1000 дни престой на централен венозен катетър. Резултатите потвърждават хипотезата, че вътреболничните инфекции са по-чести при новородените деца с по-висока степен на незрялост, много ниско тегло при раждането и по-дълъг болничен престой. В групата на инфектираните деца резултатите потвърждават литературните данни за най-голям относителен дял на нозокомиалния сепсис. Потвърждават се и данните от други проучвания за значимостта на пневмонията като клинична изява на вътреболнична инфекция. Относно механизма на развитие на късния неонатален сепсис добре би било да се анализират и микробиологичните резултати от фекални проби, имайки предвид възможността за развитие на кръвна инфекция, последваща интестинална бактериална транслокация. Микробиологичната характеристика потвърждава

данните за най-висока честота на инфекциите, причинени от *Klebsiella pneumoniae*, на второ и трето място съотв. *Staphylococcus species* и *E. coli*. Потвърждават се данните за преобладаване на коагулаза негативните стафилококи / 95,3% от изолираните стафилококи /.

2. По задача 2

Добре е представен сравнителният анализ на двете групи по включените в изследването рискови фактори. Изведените качествени и количествени рискови фактори при инфектираните деца са очаквани и са в съгласие с литературните данни. Доказано е значението на анемията като рисков фактор за инфекции в неонатологично интензивно отделение, като подобни корелации не са проучвани и не се споменават като рисков фактор в представените литературни данни. Прави впечатление статистическата значимост на този рисков фактор – наличен при 61,1% от инфектираните новородени и само 13,1 от случаите на неинфектираните. Подробно са проучени и рисковите фактори, свързани с инвазивни манипулации – ЦВК, гастрална сонда, инвазивна и неинвазивна вентилация, както и парентерално хранене. Малкият брой на пациентите с централни венозни / умбиликални / катетри не дава възможност пълноценно да бъде анализиран този фактор, като допълнително краткото време на престой на умбиликалните катетри не дава сигурна достоверност на резултатите, имайки предвид сравнително по-късното възникване на вътреболничните инфекции. Все пак и 10-те положителни микробиологични проби са установени при по-дълъг престой на катетъра – 6,2 дни. Интересни са данните за корелация между честотата на вътреболнични инфекции и необходимостта от поставяне на гастрална сонда, както и резултатите за значението на ранното ентерално хранене, независимо, че липсва възможност да се анализира ранното захранване с кърма. Също така интересни са резултатите за слабо проучван фактор като неинвазивната механична вентилация.

Групата на децата с вродени аномалии е твърде разнородна, като някои от установените аномалии не биха могли по никакъв начин да бъдат рисков фактор за вътреболнична инфекция.

3. По задача 3

Много интересна е идеята да се анализират началните клинични симптоми на вътреболнична инфекция, както и корелацията им с вида на микробиологичния причинител. За целите на клиничната практика много полезно е проучването на корелация между определени клинични симптоми, тежестта на протичане на заболяването и изхода. Интересни са данните за корелация между клиничните симптоми и лабораторни данни с микробиологичната характеристика на вътреболничната инфекция. Основните корелации, които се установяват са между симптома апнея, диспнея и инфекция с причинител *E.coli* и тромбоцитопения, при

инфекциите, причинени от *Klebsiella pneumonia*. Дефинирани са и най-честите симптоми при вътреболнична инфекция – невиреене и тегловен спад, нужда от респираторна поддръжка или повишени кислородни нужди, апнея и диспнея. Към този раздел на анализ на данните в изпълнение на задача 3 би било интересно да се направи анализ на клиничната симптоматика при пациенти с изолирани коагулаза – негативни стафилококи, тъй като по някои литературни данни клиничните прояви в тези случаи са по-дискретни и по-трудно се диагностицират.

С голямо клинично значение е разделът, посветен на оценката на най-честите лабораторни показатели при диагностициране на вътреболнични инфекции. Много важни от практическа гледна точка са резултатите за най-голям относителен дял на абнормния I : T индекс, следван от C- реактивния протеин, като те се очертават като показатели с най-голяма диагностична стойност. Изненадващ резултат е пониският относителен брой на инфектираните деца с тромбоцитопения, при положение, че *Klebsiella pneumonia* е изолирана в 51% от случаите.

4. По задача 4

Значителна стойност на дисертационния труд е изследването на диагностичната стойност на някои допълнителни биологични маркери на възпалението – прокалцитонин, интерлевкин – 6, интерлевкин 8 и ендокан, като данните от този анализ биха били много полезни в рамките на дефиниране на най- информативния лабораторен подход. От допълнителните маркери най-надеждни за ранната диагностика на вътреболничните инфекции се оказват интерлевкин-6 и прокалцитонин.

5. По задача 5

Със значима практическа насоченост е представеният прогностичен модел за идентификация на рискови пациенти и подпомагане на ранната диагностика. Определянето на прогнозния риск се осъществява на базата на определените като най-информативни кръвни показатели и клинични рискови фактори.

Д-р Гацева анализира получените резултати умело използвайки теоретичните си познания и доброто познаване на литературните данни.

Онагледяването на дисертационния труд се състои от 22 таблици, 43 фигури и 3 приложения.

Представените изводи до голяма степен повтарят представените в изложението резултати. Биха могли да бъдат обединени и синтезирани, като се намали техният брой.

От изброените приноси трябва да отпадне № 3 за приложението на пробиотичните препарати, тъй като тази част е отпаднала от проучването. Принос № 1 също би

могъл да отпадне, както и № 1 от приносите с научно-теоретичен характер. Първи и втори приложни приноси би трябвало да са обединени.

Авторефератът е подробен и отразява пълно съдържанието на дисертационния труд.

Дисертантката представя 3 публикации в чуждестранни списания (1 с IF) и шест участия в научни форуми / 3 международни /, свързани с дисертационния труд, което отговаря на изискванията.

Дисертантката се е съобразила с много голяма част от направените препоръки. Научният труд е написан граматически правилно с добро стилово изражение.

Заклучение

Представеният научен труд на д-р Преслава Радостинова Гацева проучва важни клинични проблеми относно вътреболничните инфекции при новородени деца. Както беше вече подчертано и в началото темата е актуална, дисертабилна и недостатъчно изследвана в България. Дисертационният труд е изключително полезен за неонатологичната общност в теоретичен и научно приложен аспект. Най-вероятно представените резултати ще бъдат основа за разработване на национални алгоритми за ранна диагностика на вътреболничните инфекции в неонатологични интензивни отделения.

Д-р Гацева е млад неонатолог с блестящо бъдеще в научната и клинична дейност.

Цялостната оценка на дисертационния труд е положителна. От авторската справка е видно съответствие с минималните национални изисквания за ОНС „ Доктор“ според ЗРАСРБ и ПРАС на МУ-Плевен.

Предлагам на уважаемите членове на Научното жури да присъдят ОНС „ Доктор“ на д-р Преслава Радославова Гацева – редовен докторант към Катедра Детски болести МУ Плевен по Докторантска програма „ Педиатрия“

1.09.2025

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Доц. Ралица Георгиева, дм

REVIEW

By

Assoc. Prof. Ralitsa Wilson Georgieva, MD

Neonatology Clinic, SBALDB-EAD "Prof. Ivan Mitev", MU – Sofia, appointed as reviewer of the dissertation of Dr. Preslava Gatseva by Order No. 1823/01.07. 2025 of the Rector of MU-Pleven

The review presented is of the dissertation on the topic: Nosocomial infections in newborns – frequency, risk factors, etiology, diagnosis, and outcome," by Dr. Preslava Gatseva – a full-time doctoral student in the "Pediatrics" doctoral program at the Department of Pediatric Diseases, Medical University of Pleven, Pleven, in the field of higher education 7. Healthcare and Sports; Professional field 7.1. Medicine, scientific specialty "Pediatrics" for the award of the educational and scientific degree "Doctor."

Biographical information about the doctoral candidate

Dr. Preslava Gatseva completed her higher medical education at MU-Pleven in 2016, after which she began working at the Neonatology Clinic of UMHAT "Dr. Georgi Stranski," Pleven. She was enrolled in a specialization program in neonatology in the same year. Since 2018, she has been a full-time assistant and doctoral student at the Department of Pediatric Diseases at MU-Pleven. In 2024, she obtained a specialty in neonatology. She has participated in various postgraduate training courses in Bulgaria and abroad. She is the author of scientific publications in Bulgarian and foreign editions and has participated in Bulgarian and international scientific forums.

Relevance of the problem and dissertability of the topic

The dissertation is devoted to a problem that is extremely relevant to contemporary neonatal practice – nosocomial infections in neonatal intensive care units. The significance of the problem is determined by the higher frequency of these infections in premature infants, which is associated with the need for prolonged hospital stay, the occurrence of complications in clinical evolution, and an increased risk of mortality. Globally, there is a sustained trend toward an increased incidence of nosocomial bacterial pathogens with multiple resistance to antibiotics and antifungal agents, which significantly hinders successful treatment.

In Bulgaria, there are very few scientific studies and publications devoted to the problem of nosocomial infections in intensive neonatal units.

The topic of the dissertation is relevant to clinical practice and suitable for a dissertation. The scientific work meets the requirements for the structure of a dissertation and is written on 175 standard pages with the following distribution: contents and abbreviations – 8 pages; introduction – 2 pages; literature review – 42 pages; aim and objectives – 1 page;

materials and methods – 12 pages, results and discussion – 81 pages; conclusions – 3 pages; contributions – 2 pages; appendices – 7 pages; bibliography – 12 pages.

The literature review accounts for about 25% of the dissertation and is based on 159 bibliographic titles, predominantly in Latin script. About half of the publications in the bibliography are from the last 10 years, and about 25% of them are from the last 5 years.

In the introduction, the author emphasizes the relevance of the problem for the country, given the small number of studies in the country on nosocomial neonatal infections.

The first part of the literature review is devoted to the definition and frequency of nosocomial infections in newborns, presenting and analyzing the definitions of nosocomial infections according to the Centers for Disease Control and Prevention in the US and Bulgaria. The leading role of bloodstream infections in neonatal intensive care units is emphasized. These are categorized as primary bloodstream infections, central line-associated infections, and secondary bloodstream infections. Detailed data on the frequency and definition of neonatal sepsis are presented. Important clarifications are provided on the presence of clinical sepsis in newborns, for which a positive blood culture is not required for definition and diagnosis. Detailed explanations are provided for the diagnostic criteria for catheter-related infection and bloodstream infection associated with a central source. The diagnostic criteria for ventilator-associated pneumonia, late-onset meningitis, urinary tract infections, intestinal perforation and peritonitis, as well as surgical site infections, are also presented in detail. Contemporary information on risk factors for neonatal nosocomial infections is presented in great detail, which of course determines the objectives and methodology of the dissertation. A very important section of the literature review is the one devoted to the microbiological etiology of neonatal nosocomial infections. The difficulties that sometimes arise in the adequate interpretation of coagulase-negative staphylococci isolated from blood are well presented, as is the great clinical significance, especially in certain geographical regions, of infections with Gram-negative bacteria from the Enterobacteriaceae family, primarily *Klebsiella pneumoniae*.

The methods for diagnosing nosocomial infections are discussed in detail – clinical signs, laboratory markers – C-reactive protein, procalcitonin, interleukins 6 and 8, and endocan, as well as hematological indicators. Although briefly, the problem of developing predictive scales for neonatal sepsis is also presented. An analysis of studies on nosocomial infections in newborns in Bulgaria is provided.

The aim and objectives are well formulated. The inclusion and exclusion criteria are defined in the "Patients and Methods" section. The number of patients included in the study for tasks 1, 2, 3, and 4, 5 is sufficient for the purposes of statistical processing and the reliability of the results obtained.

The section "Study Design" presents the well-studied risk factors, the analyzed clinical symptoms of infection, laboratory changes, microbiological test results, course, and outcome of the disease.

The main patient groups are infected newborns with proven or non-indicative nosocomial infection and a control group of uninfected newborns. Risk factors, laboratory parameters, and clinical symptoms are analyzed. Markers of inflammatory activity—interleukins, procalcitonin, endocan—were studied in patients with clinical sepsis (with and without positive microbiological results), as well as in symptomatic but uninfected patients and a control group of healthy newborns. The laboratory and statistical methods are adequate for the purposes and objectives of the study.

Results and discussion

1. Task 1

The frequency of nosocomial infections is defined as the number of patients with infection per 100 children treated in the intensive care unit. It would be good if the frequency were also presented as the number of infections per 1,000 days of stay in the intensive care unit, or 1,000 ventilation days and 1,000 days of central venous catheter stay. The results confirm the hypothesis that nosocomial infections are more common in newborns with a higher degree of immaturity, very low birth weight, and longer hospital stays. In the group of infected children, the results confirm the literature data on the highest relative share of nosocomial sepsis. The data from other studies on the significance of pneumonia as a clinical manifestation of nosocomial infection are also confirmed. Regarding the mechanism of development of late neonatal sepsis, it would be useful to analyze the microbiological results from fecal samples, given the possibility of developing a blood infection following intestinal bacterial translocation. The microbiological characteristics confirm the data on the highest frequency of infections caused by *Klebsiella pneumoniae*, followed by *Staphylococcus* species and *E. coli*, respectively. The data on the predominance of coagulase-negative staphylococci (95.3% of isolated staphylococci) are confirmed. The data on the predominance of coagulase-negative staphylococci (95.3% of isolated staphylococci) is confirmed.

The data on the prevalence of coagulase-negative staphylococci is also confirmed.

2. Task 2

The comparative analysis of the two groups in terms of the risk factors included in the study is well presented. The qualitative and quantitative risk factors identified in infected children are expected and consistent with the literature data. The significance of anemia as a risk factor for infections in the neonatal intensive care unit has been proven, as similar correlations have not been studied and are not mentioned as a risk factor in the presented literature data. The statistical significance of this risk factor is striking – it is present in 61.1% of infected newborns and only 13.1% of uninfected cases. The risk factors associated with invasive procedures – CVC, gastric tube, invasive and non-invasive ventilation, as well as parenteral nutrition – have also been studied in detail. The small number of patients with central venous / umbilical catheters does not allow for a complete analysis of this factor, and the short duration of umbilical catheter use does not provide reliable results, given the relatively late onset of nosocomial infections. However, all 10

positive microbiological samples were found during a longer catheter stay – 6.2 days. The data on the correlation between the frequency of nosocomial infections and the need for gastric tube placement are interesting, as are the results on the importance of early enteral feeding, despite the lack of opportunity to analyze early breastfeeding. Also interesting are the results for a poorly studied factor such as non-invasive mechanical ventilation.

The group of children with congenital anomalies is very heterogeneous, and some of the identified anomalies could in no way be a risk factor for nosocomial infection.

3. Task 3

The idea of analyzing the initial clinical symptoms of nosocomial infection and their correlation with the type of microbiological causative agent is very interesting. For the purposes of clinical practice, it is very useful to study the correlation between certain clinical symptoms, the severity of the disease, and the outcome. The data on the correlation between clinical symptoms and laboratory data with the microbiological characteristics of nosocomial infection are interesting. The main correlations found are between the symptoms of apnea, dyspnea, and infection with *E. coli* and thrombocytopenia in infections caused by *Klebsiella pneumoniae*. The most common symptoms of nosocomial infection are also defined – fever and weight loss, need for respiratory support or increased oxygen requirements, apnea, and dyspnea. In this section of the data analysis in task 3, it would be interesting to analyze the clinical symptoms in patients with isolated coagulase-negative staphylococci, as according to some literature data, the clinical manifestations in these cases are more discreet and more difficult to diagnose.

The section devoted to the assessment of the most common laboratory indicators in the diagnosis of nosocomial infections is of great clinical importance. From a practical point of view, the results for the highest relative share of abnormal I : T index, followed by C-reactive protein, are very important, as they emerge as indicators with the highest diagnostic value. A surprising result is the lower relative number of infected children with thrombocytopenia, given that *Klebsiella pneumoniae* was isolated in 51% of cases.

4. Task 4

A significant contribution of the dissertation is the study of the diagnostic value of certain additional biological markers of inflammation – procalcitonin, interleukin-6, interleukin-8, and endocan. The data from this analysis would be very useful in defining the most informative laboratory approach. Of the additional markers, interleukin-6 and procalcitonin proved to be the most reliable for the early diagnosis of nosocomial infections.

5. Task 5

The presented prognostic model for identifying high-risk patients and supporting early diagnosis has significant practical relevance. The prognostic risk is determined on the basis of the most informative blood indicators and clinical risk factors.

Dr. Gatsova skillfully analyzes the results, drawing on her theoretical knowledge and thorough familiarity with the literature.

The dissertation is illustrated with 22 tables, 43 figures, and 3 appendices.

The conclusions presented largely repeat the results presented in the exposition. They could be combined and synthesized, reducing their number.

Contribution No. 3 on the application of probiotic preparations should be removed from the list, as this part has been omitted from the study. Contribution No. 1 could also be removed, as could No. 1 from the scientific-theoretical contributions. The first and second applied contributions should be combined.

The abstract is detailed and fully reflects the content of the dissertation.

The doctoral candidate presents three publications in foreign journals (one with IF) and six participations in scientific forums (three international) related to the dissertation, which meets the requirements.

The doctoral candidate has complied with most of the recommendations made. The scientific work is grammatically correct and well written.

Conclusion

The scientific work presented by Dr. Preslava Radoslavova Gatseva examines important clinical issues concerning nosocomial infections in newborns. As already emphasized at the beginning, the topic is relevant, debatable, and insufficiently researched in Bulgaria. The dissertation is extremely useful for the neonatology community in terms of its theoretical and scientific application. The results presented will most likely serve as a basis for the development of national algorithms for the early diagnosis of nosocomial infections in neonatal intensive care units.

Dr. Gatseva is a young neonatologist with a bright future in scientific and clinical practice.

The overall assessment of the dissertation is positive. The author's report shows compliance with the minimum national requirements for the Doctoral Degree Program according to the Higher Education Act and the Regulations of MU-Pleven.

I propose that the distinguished members of the Scientific Jury award the Doctoral Degree to Dr. Preslava Radoslavova Gatseva, a regular doctoral student at the Department of Pediatric Diseases, MU-Pleven, in the Doctoral Program in Pediatrics.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

1.09.2025

Assoc. Prof. Ralitsa Georgieva, MD