

**НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ**

Изх. № 20.... г.
Вх. № 2400/18.10.2018 г.
Бул. "Янко Сакъзов" № 26
София 1504, тел. 9446999

Рецензия

от проф. Росица Курдова-Минчева, член на Научното жури,
(Заповед № 316/ 25.09 2017 на Директора на НЦЗПБ – София)

Относно: дисертационния труд на д-р КАЛИНА СТОЯНОВА ПАВЛОВА,
асистент към катедра „Инфекциозни болести, паразитология и
дерматовенерология”, Медицински Университет “Проф. д-р Паракев Стоянов”,
Варна,

за присъждане на образователната и научна степен ”доктор”.

**Тема: Епидемиологични проучвания и анализ на рискови фактори за
разпространението на контактните паразитози във Варненска област.**

Научен ръководител - доц. д-р Искра Георгиева Райнова

Област на висшето образование: 4. "Природни науки, математика и
информатика", направление 4.3. „Биологически науки”, научна специалност
“Паразитология и хелминтология”.

Декларирам, че не съществува конфликт на интереси между мен и
автора на дисертационния труд по смисъла на ал. 1, т. 3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ.

Д-р Калина Стоянова Павлова е родена през 1976 г. в гр. Варна. През
2001г. завърши Медицински Университет “Проф. д-р Паракев Стоянов”, гр.
Варна с диплома за магистър по медицина и от март 2002 г. е асистент към
катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология”,
Медицински Университет “Проф. д-р Паракев Стоянов”, гр. Варна и
преподавател по паразитология и тропическа медицина. Д-р К. Стоянова
придобива специалност по „Медицинска паразитология” през 2006 г. Завежда
паразитологична лаборатория към СМДЛ „Статус” ООД и паразитологична
лаборатория към СМДЛ „Екзактлабор 2002”.

От 2016г. е докторант на самостоятелна подготовка към НЦЗПБ.

Преподавателската дейност на Д-р Стоянова включва: теоретично и практическо обучение по медицинска паразитология на студенти от V курс, специалност медицина в Медицински Университет-Варна, включително англоезиково обучение; обучение по тропическа медицина на стажант-лекари в специалност медицина в VI курс в Медицински Университет-Варна; обучение по медицинска паразитология на студенти в специалностите Медицинска сестра и Акушерка в Медицински Университет-Варна и филиалите в гр. Сливен, гр. Шумен и гр. Велико Търново; на студентите в специалността Медицински лаборант и Инспектор по обществено здраве в Медицински колеж-Варна; обучение по медицинска паразитология в курсовете по СДО, индивидуалните форми на обучение и др. в рамките на учебните програми на различните специалности и програмите за специализация към Медицински университет и Медицински колеж – Варна.

От творческата автобиография е видно, че кандидатката има общо 21 публикации, 23 участия в научни форуми, 7 от които в чужбина, и 77 цитирания (74 в чужди издания).

Владее английски и руски езици.

Актуалност на разработваната в дисертационния труд тема

Чревните паразитози са широко разпространени в национален и глобален мащаб и представляват определен проблем за общественото здравеопазване у нас. Един от пътищата на предаване на тези заболявания е контактно-битовият път, което благоприятства космополитното им разпространение.

По данни на СЗО (2017) екстензитетът на жиардиазата превишава 30% сред близо 3 милиарда от жителите на планетата, които живеят в райони с разпространена жиардиаза. *B. hominis* е с космополитно разпространение, с по-висока опаразитеност (10%-50%) в тропическите и субтропически региони. Екстензитетът на криптоспоридиозата в Европейския съюз е 1-2%, но той е по-висок в развиващите се тропически страни (5-20%). Ентеробиозата е най-широко разпространената в света хелминтна инвазия. Предимно са засегнати децата в предучилищна и ранна училищна възраст, но заболяването се среща и при възрастните. Хименолепидозата е най-честата в света цестодна инвазия

сред хората, обаче, в повечето западноевропейски страни инвазията се счита за елиминирана.

У нас от години се осъществява епидемиологичен надзор на споменатите паразитози и са проведени научни изследвания от редица автори. В страната са регламентирани профилактичните изследвания за чревни паразити (по повод постъпване в детско заведение и др. институции или започване на работа в определени отрасли) от няколко нормативни акта на Министерството на здравеопазването (МЗ). По официални данни екстензитетът на жиардиазата през 1991-2000 за страната е 1.25-2.20%, след което се регистрира тенденция за постепенното му снижаване (0.25% през 2016 г.), като се отбелязват значително по-високи стойности сред институционализираните деца. През 1970-1980 гг. във Варненския регион е установен среден екстензитет на жиардиазата 3.79%, а през 2007-2016 гг. той е снижен до 0.35%. През последните 20 години в България се регистрират единични случаи на криптоспоридиоза и малки семейни огнища. Средните годишни стойности на екстензинвазията на ентеробиозата за страната през последните 5 години показват възходяща тенденция (2012 – 0.60%; 2016 г. – 1.13%). Опаразитяването с *H. pana* у нас през последните 10 години се движи в ниски стойности (0.03% пред 2016 г.). Независимо от спада на екстензитета на някои от чревните паразитози, тяхното здравното значение в България се запазва.

Въпреки наличието на официални данни от регистрацията на чревните паразитози у нас и на допълнителна информация от проведени научни проучвания, като за Варненския регион тя е предимно от миналия век, липсват задълбочени епидемиологични изследвания и оценка на рисковите фактори за разпространението на тези заболявания, особено в този регион на страната. Това дава основание на автора да се насочи към проучване на чревните паразитози с контактен път на предаване във Варненска област за да се изяснят действителното разпространение, най-важните епидемиологични параметри на тези паразитози, както и рисковите фактори за тяхното разпространение. Това определя дадения труд като значим и актуален, който може да послужи за научна база за разработване на бъдещи мерки за профилактика, ограничаване на разпространението и последиците от тези заболявания у нас.

Преглед на дисертационния труд и оценка на резултатите

Дисертационният труд е построен по класическата схема и включва 10 раздела: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал, методи, резултати и обсъждане, заключение, изводи и приноси, литература и приложения. Многобройните фигури (72) и таблици (16) са подходящо подбрани и оформени и добре онагледяват получените резултати и изказаните тези. Включени са и 4 приложения. Впечатляващо е качеството на микрофотографиите (38) на паразити и паразитни елементи. Дисертационният труд е написан на 179 стандартни страници (без приложението) на много добър литературен език.

Авторефератът е написан на 65 страници и включва резюме на английски език. Съдържанието му съответства на изложението в дисертационния труд.

Литературен обзор. Свързан е тематично с проучванията в дисертацията, като са обобщени историческите и съвременните данни за чревните паразитози с контактен път на предаване – жиардиаза, ентеробиоза, хименолепидоза, криптоспоридиоза и бластоцистоза. Анализирана е съвременната информация за тяхната епидемиологична характеристика, рисковите фактори при предаването и разпространението им сред хората по света и в България, с особено внимание към Варненска област. Изложеният материал показва добрата осведоменост на дисертантката по проблема както в глобален, така и в национален мащаб, а също добри аналитични способности. Направен е добър сравнителен анализ по години на динамиката на епидемиологичните показатели на посочените паразитози у нас на базата на проучените и цитирани разработки на българските автори, работили в тази област.

Приложеният списък на реферираните литературни източници включва голям брой заглавия – общо 398, от които 130 на кирилица. Значителна част от публикациите са от последните 10 години.

Трябва да отбележем, че за съжаление подробният литературен обзор (42 стр.) не завършва с обобщение на важните нерешени проблеми по тематиката на дисертационния труд, които дават основание на автора да се заеме с тяхното разработване. Обаче, определянето на предмета и обекта на

изследването, както и формулирането на целта и задачите на дисертацията показват, че те са мотивирани от анализа на съвременното състоянието на проблема.

Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е да се проучи разпространението и екстензитета на контактните паразитози (ентеробиоза, хименолепидоза и гиардиаза) и тези със сходни пътища на предаване (бластоцистоза, криптоспоридиоза) сред населението на Варненска област и значението на някои показатели (възраст, пол, местоживееене, професия и др.) като рискови фактори.

Задачите отразяват основните направления в разработката на д-р К. Стоянова, а именно: изследване на опаразитеността с *Enterobius vermicularis*, *Giardia intestinalis*, *Hymenolepis nana*, *Blastocystis hominis* и *Cryptosporidium spp.* чрез морфодиагностични и имунологични методи сред децата и възрастните на територията на Варненска област; проучване на динамиката на разпространение и структурата на заразеността с гореописаните паразити чрез съвременен епидемиологичен анализ на някои рискови фактори (възраст, пол, местоживееене, професия и др.); установяване на ролята на *Cryptosporidium spp.* и останалите чревни паразити в етиологията на диарийния и други синдроми (рецидивиращи коремни болки, алергични оплаквания) сред хоспитализирани и амбулаторно изследвани пациенти и лица от рискова група за зоонозно предаване, както и оценка на информираността на общо практитуващите лекари (ОПЛ) относно чревните паразитози.

Материали и методи. Впечатляващ е големият брой изследвани пациенти – общо 56 060 лица (55 856 амбулаторно изследвани лица и 204 хоспитализирани пациенти), основно по профилактични (91%) и по клинични показания, за един относително дълъг период от време (2007-2016 г.). Проведените от дисертантката изследвания през тези десет години представляват 16,9% от всички изследвания за чревни паразити, извършени във Варненска област, което показва широк обхват на епидемиологичното проучване. Обхванато е населението на гр. Варна, както и на градове и села от областта. Изследвани са 55 979 фекални преби, 237 макроскопски преби и 55

809 перианални преби. Използван е широк спектър от класически и модерни методи: паразитологични методи за морфодиагностика – макроскопски и микроскопски (нативни и оцветителни), имунологични за идентификация на копроантгени на *Cryptosporidium spp.* и *Giardia intestinalis*, микробиологични и вирусологични. Особен интерес представляват приложените епидемиологично-статистически модели и методи – модел на популационното макропроучване и микропроучвания тип „случай-контрола“. Данните от всички изследвания са статистически обработени с дескриптивен, корелационен и регресионен анализ и графичен анализ и дават основание резултатите и изводите да се приемат за обективни. Приложени са и социологични и документални методи, както и метод на дигиталната фотомикрография.

Оценка на резултатите, техния анализ и интерпретация

Извършените от д-р К. Стоянова проучвания ѝ предоставят богата информация, чийто анализ ѝ позволява да характеризира състоянието на чревните паразитози с контактен път на предаване във Варненска област.

Диагностицирани са общо 2 557 пациенти с чревни паразитози, от които 2 541 със следните паразити, обект на настоящото проучване: *Giardia intestinalis*, *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium spp.*, *Enterobius vermicularis* и *Hymenolepis nana* при проведените 171 308 изследвания. Открити са и невключените в дисертационния труд единични случаи на *Ascaris lumbricoides*, *Taeniarhynchus saginatus*, *Taenia spp.*, *Strongiloides stercoralis* и *Schistosoma mansoni*, както и апатогенните амеби *Entamoeba coli*, *Iodamoeba buetschlii* и *Endolimax nana*.

Докторантката установява сравнително висока средна обща опаразитеност на заболелите от чревни паразитози с контактно-битов път на предаване за периода 2007-2016 г. – 3.60% (3.47%-4.01%). При включване на асимптомните носители на *B. hominis*, *Cryptosporidium spp.* и непатогенните амеби, стойността на този показател нараства до 6.36% (6.16%-6.52%). Изяснена е етиологичната структура на опаразитеността на изследваните контингенти във Варненска област: *B. hominis* – 3.26%, *E. vermicularis* – 1.75%, *G. intestinalis* – 0.58%, непатогенни чревни амеби – 0.20%, клинично изявена бластоцистоза – 0.15%, *H. nana* – 0.02%, с 3.5% на коинвазии помежду им.

Следвайки поставените цел и задачи на докторската теза докторантката правилно се насочва към задълбочена епидемиологична характеристика на проучваните паразитози и изясняване на рисковите фактори за тяхното разпространение. Епидемиологичният анализ на събраната информация откроява изразена тенденция за нарастване на екстензитета на най-често откриваната контактна хелминтоза – ентеробиозата във Варненска област през втората половина на проучения 10-годишен период и възстановяване на нивата от края на 80-те години на миналия век (2012 г. – екстензитет 0.47%; 2016 г. – 1.18%), което корелира с данните на РЗИ Варна за областта, както и с тенденциите за страната. Най-засегната е детската възраст. Идентифициран е основният рисков фактор – отглеждане на децата в организирани детски заведения (ОДЗ) и най-значително засягане на учениците (10-14г.). Тези данни са в подкрепа на необходимостта от провеждане на периодични профилактични изследвания в ОДЗ съгласно действащата нормативна база, но поставят и въпроса за необхванатия до сега контингент на децата в училищна възраст. При жиардиазата и хименолепидозата годишната динамика на екстензитета на проучвания контингент сочи низходяща тенденция, което е в съгласие с данните за региона и страната.

При децата рисът за заболяване от повечето чревни паразитози е два пъти по-висок в сравнение с възрастните (екстензитет 1.93%) и средната обща екстензинвазия в детската възраст достига 4.26%. Това съотношение е характерно за ентеробиозата, жиардиазата и хименолепидозата, но при бластоцистозата се наблюдава обратна зависимост.

Анализът и оценката на данните за пола като рисков фактор ясно сочат, че в детската възраст той не играе съществена роля (екстензитет на чревните контактни паразитози при момчетата 1.93% и при момичетата 1.86%), докато при възрастните рисът за опаразитяване е приблизително двойно по-голям при мъжете отколкото при жените, като в най-голяма степен това се дължи на високата екстензинвазия на жиардиазата при мъжкия пол – 0.88% (при 0.28% при жените) и на установения тройно по-голям риск от заразяване.

Местоживеещето играе определена роля в разпространението на чревните паразитози. Дисертантката установява най-висока опаразитеност сред

населението в селата (3.15%), по-ниска в градовете (2.68%) на областта и най-ниска в гр. Варна (0.77%), което тя логично обяснява със задълбочаващите се социално-икономически, инфраструктурни и здравни неравенства, между областния център и по-малките населени места. Вероятността от заболяване с някоя от изследваните чревни паразитози за жителите на градовете нараства 3,5 пъти спрямо тази в областния град ($OR = 3.56$ (2.99-4.22) $p<0.0001$), а в селата рисъкът се повишава четирикратно ($OR = 4.20$ (3.56-4.93) $p<0.0001$).

Установената лятно-есенна сезонност на жиардиазата и бластоцистозата е също важен фактор в разпространението на тези паразитози. Това дава основание на дисертантката да обоснове наличието на повишен здравен риск за заразяване на българските и чуждестранни граждани, пребиваващи в морските курорти на Варненска област – известен център за лятна почивка, туризъм и курортолечение с национално и международно значение.

Оценката на професионалния рисък заема определено място в дисертационния труд. Общата опаразитеност при възрастните лица, работещи в контролираните професионални отрасли съгласно Наредба №15, ДВ бр.57/2006г., е 0.98%. Важен е фактът, че над $\frac{3}{4}$ от положителните находки са открити при ежегодните профилактични прегледи, което още веднъж потвърждава необходимостта от провеждане на този тип изследвания у нас. Установен е най-висок относителен дял на опаразитените мъже от сектора на производство на хранителни продукти (3.31%), следван от мъжете работещи в ДЗ и жените в сектора за производство на хранителни продукти. Анализът на професионалния рисък показва, че сред лицата, упражняващи професии, свързани с търговията и туризма, не се установява повишена вероятност за заразяване с чревни паразитози с контактно-битов път на предаване ($OR \sim 1$). Двойно по-висок е рисъкът от опаразитяване при лицата, работещи в ОДЗ на областта ($OR=1.95$ (1.51-2.53) $p<0.0001$), а почти три пъти по-висока е опасността за лицата, официално работещи в сектора на производство на хранителни продукти ($OR=2.89$ (1.95-4.22) $p<0.0001$;).

Заслужава внимание фактът за високия относителен дял на опаразитените лица с чревните паразити с широк спектър на видово разнообразие сред хоспитализираните и амбулаторно изследвани лица с

диария. За първи път във Варненска област е открита криптоспоридиоза – една малко проучена у нас протозооза, с висок общ екстензитет (2.35%) при децата до 5 г. от този контингент. Това дава основание на д-р К. Стоянова обосновано да направи предложение за регламентиране на включването на паразитологичните изследвания за чревни паразитози в диференциално диагностичните планове и клиничните пътеки при лица с диария.

Дисертантката правилно си задава въпроса за ролята на общо практикуващите лекари (ОПЛ) в профилактиката, диагностиката и лечението на чревните паразитози, предавани по контактен път. Анализът на данните от проведеното анкетното проучване ясно демонстрира непознаването и недооценяването на проблемите на тези паразитни заболявания от ОПЛ във Варненска област, което се отразява негативно върху ефективността на провежданите профилактични, диагностични, лечебни и диспансерни мероприятия и изиска подобряване на тяхната информираност.

Оценка на изводите и приносите

Докторантката формулира 12 извода, които са отговор на поставените цел и задачи на проучването, изведени са от конкретно получените резултати и подчертават актуалността на изследванията и тяхната теоретична и приложна значимост.

Приемам приносите от самооценката на докторантката и смяtam, че те отразяват обективно реалните й постижения.

Оценявам като по-значими и оригинални за нашата страна следните приноси:

1. Направена е задълбочена характеристика на епидемичния процес на чревните паразитози – ентеробиоза, жиардиаза, бластоцистоза и хименолепидоза на територията на Варненска област за периода 2007-2016 г. с оценка на екстензивните показатели и анализ на ефекта на редица фактори (възраст, пол, местоживееене, сезонност, професия и др.) върху риска от инвазия и разпространение.
2. Разкрити са тенденциите на покачване и спад на проучените чревни паразитози за региона и страната.

3. Приложени са математически модели за оценка на прогнозни фактори – величини, реални заболяваемост и тенденции.

4. За пръв път е направена оценка на разпространението на чревните паразитози сред популацията на възрастните, изследвани по профилактични показания и по възрастови групи.

5. Диагностицирането на случаи на криптоспоридиоза сред хората и анализът на екстензивните показатели е първо по рода си във Варненска област.

6. Разкрит е спектърът на непатогените чревни амеби и тежестта на безсимптомните случаи при всички чревни паразитози.

7. Чрез експерименти тип случай-контрола са извършени първите изследвания на етиологичната структура и екстензинвазията на чревните паразитози сред хоспитализирани лица с диария и сред рискови за зоонозно предаване лица.

Определено внимание заслужава и приносът с научно-приложен характер, а именно :

Разработена е в помощ на практическата здравна мрежа „Карта за епидемиологично проучване на случай с криптоспоридиоза“.

Представените резултати са лично дело на докторантката и резултат от нейното дългогодишно проучване във Варненска област. Поради липсата на екологична зависимост на чревните паразитози с контактен път на предаване, много от получените резултати могат да бъдат екстраполирани за цялата страна. За това бих препоръчала данните да бъдат доведени до знанието на отговорните фактори в здравеопазването в подкрепа на сега действащи нормативни документи, както и в помощ при разработване на бъдещи контролни и превантивни мероприятия.

Отражение на научните резултати на кандидата в литературата

Представени са 3 публикации във връзка с темата на докторантката в български списания. И на трите работи д-р К. Стоянова е първи автор. Тя е участвала с доклади и постери в 10 научни форума, на осем от които е първи автор.

Критични бележки

Литературният обзор е много информативен, но би могъл да бъде по-компактен и кратък. Липсва обобщено заключение за нерешените проблеми по темата на дисертацията в края на обзора. Известни заключения от този характер са направени към отделните му раздели.

Заключение

Рецензираният дисертационен труд третира едни от най-често откриваните у нас паразитни заболявания при хората, а именно чревните паразитози, при които съществува контактен път на предаване. Работата има ясно формулирани цели и задачи, разработена е компетентно, като се отчитат последните постижения в световната литература по дадените проблеми и се прилагат съвременни методи. Научните резултати са добре анализирани, аргументирани, документирани и илюстрирани. Впечатляващо е доброто оформяне на ръкописа. Дисертационният труд е стойностен не само от научно-теоретичен аспект, но може да намери приложение и в практиката за подобряване на епидемиологичния надзор и профилактиката на тези заболявания.

Публикационата активност във връзка с дисертацията е достатъчна и отговаря на изискванията за тази научна степен.

Всичко това ми дава основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и да предложа с убеденост на уважаемите членове на Научното жюри да присъдят на д-р Калина Стоянова Павлова образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Паразитология и хелминтология“.

Изготвил рецензията:



Проф. Росица Курдова-Минчева, дм

17.10.2017

гр. София