

РЕЦЕНЗИЯ

От Професор д-р Марияна Стойчева Въртигова, дм, дмн
Специалист по инфекциозни болести, външен член на научното жури

на Дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

на д-р Екатерина Люцова, асистент в Катедра по инфекциозни болести,
паразитология и дерматовенерология, МФ, МУ Варна

Област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. медицина

Докторска програма – инфекциозни болести

Форма на докторантурата – редовна форма на обучение

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология,
МФ, МУ Варна

Тема: **Фекален калпротектин като диагностичен и прогностичен
маркер при остри чревни инфекции при деца**

Научен ръководител: Професор, д-р Маргарита Господинова, дм

Общо представяне на документите

Предоставеният ми **комплект документи** на електронен носител
включва 14 компонента, в пълно съответствие с изискванията на ЗРАСРБ,
ППЗРАСРБ и Правилника на МУ-Варна

1. Дисертационен труд.
2. Автореферат.
3. Творческа автобиография.

4. Диплом за магистър – нотариално заверено копие.
 5. Свидетелство за призната специалност
 6. Заповед за зачисляване
 7. Протокол от проведен докторантски минимум по специалността
 8. Списък на публикациите свързани с темата на дисертационния труд.
 9. Копия на публикациите по темата на дисертационния труд.
 10. Протокол от проведения катедрен съвет за готовност за защита.
 11. Декларация за достоверност
 12. Декларация за оригиналност
 13. Други документи, свързани с хода на процедурата.
- **Дисертационен труд и Автореферат – на хартиен носител**

Анализ на кариерния профил на кандидата

Д-р Екатерина Люцова е възпитаник на Ярославската държавна медицинска академия, Руска федерация (РФ), която завършва с отличие през 2006 г., придобивайки квалификация „лекар“. През 2015 г. успешно полага държавните изпити в Медицински университет – Варна за признаване на професионалната ѝ квалификация в Р България.

В периода 2006–2009 г. работи като лекар интернист в гр. Вологда, Вологодска област, РФ, където придобива специалност „Терапия“, а в периода 2009–2013 г. – като лекар-терапевт в градска поликлиника в Московски регион. От януари 2016 г. работи в Първа клиника по инфекциозни болести към УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна и е избрана за асистент към Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология при МУ – Варна. През 2019г е зачислена за докторант по специалността инфекциозни болести, в редовна форма на обучение в Катедра по инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология, МУ Варна (Заповед на Ректора № Р-109-37, 01.02.2019г).

Придобити специалности и образователни степени: (1) *инфекциозни болести* (Свидетелство № 024494/12.02.2021 г., серия МУВ-2021, N 4498 издадено от МУ – Варна. (2) магистър по здравен мениджмънт (Бургаски свободен университет, електронен номер на диплома 43263WW, регистрационен № 2520542227/23.05.2025 г., с отличен успех); (3) магистър по изкуствен интелект в здравеопазването (Диплома серия МУВ, № 013406, регистрационен № 013646/27.10.2025 г., Медицински университет – Варна, с отличен успех).

Д-р Екатерина Люцова ръководи практически занятия по инфекциозни болести със студенти от специалностите медицина – БЕО и АЕО, дентална медицина, обществено здраве, медицински лаборанти, сестри и акушерки. Активно участва в семинарите, провеждани в рамките на държавния стаж по инфекциозни болести, както и в курса по СИД „Тропическа медицина“. Активно участва в научната дейност на Катедрата. Ежегодно представя свои научни доклади на конференциите на Българското дружество по инфекциозни болести, както и на интердисциплинарни научни форуми, включващи различни медицински специалности и компютърни науки.

Д-р Екатерина Люцова владее писмено и говоримо руски, български и английски езици. Членува в научното дружество по инфекциозни болести, БЛС, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Има много добра компютърна грамотност.

Предоставеният ми дисертационен труд е посветен на острите чревни инфекции (ОЧИ) в детската възраст и възможностите за приложение на един по-малко познат в инфектологията биомаркер, фекален калпротектин (ФК) в диагностиката и прогнозиране хода на ОЧИ. Острата инфекциозна диария (ОИД) в глобален мащаб е на второ място, след пневмонията като причина за детска заболяемост и смъртност. По данни на СЗО ежегодно при деца до 5 години се регистрират около 1,7 милиарда диарийни заболявания и 443 832 завършват фатално, предимно в развиващите се страни. В икономически развитите страни ОИД рядко е фатална, предимно в терминалните възрастови групи и имунокомпрометирани лица, но е причина за значителна болестност и финансови загуби за обществото. Персистиращата или рекурентна диария предизвиква хипотрофия, недोхранване и има неблагоприятен ефект върху физическото и психомоторното развитие на децата.

Темата е изключително актуална и със съществена клинична значимост, за което специално бих искала да поздравя научния ръководител на докторанта.

Дисертационният труд на д-р Екатерина Люцова включва 183 стандартни страници. Структуриран е според приетите изисквания за научен труд и Правилника на МУ Варна, и съдържа: литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи и библиография. Авторът е отбелязъл приносите и публикациите, свързани с дисертационния труд, който е илюстриран с 23 фигури и 26 таблици.

Литературният обзор (44 страници) включва няколко основни направления: значимост на ОЧИ за общественото здраве; съвременен поглед върху етиологията, епидемиологията и патофизиологичните характеристики на тези заболявания при деца, в глобалния свят и у нас; клиничната оценка при ОЧИ; етиологичното им верифициране и ролята на ФК в тяхната диагностика и прогноза.

Представени са съвременни данни за структурата на ФК, неговата експресия и функционална характеристика. Специално бих искала да отбележа, че още на този етап са представени обобщени данни и за клиничната му стойност. Представят се данни за широкото приложение на ФК като биомаркер в гастроентерологията, особено при пациенти с възпалителни чревни заболявания, в хирургичната практика, при пациенти с ентеропатия индуцирана от продължителна употреба на нестероидни противовъзпалителни средства, т.е. заболяванията при които ФК има водеща патогенетична роля. Отчита се нарастващ интерес към потенциалната роля на ФК в инфектологията, като неинвазивен маркер и ориентир за етиологията и тежестта на ОЧИ. Посочени са данни от проучвания при *Clostridioides difficile*, други остри бактериални и вирусни чревни инфекции. Изтъкват се предимствата на определяне на ФК - неинвазивност, достъпност и бързина, и възможност той да се използва както за ранна диагностична ориентация, така и за динамично проследяване на интестиналния възпалителен процес.

Литературният обзор представя съвременните научни постижения по разглежданите проблеми, като отбелязва не еднозначността и непълнотата в редица направления. Написан е интелигентно и с вещина, на базата на използваните 159 литературни източници. Онагледен е с 4 таблици и 9 фигури, които улесняват възприемането на информацията.

Цел и задачи. Целта и конкретните задачи са ясно и точно дефинирани. Целта отговаря на темата, а шестте основни задачи обезпечават нейното изпълнение.

Материали и методи. Дисертационният труд включва 137 деца на възраст 1-5г, лекувани в Първа клиника по инфекциозни болести, УМБАЛ „Св Марина“ Варна, в периода юни 2024 - февруари 2025г. От тях (1) 107 са пациенти в остър стадий на ОЧИ, подбрани съгласно предварително дефинирани критерии за включване, въз основа на клинични, епидемиологични данни и верифицирана диагноза и (2) контролна група от

30 клинично здрави лица, съпоставими по възраст, явили се на контролен преглед един месец след де-хоспитализация по повод ОЧИ.

Много коректно са подбрани включващи/изключващи критерии, с оглед изключване влиянието на странични фактори върху отклоненията на проучваните показатели и максимална достоверност на резултатите.

Използвани са методите на клинично-епидемиологичен анализ, клинично-лабораторни, микробиологични (вирусологични), серологични и статистически методи. Основно място е отделено на определянето на ФК по имунотурбодиметричен метод с латекс-усилена аглутинация, на автоматичен биохимичен анализатор А15 (Biosystems). Подборът на методите е направен с вещина и дава възможност да се решат поставените задачи. Адмираiram *тестването в динамика*, в хода на заболяването, което дава възможност за прогностична оценка, както и *определяне стойностите на ФК в контролна група*, с установяване на референтни граници на показателя, за целите на проучването.

Използван е набор от модерни статистически методи с приложение на Microsoft Excel (дескриптивна статистика, вариационен, корелационен и графичен анализ), което гарантира надеждност на анализите.

Към този раздел са включени *дефиниции, използвани в дисертационния труд*, което внася допълнителна прецизност на работата.

Резултати и обсъждане

Резултатите са обособени в няколко раздела, следвайки основните задачи.

Демографско, епидемиологично и нозологично разпределение на пациентите. Разпределение по нозологични единици показва най-висока честота на Rota-virus гастроентерити (RV) 63.64% в групата на вирусни чревни инфекции (ВЧИ, n=55) и Salmonella spp 40.38% следвани от *Campylobacter spp.* 28.85% в групата на бактериални чревни инфекции (БЧИ, n=52).

Отчетен е различен възрастов модел в двете групи. Разпределението по възраст илюстрира по-висока честота на ВЧИ в по-ранните възрастови групи (децата 1–2 години са 36,36%) и относително изместване на случаите на БЧИ към по-старшите групи (30,77% са децата 3–4 г). Разпределението по пол показва лек превес на момчетата. Отчита се високият дял на деца, посещаващи организирани детски колективи, и се подчертава значението на профилактичните мерки в тази среда.

Разпределение и характеристика на пациентите според клиничното протичане и тежестта на заболяването.

Оценката на протичането и тежестта на ОЧИ е извършена чрез анализ на водещите клинични симптоми, степента на дехидратация и прилагане на модифицираната скала на Vesikari. Установен е по-неблагоприятен клиничен ход при БЧИ, често съпроводен с по-продължителна диария, персистиращ фебрилитет и сигнификантно по-висока честота на тежките клинични форми.

Сравнителният анализ на стойностите на ФК при пациенти с ВЧИ, БЧИ и контролна група, установява най-високи нива при БЧИ, следвани от ВЧИ, като различията между тях, както и с нивата в контролната група са статистически значими.

Вътрегруповият анализ не установява сигнификантни различия между стойностите на ФК при пациенти с различен етиологичен агент. Най-високи са стойностите на ФК при БЧИ, причинени от *Shigella spp.* ($821,53 \pm 105,23$ мкг/г), следвани от *Y. enterocolitica* ($765,5 \pm 140,94$ мкг/г), а при ВЧИ най-високите стойности (~ 111 мкг/г) са при Noro и RV гастроентерити.

Определени са нивата на ФК при ОЧИ с различна тежест на протичане и са установени сигнификантно по-високи стойности при тежките форми, в двете сравнявани групи, което подкрепя тезата, че ФК е чувствителен маркер на интензитета на чревното възпаление и има потенциал за оценка на тежестта на ОЧИ.

Стойностите на ФК са проследени в динамика, в хода на заболяването и болничното лечение. Според данните на докторанта нивото на ФК сигнификантно нараства в острия период на заболяването. При повторното измерване, в ранната реконвалесценция, при деца с ВЧИ стойностите са близки до референтните, а при БЧИ нивата остават значително повишени, което е показател за по-продължителен възпалителен процес.

Сравнителният анализ между ФК и другите възпалителни лабораторни маркери, представя данни, че ФК е по-високо информативен показател, в сравнение с CRP, СУЕ и левкоцити, отчитащ тежестта на инфекциозния процес, ефекта от приложеното лечение и хода от болестта. ФК има най-висока прогностична полезност при ВЧИ и остава клинично релевантен за начална оценка и риск-стратификация при ОЧИ.

По-високите начални стойности на ФК са асоциирани с по-продължително и/или усложнено клинично протичане, което подкрепя неговия прогностичен потенциал и подчертава значението му да предостави допълнителна информация относно вероятния ход и тежест на заболяването още в ранните етапи от неговото протичане

С цел количествена оценка на способността на ФК да разграничава пациентите с благоприятен и неблагоприятен клиничен ход е проведен ROC-анализ. Определени са cut-off стойности на ФК при БЧИ и ВЧИ, което позволява своевременно разпознаване на пациенти с повишена вероятност за по-продължително или усложнено протичане и има значение за вземането на клинични решения, включително необходимостта от хоспитализация, интензифициране на лечението или по-стриктно мониториране.

Изводите изцяло произтичат от резултатите на дисертационния труд и отговарят на поставените цел и задачи.

Съгласна съм с **Приносите** в двата им раздела: оригинални за Р България и тези с потвърдителен характер.

Книгописът включва 159 заглавия, от които 25 на кирилица и 134 на латиница, и 92 (58%) са от последните 10 години.

Публикации свързани с дисертационния труд - 2 статии в рецензирани международни списания, и 1 научно съобщение представено като постер и премирано на *VII Национална конференция по епидемиология с международно участие*. Във всички представени публикации д-р Екатерина Люцова е първи автор.

Авторефератът е написан на 64 страници. Структуриран е по приетите норми и отразява същността на дисертационния труд. Онагледен е с 23 таблици и 14 фигури с високото техническо качество. Изследванията са изработени в Централна Клинична Лаборатория, при УМБАЛ „Св Марина“ Варна. Интерпретацията на данните несъмнено е дело на автора и заслужава адмирации заради задълбочеността и стремежа към максимална точност.

Критични бележки.

1. По отношение на структурата на дисертационния труд, има какво да се желае за постигане на оптимален баланс в обемното представяне на отделните компоненти. *Литературният обзор* е по-дълъг от общоприетото, а обясненията в глава *Резултати и обсъждане* на места са ненужно подробни с често повтарящи се съждения.

2. Някои от фигурите/таблиците нямат необходимите реквизити.

3. Изложението не винаги е съобразено с приетите *Дефиниции* в глава *Материали и методи*.

Критичните бележки ни най-малко не намаляват стойността на дисертационния труд. Надявам се да помогнат на д-р Екатерина Люцова, в бъдещата и научна работа.

Заклучение

Дисертационният труд е добре обмислена, внимателно конструирана и чудесно изпълнена научна разработка. Той съответства на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото прилагане и специфичните изисквания на Правилника на МУ-Варна. Плод е на усърдна работа, много усилия от страна на докторанта и научния ръководител. Той е лично дело на д-р Екатерина Люцова и показва, че докторантът притежава:

(1) задълбочени теоретични познания по проблемите на ОЧИ в детската възраст и участието, диагностичната, и прогностичната стойност на ФК в хода на тези заболявания;

(2) способност за самостоятелни научни разработки.

Давам положителна оценка на дисертационния труд, оценявам като положителна и цялостната научно-учебна и лечебно-диагностична дейност на д-р Екатерина Люцова, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди на д-р Екатерина Люцова образователната и научна степен „ДОКТОР”

Професор, д-р Марияна Стойчева, дм, дмн

21.04.2026 г

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В” от Регламент (ЕС)
2016/679