



## Рецензия

от проф. д-р Росица Иванова Курдова-Минчева дм, член на научно жури

Научна специалност ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ХЕЛМИНТОЛОГИЯ

Институция: Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София

относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

на тема:

*„Клинико-епидемиологични и терапевтични аспекти на токсокарозата в Североизточна България“*

**Автор: д-р Татяна Емилова Цветкова**

Дисертационният труд е разработен в Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология към Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов", гр. Варна и Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ), гр. София.

**Област на висшето образование:** 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки

**Докторска специалност:** ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ХЕЛМИНТОЛОГИЯ

**Научен ръководител:** Проф. д-р Искра Георгиева Райнова, дн, НЦЗПБ-София

Рецензентът е член на Научно жури, назначено със заповед № 99/01.07.2021 на директора на НЦЗПБ, гр. София на основание на чл. 31 от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) на НЦЗПБ и във връзка с чл.9 от ЗРАСРБ и решение на Научния съвет на НЦЗПБ, Протокол № 02/29.06.2021 г. Рецензията е изготвена на базата на преглед и анализ на комплект от документи – дисертационен труд, автореферат, професионална автобиография, собствени публикации и др., съгласно изискванията на процедурата за придобиване на ОНС “доктор” в изпълнение на ЗРАСРБ и Правилника за приложението му на НЦЗПБ, гр. София.

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.

### **Анализ на кариерния профил на кандидата**

Д-р Татяна Емилова Цветкова е родена на 31.05.1972 г. в гр. Варна. През 1991 г. завършва IV Езикова гимназия „Фредерик Жолио- Кюри“, гр. Варна, с френски език, а през 1997 г. – Медицински университет – Плевен, с

магистърърска степен Магистър по медицина. Първоначално (януари – април 1998 г.) работи като лекар към Общинска болница Аспарухово – гр. Варна, лекар-консултант към ТП „Фармекспорт“ (1998-2013 г.) и Медицински директор към ТП „Фармекспорт“ (2013 г.). От април 2014 г. е асистент към катедра „Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология“, Медицински Университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” – гр. Варна, а от януари 2020 г. е и паразитолог в СМДЛ „Лина“.

Д-р Т. Цветкова има квалификация преподавател по медицинска паразитология и тропическа медицина. През 2019 г. придобита специалност „Медицинска паразитология“.

За изграждането на докторанта като квалифициран специалист допринася участието и в редица курсове за продължаващо медицинско обучение по медицинска паразитология и тропическа медицина в НЦЗПБ-София, и по медицинска статистика в МУ – гр. Варна.

Има 18 публикации в пълен текст, от които една в чуждо издание. Участвала е с постери и доклади в редица национални и международни научни форуми, както и в разработването на научен проект “Серопревалентност на токсокарозата в рискови групи от населението на Североизточна България” към Фонд „Наука” (2018 -2021 г.).

Владее френски (C1), английски (ниво B2) и руски (A2) езици.

### **Актуалност на разработваната в дисертационния труд тема**

Дисертационният труд е посветен на актуална за здравеопазването тема – токсокарозата, която е с повсеместно разпространение и се причинява от миграцията и локализацията на ларвите на животинските нематоди *Toxocara canis* и *Toxocara cati* в човешките тъкани. Засиленият глобален интерес през последните години към тази зоопаразитоза се дължи на установената сравнително висока серопозитивност, варираща в западните страни от 2-5% сред здравото градско население до 14-37% по селата, и до 63% в тропическите страни (Magnaval et al., 1994). Важен е и фактът, че токсокарозата е по-честа при деца и при контингенти с по-нисък социално-икономически статус.

Проблемът намери отражение и у нас и бяха извършени редица проучвания от български паразитолози: Желева и съавт. (1975, 1998), Райнова и

съавт. (2001, 2006, 2007, 2008), Харизанов и съавт. (2004), Баймакова и съавт. (2017) и др. Изследванията на Raynova (2008) в България показваха 8,6% серопревалентност сред клинично здравите лица. Все още липсват данни за реалното разпространение на тази паразитоза в отделните региони на страната, защото тя не подлежи на задължителна регистрация и съобщаване. Освен това, в допълнение към известните класическите синдроми – висцерална ларва мигранс, очна токсокароза и невротоксокароза, са описани скрита токсокароза, която се проявява с неспецифични клинични симптоми и безсимптомна форма, чието диагностициране е трудно.

Тези факти показват, че д-р Т. Цветкова съвсем обосновано се е насочила към провеждане на научно-изследователско проучване върху разпространението на токсокарозата в Северозточна България, където има единични съобщения за късно диагностицирани деца с тежко протичане на заболяването, но все още няма яснота за разпространението на токсокарозата сред населението.

#### **Обща характеристика на дисертационния труд**

В дисертационния труд е спазена класическата структура, включваща следните глави:

Въведение – 1.5 стр.,

Литературен обзор – 31 стр.,

Цел и задачи – 1 стр.,

Материали и методи – 15 стр.,

Резултати и обсъждане – 55 стр.,

Заключение – 5 стр.,

Изводи – 1 стр.,

Приноси – 1 стр.,

Публикации, участия в научни форуми и в научни проекти във връзка с дисертационния труд – 2 стр.,

Използвана литература – 24 стр.,

Резюме – 2 стр.,

Summary – 2 стр.,

Литература – 22 стр. и

Приложения – 10 стр.

Трудът е написан на 162 стандартни страници на добър литературен български език. Съотношението между отделните раздели е добре балансирано, като най-голямо внимание е отделено на раздела Резултати и обсъждане. Трябва да се отбележи богатото онагледяване на текста с

подходящо подбрани и информативни таблици (25 бр.) и фигури (33 бр.).

### **Преглед на дисертационния труд и оценка на резултатите**

**Литературен обзор.** Свързан е с конкретната тема на дисертацията и включва анализ на общо 359 източника, от които 25 на кирилица и 334 на латиница. Анализирани и цитирани са както ключови публикации от близкото минало, така и водещи съвременни статии. Трябва да се подчертае, че са отразени пълно и проучванията на българските автори, които са работили по проблема. Общото впечатление е, че дисертантът показва добра осведоменост и възможности да анализира адекватно известните до момента данни по темата.

Анализът на достъпната литература по проблема и оскъдните данни за токсокарозата в Североизточния регион на България дават основание на дисертанта да формулира мотивирано и ясно поставените цел и задачи на дисертацията.

**Цел и задачи.** Целта на дисертационния труд е “проучване на разпространението, клиничко-епидемиологичните и терапевтичните аспекти на токсокарозата в Североизточна България”. Формулираните 5 задачи отразяват конкретно основните направления в разработката на д-р Т. Цветкова.

**Материали и методи.** Умело са сформирани наблюдаваните в проучването групи, включващи 313 лица под 18 г. и 388 възрастни. Те са разпределени на подгрупи по клинични показания (с клиника за висцерална токсокароза и с неврологична патология), по епидемиологични показания (с по-голям риск от заразяване), както и по етнически признак – малцинствен етнически етнос (роми). За сравнение на разликите в честотата на заразяване с *Toxocara spp.* и за оценка на риска за инвазия, чрез отношение на шансовете (OR) е изследвана подбрана група от клинично здрави деца и възрастни лица от български етнос, приети за контролна група.

Проучването е проведено в градове и села от четирите области – Варна, Шумен, Добрич и Търговище на Североизточния район на България. Изследвани са кръвни серуми, фекални проби и проби от околната среда.

Приложени са серологични методи за идентификация на специфични антитоксокарни IgG антитела – ензимосвързан имуносорбентен тест (ELISA) и

western blot (WB) IgG (*търговски китове*); паразитологични методи за морфодиагностика; клинично-лабораторни изследвания; социологически методи; документален метод; анкетно проучване; статистически методи и епидемиологични модели и методи. Статистическата обработка на данните дава основание резултатите и изводите да се приемат за обективни.

### ***Оценка на резултатите, техния анализ и интерпретация***

Поради оскъдните данни за токсокарозата при хората в Североизточна България дисертантът се насочва към проучване на клинично-епидемиологичните и терапевтичните аспекти на зоонозата в този район с характеризиране на основните демографски показатели: възраст, пол, населено място и етнос, за периода 2016-2020 г. Безспорно достойнство на труда е установената висока серопревалентност – 18.5% сред изследваните общо 701 лица. Не са открити статистически значими различия при разпределението по пол. Определен принос е идентифицирането на най-засегнатите възрастови групи: лицата в групите 60-64г. – 30.6% и над 65 г. – 31.7%, а при децата – групата от 0 до 9 г. – 22.2%. Регистриран е 2.66 пъти по-голям риск за опаразитяване с *Toxocara spp.* сред жителите на по-малките населени места в региона (серопревалентност 28.7%), в сравнение с този на жителите на гр. Варна (13.1%), като различията по възраст и пол при тези контингенти са статистически значими.

Д-р Т. Цветкова задълбочава изследванията и анализа на получените данни за по-пълно характеризиране на профила на засегнатите лица и на тези с повишен риск от заразяване. В групата на лицата с клинични данни за висцерална форма на токсокароза е установена 13.6% серопревалентност при децата и 15.0% при възрастните. С по-висок риск (3.64 пъти) от заразяване са мъжете, живеещи в по-малки населени места. При децата преобладават чести инфекции на горните дихателни пътища, увеличение на шийните лимфни възли и желязодефицитна анемия, а при възрастните – алергични симптоми със засягане на различни органи.

Заслужава внимание фактът, че сред изследваните пациенти с генерализирана идиопатична епилепсия и/или когнитивни нарушения, наблюдавани и при невротоксокароза, в 25.0% са открити специфични анти *Toxocara* IgG антитела. Установен е по-висок, статистически значим риск при

възрастните и сред живеещите в по-малките населени места на региона.

Определено внимание заслужават данните за доказана серопозитивност сред клинично здрави лица – в 19% при лицата под 18 години и в 13% при възрастните, което потвърждава наличието на значителна скрита токсокарна инвазия, особено в детската възраст.

Интересни са данните за високата серопревалентност на токсокарозата (32,6%) сред контингента от ромски етнос със статистически значими различия при разпределението на относителните дялове по възраст, пол и местоживееене в по-малките населени места на региона и най-високи стойности (42,3%) при мъжете от по-малките населени места на Североизточна България.

Със сравнително висока серопозитивност (10%) са и лицата с повишен риск от заразяване (собственици на кучета, котки и ветеринарни работници), като по-уязвими са мъжете.

Една част от разработката е посветена на клиниката и лечението на токсокарозата. Задълбочено са описани и анализирани наблюдаваните клинични симптоми и параклинични показатели при висцерална и невротоксокароза при децата и възрастните. Дисертантът приема, че при 22 (64,7%) от проследените положителни пациенти до 18 г. се касае за висцерална, при 1 (2,9%) за неврологична форма, при 1 (2,9%) за очна токсокароза и при 10 (29,4%) за скрита токсокароза. При възрастните разпределението на клиничните форми е както следва: 17 лица (44,7%) с висцерална форма и 5 (13,2%) с неврологична форма. Обща токсокароза (СТ) е определена при 16 от проследените серопозитивни лица (42,1%), с анамнестични данни за астено-адинамия, главоболие, нарушен сън и поведенчески смущения, обриви и сърбежи по тялото.

Авторът установява добър ефект при лечение с Albendazole 10 mg/kg т.м. и антихистамини и подобряване на лабораторните показатели още на първия месец в хода на проследяване на ефекта от лечението.

Високо оценявам проведеното анкетно проучване сред серопозитивните деца и възрастни, което хвърля светлина върху влиянието на рисковите фактори за разпространението на токсокарозата. Установена е положителна корелация при голяма част от изследваните – 2/3 от децата са от малцинствен произход;

почти 1/3 от родителите са с основно образование; 2/3 са жители на по-малките населени места; 3/4 притежават домашен любимец, като само 1/2 ги обезпаразитяват редовно; при 3/4 от децата родителите съобщават за вредни навици (алотропофагия); при едва 1/2 от лицата се спазва стриктна лична хигиена; при почти 1/2 невинаги се измиват консумираните плодове и зеленчуци. При възрастните се добавят фактори като основно образование и притежание на домашен любимец.

Особено внимание заслужават и резултатите от пилотното санитарно-паразитологично изследване на проби от почва и пясък на територията на град Варна. Откритите яйца на *Toxocara spp.* в 2.5% от изследваните материали свидетелстват за значителна контаминация даже в градска среда.

### **Оценка на изводите и приносите**

Авторът формулира 10 извода, които съответстват на поставените задачи и получените от проучването резултати.

Приемам приносите от самооценката на докторанта и смятам, че те отразяват обективно реалните постижения.

Оценявам като по-значими и оригинални следните приноси:

1. Проучването на серопревалентността на токсокарозата в Североизточния регион на България, включващ областите Варна, Добрич, Шумен и Търговище, предоставя данни за разпространението ѝ в този регион и обогатява данните за страната.
2. Оригинални за региона са данните за високата опаразитеност с *Toxocara spp.* както на децата (18,8%), така и на възрастните (18,4%). Разкриването на най-засегнатите възрастови групи – 0-9 г. и над 60 г. обогатява данните за профила на засегнатите лица и значението на възрастта.
3. Установеният статистически значим по-висок относителен дял на заболялите в по-малките градове и села в сравнение с жителите на гр. Варна има приносен характер за Североизточния регион на България.
4. Първото по рода си в страната изследване на контингенти от различни етноси (българи и роми) показва значително по-висока заразеност с *Toxocara spp.* сред малцинството, което позволява те да бъдат обосновано причислено към уязвимите и рискови групи.

5. Направеното за първи път в страната анкетно проучване сред деца и възрастни позволява да се формулират водещите фактори, увеличаващи шанса за заразяване – малцинствен произход, местоживееене в малки населени места, отглеждане на домашен любимец, който не се обезпаразитява редовно, недобра лична хигиена и ниско ниво на образование.

Определено внимание заслужават и някои приноси с потвърдителен характер като:

1. Установената скрита заболяемост от токсокароза (19,0% при децата и 13,3% при възрастните) има важно клинично-епидемиологично значение и потвърждава данните от други проучвания в страната.
2. Разкритият профил на рисковите контингенти и изяснените фактори, които допринасят за предаването на паразитозата са научна база за разработване и насочване на профилактичните мерки за ограничаване на разпространението на токсокарозата.

### **Отражение на научните резултати на кандидата в литературата**

Авторефератът е написан на 68 страници и включва резюме на английски език. Съдържанието му съответства на изложението в дисертационния труд.

Представени са 3 публикации в български издания във връзка с темата на дисертацията. На всички работи д-р Т. Цветкова е първи автор, което недвусмислено говори за активната ѝ роля в тяхното разработване. Тя е участвала с постери и доклади в 7 национални научни форума, което е документирано с резюмета и в един научен проект по Фонд „Наука“ към МУ-Варна.

### **Критични бележки**

Дисертационният труд е оформен прецизно и нямам съществени забележки. При окончателното оформяне дисертантът се е съобразил с всички бележки и предложения, направени по време на вътрешната защита.

### **Заклучение**

Рецензираният дисертационен труд е актуален, добре планиран и компетентно изпълнен със съвременни методични инструменти под



отговорното ръководство на научния ръководител и има съществен принос в областта на медицинската паразитология.

Смятам, че установената висока серопозитивност за токсокароза на населението в Североизточния регион на България, както и изяснените фактори, спомагащи предаването на инвазията – възраст, пол, местоживееене, етническата принадлежност и др. обогатяват информацията за тази паразитоза в страната и могат да се приложат като научна база за разработване на профилактични програми за ограничаване на разпространението ѝ. Данните от дисертационния труд са и в помощ на практическото здравеопазване, защото насочват клиницистите към това заболяване и спомагат за формулиране на адекватен диагностичен и терапевтичен подход.

Публикационната активност във връзка с дисертацията е достатъчна за тази научна степен.

Дисертационният труд напълно отговаря на научните критерии в ЗРАСРБ и Правилника на НЦЗПБ за ОНС “доктор”. Това ми дава основание да гласувам категорично за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Паразитология и хелминтология“ на д-р **Татяна Емилова Цветкова**.

Изготвил рецензията:

12.07.2021 г.

Проф. д-р Росица Курдова-Минчева, дм

