

СТАНОВИЩЕ

От доц. д-р Чайка Кирилова Петрова, д.м.
Катедра Детски болести, Медицински университет – Плевен

Относно: Дисертационен труд на д-р Преслава Радославова Гацева, редовен докторант към Катедра по Педиатрия, МУ-Плевен, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина и докторска програма „Педиатрия“.

На основание Заповед на Ректора на МУ- Плевен № 1823/01.07.2025 г и с решение на Научно жури (Протокол №1/09.07.2025 г) съм определена да изготвя становище за дисертационния труд на д-р Преслава Радославова Гацева на тема „Вътреболнични инфекции при новородени – честота, рискови фактори, етиология, диагностика и изход“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, по професионално направление 7.1 Медицина, научна специалност Педиатрия – шифър 03.01.50.

Становището е изготвено според изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за приложението му в Медицински университет – Плевен.

Биографични данни

Д-р Преслава Радославова Гацева е родена през 1991 г в град Ловеч. Завършва ГПЧ 2010 г в град Плевен. Следва медицина в МУ- Плевен, дипломира се като магистър през 2016 г. Започва работа в Клиника по неонатология, УМБАЛ“Г.Странски“ ЕАД – Плевен, където продължава да работи като неонатолог, с придобита специалност Неонатология от 2024 г. Става редовен докторант 2018 г към Катедрата по Детски болести и асистент към Катедра Акушерство и гинекология, МУ- Плевен.

Научните интереси на д-р Преслава Радославова Гацева са насочени в областта на неонатологията. След дипломирането си участва в научен проект на МУ – Плевен, свързан с докторантурата, 2022 г. Има специализации по неонатална патология в Австрия 2023 г; инструментални диагностични и терапевтични техники при новородени 2016 – 2025 г в университетски бази в Плевен, София, Стара Загора. Участвала е в конгреси и научни срещи по линия на неонатологията у нас и в чужбина: Турция 2019, Полша 2022, Италия 2023. Научна продукция – 4 статии, свързани с нозокомиалните инфекции и редки заболявания при новородени, 2 от които са в чужди списания.

Оценка на актуалността на темата

Към нозокомиалните инфекции (НИ) продължава да има засилен научен интерес, тъй като те са основна причина за заболяемост и смъртност при новородените деца. Все още липсват единни дефиниции за диагнозата, а честотата им в неонаталния период остава недобре проучена. У нас има единични съобщения предоставящи локални данни за епидемиологията и някои диагностични биомаркери. Малко са познанията за ролята на съвременните рискови фактори в развитието на вътреболничните инфекции (ВБИ) в неонатологията.

Настоящият дисертационен труд е повод за комплексно проучване на ВБИ при новородени деца с активно участие на самия докторант. Резултатите от докторантурата биха послужили за допълване познанието в областта на диагнозата на НИ и нуждата от иновативни методи, както и от стратегии за предотвратяване и лечение на най-сериозната

и честа изява - късният сепсис (LOS). В този смисъл проучването има важна научно-практическа значимост.

Структура на научния труд

Дисертацията е добре структурирана, с представени всички основни части на 175 страници.

Литературният обзор (43 стр.) е обширен и показва много добра информираност на автора по проучваните проблеми, с възможности за интерпретиране на литературните източници. Докторантът е представил подробен анализ на използваните в световната литература и у нас определения за ВБИ с установената честота. Акцентуирано е върху инфекциите на кръвообръщението като най-честа изява на НИ и тяхната асоциация с централен венозен катетър (CVC). Посочена е водещата роля на неонаталния сепсис в структурата на НИ, за който все още липсват критерии и уточнена дефиниция. Посочени са данни за честотата на вентилатор асоциирана пневмония (ВАП), инфекции на ЦНС, уроинфекции и чревния тракт..

Представено е познанието за ролята на известните рискови фактори и етиологията на ВБИ в различни региони на света. Дадени са подробно прилаганите методи за диагноза. Направена е характеристика на използваните лабораторни маркери с възпалително значение. Даден е анализ на данните от проведените досега подобни проучвания при новородени в България. Изтъкнато е значението на Предиктивни скали, изготвени на база иновативни методи, но все още с ограничена употреба у нас.

Цел и задачи (1 стр.) Дисертационният труд е структуриран на основата на 5 добре подбрани задачи за постигане на точно и ясно формулираната цел.

Постановка на собствените проучвания (13 стр.)

Дисертационният труд включва 519 новородени (инфектирани 72 и 447 без инфекция) от Клиника по неонатология, УМБАЛ „Г.Странски“ – Плевен, от тях при 60 са изследвани серумни биомаркери, за период на проследяване от 2 г (2021-2023 г). Подборът е извършен чрез критерии за включване и изключване. Проучването е клинично-епидемиологично, едноцентрово, амбиспективно в 2 етапа. Докторантът активно е участвал във всички дейности.

Обработката на събраната информация е извършена с помощта на добре подбрани статистически методи.. Стилът на писане е ясен и научен.

Резултати и обсъждане (82 стр.)

Резултатите от собствените проучвания са изложени системно и добре онагледени с 22 таблици, 43 фигури и 3 приложения, обективизиращи качествено извършване на научния труд.

Чрез настоящия научен труд се представят данни за епидемиологията на ВБИ при новородени от региона на Централна Северна България – 13.9%, съпоставимо с литературните данни. Отчита се значението на екстремната незрялост, много ниското тегло при раждане, при липса на полова разрика и зависимост от механизма на раждане.

Относно етиологията се доказва водеща роля на *Klebsiella pneumoniae*, която изпреварва Грам положителните стафилококи, *Candida* не е установена. Потвърждава се, че LOS е основната изява на ВБИ – 54.16%, следван от (ВАП). Отсъствието на НИ в уринарния тракт и ЦНС заостря вниманието към целенасочено търсене на ВБИ в тези структури.

Потвърждава се значението на редица рискови фактори като: тегло при раждане под 1449 г, гестационна възраст под 32 г.с, асфиксия, интракраниална хеморагия, продължителна апартна вентилация, CVC, парентерално хранене, гастрална сонда. Като важни рискови фактори със самостоятелно значение се определят предхождаща анемия и неинвазивна

вентилация. Извършен е количествен анализ за оценка на някои рискови фактори като парентерално хранене, БПД, тегло при раждане.

Данните от проучването показват, че началните клинични симптоми на LOS са от страна на дихателната система, последвани от шок и органна дисфункция.

Настоящото проучване представя данни за някои серумни биомаркери на възпалението. От рутинните маркери значими са индексът I:T и CRP, с по-ниска диагностична стойност са броят на левкоцитите и тромбоцитите. Резултатите дават основание за ранна диагноза на LOS да се използват маркерите прокалцитонин и IL-6, допълнени от индексът I: T и тромбоцитния брой, оказващи се по-полезни, спрямо ендокан и IL-8. Установеното различие за ендокан от литературните данни се свързва с липсата на динамично проследяване в хода на проучването.

Въз основа на проучването е създаден инструмент NeoInfectCalc, на база рискови фактори и лабораторни маркери на възпалението, прилаган като полезно средство за преценка на риска от LOS.

Обсъждане

Подробно и последователно е направено съпоставяне на получените резултати със съвременните научни познания по проучваните проблеми, чрез многобройните източници в книгописа. В изложението проличава аналитичното тълкуване от автора на установените разлики. Направено е съпоставяне на литературните данни с актуалното състояние на ВБИ при български новородени деца. Отделено е специално внимание за анализ на всеки изследван маркер с възпалително значение. Начертани са стратегии с цел снижаване на LOS.

Изводи, приноси и заключение (3стр)

Приемам напълно формулираните от изследователя 10 извода на дисертационната разработка. Те са дадени в последователна логичност и обяснение.

Преценка на публикациите

Във връзка с дисертационния труд са представени 3 публикации (2 в чужди списания и 1 у нас) и още 6 научни съобщения (3 в чужбина и 3 у нас), с водещ автор д-р Гацева. Публикациите са достатъчни според правилника на МУ - Плевен за ОНС „Доктор”.

Приложения (6 стр.), 3 броя. В тази част са представени доказателства за инструментариума на проучването и научните публикации.

Книгопис (12 стр) Библиографската справка е с достатъчен обем, съдържа 159 литературни източника, от които 7 на кирилица и 152 на латиница. Няма повторения, източниците от последните 10 години са в достатъчен брой.

Оценка на резултатите

Резултатите от научния труд са значими и научно обосновани. Те допълват познанието за ВБИ при новородени деца. Създадени са база данни за новородени с ВБИ, актуални за Централна северна България. Установени са прагови стойности за някои показатели на възпалението, позволяващи диференциране на здрави и инфектирани новородени. Тествани са критерии за валидизация на рутинни и иновативни биомаркери. Потвърждават се доказани закономерности в световната литература, представят се липсващи за България данни за ендокан.

Оценка на приносите

Приносите на дисертационния труд са главно с научно приложен характер. Чрез комплексен подход, за първи път у нас, при новородени са проучени честотата, рисковите фактори, етиологията, диагностичния подход и изход на ВБИ. Това са данни, които

допринасят за разширяване на познанието за НИ и могат да послужат за бъдещи проучвания и държавни решения.

Критични бележки

Значими слабости и неясноти не могат да се изтъкнат, спазени са всички изисквания при изготвяне на дисертационния труд. При обсъждането би могло да се даде по-голям акцент на оценката на собствените резултати пред анализа на литературните данни.

Заклучение

Дисертационният труд на д-р Преслава Гацева е комплексно изследване на актуален проблем в областта на неонаталните инфекции, за който в България има оскъдни данни. Представя се мащабно проучване на ВБИ за региона на Централна Северна България, включващо епидемиология, рискови фактори, етиологична структура, диагностика и изход. Доказва се, че късният неонатален сепсис е основна клинична изява, потвърждава се значението на екстремната незрялост и ниското тегло при раждане като водещи рискови фактори, представени са прагови стойности за рутинни и иновативни маркери на възпалението. За първи път при български новородени, е изследван биомаркера ендокан, определено е неговото значение. Създаден е инструмент NeoInfectCalc за преценка на риска от късен неонатален сепсис.

За здравната система се предоставят факти и доказателства, необходими за създаване на актуална програма за неонатални грижи в Интензивните звена на неонатологичните клиники, както и стратегии за превенция, ранна диагноза и иновативно лечение на ВБИ.

Д-р Преслава Гацева показва с настоящия труд, че притежава необходимите теоретични и професионални умения и демонстрира необходимите качества за самостоятелно провеждане на научно изследване.

В научен аспект дисертационният труд отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Плевен.

Предвид гореизложеното давам положителна оценка на дисертационния труд и предлагам на почитаемото Научно жури да присъди на д-р Преслава Радославова Гацева образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност „Педиатрия”(03.01.50).

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Изготвил становището:

01.09.2025г

г. Плевен

STATEMENT

By Assoc. Prof. Dr. Chaika Kirilova Petrova, MD

Department of Pediatric Diseases, Medical University – Pleven

Re: Dissertation thesis by Dr. Preslava Radoslavova Gatsova, full-time doctoral student at the Department of Pediatrics, Medical University – Pleven, for the award of the educational and scientific degree of "Doctor" in the field of higher education 7. Healthcare and Sports, professional direction 7.1. Medicine and doctoral program "Pediatrics."

On the basis of Order No. 1823/01.07.2025 of the Rector of MU-Pleven and by decision of the Scientific Jury (Minutes No. 1/09.07.2025), I have been appointed to prepare a statement on the dissertation of Dr. Preslava Radoslavova Gatsova on the topic "Nosocomial infections in newborns – frequency, risk factors, etiology, diagnosis, and outcome" for the award of the educational and scientific degree "Doctor" in the professional field 7.1 Medicine, scientific specialty Pediatrics – code 03.01.50.

The statement has been prepared in accordance with the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria and the Regulations for its application at the Medical University – Pleven.

Biographical information

Dr. Preslava Radoslavova Gatsova was born in 1991 in the city of Lovech. She graduated from the Foreign Language School in 2010 in the city of Pleven. She studied medicine at MU-Pleven and graduated with a master's degree in 2016. She started working at the Neonatology Clinic, UMHAT "G. Stranski" EAD - Pleven, where she continues to work as a neonatologist, having acquired a specialty in Neonatology in 2024. In 2018, she became a regular doctoral student at the Department of Pediatrics and an assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Pleven.

Dr. Preslava Radoslavova Gatsova's scientific interests are focused on the field of neonatology. After graduating, she participated in a scientific project at MU-Pleven related to her doctoral studies in 2022. She has specializations in neonatal pathology in Austria in 2023; instrumental diagnostic and therapeutic techniques in newborns 2016–2025 at university bases in Pleven, Sofia, and Stara Zagora. She has participated in congresses and scientific meetings in the field of neonatology in Bulgaria and abroad: Turkey 2019, Poland 2022, Italy 2023. Scientific output – 4 articles related to nosocomial infections and rare diseases in newborns, 2 of which are in foreign journals.

Assessment of the relevance of the topic

There continues to be intense scientific interest in nosocomial infections (NI), as they are a major cause of morbidity and mortality in newborns. There are still no uniform definitions for diagnosis, and their frequency in the neonatal period remains poorly studied. In Bulgaria, there are isolated reports providing local data on epidemiology and some diagnostic

biomarkers. Little is known about the role of modern risk factors in the development of nosocomial infections (NI) in neonatology.

This dissertation is an opportunity for a comprehensive study of NI in newborns with the active participation of the doctoral student himself. The results of the doctoral study would serve to supplement knowledge in the field of NI diagnosis and the need for innovative methods, as well as strategies for the prevention and treatment of the most serious and frequent manifestation - late-onset sepsis (LOS). In this context, the study has important scientific and practical significance.

Structure of the scientific work

The dissertation is well structured, with all the main parts presented on 175 pages.

The literature review (43 pages) is extensive and demonstrates the author's excellent knowledge of the issues studied, with opportunities for interpreting the literary sources. The doctoral student has presented a detailed analysis of the definitions of HAI used in the world literature and in Bulgaria with the established frequency. Emphasis is placed on bloodstream infections as the most common manifestation of NI and their association with central venous catheters (CVC). The leading role of neonatal sepsis in the structure of NI, for which there are still no criteria and a precise definition, is pointed out. Data on the frequency of ventilator-associated pneumonia (VAP), CNS infections, urinary tract infections, and intestinal tract infections are provided.

Knowledge about the role of known risk factors and the etiology of HAIs in different regions of the world is presented. The methods used for diagnosis are described in detail. The laboratory markers used to indicate inflammation are characterized. An analysis of data from similar studies conducted to date in newborns in Bulgaria is provided. The importance of predictive scales, developed on the basis of innovative methods but still with limited use in Bulgaria, is emphasized.

Aim and Objectives (1 page) The dissertation is structured on the basis of five well-selected objectives to achieve the precisely and clearly formulated aim.

Presentation of Own Research (13 pages)

The dissertation includes 519 newborns (72 infected and 447 uninfected) from the Neonatology Clinic, UMHAT "G. Stranski" - Pleven, of which 60 were tested for serum biomarkers over a 2-year follow-up period (2021-2023). The selection was made using inclusion and exclusion criteria. The study is clinical-epidemiological, single-center, ambispeculative in two stages. The doctoral student actively participated in all activities.

The collected information was processed using well-selected statistical methods. The writing style is clear and scientific.

Results and discussion (82 pages)

The results of the original studies are presented systematically and well illustrated with 22 tables, 43 figures, and 3 appendices, objectifying the high quality of the scientific work.

This scientific paper presents data on the epidemiology of HAIs in newborns in the region of Central Northern Bulgaria – 13.9%, comparable to the literature data.

This scientific work presents data on the epidemiology of HAIs in newborns from the region of Central Northern Bulgaria – 13.9%, comparable to the literature data. The importance of extreme prematurity, very low birth weight, absence of gender difference, and no relation to the mode of delivery is noted.

Regarding the etiology, *Klebsiella pneumoniae* is shown to play a leading role, surpassing Gram-positive staphylococci, while *Candida* is not detected. It is confirmed that LOS is the main manifestation of HAIs – 54.16%, followed by (VAP). The absence of NI in the urinary tract and CNS draws attention to the targeted search for HAIs in these structures.

The importance of a number of risk factors is confirmed, such as: birth weight below 1449 g, gestational age below 32 weeks, asphyxia, intracranial hemorrhage, prolonged mechanical ventilation, CVC, parenteral nutrition, and gastric tube. Previous anemia and noninvasive ventilation are identified as important risk factors with independent significance. A quantitative analysis was performed to assess certain risk factors such as parenteral nutrition, BPD, and birth weight.

The study data show that the initial clinical symptoms of LOS are respiratory, followed by shock and organ dysfunction.

This study presents data on some serum biomarkers of inflammation. Of the routine markers, the I:T index and CRP are significant, while the white blood cell and platelet counts have lower diagnostic value. The results provide grounds for early diagnosis of LOS using procalcitonin and IL-6 markers, supplemented by the I:T index and platelet count, which prove to be more useful than endocan and IL-8. The difference found for endocan from the literature data is associated with the lack of dynamic monitoring during the study. Based on the study, the NeoInfectCalc tool was created, based on risk factors and laboratory markers of inflammation, and applied as a useful tool for assessing the risk of LOS.

Discussion

A detailed and consistent comparison of the results obtained with current scientific knowledge on the issues studied was made, using numerous sources in the bibliography. The presentation reveals the author's analytical interpretation of the differences found. A comparison is made between the literature data and the current status of HAI in Bulgarian newborns. Special attention is paid to the analysis of each marker of inflammatory significance studied. Strategies are outlined with the aim of reducing LOS.

Conclusions, contributions, and conclusion (3 pages)

I fully accept the 10 conclusions of the dissertation formulated by the researcher. They are presented in a logical sequence and explanation.

Review of publications

In connection with the dissertation, three publications (two in foreign journals and one in Bulgaria) and six scientific papers (three abroad and three in Bulgaria) have been presented.

Three publications (two in foreign journals and one in Bulgaria) and six scientific papers (three abroad and three in Bulgaria) are presented in connection with the dissertation, with Dr. Gatsova as the leading author. The publications are sufficient according to the regulations of MU-Pleven for the Doctoral Degree.

Appendices (6 pages), 3 pieces. This section presents evidence of the research tools and scientific publications.

Bibliography (12 pages). The bibliography is of sufficient volume, containing 159 literary sources, of which 7 are in Cyrillic and 152 in Latin. There are no duplicated sources, and there are a sufficient number of sources from the last 10 years.

Assessment of results

The results of the scientific work are significant and scientifically justified. They extend the knowledge about HAIs in newborns.

A database of newborns with NI, relevant for Central Northern Bulgaria, has been created. Threshold values for some inflammatory indicators have been established, allowing differentiation between healthy and infected newborns. Threshold values have been established for some inflammation indicators, allowing differentiation between healthy and infected newborns. Criteria for the validation of routine and innovative biomarkers have been tested. Proven patterns in the world literature have been confirmed, and missing data for Bulgaria on endocan have been presented.

Assessment of contributions

The contributions of the dissertation are mainly of a scientific and applied nature. Using a comprehensive approach, for the first time in Bulgaria, the frequency, risk factors, etiology, diagnostic approach, and outcome of VBI in newborns have been studied. These data contribute to expanding knowledge about NI and can be used for future studies and government decisions.

Critical remarks

No significant weaknesses or ambiguities can be identified; all requirements for the preparation of the dissertation have been met. During the discussion, greater emphasis could be placed on the evaluation of the author's own results rather than on the analysis of the literature data.

Conclusion

Dr. Preslava Gatsova's dissertation is a comprehensive study of a current issue in the field of neonatal infections, for which there is limited data available in Bulgaria. It presents a large-scale study of HAI in the region of Central Northern Bulgaria, including epidemiology, risk factors, etiological structure, diagnosis, and outcome. It proves that late-onset neonatal sepsis is a major clinical manifestation, confirms the importance of extreme prematurity and low birth weight as leading risk factors, and presents threshold values for routine and novel biomarkers of inflammation. For the first time in Bulgarian newborns, the biomarker endocan has been studied and its significance determined. The NeoInfectCalc tool has been created to assess the risk of late neonatal sepsis.

The healthcare system is provided with the facts and evidence necessary to create an up-to-date neonatal care program in the intensive care units of neonatal clinics, as well as strategies for prevention, early diagnosis, and innovative treatment of HAI.

Dr. Preslava Gatsova demonstrates in this work that she possesses the necessary theoretical and professional skills and demonstrates the necessary qualities to conduct independent scientific research.

From a scientific point of view, the dissertation meets the requirements of the Law on the Development of Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ZRASRB), the Regulations for its application, and the Regulations for the Development of Academic Staff at MU-Pleven.

In view of the above, I give a positive assessment of the dissertation and propose that the distinguished Scientific Jury award Dr. Preslava Radoslavova Gatseva the educational and scientific degree of "Doctor" in the scientific specialty "Pediatrics" (03.01.50).

01.09.2025

Prepared by: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Pleven