

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ**

**„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ ВАРНА**

**Факултет медицина**

**Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология“**

---

**Д-Р ЕКАТЕРИНА ЛЮЦОВА**

**ФЕКАЛЕН КАЛПРОТЕКТИН КАТО ДИАГНОСТИЧЕН И  
ПРОГНОСТИЧЕН МАРКЕР ПРИ ОСТРИ ЧРЕВНИ ИНФЕКЦИИ  
ПРИ ДЕЦА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане

на образователна и научна степен «Доктор»

**област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт,**

**професионално направление: 7.1. медицина, научна специалност**

**„инфекциозни болести“**

**Научен ръководител:**

Проф. д-р Маргарита Господинова, дм

**Официални рецензенти**

Проф. д-р Марияна Стойчева Въртигова, д.м.н.

Проф. д-р Георги Тодоров Попов, д.м.

**Варна, 2026**

**Дисертационният труд съдържа 153 страници, 23 фигури и 26 таблици. Библиографията включва 159 литературни източника. Проучването е извършено в Първа Клиника по Инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.**

**Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на катедрен съвет на Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология към Факултет „Медицина“, протокол №53/13.02.2026г.**

**Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 13.05.2026 г. от ..... часа в ..... аудитория на открито заседание на Научното жури.**

**Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна, както и на официалния сайт на университета.**

## **Съдържание:**

<b>ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ</b> .....	<b>5</b>
<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b> .....	<b>6</b>
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b> .....	<b>8</b>
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b> .....	<b>9</b>
1. <b>Материал:</b> .....	<b>9</b>
2. <b>Методи:</b> .....	<b>10</b>
2.1. Използвани дефиниции .....	14
2.2. Клинико-епидемиологични методи .....	10
2.3. Изследването на ФК .....	12
2.4. Микробиологични техники .....	12
2.5. Клинико-лабораторни методи .....	13
2.6. Статистически методи .....	14
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ</b> .....	<b>16</b>
1. <b>Демографско, епидемиологично и нозологично разпределение на пациентите и контролите</b> .....	<b>16</b>
2. <b>Разпределение и характеристика на пациентите според клиничното протичане и тежестта на ОЧИ</b> .....	<b>24</b>
3. <b>Сравнителен анализ на стойностите на фекалния калпротектин при пациенти с ВЧИ, БЧИ и контролна група</b> .....	<b>29</b>
4. <b>Стойности на фекалния калпротектин при пациенти с различна етиология на ВЧИ и БЧИ</b> .....	<b>32</b>
5. <b>Стойности на фекалния калпротектин при ОЧИ в зависимост от тежестта на клиничното протичане</b> .....	<b>34</b>
6. <b>Оценка на динамиката на стойностите на фекалния калпротектин в хода на болничното лечение при деца с ОЧИ</b> .....	<b>40</b>
7. <b>Оценка на прогностичната стойност на фекалния калпротектин по отношение на клиничния ход при деца с ОЧИ</b> .....	<b>47</b>
<b>V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>57</b>
<b>VI. ИЗВОДИ</b> .....	<b>59</b>
<b>VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	<b>60</b>
<b>ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР</b> .....	<b>60</b>
<b>ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР</b> .....	<b>60</b>
<b>VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД</b> .....	<b>61</b>
<b>Публикации в рецензирани научни списания:</b> .....	<b>61</b>
<b>Научни съобщения:</b> .....	<b>61</b>

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БЧИ	бактериални чревни инфекции
ВЧИ	вирусни чревни инфекции
ОРТ	орална рехидратационна терапия
ОЧИ	остри чревни инфекции
СЗО	Световна здравна организация
ФК	фекален калпротектин
CDI	<i>Clostridioides difficile</i> инфекция
EAEC	ентероагрегативна <i>Escherichia coli</i>
EHEC	ентерохеморагична <i>Escherichia coli</i>
EIEC	ентероинвазивна <i>Escherichia coli</i>
EPEC	ентеропатогенна <i>Escherichia coli</i>
ETEC	ентеротоксигенна <i>Escherichia coli</i>
NGS	Next-generation sequencing
PCR	полимеразна верижна реакция

# I. ВЪВЕДЕНИЕ

Остри чревни инфекции (ОЧИ), чийто водещ клиничен белег е диарийният синдром, представляват значим глобален здравен проблем с голямо социално и медицинско значение. Въпреки наличието на ефективни превантивни стратегии, те продължават да се асоциират с висока заболяемост и смъртност, особено сред децата под 5-годишна възраст – най-уязвимата популационна група. В световен мащаб диарийните заболявания заемат водещо място сред причините за детска заболяемост, като в развиващите се региони острата инфекциозна диария се нарежда непосредствено след пневмонията като причина за летален изход в тази възрастова група. В икономически развитите държави ОЧИ по-рядко водят до фатален изход, но остават значима причина за амбулаторни посещения, хоспитализации и повишено натоварване на здравната система. Данните за Република България показват, че ОЧИ засягат предимно кърмачета и малки деца, като през последните години се отчита възстановяване на заболяемостта до предпандемични нива след преходен спад по време на пандемията от COVID-19.

Етиологичният спектър на инфекциозната диария в детска възраст е широк и включва вирусни, бактериални и паразитни причинители. Вирусните агенти доминират като причина за ОЧИ при деца под 5 години, докато бактериалните-се срещат по-рядко, но често протичат с по-тежка клинична картина. Съчетанието между разнообразната етиология и сходната клинична изява на заболяването създава съществени диагностични затруднения в ранния етап.

В клиничната практика се прилагат разнообразни лабораторни методи за етиологично уточняване на ОЧИ, включително културелни, имунохроматографски и молекулярно-биологични техники. Тези подходи обаче изискват време, финансови ресурси и специализирана лабораторна инфраструктура, но въпреки това значителна част от случаите остават с неустановена етиология. Това създава предпоставки за забавяне на адекватното терапевтично поведение или за нерационално приложение на антибактериални средства, с потенциален принос към нарастващия проблем с антимикробната резистентност.

По тази причина нараства интересът към използването на неинвазивни биомаркери, които да подпомогнат бързата клинична оценка при деца с ОЧИ. Сред

фекалните маркери на чревно възпаление фекалният калпротектин (ФК) се утвърди като чувствителен индикатор за мукозно възпаление. Първоначално широко използван в гастроентерологията, той все по-често се разглежда като потенциален диагностичен и прогностичен инструмент и в инфектологията. Натрупаните данни сочат, че стойностите на ФК отразяват интензитета на интестиналното възпаление, позволяват диференциране между различни етиологични форми на ОЧИ и предоставят възможност за оценка на тежестта на заболяването и прогнозата. В България липсват систематични проучвания, насочени към клиничната приложимост на ФК при ОЧИ в детска възраст. В този смисъл настоящият дисертационен труд анализира ролята на ФК като неинвазивен диагностичен и прогностичен маркер при деца с ОЧИ, с цел да се допринесе за по-обективна клинична преценка и оптимизиране на диагностичното и терапевтичното поведение в тази уязвима пациентска група.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**Целта** на настоящия дисертационен труд е да се оцени диагностичната и прогностичната стойност на ФК като неинвазивен маркер при остра инфекциозна диария в детска възраст (1–5 години), включително значението му за етиологична диференциация, стратификация на тежестта, проследяване на терапевтичния отговор и прогнозиране на клиничния изход.

За реализиране на целта си поставихме следните научно-изследователските **задачи**:

1. Да се проучи етиологичната структура на ОЧИ при деца на възраст от 1 до 5 години;
2. Да се определят и анализират нивата на ФК при деца с ОЧИ;
3. Да се изследва зависимостта между стойностите на ФК и етиологичния причинител на ОЧИ с оглед ранната диференциално-диагностична оценка;
4. Да се оцени корелационната зависимост между нивата на ФК и степента на тежест на клиничното протичане на ОЧИ;
5. Да се проследи динамиката на ФК по време на лечението с цел оценка на неговата стойност като индикатор за ефективността на терапията;
6. Да се оцени прогностичната стойност на ФК относно клиничния ход на ОЧИ и риска от развитие на усложнения;

## III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### 1. Материал:

Настоящото проспективно проучване обхваща 137 деца на възраст 1–5 години, проследени в Първа клиника по инфекциозни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода юни 2024 г. – февруари 2025 г. От тях: (1) 107 пациенти в остър стадий на ОЧИ, идентифицирани въз основа на клинични и епидемиологични данни и съгласно предварително дефинирани критерии за включване; и (2) контролна група от 30 деца от същата възрастова категория, явили се на контролен преглед един месец след дехоспитализация по повод ОЧИ и клинично здрави към момента на изследването.

#### **Критерии за включване**

В изследването бяха включени деца на възраст 1–5 години с клинична картина, отговаряща на дефиницията за ОЧИ, при които етиологията беше верифицирана чрез микробиологично и вирусологично изследване на фекални проби. В анализа се включваха само случаи с лабораторно потвърден причинител. Участието се осъществяваше след получаване на информирано съгласие от родител или законен настойник, съхранявано съгласно действащите нормативни изисквания.

#### **Критерии за изключване**

От проучването бяха изключени пациенти без микробиологично или вирусологично доказан причинител, деца с хронични възпалителни заболявания на червата, с вродена или придобита имуносупресия, както и деца, получавали антибиотична терапия през предходните две седмици, поради потенциалното влияние на тези фактори върху базалните стойности на ФК. Деца под 1-годишна възраст не бяха включени в проучването поради физиологично повишените и силно вариабилни стойности на ФК в кърмаческа възраст, което би затруднило интерпретацията на резултатите и тяхната съпоставимост между отделните етиологични групи. В проучването не бяха включени деца над 5-годишна възраст, тъй като възрастовата група до 5 години се дефинира като основна рискова популация за ОЧИ в международните и националните епидемиологични анализи, с най-висока заболяемост, честота на хоспитализации и риск от усложнения.

За целите на настоящото проучване пациентите бяха разпределени в три групи. Първата група включваше 55 деца с ВЧИ, втората група – 52 деца с БЧИ, а контролната група обхващаше 30 деца от същата възрастова категория, които се явиха на контролен преглед клинично здрави един месец след дехоспитализацията им от клиниката. Контролната група беше формирана с цел осигуряване на референтна база за сравнение на стойностите на ФК и включваше деца без клинични и лабораторни данни за остро или хронично заболяване към момента на изследването.

Пациентите бяха включвани последователно в рамките на изследвания период, без предварително определена квота за отделните групи. Формираните групи осигуряват достатъчен обем на извадката за провеждане на сравнителен статистически анализ.

Демографските характеристики на участниците в проучването са представени в табл. 1, като са отчетени възрастовото разпределение и половата структура във всяка от изследваните групи.

Табл. 1. Разпределение на изследваните пациенти по възраст, пол и етиологична група.

Възрастова група	Пол	ВЧИ (n, %)	БЧИ (n, %)	Контролна група (n, %)
1–2 години	мъжки	11 (20,0%)	5 (9,6%)	4 (13,3%)
	женски	9 (16,4%)	4 (7,7%)	5 (16,7%)
2–3 години	мъжки	8 (14,5%)	7 (13,5%)	3 (10,0%)
	женски	8 (14,5%)	5 (9,6%)	4 (13,3%)
3–4 години	мъжки	7 (12,7%)	9 (17,3%)	4 (13,3%)
	женски	4 (7,3%)	7 (13,5%)	4 (13,3%)
4–5 години	мъжки	5 (9,1%)	7 (13,5%)	3 (10,0%)
	женски	3 (5,5%)	8 (15,4%)	3 (10,0%)
Общо	мъжки	31 (56,4%)	28 (53,8%)	14 (46,7%)
	женски	24 (43,6%)	24 (46,2%)	16 (53,3%)
	всичко	55 (51,4%)	52 (48,6%)	30 (100%)

## 2. Методи:

### 2.1. Клинико-епидемиологични методи

Общата епидемиологична оценка на заболяемостта от ОЧИ за посочения период беше осъществена въз основа на данни от медицинските информационни бази на лечебното заведение.

Клиничните методи включваха събиране на анамнестични данни от родителите или законните настойници на пациентите и анализ на наличната медицинска документация. Събраната информация обхващаше началото и продължителността на симптомите, проведено предходно лечение, имунизационен статус и наличие на придружаващи заболявания, като се използваше за оценка на изпълнимостта на включващите и изключващите критерии и за клинична характеристика на изследваните групи. При постъпването беше извършен клиничен преглед с последваща оценка на тежестта на ОЧИ чрез модифицираната скала на Vesikari. Съгласно използваната скала резултат до 8 точки се класифицираше като случаи с леко протичане, стойности между 9 и 10 точки – като средно тежко протичане, а резултат над 11 точки – като тежко протичане (табл. 2).

Табл. 2. Модифицирана скала за тежест на ОЧИ на Vesikari (MVSS)

Компонент и Оценка	Скала на Vesikari	Модифицирана скала на Vesikari
Продължителност на диарията		
1	1–4 дни	1–4 дни
2	5 дни	5 дни
3	≥6 дни	≥6 дни
Максимален брой диарийни изхождания за 24 часа		
1	1–3 изхождания	1–3 изхождания
2	4–5 изхождания	4–5 изхождания
3	≥6 изхождания	≥6 изхождания
Продължителност на повръщането		
1	1 ден	1 ден
2	2 дни	2 дни
3	≥3 дни	≥3 дни
Максимален брой епизоди на повръщане за 24 часа		
1	1 епизод	1 епизод
2	2–4 епизода	2–4 епизода
3	≥5 епизода	≥5 епизода
Максимално регистрирана температура		
1	37.1–38.4°C	37.1–38.4°C
2	38.5–38.9°C	38.5–38.9°C
3	≥39.0°C	≥39.0°C
Дехидратация		
2	Загуба на 1%–5% от телесното тегло	≥2 признака на умерена дехидратация
3	Загуба на ≥6% от телесното тегло	≥2 признака на тежка дехидратация
Лечение		

Компонент и Оценка	Скала на Vesikari	Модифицирана скала на Vesikari
1	Перорална или венозна рехидратация	Перорална или венозна рехидратация
2	Хоспитализация	Хоспитализация
Максимален възможен резултат	20	20
Период на проследяване за оценка на компонентите на скалата	24–32 месеца	Симптоми при прием, хоспитализация в рамките на 6 дни от приема

За целите на прогностичния анализ беше въведена допълнителна категоризация на клиничния ход, основана на продължителността на диарийния синдром и наличието на усложнения. При ВЧИ продължителност до 3 дни без усложнения се приема като благоприятен ход, а  $\geq 4$  дни и/или наличие на усложнения – като удължен. При БЧИ прагът беше 5 дни, като по-продължителна симптоматика и/или усложнения се разглеждаха като удължен клиничен ход. За статистически цели клиничният ход беше кодиран като бинарна променлива (0 – по-кратък ход; 1 – удължен и/или усложнен ход). За всеки пациент бяха регистрирани продължителността на симптомите, телесната температура, честотата на диарийните изхождания, наличието на повръщане, степента на дехидратация и клиничните белези на усложнения.

## 2.2. Изследването на ФК

Фекални проби бяха събрани проспективно при последователно хоспитализирани пациенти с клинична диагноза ОЧИ в рамките на първите 24 часа от постъпването. Пробите се съхраняваха при температура 2–8 °C до получаване на резултатите от микробиологичното и вирусологичното изследване, като количественото определяне на ФК се извършваше само при пациенти с лабораторно потвърдена вирусна или бактериална етиология. Изследването беше проведено в СМДЛ „Лина“ ЕООД – Варна чрез имунотурбидиметричен метод с латекс-усилена аглутинация, използвайки автоматичен биохимичен анализатор A15 (Biosystems) и диагностичен кит REF-12330 (Biosystems). Границата на детекция на метода е 7,93 мкг/г, а линейният диапазон на измерване достига до 2000 мкг/г.

### 2.3. Микробиологични техники

С цел определяне на етиологията на ОЧИ беше проведено микробиологично изследване за доказване на най-честите бактериални и вирусни инфекциозни причинители. Анализирани бяха фекални проби за наличие на *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Campylobacter spp.*, *Clostridioides difficile*, както и *Rotavirus*, *Norovirus*, *Adenovirus* и *Astrovirus*.

Бактериалните причинители бяха доказани чрез класическо бактериологично изследване на фецес върху селективни хранителни среди при термостатни условия за *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, ентеропатогенни *E. coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*. Видовата идентификация на бактериалните изолати беше извършена чрез мануални биохимични тестове, полуавтоматизирани системи Crystal (BD) и автоматизирани системи Phoenix (BD). Серотипизирането на изолатите *Salmonella spp.* и *Shigella spp.* беше извършено чрез реакция на аглутинация, а чувствителността на изолатите към антимикробни средства беше определена чрез дисково-дифузионния метод на Bauer–Kirby, като резултатите бяха интерпретирани в съответствие със стандартите на EUCAST (2016).

За доказване на вирусни причинители (*Rotavirus*, *Norovirus GI/GII*, *Astrovirus*, *Adenovirus*) и на бактериални патогени чрез детекция на фекални антигени (*Clostridioides difficile* и *Campylobacter spp.*) беше използван имунохроматографски метод (CerTest Biotec S.L.).

Всички микробиологични и вирусологични изследвания бяха проведени в Микробиологичната лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, съгласно принципите на добра лабораторна практика.

### 2.4. Клинико-лабораторни методи

Лабораторните изследвания бяха извършвани в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, съгласно утвърдените методики и стандарти за клинична лабораторна диагностика.

Острофазовият протеин С-реактивен протеин (CRP) беше изследван в серумни проби по имунотурбидиметричен метод, използван рутинно в клиничната лабораторна практика. Референтните стойности за CRP са приети от 0 до 5 мг/л.

Скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) беше определяна чрез автоматизирана аналитична технология, базирана на измерване на агрегационните свойства на еритроцитите и математическо моделиране на резултатите. Стойностите на СУЕ бяха изразявани в мм/ч, като за възрастовата група 1–5 години бяха използвани референтни граници 2–37 мм/ч.

Пълната кръвна картина с диференциална формула беше изследвана чрез стандартни автоматизирани хематологични методи, прилагани в клиничната лабораторна практика. В анализа беше включен общият брой на левкоцитите, отчетен при постъпването на пациентите. Интерпретацията на резултатите беше извършена съобразно възрастово-специфичните референтни граници, използвани в Клиничната лаборатория, както следва: за възраст 1–2 години –  $6,00-15,00 \times 10^9/\text{л}$ ; 2–3 години –  $5,40-13,80 \times 10^9/\text{л}$ ; 3–4 години –  $5,40-13,80 \times 10^9/\text{л}$ ; 4–5 години –  $5,10-12,90 \times 10^9/\text{л}$ . Този подход позволи коректна оценка на левкоцитния отговор в контекста на възрастовите физиологични вариации.

## 2.5. Статистически методи

Статистическата обработка на данните беше извършена с програмите Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics, версия 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Проведен беше дескриптивен анализ, включващ абсолютни и относителни честоти (n, %), средна стойност, медиана, стандартно отклонение, минимални и максимални стойности и междуквартилен размах (IQR). Нормалността на разпределението на количествените променливи беше оценявана чрез теста на Shapiro–Wilk. В зависимост от разпределението бяха използвани параметрични и непараметрични методи – t-тест за независими извадки, t-тест за зависими извадки, Mann–Whitney тест и Kruskal–Wallis тест. За анализ на категорийни променливи беше използван  $\chi^2$  тест. Диагностичната и прогностичната стойност на ФК беше оценена чрез ROC-анализ, а независимата прогностична стойност – чрез мултивариантен логистичен регресионен анализ. Нивото на статистическа значимост беше прието за  $p < 0,05$ .

## 2.6. Използвани дефиниции

За целите на анализа бяха използвани следните дефиниции. Диаричен синдром се приемаше при наличие на  $\geq 3$  редки или воднисти изхождания за 24 часа. Продължителността на диарийния синдром се определяше като броя дни от началото на

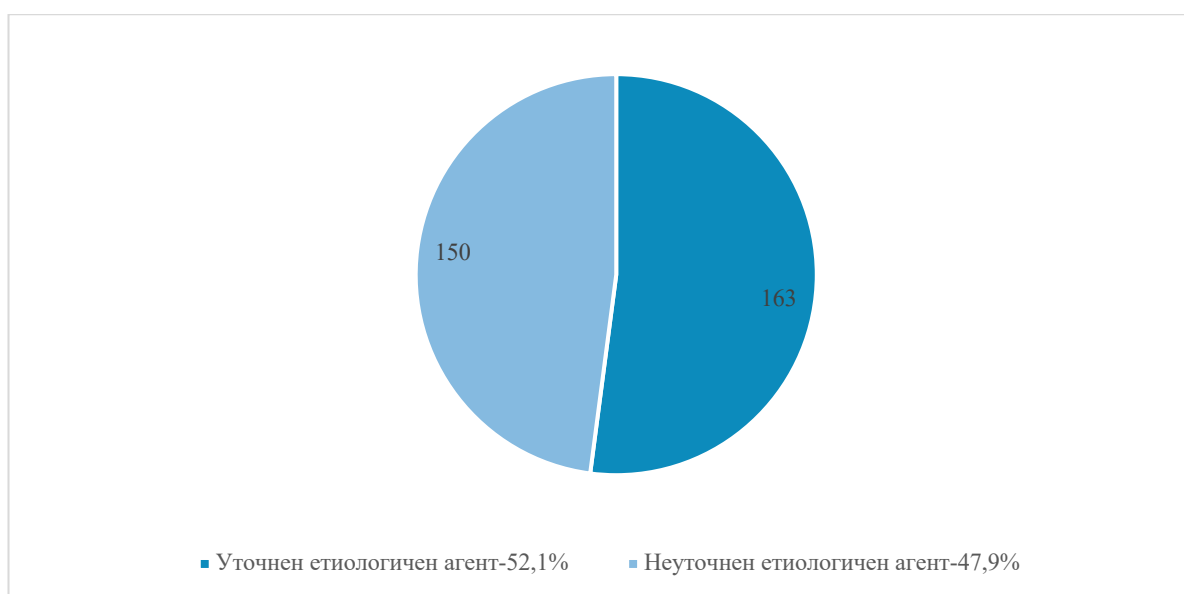
диарията до клиничното ѝ овладяване. Фебрилитет се дефинираше при телесна температура  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ , като продължителността му се изчисляваше в дни до трайно нормализиране на температурните стойности. Повръщане се регистрираше при наличие на  $\geq 1$  епизод за 24 часа, като се отчита броят на епизодите и тяхната продължителност. Усложнения се дефинираха като клинично значими състояния, изискващи терапевтична ескалация, удължаване на хоспитализацията или допълнителна медицинска интервенция.

Настоящото изследване бе одобрено от Етичната комисия при Медицински университет – Варна (Протокол N91/27.02.2020г.).

## IV. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

### 1. Демографско, епидемиологично и нозологично разпределение на пациентите и контролите

През посочения период в Първа клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна бяха хоспитализирани общо 313 деца на възраст от 1 до 5 години с диагноза ОЧИ. Лабораторно доказан инфекциозен причинител беше установен при 52,1 % от случаите (n=163), докато при 47,9 % етиологията остана неуточнена (Фиг. 1). От подгрупата с верифициран причинител на базата на гореописаните критерии в настоящото проучване бяха включени 55 деца с ВЧИ и 52 деца с БЧИ.

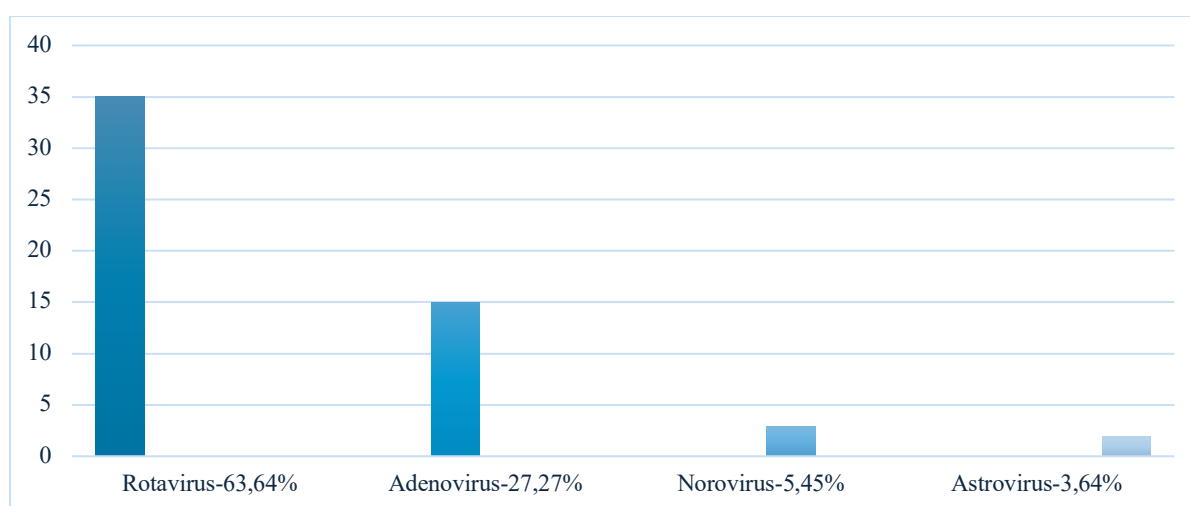


Фиг. 1. Дял на пациентите с ОЧИ с уточнен и неуточнен етиологичен причинител

Относително високият дял на ОЧИ с неуточнена етиология в настоящото изследване отразява едно от основните предизвикателства в диагностиката на инфекциозната диария в детска възраст. Данните са съпоставими с публикувани международни данни, при които при използване на конвенционални лабораторни методи етиологичният агент остава неидентифициран при приблизително половината от пациентите. Подобни резултати са описани и в български клинични наблюдения, като основните ограничения се свързват с късно търсене на медицинската помощ, предшестващата емпирична антибиотична терапия и ограниченото приложение на съвременни молекулярни диагностични подходи.

В рамките на настоящото проучване етиологичната диагностика беше осъществена чрез рутинно прилагани културелни и имунохроматографски методи. Въпреки че културелната диагностика остава златен стандарт при БЧИ, тя е свързана със забавено получаване на резултатите, необходимост от специализирана лабораторна инфраструктура и намалена чувствителност при предварително проведена антибиотична терапия. Имунохроматографските тестове осигуряват бързина и практическа приложимост, но са ограничени от по-ниска аналитична чувствителност и обхват, което вероятно допринася за дела на случаите с неуточнена етиология. Съвременните молекулярни диагностични методи значително повишават честотата на етиологичното уточняване на ОЧИ, но към момента тяхното рутинно приложение е ограничено от високата цена, сложността на интерпретацията и липсата на възможност за микробиологично типизиране и антибиотична чувствителност. По тази причина високият дял на ОЧИ с неуточнена етиология подчертава необходимостта от допълнителни универсални маркери, отразяващи наличието и интензитета на чревното възпаление.

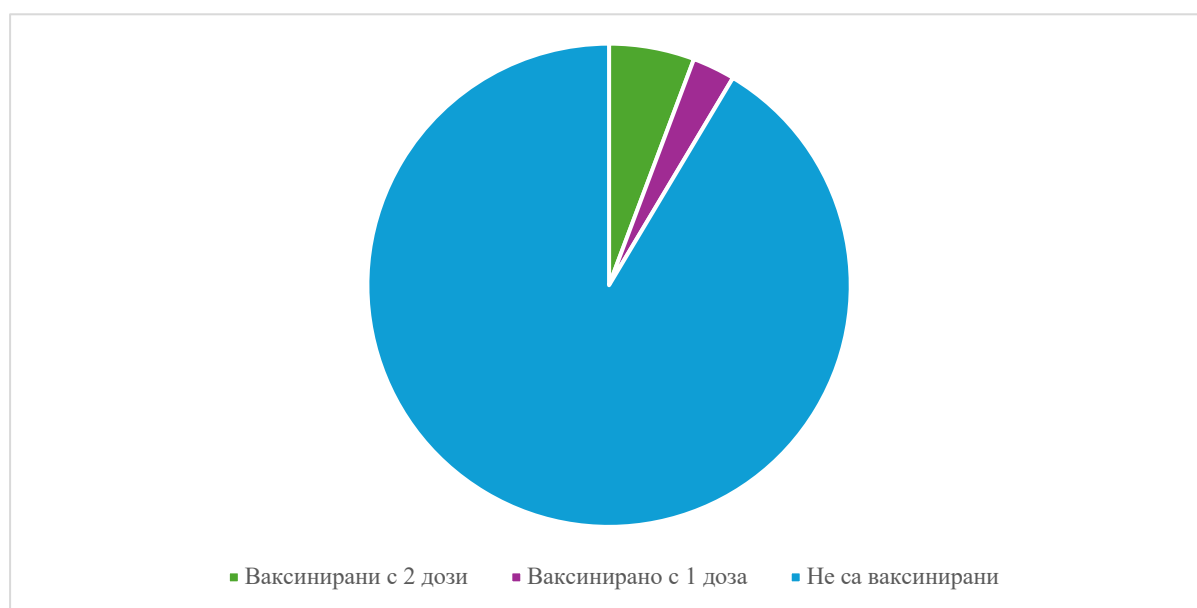
Анализът на етиологията на ВЧИ показва, че ротавирусните гастроентерити са водещи в структурата на доказаните случаи – 63,64% (n=35/55), следвани от аденовирусните ентерити – 27,27% (n=15/55), докато инфекциите, причинени от Norovirus – 5,45% (n=3/55) и Astrovirus – 3,64% (n=2/55), се установяваха значително по-рядко (фиг. 2).



Фиг. 2. Разпределение на положителните фекални проби според вирусния причинител

Получените резултати съответстват на утвърдените международни и национални данни, според които ротавирусите остават водещ етиологичен агент на вирусните гастроентерити в ранна детска възраст.

При пациентите, хоспитализирани с ротавирусен гастроентерит, в преобладаващата част от случаите не беше проведена активна имунизация срещу ротавирус (91,4%). От общо 35 пациенти само двама бяха със завършен ваксинален курс (две дози), а един - с еднократно приложение на ваксината (фиг. 3).

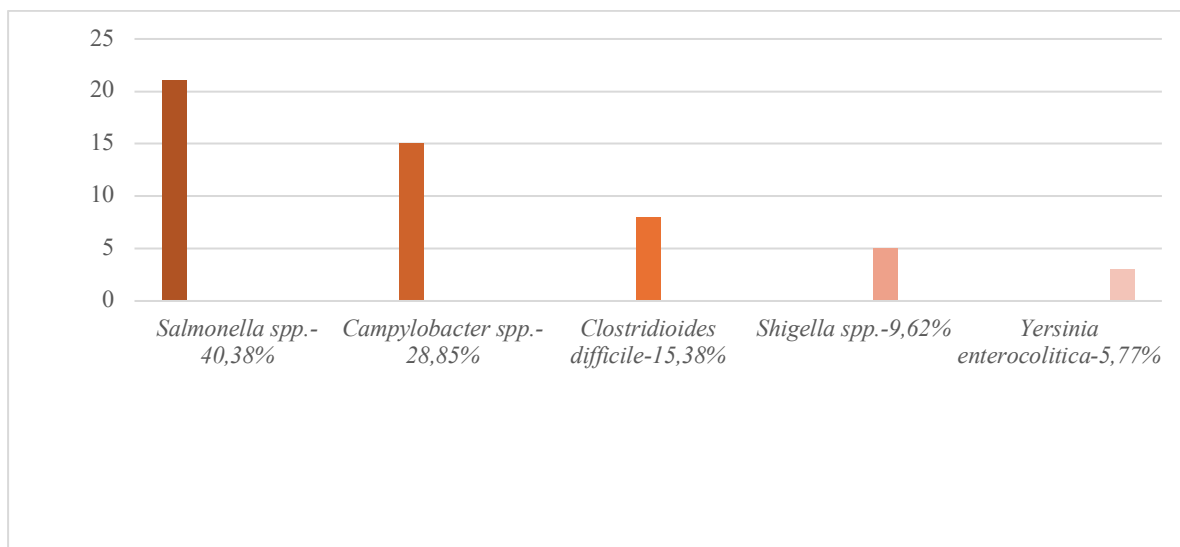


Фиг. 3. Разпределение на пациентите с ротавирусен гастроентерит според имунизационния статус

В Република България се осигурява безплатна ротавирусна ваксинация за новородени от 6-седмична възраст с препоръчителен характер, като имунизационният обхват остава приблизително 39–40 %. Данните сочат, че ваксинацията е свързана със значимо намаляване на хоспитализациите при ротавирусен гастроентерит. В настоящото изследване преобладаващата част от хоспитализираните деца с ротавирусен гастроентерит бяха неваксинирани, което потвърждава ролята на имунизационния статус като фактор, асоцииран с по-тежко клинично протичане.

При 52 деца с БЧИ бяха изолирани *Salmonella spp.* (40,38%; n=21), *Campylobacter spp.* (28,85%; n=15), *Clostridioides difficile* (15,38%; n=8), *Shigella spp.* (9,62%; n=5) и

*Yersinia enterocolitica* (5,77%; n=3), като *Salmonella spp.* беше най-честият етиологичен причинител (Фиг. 4).



Фиг. 4. Разпределение на положителните фекални проби при деца с БЧИ според етиологичния причинител

Тази етиологична структура е типична за икономически развити държави и е в пълно съответствие с европейските епидемиологични данни, при които *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.* доминират сред бактериалните причинители на ОЧИ в детска възраст. В настоящото проучване *Clostridioides difficile* се нарежда на трето място по честота сред БЧИ, което отразява нарастващата значимост на инфекцията в педиатричната популация, особено в контекста на случаите, придобити в общността. Ниската честота на шигелози и йерсиниози отразява както националната епидемиологична ситуация, така и ограниченото им разпространение в изследваната популация.

В етиологичната структура на БЧИ в настоящото проучване не бяха установени диарегенни *E. coli* и паразитни причинители. Това вероятно отразява ограниченията на използваната рутинна културелна диагностика и липсата на системно паразитологично изследване, които не позволяват надеждно откриване на специфични патотипове или протозойни инфекции. Следователно е възможно част от случаите да са останали етиологично недоизяснени поради методологични ограничения, което представлява лимитация на изследването.

Възрастовото разпределение на пациентите с ВЧИ показва най-висока честота във възрастовата група 1–2 години (36,36%; n=20), следвана от 2–3 години (29,09%; n=16), като и в двете групи доминираха ротавирусните инфекции. След тригодишна възраст се наблюдаваше постепенен спад в честотата на случаите (20,00% при 3–4 години и 14,55% при 4–5 години) (Табл. 3).

Табл. 3. Възрастово разпределение на болните според етиологията на ВЧИ

Възрастова група	Rotavirus (n, %)	Adenovirus (n, %)	Norovirus (n, %)	Astrovirus (n, %)	Общо (n, %)
1–2 години	12 (21,82%)	6 (10,91%)	2 (3,64%)	0 (0,00%)	20 (36,36%)
2–3 години	10 (18,18%)	5 (9,09%)	1 (1,82%)	0 (0,00%)	16 (29,09%)
3–4 години	8 (14,55%)	3 (5,45%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	11 (20,00%)
4–5 години	5 (9,09%)	1 (1,82%)	0 (0,00%)	2 (3,64%)	8 (14,55%)
Общо	35 (63,64%)	15 (27,27%)	3 (5,45%)	2 (3,64%)	55 (100,00%)

При пациентите с БЧИ се очерта различен възрастов модел: най-висока честота се наблюдаваше сред децата на възраст 3–4 години – 30,77% (n=16/52), докато най-нисък брой случаи беше регистриран във възрастовата група 1–2 години – 17,31% (n=9/52). *Salmonella spp.* доминираше като етиологичен причинител – 40,38% (n=21/52), последвана от *Campylobacter spp.* – 28,85% (n=15/52) (Табл. 4).

Табл. 4. Възрастово разпределение на болните според етиологията на БЧИ

Възрастова група	<i>Salmonella</i> spp. (n, %)	<i>Campylobacter</i> spp. (n, %)	<i>Clostridioides difficile</i> (n, %)	<i>Shigella</i> spp. (n, %)	<i>Yersinia enterocolitica</i> (n, %)	Общо (n, %)
1–2 години	3 (5,77%)	2 (3,85%)	3 (5,77%)	1 (1,92%)	0 (0,00%)	9 (17,31%)
2–3 години	5 (9,62%)	4 (7,69%)	2 (3,85%)	1 (1,92%)	0 (0,00%)	12 (23,08%)
3–4 години	6 (11,54%)	5 (9,62%)	2 (3,85%)	2 (3,85%)	1 (1,92%)	16 (30,77%)
4–5 години	7 (13,46%)	4 (7,69%)	1 (1,92%)	1 (1,92%)	2 (3,85%)	15 (28,85%)
Общо	21 (40,38%)	15 (28,85%)	8 (15,38%)	5 (9,62%)	3 (5,77%)	52 (100,00%)

Възrastовият анализ показва ясно изразена концентрация на ВЧИ в ранна детска възраст, особено до 3 години, което съответства на повишената уязвимост към вирусни гастроентерити в този период. За разлика от това, при БЧИ се наблюдава тенденция към по-висока честота сред по-големите деца, вероятно свързана с разширяване на хранителния режим и нарастваща експозиция на алиментарно предавани патогени като *Salmonella* spp. и *Campylobacter* spp.

Половото разпределение на пациентите с ВЧИ и БЧИ е представено в табл. 3 и табл. 4. Установи се лек превес на мъжкия пол при ВЧИ (56,36%) и БЧИ (57,69%), без статистически значими различия между групите и в рамките на отделните етиологични категории ( $p > 0,05$ ) (Табл. 5 и Табл. 6).

Табл. 5. Полово разпределение на пациентите с ВЧИ според етиологичния причинител

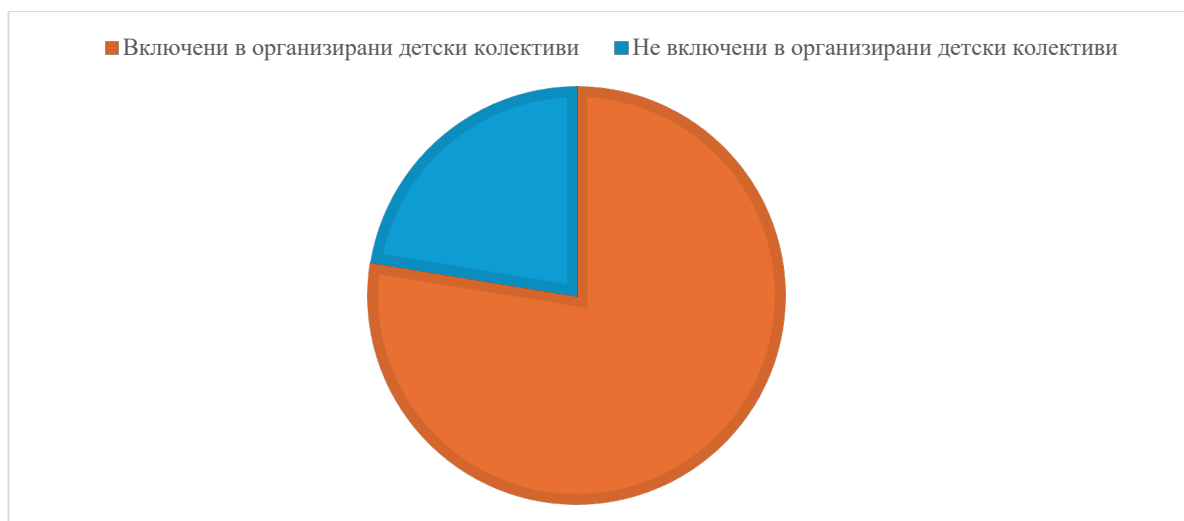
Патоген	Момчета (n, %)	Момичета (n, %)	Общо (n, %)
Rotavirus	19 (34,55%)	16 (29,09%)	35 (63,64%)
Adenovirus	9 (16,36%)	6 (10,91%)	15 (27,27%)
Norovirus	2 (3,64%)	1 (1,82%)	3 (5,45%)
Astrovirus	1 (1,82%)	1 (1,82%)	2 (3,64%)
Общо	31 (56,36%)	24 (43,64%)	55 (100,00%)

Табл. 6. Полово разпределение на пациентите с БЧИ според етиологичния причинител

Патоген	Момчета (n, %)	Момичета (n, %)	Общо (n, %)
<i>Salmonella spp.</i>	12 (23,08%)	9 (17,31%)	21 (40,38%)
<i>Campylobacter spp.</i>	9 (17,31%)	6 (11,54%)	15 (28,85%)
<i>Clostridioides difficile</i>	5 (9,62%)	3 (5,77%)	8 (15,38%)
<i>Shigella spp.</i>	3 (5,77%)	2 (3,85%)	5 (9,62%)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (1,92%)	2 (3,85%)	3 (5,77%)
Общо	30 (57,69%)	22 (42,31%)	52 (100,00%)

Наблюдаваният лек превес на мъжкия пол при ВЧИ и БЧИ кореспондира с данни от международни проучвания за по-висока честота на остри диарийни заболявания при момчета. В настоящото изследване обаче разликата не достигна статистическа значимост ( $p > 0,05$ ), поради което не може да се приеме наличие на убедителна зависимост между пола и честотата на ОЧИ в изследваната популация.

В рамките на епидемиологичната характеристика беше анализирано и участието на децата в организирани детски колективи като потенциален рисков фактор. Установи се, че 83 (77,57%) от изследваните деца посещават ясли или детски градини (Фиг. 5).



Фиг. 5. Разпределение на децата според посещението на организирани детски колективи

Високият относителен дял на децата, посещаващи организирани детски колективи, потвърждава ролята на тази среда като значим фактор за разпространение на ОЧИ. Тази зависимост се обуславя от незрелите хигиенни навици, интензивния близък контакт и наличието на асимптомни носители, което създава благоприятни условия за предаване на ентеропатогени. Получените резултати подчертават необходимостта от засилени профилактични и контролни мерки в детските заведения, както и от навременна диагностика и ранна клинична стратификация.

В обобщение, епидемиологичната характеристика на изследваната кохорта очертава профил, типичен за хоспитализирани деца с ОЧИ във възраст 1–5 години. Етиологично уточняване беше постигнато при малко над половината от случаите. Сред ВЧИ доминираха ротавирусните гастроентерити, а сред БЧИ водещи етиологични агенти бяха *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, с ясно изразени възрастови особености и лек превес на мъжкия пол. Високият процент случаи с неуточнена етиология подчертава ограниченията на рутинната диагностика и необходимостта от допълнителни обективни показатели за ранна оценка на възпалителната активност, тежестта и вероятния ход на заболяването. В този контекст ФК се разглежда като

потенциален интегративен биомаркер, допълващ етиологичната диагностика и подпомагащ клиничната стратификация и проследяването на пациентите с ОЧИ.

## 2. Разпределение и характеристика на пациентите според клиничното протичане и тежестта на ОЧИ

Клиничното протичане на ОЧИ беше анализирано въз основа на проявите на общия тоksiинфекциозен, горнодиспептичния и диарийния синдром с цел последваща интерпретация на стойностите на ФК според тежестта на заболяването. При всички пациенти началото беше остро, с изразен общ тоksiинфекциозен синдром. Температура  $\geq 39,0$  °C се регистрира по-често при БЧИ (51,9%) в сравнение с ВЧИ (18,2%), като разликата в разпределението на температурните категории беше статистически значима ( $p < 0,001$ ) (Табл. 7).

Табл. 7. Разпределение на пациентите според стойностите на телесната температура при постъпване

Температура (°C)	ВЧИ (n=55), n (%)	БЧИ (n=52), n (%)
37,1–38,4	25 (45,5 %)	10 (19,2 %)
38,5–38,9	20 (36,4 %)	15 (28,9 %)
$\geq 39,0$	10 (18,2 %)	27 (51,9 %)
$p < 0,001$		

Горнодиспептичните прояви се наблюдаваха значително по-често при ВЧИ (81,8%) в сравнение с БЧИ (38,5%) ( $p < 0,001$ ). При ВЧИ повръщането беше по-интензивно, като многократни епизоди ( $\geq 5$  за 24 часа) се регистрираха по-често в тази група (22,2% срещу 10,0%;  $p = 0,009$ ). Продължителността на симптомите не се различаваше статистически значимо между групите ( $p = 0,16$ ) (Табл. 8).

Табл. 8. Характеристики на горнодиспептичния синдром при децата с ВЧИ и БЧИ, проявили повръщане

Показател	ВЧИ (n=45)	БЧИ (n=20)	P
Продължителност на повръщането			p > 0,05
1 ден	18 (40,0%)	13 (65,0%)	
2 дни	17 (37,8%)	5 (25,0%)	
≥3 дни	10 (22,2%)	2 (10,0%)	
Максимален брой епизоди на повръщане за 24 часа			p < 0,05
1 епизод	10 (22,2%)	12 (60,0%)	
2–4 епизода	25 (55,6%)	6 (30,0%)	
≥5 епизода	10 (22,2%)	2 (10,0%)	

Диарийният синдром беше налице при всички пациенти, като при БЧИ се характеризираше с по-продължително протичане и по-честа давност  $\geq 5$  дни. Патологични примеси от слюз и/или кръв се установяваха значително по-често при БЧИ (80,8%) в сравнение с ВЧИ (18,2%) ( $p < 0,001$ ). Коремна болка (90,4% срещу 65,5%;  $p = 0,002$ ) и тенезми (19,2% срещу 3,6%;  $p = 0,01$ ) също се регистрираха по-често при БЧИ, докато максималният брой изхождания за 24 часа не се различаваше съществено между групите (Табл. 9).

Табл. 9. Характеристики на диарийния синдром при децата с ВЧИ и БЧИ

Показател	ВЧИ (n=55), n (%)	БЧИ (n=52),n (%)	P
Продължителност на диарията			p < 0,001
1–4 дни	35 (63,6%)	12 (23,1%)	
5 дни	13 (23,6%)	25 (48,1%)	
≥6 дни	7 (12,7%)	15 (28,8%)	
Максимален брой диарийни изхождания за 24 часа			p > 0,05

Показател	ВЧИ (n=55), n (%)	БЧИ (n=52),n (%)	P
1–3 изхождания	14 (25,5%)	12 (23,1%)	
4–5 изхождания	20 (36,4%)	18 (34,6%)	
≥6 изхождания	21 (38,2%)	22 (42,3%)	
Наличие на патологични примеси			p < 0,001
С патологични примеси (слуз, кръв)	10 (18,2%)	42 (80,8%)	
Без патологични примеси (слуз, кръв)	45 (81,8%)	10 (19,2%)	
Коремна болка			p = 0,002
Да	36 (65,5%)	47 (90,4%)	
Не	19 (34,5%)	5 (9,6%)	
Тенезми			p = 0,01
Да	2 (3,6%)	10 (19,2%)	
Не	53 (96,4%)	42 (80,8%)	

Клиничната картина при всички включени в изследването деца се характеризираше с остро начало и изразен общ токсинфекциозен синдром – типична находка за ОЧИ в детската възраст, при които системната реакция към инфекциозния агент често предхожда или съпътства проявите от страна на храносмилателната система. По-високите температурни стойности при пациентите с БЧИ бяха статистически значими и са в съзвучие с описаната в литературата по-интензивна системна възпалителна реакция при бактериални патогени, обусловена от инвазивния им характер и продукцията на токсини.

Горнодиспептичните прояви се наблюдаваха значително по-често и с по-голяма интензивност при ВЧИ, което съответства на описаната в литературата клинична характеристика на вирусните гастроентерити. За разлика от това, при БЧИ диарийният синдром протичаше по-продължително и значително по-често се съпровождаше от

патологични примеси от слуз и/или кръв, коремна болка и тенезми – находки, характерни за инвазивни бактериални патогени. Честотата на диарийните изхождания не показваше съществена разлика между групите. Установените клинични различия между ВЧИ и БЧИ би могли да подпомогнат ранната етиологична ориентация.

Степента на дехидратация беше оценявана въз основа на клиничните признаци и използвана като критерий за стратификация по тежест на заболяването. Пациентите с първа степен на дехидратация, които обичайно се лекуват амбулаторно, не бяха включени в хоспитализираната кохорта. И в двете групи преобладаваше умерено изразена дехидратация (II степен), установена при 76,4% от децата с ВЧИ и при 73,1% от тези с БЧИ (Табл. 10).

Табл. 10. Разпределение на пациентите според степента на дехидратация

Степен на дехидратация	ВЧИ (n=55), n (%)	БЧИ (n=52), n (%)	P
II степен (умерена, 5–9%)	42 (76,4%)	38 (73,1%)	p > 0,05
III степен (тежка, ≥10%)	13 (23,6%)	14 (26,9%)	

Тежестта на клиничното протичане беше оценена чрез модифицираната скала на Vesikari, като пациентите бяха разделени в подгрупи със средно тежко и тежко протичане. В групата с БЧИ 46,2% от децата бяха със средно тежка форма, а 53,8% – с тежка, докато при ВЧИ съответно 72,7% бяха със средно тежко и 27,3% – с тежко протичане. Делът на тежките форми беше статистически значимо по-висок при БЧИ (p = 0,005) (Табл. 11).

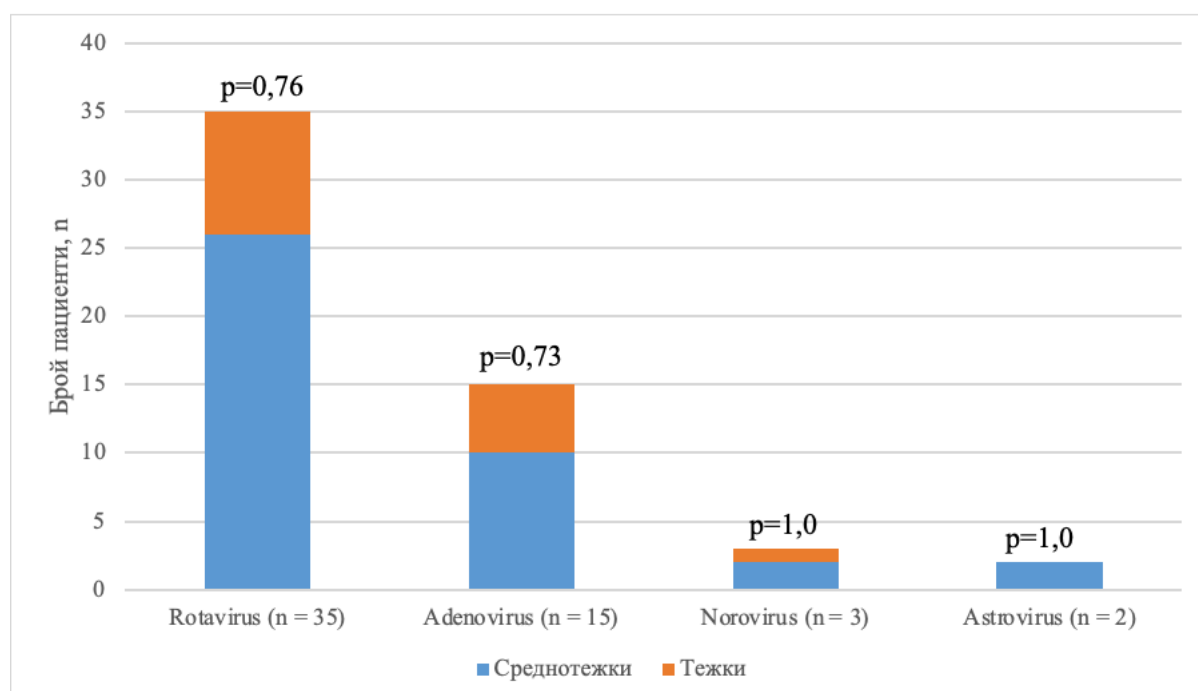
Табл. 11. Разпределение на пациентите според тежестта на клиничното протичане на ОЧИ

Група	Средно тежко протичане, n (%)	Тежко протичане, n (%)	P
ВЧИ	40 (72,7%)	15 (27,3%)	0,005
БЧИ	24 (46,2%)	28 (53,8%)	

Тежките форми на ОЧИ се наблюдаваха по-често при БЧИ, което отразява по-интензивния възпалителен отговор и по-високия риск от усложнения при бактериалните

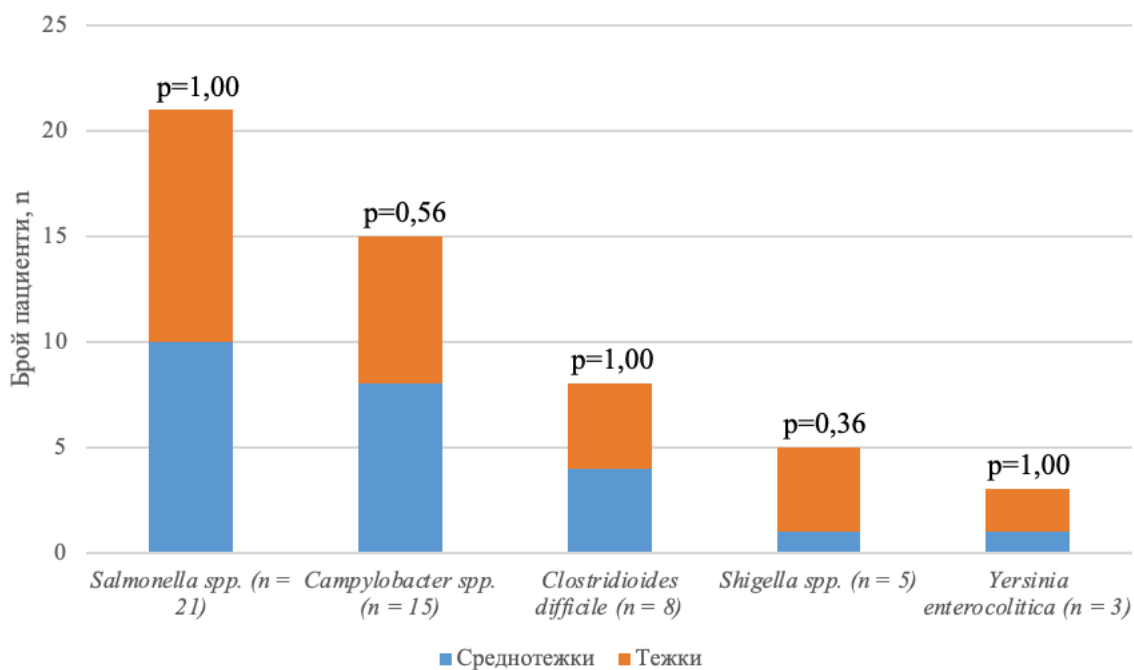
инфекции. За разлика от това, при ВЧИ преобладаваха средно тежките форми, в съответствие със самоограничаващия се характер на повечето вирусни гастроентерити.

Допълнителният анализ по етиологични агенти при ВЧИ показва доминиране на ротавирусната етиология както при средно тежките, така и при тежките случаи, със сходен профил и при аденовирусните ентерити (фиг. 6).



Фиг. 6. Разпределение на пациентите с ВЧИ според етиологията и тежестта на клиничното протичане (по Vesikari)

Анализът показва, че тежките клинични форми се срещаха по-често при БЧИ (53,8%), което подчертава по-високия клиничен риск при бактериалната етиология на ОЧИ. Най-голям абсолютен брой тежки случаи се наблюдава при салмонелозните инфекции, докато при кампилобактериозата и CDI се установи относително равномерно разпределение между средно тежките и тежките форми. При шигелозата се отчете ясно преобладаване на тежките форми, което съответства на инвазивния потенциал на *Shigella spp* (фиг. 7). При йерсиниозата също се наблюдава тенденция към по-тежко протичане, но ограниченият брой случаи не позволява формулирането на категорични изводи.



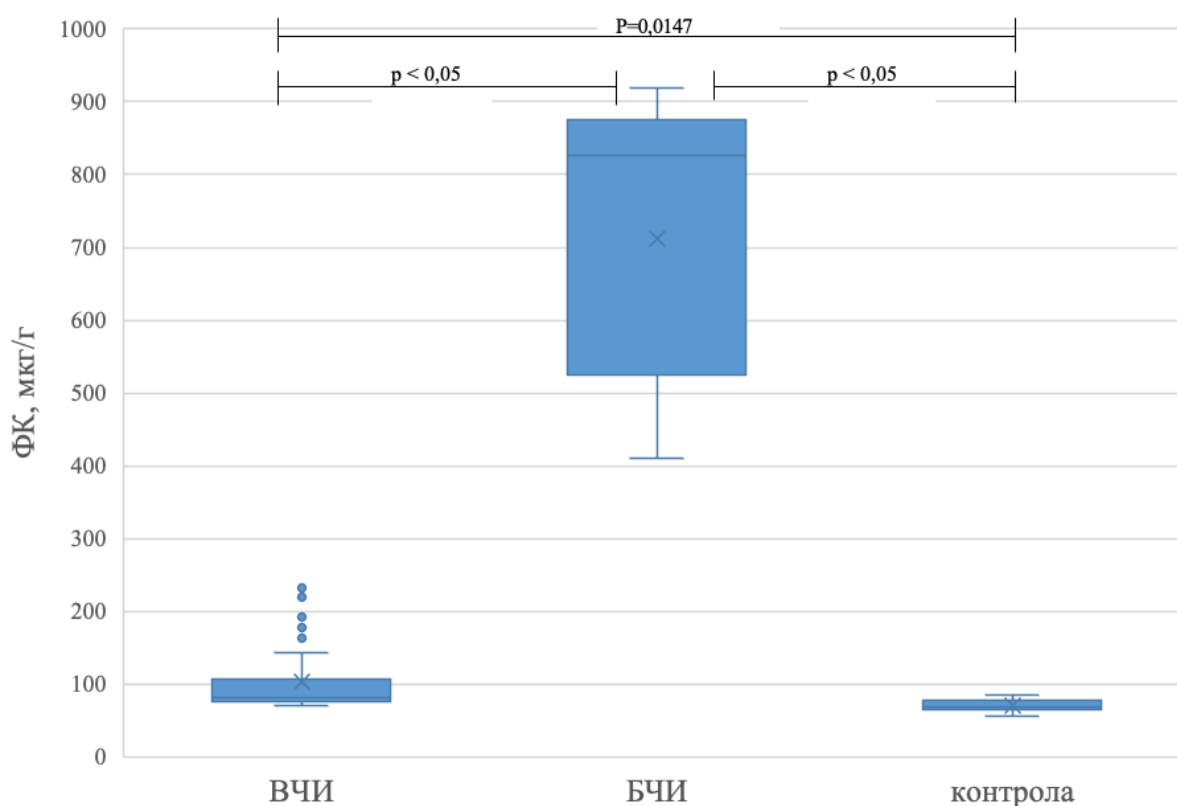
Фиг. 7. Разпределение на пациентите с БЧИ според етиологията и тежестта на клиничното протичане (по Vesikari)

В заключение, клиничната оценка на тежестта при децата с ОЧИ чрез анализ на симптоматиката, дехидратацията и скалата на Vesikari демонстрира по-висок дял тежки форми при БЧИ спрямо ВЧИ. Тази стратификация създава основа за последващия анализ на стойностите на ФК при пациенти с ВЧИ, БЧИ и контролната група и за оценка на диагностичната и прогностичната му стойност като маркер на чревното възпаление.

### 3. Сравнителен анализ на стойностите на фекалния калпротектин при пациенти с ВЧИ, БЧИ и контролна група

С оглед на установените различия в клиничната тежест между ВЧИ и БЧИ беше анализирано разпределението на стойностите на ФК при деца с ВЧИ, БЧИ и в контролната група, с цел оценка на диагностичния и прогностичния потенциал на

маркера при ОЧИ. Разпределението на стойностите на ФК в отделните групи е представено на фиг. 8.



Фиг. 8. Разпределение на стойностите на ФК при пациенти с ВЧИ, БЧИ и в контролната група. Кутията представя междуквартилния размах (IQR), хоризонталната линия – медианата, X – средната стойност, whiskers – минималната и максималната стойност без outliers, точките – отделни стойности извън IQR. Над скобите са означени p-стойностите за междугруповите сравнения.

Средните стойности на ФК при деца с БЧИ бяха значително по-високи в сравнение с тези при ВЧИ (712,65 мкг/г срещу 108,18 мкг/г). Аналогична тенденция се наблюдаваше и при медианните стойности – 827,04 мкг/г при БЧИ и 78,86 мкг/г при ВЧИ. Получените резултати показват отчетливо по-висока експресия на ФК при бактериална етиология на ОЧИ. Тези данни са в съответствие с публикуваните международни проучвания, които също демонстрират значително по-високи нива на ФК при БЧИ в сравнение с вирусните гастроентерити, което потвърждава диагностичната стойност на маркера за разграничаване между вирусна и бактериална етиология.

Контролната група се характеризираше с най-ниския диапазон на разпределение на стойностите на ФК, като при 80 % (24/30) от участниците отчетените нива не надвишаваха 80 мкг/г, а при останалите 20 % (6/30) стойностите бяха над тази граница. Минималната стойност на ФК в контролната група беше 56,52 мкг/г, а максималната - 85,21 мкг/г, което очертава тесен интервал на вариабилност. Не се установиха статистически значими разлики в стойностите на ФК в зависимост от пола и възрастовите подгрупи в рамките на контролната група, което съответства на очакваните физиологични характеристики при здрави деца в ранна детска възраст.

За определяне на горната референтна граница на ФК в настоящото изследване беше извършен дескриптивен статистически анализ на данните от контролната група. Като горна референтна стойност беше приет 95-ият перцентил, който възлизаше на 84,19 мкг/г. Средната стойност на ФК в контролната популация беше 70,94 мкг/г, медианата – 69,21 мкг/г, а междуквartilният размах – 10,04 мкг/г, което отразява ниска вариабилност и тесен диапазон на стойностите. Определената по този начин горна референтна граница осигурява клинично приложима рамка за интерпретация на резултатите и служи като основа за разграничаване на нормални и патологично повишени стойности на ФК при деца с ОЧИ.

Стойностите на ФК бяха категоризирани като нормални ( $\leq 84,19$  мкг/г) и патологично повишени ( $> 84,19$  мкг/г). При сравнение между децата с ВЧИ и контролната група се установи статистически значима разлика в честотното разпределение ( $\chi^2 = 5,95$ ;  $p = 0,0147$ ), като патологично повишените стойности се срещаха по-често при ВЧИ. При сравнение между БЧИ и контролната група също се установи статистически значима разлика ( $\chi^2 = 69,61$ ;  $p < 0,001$ ), със значително по-висока честота на патологични стойности при БЧИ. Сравнението между ВЧИ и БЧИ показва също статистически значима разлика ( $\chi^2 = 50,54$ ;  $p < 0,001$ ), като патологично повишените стойности на ФК бяха значително по-чести при БЧИ. Получените резултати потвърждават диагностичната стойност на ФК за разграничаване между вирусна и бактериална етиология на ОЧИ.

Анализът на ФК при деца с ОЧИ показва ясно изразени и статистически значими различия между ВЧИ, БЧИ и контролната група. При БЧИ се установяват значително по-високи концентрации и по-широка вариабилност, докато при ВЧИ се наблюдава умерено, но по-често патологично повишение спрямо здравите контроли. Тези данни

потвърждават ФК като чувствителен и клинично приложим неинвазивен маркер за оценка на чревното възпаление и за разграничаване на етиологията при ОЧИ в детска възраст и обосновават следващия етап на анализа – етиологично ориентирано разглеждане на стойностите на ФК.

#### 4. Стойности на фекалния калпротектин при пациенти с различна етиология на ВЧИ и БЧИ

Етиологично ориентираният анализ започва с оценка на стойностите на ФК при пациенти с ВЧИ, стратифицирани според установения причинител, като получените резултати за отделните нозологични единици са представени в табл. 12.

Табл. 12. Средни стойности на ФК при пациенти с ВЧИ в зависимост от етиологичния причинител

Причинител	ФК (мкг/г)
Rotavirus (n=35)	111,5±50,53
Adenovirus (n=15)	84,42±25,89
Norovirus (n=3)	111,32±60,55
Astrovirus (n=2)	82,47±7,95

Анализът на стойностите на ФК при деца с ВЧИ, причинени от различни вирусни агенти, показва наличие на умерени етиологично обусловени различия. Най-високи средни концентрации на ФК бяха отчетени при ротавирусните (111,5 ± 50,53 мкг/г) и норовирусните гастроентерити (111,32 ± 60,55 мкг/г), което насочва към по-изразен локален възпалителен отговор на чревната лигавица при тези инфекции. Получените резултати са в съзвучие с международни наблюдения, според които ротавирусните и норовирусните инфекции се асоциират с по-широк диапазон и по-високи стойности на ФК. При норовирусната етиология, въпреки ограничената численост на подгрупата, се установи значителна вариабилност на стойностите. По-ниски нива на ФК бяха наблюдавани при аденовирусните (84,42 ± 25,89 мкг/г) и астровирусните инфекции (82,47 ± 7,95 мкг/г). За тези етиологични агенти в наличната литература липсват достатъчно систематизирани данни относно стойностите на ФК, поради което интерпретацията се основава главно на познатите патофизиологични механизми и клиничното протичане, предполагащи по-умерен и неинвазивен възпалителен отговор,

следва да се отчете, че ограниченият брой случаи не позволява извеждането на категорични заключения.

Разликите в нивата на ФК между отделните вирусни етиологични групи бяха оценени чрез теста на Kruskal–Wallis ( $H = 7,79$ ;  $p = 0,0505$ ). Поради граничната стойност на  $p$  и ограничения размер на някои подгрупи не се установи статистически значима разлика между отделните вирусни причинители. Получените резултати подкрепят приложимостта на ФК като маркер за наличие и интензитет на чревно възпаление при ВЧИ, но показват, че той не може да се използва като самостоятелен критерий за надеждна етиологична диференциация между отделните вирусни причинители.

Стойностите на ФК при деца с БЧИ, стратифицирани според етиологичния агент, са обобщени в табл. 13 чрез средни стойности и стандартни отклонения.

Табл. 13. Средни стойности на ФК при деца с БЧИ в зависимост от етиологичния причинител

Бактериален патоген	ФК (мкг/г)
<i>Salmonella spp.</i> (n=21)	713,14±187,23
<i>Campylobacter spp.</i> (n=15)	679,23±189,9
<i>Clostridioides difficile</i> (n=8)	686,12±205,31
<i>Shigella spp.</i> (n=5)	821,53±105,23
<i>Yersinia enterocolitica</i> (n=3)	765,5±140,94

Анализът на стойностите на ФК при деца с БЧИ, стратифицирани според бактериалния причинител, очерта следните тенденции в нивата на маркера. Най-високи средни стойности на ФК бяха установени при инфекции, причинени от *Shigella spp.* ( $821,53 \pm 105,23$  мкг/г), което отразява интензивен възпалителен процес в чревната лигавица, характерен за шигелозните ентерити, често протичащи с хемоколитен синдром и изразена неутрофилна инфилтрация. Относително високи стойности на ФК се наблюдаваха и при инфекции, причинени от *Yersinia enterocolitica* ( $765,5 \pm 140,94$  мкг/г). Тези резултати могат да бъдат обяснени с инвазивния характер на патогена и тропизма му към илеоцекалната област, където се индуцира силен локален възпалителен отговор, често с продължително или рецидивиращо протичане, което обуславя персистиране на повишени стойности и значителна вариабилност на ФК. Сравними по величина бяха стойностите при салмонелозен ентерит ( $713,14 \pm 187,23$  мкг/г), което

отразява активната инвазия на *Salmonella spp.* в ентероцитите и последващото развитие на остро ексудативно възпаление с интензивна неутрофилна миграция. При децата с кампилобактериоза измерените стойности на ФК ( $679,23 \pm 189,9$  мкг/г) показаха сходна средна величина, но подчертана вариабилност, вероятно обусловена от различната степен на мукозно увреждане и възпалителна активност. Подобна хетерогенност беше установена и при инфекции, причинени от *Clostridioides difficile* ( $686,12 \pm 205,31$  мкг/г), което отразява широкия спектър на клинично и морфологично засягане – от леки форми до тежък колит с обширно мукозно увреждане.

Въпреки отчетените различия в средните стойности, приложението на Kruskal–Wallis теста не установи статистически значими разлики в нивата на ФК между изследваните бактериални групи ( $H = 1,87$ ;  $p = 0,759$ ). Получената  $p$ -стойност надхвърля прага за статистическа значимост, което не позволява да се приеме наличие на съществени етиологично обусловени различия. Независимо от причинителя – *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, *Clostridioides difficile*, *Shigella spp.* или *Yersinia enterocolitica* – разпределението на стойностите на ФК остава сравнително сходно, без ясно изразен етиологично специфичен модел. Това показва, че ФК е подходящ маркер за наличие и интензитет на чревното възпаление при БЧИ, но има ограничена стойност за надеждна етиологична диференциация и следва да се интерпретира в контекста на клиничните и микробиологичните данни.

Ограничение на настоящия анализ представлява малката численост на част от етиологичните подгрупи, което намалява статистическата мощ и налага предпазлива интерпретация на резултатите.

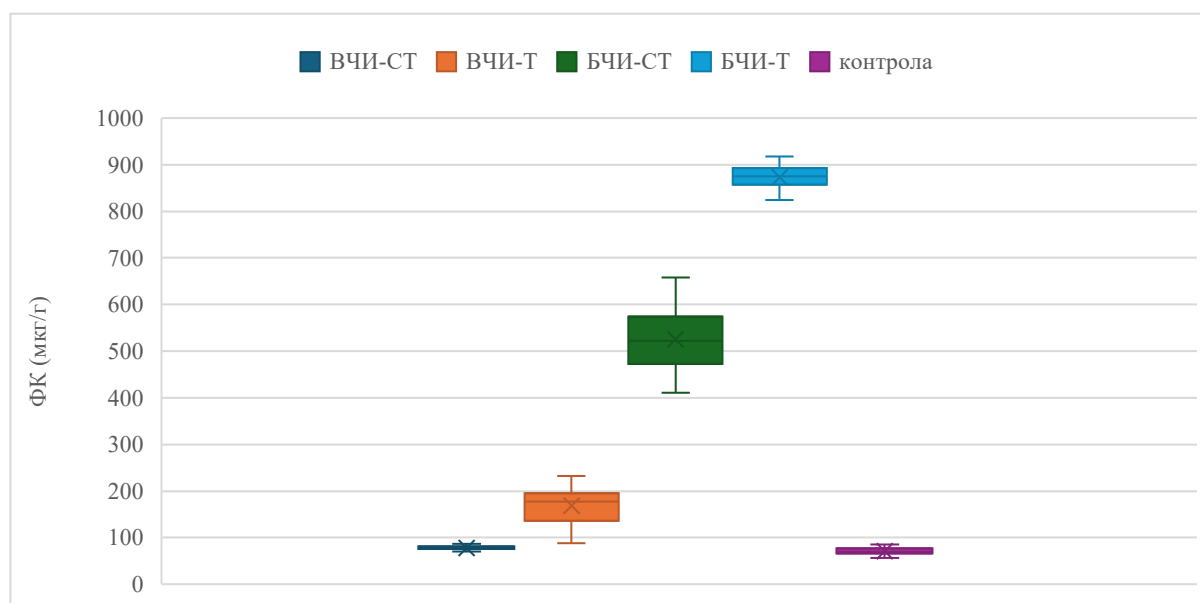
## 5. Стойности на фекалния калпротектин при ОЧИ в зависимост от тежестта на клиничното протичане

За изпълнение на третата научноизследователска задача беше анализирана връзката между стойностите на ФК и тежестта на клиничното протичане на ОЧИ чрез сравнение между групите ВЧИ-СТ, ВЧИ-Т, БЧИ-СТ и БЧИ-Т. Анализът включваше дескриптивна статистическа оценка с изчисляване на средна и медианна стойност, стандартно отклонение, минимални и максимални стойности и междуквартилен размах (IQR). Резултатите са представени в табл. 14.

Табл. 14. Дескриптивен анализ на стойностите на ФК (мкг/г) при пациенти с различна тежест на протичане на ОЧИ

Група	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин.	Макс.	Междуквартилен размах (IQR)
ВЧИ-СТ	78,46	78,60	4,19	70,14	86,77	5,64
ВЧИ-Т	168,61	177,08	40,54	88,09	233,04	54,59
БЧИ-СТ	525,27	522,42	63,06	410,81	658,08	82,16
БЧИ-Т	873,25	874,82	26,38	823,93	918,12	31,55
Контрола	70,94	69,21	7,88	56,52	85,21	10,04

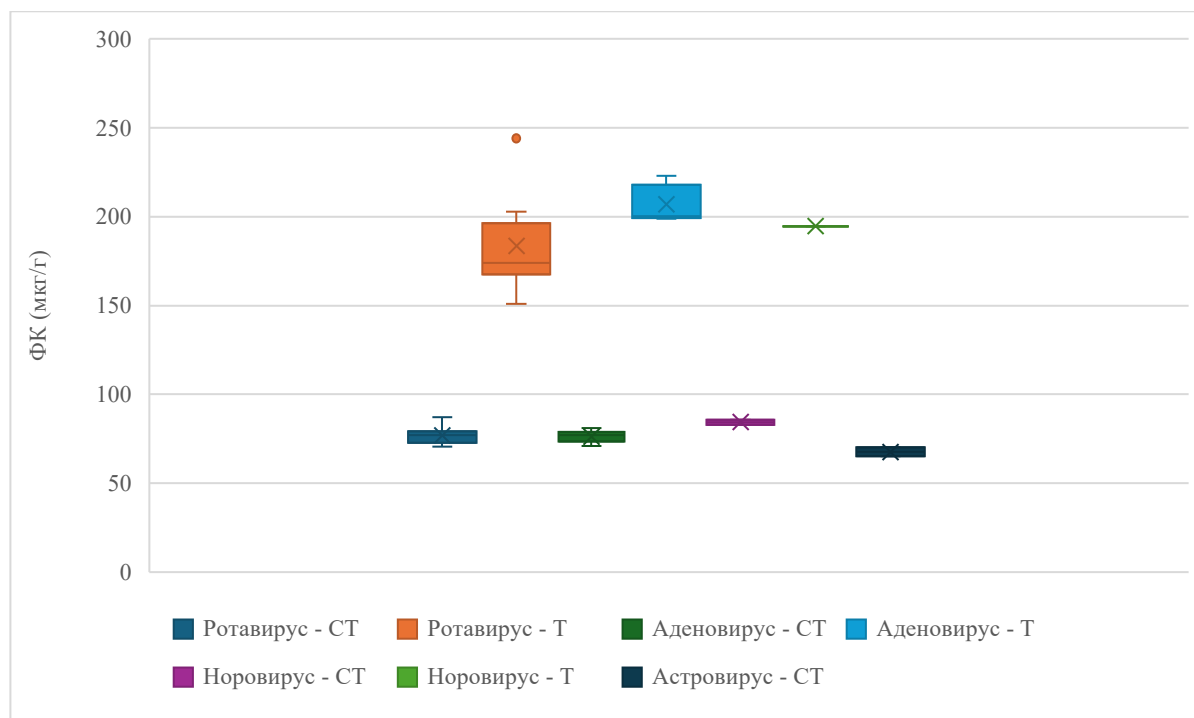
Дескриптивният анализ установи отчетливи различия в нивата на ФК между отделните групи. Най-ниски стойности бяха регистрирани в контролната група (70,94 мкг/г; медиана 69,21 мкг/г) и при ВЧИ-СТ (78,46 мкг/г; медиана 78,60 мкг/г) с ограничена вариабилност. При ВЧИ-Т ФК беше по-висок (168,61 мкг/г; медиана 177,08 мкг/г) и с по-широко разпределение. Значително по-високи стойности се наблюдаваха при БЧИ, като при БЧИ-СТ средната стойност беше 525,27 мкг/г, а при БЧИ-Т – най-висока (873,25 мкг/г). Kruskal–Wallis тестът показва статистически значими различия между групите ( $N = 120,10$ ;  $p = 5,09 \times 10^{-25}$ ). Визуалното представяне на разпределението на стойностите на ФК между отделните групи е илюстрирано на фиг. 9.



Фиг. 9. Разпределение на стойностите на ФК при пациенти с различна тежест на протичане на ОЧИ. Кутията представя междуквартилния размах (IQR), хоризонталната линия – медианата, X – средната стойност, whiskers – минималната и максималната стойност без outliers, точките – отделни стойности извън IQR.

Публикуваните данни последователно показват връзка между нивата на ФК и тежестта на клиничното протичане при ОЧИ. Редица проучвания при деца демонстрират, че стойностите на ФК нарастват с увеличаване на клиничната тежест и са значително по-високи при БЧИ в сравнение с ВЧИ. Тези наблюдения са в съзвучие с резултатите от настоящото изследване, които потвърждават зависимостта между етиологията, тежестта на заболяването и нивата на ФК. Установените чрез Kruskal–Wallis теста статистически значими различия показват, че нивата на ФК разграничават ВЧИ от БЧИ и корелират с тежестта на клиничното протичане на ОЧИ. Най-високи стойности се отчитат при БЧИ-Т, следвани от БЧИ-СТ и ВЧИ-Т, докато най-ниски са при контролната група и ВЧИ-СТ. За разлика от това, не се установяват статистически значими различия между отделните етиологични причинители в рамките на вирусните и бактериалните групи. Получените резултати потвърждават ФК като чувствителен маркер на чревното възпаление, отразяващ интензитета на заболяването и приложим при оценката на тежестта на ОЧИ, особено при бактериалните форми.

С цел по-задълбочено изследване на връзката между етиологичния причинител и тежестта на клиничното протичане при ВЧИ беше анализирано разпределението на стойностите на ФК според вирусния агент и клиничната тежест (фиг. 10).



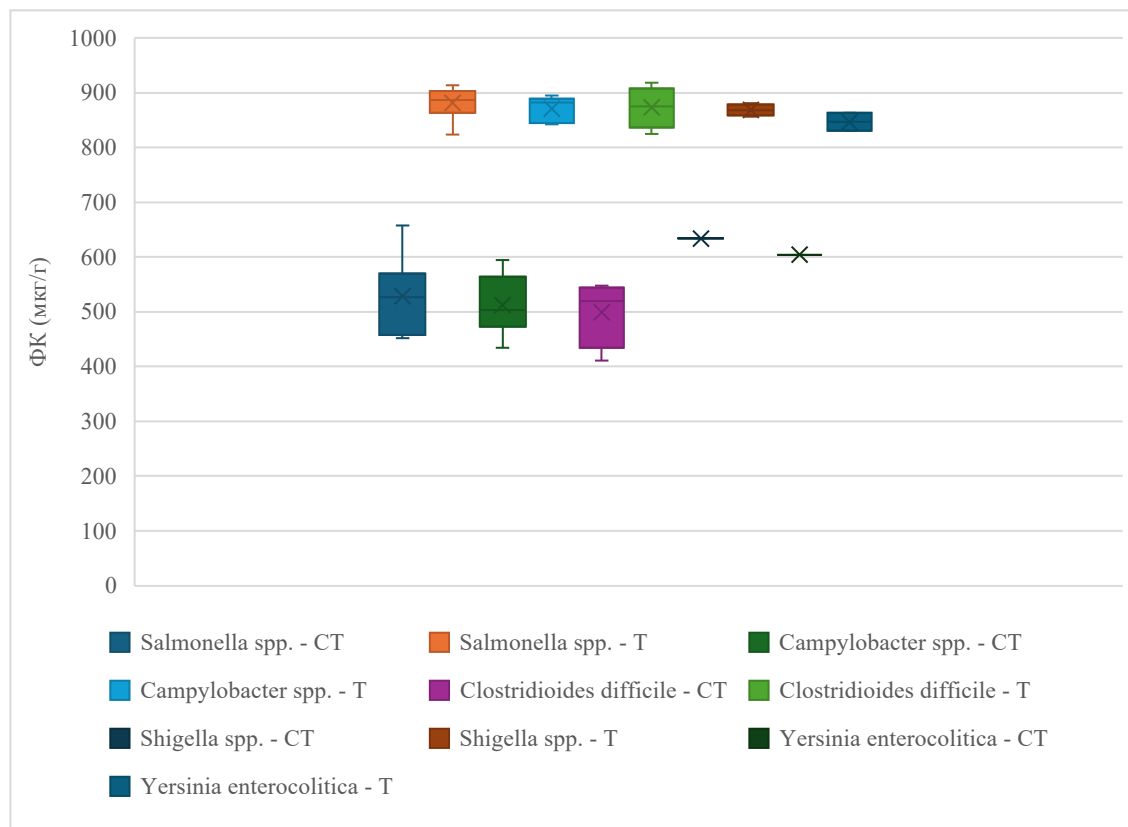
Фиг. 10. Стойности на ФК при деца с ВЧИ в зависимост от нозологията и тежестта на протичане. Кутията представя междуквартилния размах (IQR), хоризонталната линия – медианата, X – средната стойност, whiskers – минималната и максималната стойност без outliers, точките – отделни стойности извън IQR.

Анализът на стойности на ФК при деца с различни вирусни причинители на ОЧИ показва изразена вариабилност на възпалителния отговор при средно тежки и тежки форми на ВЧИ. Въпреки наличието на характерни диапазони за всяка нозология, се наблюдава значителна вътрегрупова хетерогенност, особено при тежките случаи. При ротавирусните инфекции стойностите варират от под 75 мкг/г при средно тежки форми до над 240 мкг/г при тежко протичане. Подобна тенденция се отчита и при аденовирусните ентерити, при които при средно тежки случаи стойностите са предимно под 85 мкг/г, а при тежки достигат и надвишават 220 мкг/г. Ограниченият брой случаи при норовирусни и астровирусни инфекции не позволява категорични изводи, като при норовирусните се наблюдават по-високи стойности при тежките форми, а при астровирусните всички стойности остават под 70 мкг/г. Вътрегруповият анализ подчертава тенденция към по-високи нива на ФК при тежките форми на ВЧИ.

Получените резултати са съпоставими с публикуваните данни, според които при ротавирусни и аденовирусни гастроентерити се наблюдава широка амплитуда на стойностите на ФК и тенденция към по-високи нива при тежко клинично протичане. Установената в настоящото изследване вътрегрупова вариабилност, особено при тежките форми, отразява хетерогенността на възпалителния отговор. За норовирусните и астровирусните инфекции наличните литературни сведения са ограничени, поради което получените резултати допринасят за допълване на данните относно поведението на ФК при тези етиологии. Като цяло наблюденията потвърждават ролята на ФК като маркер, отразяващ интензитета на възпалението и тежестта на клиничното протичане при ВЧИ в детска възраст.

За по-детайлно представяне на стойностите на ФК при деца с ВЧИ беше извършен анализ на нивата на маркера според бактериалния причинител и тежестта на клиничното протичане. На фиг. 11 са представени индивидуалните стойности на ФК, съпоставени с конкретната нозология и степента на тежест (средно тежко и тежко протичане). Визуалното представяне демонстрира вариацията на стойностите в рамките на отделните бактериални групи и връзката им с клиничната тежест, като подчертава

изразената вътрегрупова хетерогенност на възпалителния отговор и допълва резултатите от количествения анализ.



Фиг. 11. Стойности на ФК при деца с БЧИ в зависимост от нозологията и тежестта на протичане. Кутията представя междуквартилния размах (IQR), хоризонталната линия – медианата, X – средната стойност, whiskers – минималната и максималната стойност без outliers, точките – отделни стойности извън IQR.

Анализът на стойностите на ФК при деца с БЧИ позволява детайлно проследяване на възпалителния отговор в зависимост от бактериалния причинител и клиничната тежест. Данните потвърждават висока възпалителна активност и ясно разграничение между средно тежките и тежките форми. При салмонелозен ентерит стойностите на ФК при средно тежко протичане варираха между 451 и 658 мкг/г, докато при тежките случаи всички стойности надвишаваха 823 мкг/г и достигаха до 913 мкг/г. При кампилобактериоза при средно тежките форми стойностите се движиха между 435 и 594 мкг/г, а при тежките – най-често над 860 мкг/г. При CDI стойностите на ФК при средно тежко протичане варираха между 410 и 547 мкг/г, докато при тежките форми

надвишаваха 824 мкг/г, като част от най-високите стойности в извадката се отнасят именно за тази етиология. Шигелозата и йерсиниозата бяха представени с ограничен брой случаи, което не позволява извеждане на категорични изводи. Въпреки това и при двете нозологии се наблюдава последователна тенденция към по-високи стойности на ФК при тежките форми. При шигелоза всички отчетени стойности при тежко протичане надвишаваха 856 мкг/г, а при йерсиниоза – 829 мкг/г, което предполага изразен възпалителен отговор. Обобщено, при всички изследвани бактериални причинители тежките форми на БЧИ се характеризират със значително по-високи стойности на ФК, концентрирани в интервала 823–918 мкг/г, с относително ограничена вариабилност. Тези наблюдения подкрепят използването на ФК като показател за интензитета на възпалението и за стратификация на клиничната тежест при БЧИ.

Резултатите от проучването на стойностите на ФК при деца с БЧИ бяха съпоставени с наличните международни данни. Наблюдаваните стойности при салмонелозните инфекции съответстват на публикувани данни за значително повишени нива на ФК при тежко клинично протичане, надхвърлящи 700 мкг/г, което подкрепя връзката между интензитета на възпалителния процес и тежестта на заболяването. При CDI в настоящото изследване се установяват по-ниски стойности на ФК при средно тежките форми и отчетливо по-високи нива при тежките случаи, което е съпоставимо с данни за достигане на стойности до около 1000 мкг/г при тежко протичане. Тези наблюдения потвърждават зависимостта между нивата на ФК и клиничната тежест при БЧИ.

По отношение на кампилобактериозата, шигелозата и йерсиниозата в международната литература са налични ограничени и фрагментарни данни, особено по отношение на връзката между нивата на ФК и клиничната тежест. В настоящото изследване при всички разглеждани нозологии тежките форми се асоциират с отчетливо по-високи стойности на ФК в сравнение със средно тежките случаи. Липсата на съпоставими литературни данни ограничава директните сравнения, но представените резултати допринасят за разширяване на сведенията относно възпалителния профил при тези форми на БЧИ. Като цяло анализът показва последователна тенденция към по-високи нива на ФК при тежките форми на БЧИ, независимо от бактериалния причинител, което подкрепя използването на маркера за оценка на интензитета на възпалителния процес и клиничната тежест.

Анализът на стойностите на ФК при различна клинична тежест на ОЧИ показва, че маркерът отразява интензитета на чревното възпаление и позволява стратификация на протичането. При ВЧИ се установява повишение при тежките форми с по-широка вариабилност и по-ниски абсолютни стойности. При БЧИ нивата на ФК са значително по-високи, като при тежките форми се групират в по-тесен диапазон, което подчертава високата клинична информативност на маркера.

## 6. Оценка на динамиката на стойностите на фекалния калпротектин в хода на болничното лечение при деца с ОЧИ

Клиничната приложимост на ФК включва и проследяване на неговата динамика по време на болничното лечение. Анализът на промените във времето позволява оценка на регресията на чревното възпаление и хода на възстановяване при деца с ОЧИ.

След хоспитализацията лечението на пациентите с ОЧИ беше насочено към патогенетична терапия, включваща рехидратация, корекция на водно-електролитния и киселинно-алкалния баланс, диетичен режим и подпомагане на чревната микрофлора. Рехидратацията се провеждаше с глюкозо-солеви разтвори, съобразени със степента на дехидратация и патологичните загуби. Най-честото електролитно нарушение беше метаболитна ацидоза, коригирана с натриев бикарбонат по формулата на Аструп; при хипокалиемия се прилагаше калиев хлорид според възрастта и телесната маса. Ранното възстановяване на ентералното хранене беше основен терапевтичен елемент, с препоръка за лесноусвоима безлактозна диета или кърма. Всички пациенти получаваха пробиотик със *Saccharomyces boulardii* в стандартна педиатрична дозировка. При част от децата с ВЧИ и тежко протичане беше започнато емпирично антибиотично лечение поради невъзможност за своевременно изключване на бактериална етиология. При БЧИ се прилагаше емпирична антибиотична терапия с последваща корекция според микробиологичните резултати. Този подход осигури относителна терапевтична хомогенност и позволи динамиката на ФК да се интерпретира като отражение на динамиката на възпалителния процес в хода на лечението.

В рамките на описания относително унифициран лечебен подход промяната в стойностите на ФК беше проследена чрез повторно измерване в хода на болничното лечение, след първоначалното му определяне в първите 24 часа след хоспитализацията.

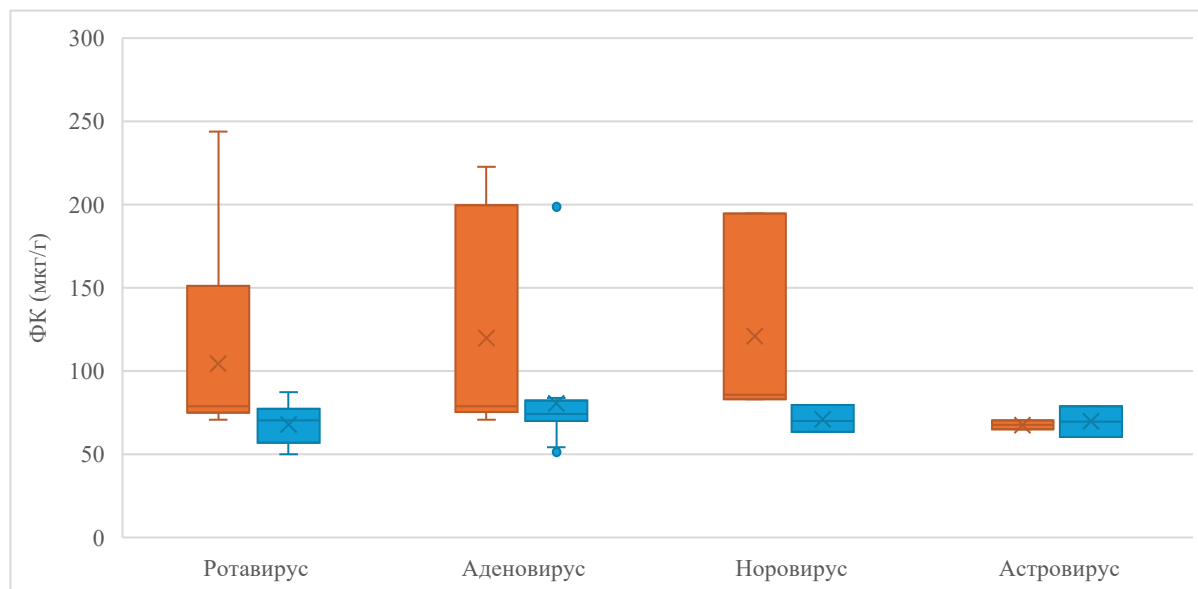
При децата с ВЧИ стойностите на ФК бяха повторно изследвани средно  $3,35 \pm 1,37$  дни след хоспитализацията. Сравнителният анализ между първоначалното и повторното измерване показва статистически значимо понижение на нивата на ФК, отразяващо регресията на възпалителния процес. Разликата беше оценена чрез t-тест за зависими извадки, като резултатите са представени в табл. 15.

Табл. 15. Дескриптивен анализ на стойностите на ФК в динамиката при пациенти с ВЧИ

ФК (мкг/г)	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин.	Макс.	Междуквартилен размах (IQR)
Първа проба	108,18	78,86	53,33	65,06	243,98	83,54
Втора проба	71,50	71,30	20,44	50,02	198,71	17,90

Сравнителният анализ между първоначалното и повторното изследване показва ясно понижение на стойностите на ФК при динамичното проследяване. Средната стойност намаля от 108,18 мкг/г до 71,50 мкг/г, като аналогична тенденция се установи и за медианата (78,86 мкг/г спрямо 71,30 мкг/г), отразявайки регресия на възпалителния процес. По-високото стандартно отклонение при постъпването (53,33 мкг/г спрямо 20,44 мкг/г) и по-широкият междуквартилен размах (83,54 мкг/г спрямо 17,90 мкг/г) свидетелстват за по-голяма вариабилност и по-тежко клинично протичане в ранната фаза, с последваща хомогенизация на стойностите в хода на възстановяването. При 96,36 % ( $n = 53$ ) от пациентите при динамичното проследяване се установи нормализиране на стойностите на ФК под патологичния праг. При два случая (3,64 %) се запазиха стойности над 84,19 мкг/г, което вероятно отразява по-бавна регресия на възпалителния процес или индивидуални различия във възстановяването на чревната лигавица. Сравнението с контролната група показва, че средните стойности на ФК след динамичното проследяване при деца с ВЧИ (71,50 мкг/г) са практически идентични с тези при здравите деца (70,94 мкг/г). Това потвърждава нормализирането на маркера под патологичния праг и показва, че при повечето пациенти възпалителната активност достига нива, съпоставими с контролната популация, което подчертава ролята на динамичното проследяване на ФК за оценка на възстановяването.

Динамиката на стойностите на ФК при ВЧИ беше анализирана по етиологични причинители чрез сравнение на първоначалното и повторното изследване, като наблюдаваните промени са представени на фиг. 12.



Фиг. 12. Динамика на стойностите на ФК при деца с ВЧИ според етиологичния причинител (първоначално и повторно изследване). Кутията представя междуквартилния размах (IQR), хоризонталната линия – медианата, X – средната стойност, whiskers – минималната и максималната стойност без outliers, точките – отделни стойности извън IQR.

При всички разглеждани вирусни етиологии се установи понижение на стойностите на ФК при повторното изследване. При ротавирусните ВЧИ първоначалните стойности показаха широка вариабилност, като при част от пациентите надхвърляха 200 мкг/г, с последващо понижаване и нормализиране под патологичния праг от 84,19 мкг/г. При аденовирусната етиология първоначално се установиха също високи стойности над 200 мкг/г, като понижението беше по-умерено и при отделни случаи стойностите останаха над прага. При норовирусните инфекции началните стойности надвишаваха 190 мкг/г, но при повторното изследване при всички случаи се установи нормализиране на ФК. При астровирусните инфекции стойностите не надхвърляха патологичния праг и останаха стабилни във времето. Независимо от етиологията, повторното изследване показва изместване на медианата към по-ниски стойности и стесняване на междуквартилния размах, което отразява регресия на възпалителния процес.

За оценка на статистическата значимост на динамиката на ФК при децата с ВЧИ беше проведен t-тест за зависими извадки. Анализът установи статистически значима разлика между първоначалното и повторното измерване ( $t = 4,997$ ;  $p = 6,47 \times 10^{-6}$ ), като средната разлика възлезе на 36,68 мкг/г. Доверителният интервал при 95 % сигурност беше 21,97–51,40 мкг/г, което потвърждава съществено понижение на нивата на ФК в хода на болничното лечение и подкрепя приложимостта на маркера за динамично проследяване на ВЧИ при деца. Установеното понижение на стойностите на ФК отразява както самоограничаващия се ход на ВЧИ, така и ефекта от проведеното лечение, поради което маркерът следва да се разглежда не като пряк показател за терапевтична ефективност, а като чувствителен индикатор за регресия на възпалителния процес и ранно възстановяване на чревната бариерна функция.

Бързото понижение на стойностите на ФК при ВЧИ отразява остър, предимно повърхностен възпалителен отговор с ограничена неутрофилна активация и запазена структурна цялост на чревната лигавица. При ротавирусните и норовирусните ВЧИ това се извява с умерено, вариабилно, но преходно повишение на ФК и бърза нормализация, докато при астровирусните инфекции липсата на значима неутрофилна активация корелира със стабилни стойности на маркера. За разлика от тях, аденовирусните ентерити се характеризират с по-продължителна епителна увреда и забавена регресия на възпалението, което се отразява в по-широк диапазон и по-ограничено понижение на ФК при динамичното проследяване. В повечето публикувани проучвания стойностите на ФК при ОЧИ се оценяват в единична времева точка, без динамично проследяване, което ограничава възможността за оценка на възпалителния отговор във времето. Настоящото изследване преодолява тази ограниченост чрез проследяване на ФК при деца с ВЧИ в две последователни времеви точки в ранния болничен период. Установеното понижение на маркера корелира с патофизиологията на вирусните инфекции и очертава ролята на ФК като чувствителен инструмент за динамична оценка на възпалителната активност и възстановяването на чревната бариерна функция.

С цел динамично проследяване на ФК при пациенти с БЧИ беше извършено повторно измерване средно  $2,55 \pm 1,21$  дни след първоначалното изследване, съобразено с клиничната практика и продължителността на болничния престой. При последващото изследване при повечето пациенти се установи тенденция към понижение на стойностите на ФК. Deskриптивните статистически показатели на стойностите на ФК

при децата с БЧИ, оценени при първоначалното и повторното изследване, са представени в табл. 16.

Табл. 16. Дескриптивен анализ на стойностите на ФК в динамиката при пациенти с БЧИ

ФК (мкг/г)	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Мин.	Макс.	Междуквартилен размах (IQR)
Първа проба	108,18	78,86	53,33	65,06	243,98	83,54
Втора проба	71,50	71,30	20,44	50,02	198,71	17,90

При динамичното проследяване при деца с БЧИ се установи тенденция към понижаване на стойностите на ФК, като средната стойност намаля до 436,20 мкг/г, а медианата – до 416,15 мкг/г. При повторното изследване стандартното отклонение възлезе на 202,22 мкг/г при значително стеснен междуквартилен размах, което показва наличие на екстремни стойности при ограничен брой пациенти на фона на по-хомогенно разпределение. Минималната стойност достигна 79,1 мкг/г, докато максималната остана висока – 954,96 мкг/г, отразявайки хетерогенна динамика на възстановяване. Стойности на ФК под патологичния праг от 84,19 мкг/г се установиха при 7,69 % (n = 4) от пациентите, докато при 92,31 % (n = 48) маркерът остана повишен, макар често със значителна редукция спрямо изходните нива. Средната стойност на ФК при повторното измерване (436,20 мкг/г) остана значително по-висока в сравнение с контролната група (70,94 мкг/г), което показва, че при повечето деца с БЧИ възпалителният процес не е напълно регресирал в рамките на ранния период на динамично проследяване. За оценка на динамиката на ФК при деца с БЧИ беше приложен t-тест за зависими извадки, който установи статистически значима разлика между първоначалното и повторното измерване ( $t = 11,82$ ;  $p = 3,21 \times 10^{-16}$ ). Получените резултати потвърждават съществено понижаване на нивата на ФК и отразяват значима промяна във възпалителната активност в хода на лечението.

Сравнението на динамиката на ФК при ВЧИ и БЧИ разкри различия във възпалителния отговор. При ВЧИ стойностите при повторното измерване се доближаваха до референтните граници, докато при БЧИ маркерът оставаше значително

повишен, което отразява по-продължителен и перистиращ възпалителен процес. При 15,38 % (n = 8) от децата с БЧИ се установи нарастване на стойностите на ФК при повторното измерване, което може да индикира прогресиращо възпаление, недостатъчен терапевтичен отговор или усложнения и следва да се интерпретира в клиничен контекст. Тези данни подчертават значението на серийното измерване на ФК за ранно идентифициране на пациенти с неблагоприятна динамика и необходимост от по-интензивно проследяване.

В настоящото изследване беше извършен сравнителен анализ на динамиката на стойностите на ФК при деца с БЧИ според етиологичния причинител, представен в табл. 17. Поради по-голямата хетерогенност на клиничните и лабораторните характеристики и различната численост на подгрупите, за разлика от ВЧИ, резултатите при БЧИ са представени в табличен, а не в графичен вид.

Табл. 17. Дескриптивен анализ на стойностите на ФК при деца с БЧИ според етиологичния причинител (I – първоначално изследване; II – повторно изследване)

Етиологичен агент	Проба	Брой	Средна стойност	Медиана	Стандартно отклонение	Минимум	Максимум	IQR
<i>Salmonella spp.</i>	I	21	713,14	823,93	187,23	451,40	912,99	355,02
<i>Salmonella spp.</i>	II	21	366,58	375,93	200,57	79,10	636,72	331,88
<i>Campylobacter spp.</i>	I	15	679,23	593,96	189,90	434,73	894,37	367,28
<i>Campylobacter spp.</i>	II	15	375,61	393,27	218,06	81,50	954,96	217,34
<i>Clostridioides difficile</i>	I	8	686,12	685,80	205,31	410,81	918,12	348,54
<i>Clostridioides difficile</i>	II	8	360,39	376,82	61,71	250,05	438,72	71,67
<i>Shigella spp.</i>	I	5	821,53	862,87	105,23	634,01	880,38	16,87
<i>Shigella spp.</i>	II	5	511,97	422,52	231,27	378,58	921,77	73,82
<i>Yersinia enterocolitica</i>	I	3	765,50	829,93	140,94	603,86	862,71	129,42
<i>Yersinia enterocolitica</i>	II	3	452,49	490,54	88,58	351,24	515,68	82,22

Анализът на ФК при деца с БЧИ показва етиологично обусловени различия в динамиката на възпалението. На групово ниво при повечето бактериални причинители

се установи понижение на маркера след започване на терапията, докато при част от пациентите стойностите останаха високи или нарастваха, отразявайки хетерогенен ход и тежест на възпалителния процес.

Динамичното проследяване на ФК при децата с БЧИ показва отчетлива тенденция към понижение на стойностите при всички разглеждани етиологични групи, включително салмонелоза, кампилобактериоза, CDI, шигелоза и йерсиниоза. Независимо от наблюдаваната редукция, нивата на ФК при бактериалните инфекции оставаха значително над референтните граници в ранния период на проследяване, което отразява персистираща възпалителна активност на чревната лигавица. Резултатите при по-редките етиологични причинители следва да се интерпретират предпазливо поради малката численост на подгрупите, която ограничава статистическата мощ и не позволява извеждане на категорични етиологично-специфични заключения.

Съпоставката на динамиката на ФК при ВЧИ и БЧИ показва ясно различен възпалителен профил както по интензитет, така и по темпо на регресия. При ВЧИ повторното изследване установява бързо и статистически значимо понижение на ФК с изместване на централните показатели към стойности, сравними с контролната група, съпроводено от намаляване на стандартното отклонение и междуквartilния размах. За разлика от това при БЧИ се наблюдават по-високи изходни стойности и по-бавна, непълна и хетерогенна редукция, съответстваща на инвазивната патогенеза и продължителната неутрофилна активация.

В обобщение, резултатите показват, че проследяването на ФК предоставя клинично релевантна информация за темпото и характера на възстановяването при ОЧИ. Маркерът следва да се интерпретира като индиректен и неспецифичен показател, зависим от етиологията, тежестта и фазата на заболяването, както и от времевия интервал на проследяване. Настоящото изследване отразява ранната динамика на възпалителния процес, което обосновава последващата оценка на ФК като прогностичен маркер за клиничния ход.

## 7. Оценка на прогностичната стойност на фекалния калпротектин по отношение на клиничния ход при деца с ОЧИ

В допълнение към установената диагностична стойност на ФК при ОЧИ беше оценен и неговият потенциал като прогностичен маркер за клиничния ход на заболяването. За тази цел „клиничният ход“ беше дефиниран въз основа на динамиката на диарийния синдром, като основен критерий за разграничаване между благоприятен и неблагоприятен ход беше приета продължителността на диарията. Изборът на този показател е обоснован от водещата роля на диарията в клиничната картина на ОЧИ и от патофизиологичната връзка между продължителността на симптома и степента на чревното възпаление, отразявано от нивата на ФК.

При ВЧИ медианата на продължителността на диарията беше 3 дни (средно 3,43 дни; IQR 1,75). Като праг за анализ беше приета стойност  $\leq 3$  дни без усложнения – благоприятен ход, а  $\geq 4$  дни и/или усложнения – неблагоприятен ход. Променливата беше кодирана дихотомно (0 – благоприятен, 1 – неблагоприятен).

В последващ етап беше оценена прогностичната информативност на ФК спрямо CRP, левкоцитен брой и СУЕ чрез сравнителен анализ на началните стойности, с цел установяване на независимия принос на ФК спрямо системните възпалителни маркери (табл. 18).

Табл. 18. Дескриптивни статистически показатели на системни възпалителни маркери при пациенти с ВЧИ при постъпване

Показател	CRP (мг/л)	Левкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	СУЕ (мм/ч)
Средна стойност (M)	9,79	6,34	12,64
Стандартно отклонение (SD)	7,18	1,41	4,46
Минимална стойност (Min)	0,01	3,35	6,00
Максимална стойност (Max)	29,52	10,17	25,00
Първи квантил, Q1 (25-ти перцентил)	4,22	5,22	10,00

Показател	CRP (мг/л)	Левкоцити (x10 <sup>9</sup> /л)	СУЕ (мм/ч)
Втори квартил, Q2, медиана (50-ти перцентил)	7,81	6,20	12,00
Трети квартил, Q3, (75-ти перцентил)	14,06	7,38	15,00

Дескриптивният анализ показва средна стойност на CRP 9,79 мг/л ( $\pm 7,18$ ), с диапазон 0,01–29,52 мг/л и медиана 7,81 мг/л, което сочи, че при значителна част от децата стойностите са в референтни или леко повишени граници, а по-високи нива се наблюдават при ограничен брой случаи. Левкоцитният брой се характеризираше с относително хомогенно разпределение (средно  $6,34 \times 10^9/\text{л}$ ;  $\pm 1,41$ ; медиана  $6,20 \times 10^9/\text{л}$ ; диапазон  $3,35\text{--}10,17 \times 10^9/\text{л}$ ), без изразена левкоцитоза. СУЕ беше средно 12,64 мм/ч ( $\pm 4,46$ ), с медиана 12 мм/ч и диапазон 6–25 мм/ч, което насочва към слаб до умерен острофазов отговор без данни за изразено системно възпаление. В контекста на публикуваните данни тези показатели имат ограничена диагностична и прогностична стойност при ВЧИ: CRP е относително по-информативен основно за разграничаване на бактериална от вирусна етиология, докато СУЕ и левкоцитният брой демонстрират слаба дискриминативна способност. Полученият лабораторен профил потвърждава, че стандартните системни маркери не отразяват надеждно интензивността и динамиката на локалното чревно възпаление, което обосновава използването на мукозно-насочени биомаркери като ФК за допълване на оценката при деца с ВЧИ.

След дескриптивния анализ беше проведен унивариантен сравнителен анализ с цел оценка на асоциацията между CRP, левкоцитния брой и СУЕ и предварително дефинирания клиничен ход при ВЧИ. Нормалността на разпределението беше проверена чрез теста на Shapiro–Wilk по подгрупи. За CRP не се установи отклонение от нормалност (благоприятен ход:  $W = 0,961$ ;  $p = 0,210$ ; неблагоприятен:  $W = 0,974$ ;  $p = 0,890$ ), което позволи използването на t-тест за независими извадки. Аналогични резултати се получиха за левкоцитния брой ( $W = 0,967$ ;  $p = 0,323$  и  $W = 0,976$ ;  $p = 0,912$ ). При СУЕ се отчете граничен резултат в подгрупата с благоприятен ход ( $W = 0,943$ ;  $p = 0,052$ ), но променливата беше приета за приблизително нормално разпределена. CRP беше статистически значимо по-висок при неблагоприятен ход ( $12,64 \pm 8,33$  мг/л срещу  $8,47 \pm 6,39$  мг/л;  $p = 0,040$ ). За левкоцитния брой ( $p = 0,309$ ) и СУЕ ( $p = 0,361$ ) не се

установиха значими разлики. Тези резултати показват ограничена прогностична стойност на системните маркери при ВЧИ и обосновават последващата оценка на ФК.

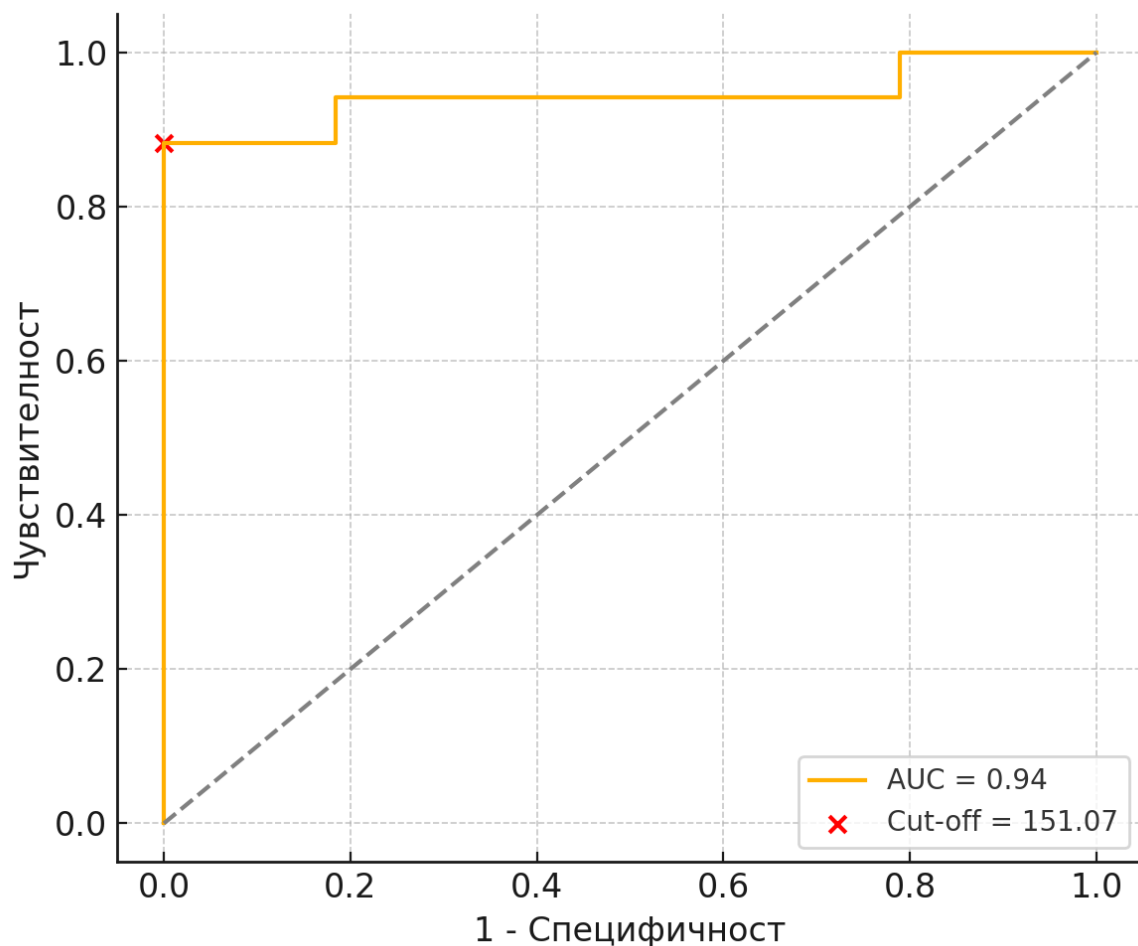
Преди сравнителния анализ на ФК беше оценена нормалността на разпределението чрез теста на Shapiro–Wilk. В подгрупата с благоприятен ход не се установи отклонение от нормалност ( $W = 0,977$ ;  $p = 0,619$ ), докато при неблагоприятен ход беше налице значимо отклонение ( $W = 0,857$ ;  $p = 0,014$ ), което обоснова използването на непараметричния тест на Mann–Whitney. Анализът показва статистически значима разлика между двете подгрупи ( $U = 37,0$ ;  $p < 0,0001$ ), като стойностите на ФК бяха значимо по-високи при неблагоприятен клиничен ход. Дескриптивните показатели демонстрираха по-високи централни стойности и по-широк диапазон на вариация при тази подгрупа, отразяващи по-голяма хетерогенност и наличие на високи изходни стойности на ФК при неблагоприятно протичане (табл. 19).

Табл. 19. Дескриптивни статистически показатели на стойностите на ФК според клиничния ход при деца с ВЧИ

Група	Брой пациенти (n)	Средна стойност на ФК (мкг/г)	Стандартно отклонение	Медиана	Минимум	Максимум
Благоприятен ход	43	79,53	38,87	77,16	51,0	213,05
Неблагоприятен ход	14	134,66	63,94	81,02	52,82	243,98

За оценка на прогностичния потенциал на ФК при ВЧИ беше проведен ROC-анализ, изследващ способността на изходните стойности да разграничават благоприятен от неблагоприятен клиничен ход. Анализът демонстрира отлична дискриминативна способност ( $AUC = 0,94$ ), което показва висок прогностичен потенциал на ФК за продължително и усложнено протичане (фиг. 13). Оптималната прагова стойност беше 151,07 мкг/г. При този cut-off чувствителността достигна 88,2%, а специфичността –

100%, без фалшиво положителни резултати сред пациентите с благоприятен ход. Комбинацията от висока чувствителност и специфичност подкрепя ролята на ФК като надежен инструмент за ранна рискова стратификация при деца с ВЧИ още при първоначалната оценка.



Фиг. 13. ROC-крива на ФК като прогностичен маркер за клиничния ход при деца с ВЧИ

След установяване на значима асоциация между ФК и клиничния ход чрез едновариантен анализ беше приложен мултивариантен подход за оценка на независимата прогностична стойност на ФК. Изграден беше логистичен регресионен модел с бинарна зависима променлива „клиничен ход“ (0 – благоприятен, 1 – неблагоприятен), в който като независими фактори бяха включени ФК (първа проба), CRP, левкоцитен брой и СУЕ. Логистичната регресия позволи едновременна оценка на влиянието на отделните възпалителни маркери и контрол върху потенциални

смушаващи ефекти, с цел да се провери дали връзката между ФК и клиничния ход се запазва след корекция спрямо системните показатели. Този модел осигурява по-прецизна и клинично релевантна прогностична оценка при деца с ВЧИ (табл. 20).

Табл. 20. Резултати от мултивариантен логистичен регресионен анализ за прогнозиране на клиничния ход при деца с ВЧИ

Променлива	OR	95% CI	p-стойност
ФК (първа проба)	1,08	0,98 – 1,20	0,1291
Левкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,63	0,15 – 2,68	0,5293
СУЕ (мм/ч)	1,03	0,71 – 1,48	0,8898
CRP (мг/л)	1,08	0,74 – 1,58	0,6843

В мултивариантния модел нито един предиктор не достигна статистическа значимост при 95% доверителен интервал. ФК обаче демонстрира най-ниска p-стойност ( $p = 0,129$ ) и най-висока стойност на OR (1,08; 95% CI: 0,98–1,20), което очертава тенденция към асоциация с неблагоприятен ход, без достигане на статистическа значимост. Моделът показва добра калибрация (псевдо  $R^2 = 0,764$ ; LLR  $p < 0,0001$ ), което отразява съвкупен ефект на включените променливи в рамките на изследваната извадка. Левкоцитният брой, СУЕ и CRP не демонстрираха асоциация с клиничния ход ( $p > 0,5$ ). Макар ФК да не запази независима значимост, той остана единственият маркер с последователна тенденция към връзка с неблагоприятния ход, като липсата на статистическа значимост вероятно се обуславя от ограничения размер на извадката и малкия брой неблагоприятни случаи.

Резултатите показват, че при деца с ВЧИ системните възпалителни маркери (CRP, левкоцитен брой и СУЕ) имат ограничена прогностична стойност по отношение на клиничния ход. Макар CRP да демонстрира значима разлика в еднофакторния анализ, нито един от тези показатели не запази независима асоциация при мултивариантна оценка, което отразява умерения системен възпалителен отговор, характерен за ВЧИ. За разлика от тях, ФК показва последователна връзка с клиничния ход. Значимите различия в изходните стойности, отличната дискриминативна способност ( $AUC = 0,94$ ) и тенденцията към асоциация в мултивариантния модел очертават ФК като най-информативния лабораторен показател за прогнозиране на клиничния ход. По-високите

начални стойности вероятно отразяват по-интензивно локално възпаление и по-продължително възстановяване. ФК предоставя допълнителна прогностична информация и има потенциал за ранна рискова стратификация и оптимизиране на клиничното поведение при деца с ВЧИ.

Анализът на ФК като потенциален прогностичен маркер за клиничния ход при деца с БЧИ изискваше методологичен подход, съобразен с особеностите на протичане на този тип ОЧИ и динамиката на оздравителния процес. За разлика от пациентите с ВЧИ, при които клиничният ход обикновено самоограничаващ се, при децата с БЧИ се наблюдаваше по-продължителна симптоматика. В настоящия анализ продължителността на диарийния синдром беше използвана като основен критерий за разграничаване на клиничния ход като благоприятен или неблагоприятен. С оглед на факта, че при всички пациенти беше постигнато пълно клинично възстановяване, оценката на хода се базираше върху броя дни с персистиращ диарийен синдром. Въз основа на разпределението на продължителността на диарийния синдром при БЧИ беше определен праг от 5 дни за разграничаване на клиничния ход. Продължителност  $\leq 5$  дни без усложнения се дефинира като благоприятен ход, а  $>5$  дни и/или наличие на усложнения – като неблагоприятен. За статистическия анализ ходът беше кодиран дихотомно (0 – благоприятен, 1 – неблагоприятен).

В последващия етап беше оценена прогностичната стойност на ФК в сравнение с CRP, левкоцитния брой и СУЕ, с цел установяване на относителната му информативност при разграничаване на клиничния ход. Анализът се базираше на хипотезата, че високите начални стойности се асоциират с неблагоприятно протичане. При БЧИ системните маркери демонстрираха изразена вариабилност, отразяваща хетерогенния системен възпалителен профил (табл. 21).

Табл. 21. Дескриптивни статистически показатели на възпалителните маркери при пациенти с БЧИ при постъпване

Показатели	CRP (мг/л)	Левкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	СУЕ (мм/ч)
Средна стойност (M)	71,62	10,23	31,35
Стандартно отклонение (SD)	48,61	4,34	14,46

Показатели	CRP (мг/л)	Левкоцити (x10 <sup>9</sup> /л)	СУЕ (мм/ч)
Средна стойност (M)	71,62	10,23	31,35
Минимална стойност (Min)	13,12	4,08	9,00
Максимална стойност (Max)	180,68	18,74	57,00
Първи квартил, Q1 (25-ти персентил)	34,07	5,96	19,50
Втори квартил, Q2, медиана (50-ти персентил)	57,68	9,73	33,00
Трети квартил, Q3, (75-ти персентил)	83,65	14,25	41,00

Дескриптивният анализ на системните възпалителни маркери при БЧИ показва изразено повишение и значителна вариабилност. Средната стойност на CRP беше 71,62 мг/л ( $\pm 48,61$ ), с диапазон 13,12–180,68 мг/л, което отразява активен и хетерогенен системен възпалителен отговор. Левкоцитният брой достигаше средно  $10,23 \times 10^9/\text{л}$  ( $\pm 4,34$ ), с медиана  $9,73 \times 10^9/\text{л}$  и интерквартилен диапазон  $5,96\text{--}14,25 \times 10^9/\text{л}$  (общ диапазон  $4,08\text{--}18,74 \times 10^9/\text{л}$ ), което показваше вариране от горногранични до изразено повишени стойности. Средната стойност на СУЕ беше 31,35 мм/ч ( $\pm 14,46$ ), с медиана 33 мм/ч и трети квартил 41 мм/ч, потвърждавайки наличието на възпалителен процес при повечето пациенти. Общият лабораторен профил демонстрира хетерогенност, съответстваща на вариабилния клиничен ход при БЧИ. Съвкупният анализ на данните потвърди, че БЧИ при децата протичат с ясно изразена, но вариабилна системна възпалителна реакция още в началния етап, отразена от широките диапазони на CRP, левкоцитния брой и СУЕ. Този лабораторен профил е съвместим с бактериалната етиология на ОЧИ, при която CRP и в по-малка степен левкоцитите са най-често повишените системни показатели. Въпреки диагностичната им стойност, системните маркери демонстрират ограничена и непостоянна връзка с клиничния ход и динамиката на симптомите. В този контекст настоящото изследване разширява оценката, като разглежда ФК не само като диагностичен, но и като потенциален прогностичен маркер за клиничния ход при деца с БЧИ.

След дескриптивния анализ беше оценена асоциацията между CRP, левкоцитния брой, СУЕ и клиничния ход при БЧИ чрез унивариантен сравнителен анализ. Нормалността на разпределението беше проверена с теста на Shapiro–Wilk, който показва значимо отклонение за CRP ( $W = 0,852$ ;  $p = 0,000012$ ), левкоцитния брой ( $W = 0,926$ ;  $p = 0,003161$ ) и СУЕ ( $W = 0,951$ ;  $p = 0,032412$ ), поради което беше приложен тестът на Mann–Whitney. Не се установиха значими различия за CRP и левкоцитите ( $p > 0,05$ ), докато СУЕ демонстрира статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ).

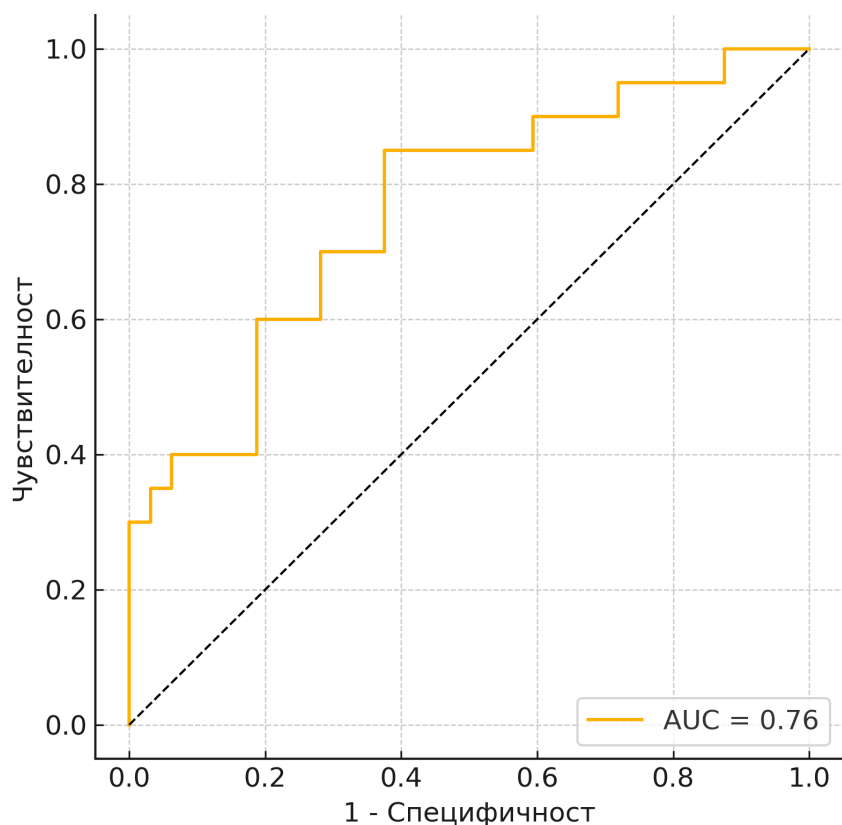
Проверката за нормалност при ФК също показва отклонение ( $W = 0,814$ ;  $p < 0,001$ ), което наложи непараметричен анализ. Mann–Whitney тестът установи значима разлика между подгрупите ( $U = 152,5$ ;  $p = 0,0015$ ), като по-високите начални стойности на ФК се асоциираха с неблагоприятен клиничен ход. Дескриптивните показатели, представени в табл. 22, потвърждават по-високи и по-вариабилни стойности при тази подгрупа, подкрепяйки прогностичния потенциал на ФК при БЧИ.

Табл. 22. Дескриптивни статистически показатели на стойностите на ФК при пациенти с БЧИ според клиничния ход

Група	Брой пациенти	Средна стойност на ФК (мкг/г)	Стандартно отклонение	Медиана (мкг/г)	Минимум (мкг/г)	Максимум (мкг/г)
Благоприятен ход	34	657,41	160,92	640,57	410,81	875,04
Неблагоприятен ход	18	838,86	109,72	856,76	824,15	918,12

Както е представено в табл. 22, при пациентите с неблагоприятен клиничен ход се установяват значимо по-високи изходни стойности на ФК в сравнение с благоприятната подгрупа. При благоприятно протичане средната стойност е  $657,41 \pm 160,92$  мкг/г (медиана 640,57 мкг/г), докато при неблагоприятен ход достига  $838,86 \pm 109,72$  мкг/г (медиана 856,76 мкг/г). Неблагоприятната подгрупа се характеризира с изместване на стойностите към горния диапазон и относително по-тясна вариабилност, което отразява персистиращо високо ниво на мукозно възпаление. Установените различия подкрепят връзката между високите начални стойности на ФК и по-продължително или усложнено клинично протичане при БЧИ, което очертава ФК като потенциален маркер за ранна стратификация на риска.

С цел количествена оценка на способността на ФК да разграничава пациентите с благоприятен и неблагоприятен клиничен ход при БЧИ беше проведен ROC-анализ (фиг. 14).



Фиг. 14. ROC-крива, отразяваща дискриминативната способност на ФК по отношение на клиничния ход при пациенти с БЧИ

ROC-анализът показва добра прогностична способност на ФК при БЧИ (AUC = 0,76). Определената оптимална прагова стойност беше 658,08 мкг/г, при която чувствителността достигна 85%, а специфичността – 62,5%. Това означава, че по-голямата част от пациентите с неблагоприятен клиничен ход могат да бъдат идентифицирани още при първоначалното изследване, при умерен процент фалшиво положителни резултати. Комбинацията от висока чувствителност и умерена специфичност очертава ФК като подходящ инструмент за ранна стратификация на риска при деца с БЧИ. Определеният cut-off предоставя количествено обоснована основа за клинична преценка и подкрепя използването на ФК като прогностичен показател в условията на вариабилна клинична картина.

Независимата прогностична стойност на ФК при БЧИ беше оценена чрез мултивариантен логистичен регресионен анализ. В модела бяха включени ФК (първа проба), левкоцитен брой, СУЕ и CRP като независими променливи, а клиничният ход – като бинарна зависима променлива (0 = благоприятен; 1 = неблагоприятен) (табл. 23).

Табл. 23. Резултати от мултивариантен логистичен регресионен анализ за прогнозиране на клиничния ход при деца с БЧИ

Променлива	OR	95% CI	p-стойност
ФК (първа проба)	1,00	0,99 – 1,01	0,8578
Левкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,96	0,61 – 1,51	0,8518
СУЕ (мм/ч)	1,15	1,02 – 1,30	0,0220
CRP (мг/л)	1,02	0,99 – 1,05	0,1958

Моделът показва статистически значима обща предсказуемост (LLR  $p < 0,00001$ ) и псевдо  $R^2 = 0,480$ , което отразява добра обяснителна способност. Единствено СУЕ запази независима асоциация с клиничния ход ( $p = 0,022$ ; OR = 1,15; 95% CI 1,02–1,30), като всяко повишение с 1 мм/ч увеличава вероятността за неблагоприятен ход с приблизително 15%. ФК ( $p = 0,858$ ), левкоцитният брой ( $p = 0,852$ ) и CRP ( $p = 0,196$ ) не демонстрираха независим ефект. Липсата на значимост за ФК контрастира с резултатите от едновариантния и ROC-анализа и вероятно отразява припокриване на прогностичната информация със системните маркери и ограничената извадка. Данните подкрепят използването на ФК за ранна стратификация на риска, но подчертават необходимостта от мултифакторна интерпретация.

Анализът потвърди прогностичната стойност на ФК при ОЧИ в детска възраст. Изходните стойности, измерени в ранната фаза, се асоциират с клиничния ход както при ВЧИ, така и при БЧИ. При ВЧИ ФК демонстрира отлична дискриминативна способност (AUC = 0,94), като при cut-off 151,07 мкг/г бяха постигнати 88,2% чувствителност и 100% специфичност. В мултивариантния модел маркерът не запази независима значимост, но остана с най-силна асоциация сред анализиранияте показатели. При БЧИ ФК също показва значима връзка с клиничния ход (AUC = 0,76; cut-off 658,08 мкг/г; чувствителност 85%; специфичност 62,5%). В мултивариантния анализ независим ефект запази само СУЕ. Въпреки това ФК остава клинично полезен инструмент за ранна стратификация на риска, особено при интерпретация в комбинация със системните възпалителни маркери.

## V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото изследване охарактеризира епидемиологичния и нозологичния профил на ОЧИ при деца на възраст 1–5 години, хоспитализирани в Първа клиника по инфекциозни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. Етиологично потвърдените случаи съставляваха малко над половината от пациентите, което подчертава ограниченията на рутинната диагностика и необходимостта от допълващи маркери. Сред доказаните причинители се формираха съпоставими групи с ВЧИ и БЧИ, като при ВЧИ доминираха ротавирусните гастроентерити, а при БЧИ – *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*, с по-редки, но клинично значими причинители като *Clostridioides difficile*, *Shigella spp.* и *Yersinia enterocolitica*. Клиничният анализ установи по-тежко протичане при БЧИ – по-висок фебрилитет, по-продължителна диария, по-често наличие на патологични примеси и по-голям дял тежки форми по модифицираната скала на Vesikari. При ВЧИ преобладаваха средно тежките случаи с доминиращи горнодиспептични прояви. Тези различия аргументират нуждата от обективни маркери за ранна стратификация на риска.

ФК демонстрира ясно разграничими профили между ВЧИ, БЧИ и контролната група. При БЧИ нивата бяха значимо по-високи и по-вариабилни, отразявайки по-интензивно мукозално възпаление. Маркерът надеждно диференцира бактериална от вирусна етиология на популационно ниво, но не позволява прецизна етиологична диференциация между отделните причинители, тъй като отразява преди всичко интензитета на неутрофилно-медираното възпаление.

Установена беше ясна зависимост между стойностите на ФК и клиничната тежест. С нарастване на тежестта се отчита последователно повишение на стойностите на маркера, като най-високи значения се регистрираха при тежки БЧИ. Това потвърждава ролята му като количествен индикатор за интензитета на чревното възпаление и подкрепя включването му в ранната клинична стратификация.

Динамичното проследяване показва бърза нормализация на ФК при ВЧИ и персистиращо повишение при БЧИ в ранния болничен период. Серийното измерване предоставя обективна информация за темпа на възстановяване и подпомага идентифицирането на случаи с неблагоприятна динамика.

По отношение на прогнозата изходните стойности на ФК се асоциираха с клиничния ход. При ВЧИ маркерът демонстрира отлична дискриминативна способност и висока прогностична ефективност. При БЧИ прогностичната му стойност беше умерено добра, като в мултивариантните модели независима асоциация запази СУЕ. Това подчертава необходимостта от интегрирана интерпретация на локални и системни маркери.

В обобщение, ФК е чувствителен и клинично информативен маркер при ОЧИ в детска възраст. Той допринася за разграничаване на етиологията, обективна оценка на тежестта, проследяване на възпалителната динамика и ранна стратификация на риска, което обосновава включването му като допълващ инструмент в комплексния диагностично-прогностичен алгоритъм при ОЧИ.

## VI. ИЗВОДИ

1. Етиологичният анализ на ОЧИ при деца на възраст 1–5 години, лекувани в Първа клиника по инфекциозни болести на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна в периода юни 2024 г. – февруари 2025 г., установи лабораторно потвърден причинител в 52,1% от случаите, като при ВЧИ доминираха ротавирусните инфекции, а при БЧИ – *Salmonella spp.* и *Campylobacter spp.*; наблюдава се и ясно изразено възрастово диференциране между вирусните и бактериалните форми.
2. При децата с ОЧИ, в сравнение с контролната група здрави деца, при която беше определена горна референтна граница на ФК 84,19 мкг/г (95-и перцентил), се установиха статистически значимо по-високи и по-вариабилни стойности на ФК, което потвърждава ФК като индикатор за наличие на интестинално възпаление в ранната детска възраст.
3. Анализът на стойностите на ФК показва статистически значима зависимост от етиологията на ОЧИ, като при ВЧИ нивата бяха съществено по-ниски спрямо тези при БЧИ при липсата на строго специфичен модел за отделни причинители.
4. Установена беше зависимост между изходните стойности на ФК и тежестта на клиничното протичане на ОЧИ. При ВЧИ повишените нива на маркера се асоциираха с по-тежки клинични форми, което подчертава прогностичната му стойност при вирусни ентерити. При БЧИ също беше установена връзка между нивото на ФК и клиничната тежест, но с по-умерена дискриминативна способност.
5. Динамичното проследяване на ФК в хода на болничното лечение показва статистически значима редукция на стойностите, отразяваща регресията на интестиналното възпаление. При ВЧИ понижението настъпва по-бързо и с тенденция към ранна нормализация, докато при БЧИ редукцията е по-бавна, непълна и хетерогенна, със задържане на повишени стойности при значителна част от пациентите.
6. Статистическите анализи доказаха високата прогностична точност на ФК по отношение на клиничния ход при ВЧИ и добрата му дискриминативна способност при БЧИ, което позволява ранна стратификация на риска при деца с ОЧИ. Определените cut-off стойности от 151,07 мкг/г при ВЧИ и 658,08 мкг/г при БЧИ се асоциираха с повишена вероятност за неблагоприятен клиничен ход.

## VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Представен е оригинален клинико-епидемиологичен анализ на хоспитализирани деца на възраст от 1 до 5 години с ОЧИ, който систематизира данните за демографските характеристики, етиологичната структура и клиничната тежест на заболяването в тази възрастова група.
2. За първи път в България е проведено целенасочено клинично проучване върху диагностичната и прогностичната стойност на ФК при деца с ОЧИ, стратифицирани по вирусна и бактериална етиология.
3. Въведен е комплексен аналитичен подход за оценка на диагностичната и прогностичната стойност на ФК чрез ROC-анализ и логистична регресия, позволяващ обективна количествена оценка на клиничния риск.
4. За първи път са определени прагови cut-off стойности на ФК за прогнозиране на неблагоприятен клиничен ход при ВЧИ и БЧИ в детска възраст, базирани на статистически валидиран модел.
5. Доказана е възможността за използване на ФК като инструмент за ранна стратификация на тежестта при деца с ОЧИ, с потенциал за оптимизиране на диагностично-терапевтичния подход още в началния етап на заболяването.

### ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР

1. Извършено е съпоставяне на ФК с класическите системни възпалителни маркери (CRP, СУЕ и левкоцитен брой), като бе демонстрирана допълващата, а в определени клинични ситуации и превъзхождаща информативност на ФК при оценка на локалното чревно възпаление.
2. Обоснована е клиничната приложимост на ФК при деца с ОЧИ въз основа на неговите диагностични, динамични и прогностични характеристики.

## VIII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### Публикации в рецензирани научни списания:

1. *Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций (Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections)*  
Вълкова Е.Д., Господинова М.Д., Тодоров И.Т.  
Журнал инфектологии, том 10, № 2, 2018, с. 117–122  
DOI: 10.22625/2072-6732-2018-10-2-117-122  
Вид публикация: обзорна статия
2. *Функции и возможности липокалина-2 как фекального биомаркера при острых кишечных инфекциях (Functions and potential of lipocalin-2 as fecal biomarker for acute gastrointestinal infections)*  
Люцова Е.Д., Господинова М.Д., Бочева Я.Д.  
Клиническая лабораторная диагностика, том 66, № 6, 2021, с. 371–373  
DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-6-371-373  
Вид публикация: обзорна статия

### Научни съобщения:

- Люцова Е., Стоянова К., Господинова М.  
*Пропуснатите патогени: предизвикателства и възможности в рутинната диагностика на остри чревни инфекции в детска възраст*  
Седма национална конференция по епидемиология с международно участие  
26–28 септември 2025 г., Медицински университет – Плевен  
Постерна презентация – **първо място**

**С благодарност** изразявам своята признателност към проф. д-р Маргарита Господинова, дм – научен ръководител на настоящия дисертационен труд, за високия професионализъм, задълбочените методологични насоки и последователната научна подкрепа през всички етапи на разработването му.

Дължа искрена благодарност на доц. д-р Диана Радкова, дм – началник направление по инфекциозни болести, за съдействието при клиничната реализация на проучването и за оказаната подкрепа в болничната практика.

Изразявам признателност към доц. д-р Калина Стоянова, дб – ръководител на Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, за организационната и професионална подкрепа, както и за създадената академична среда, благоприятстваща научната работа.

Благодаря на всички колеги от Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология за колегиалността, професионализма и подкрепата при реализиране на изследването.

Изразявам благодарност и към екипите на Първа и Втора клиника по инфекциозни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна за съдействието в диагностично-лечебния процес и за ангажираността към грижата за пациентите, без която настоящото проучване не би било възможно.



