



Рецензия за ОНС „Доктор“

РЕЦЕНЗИЯ

**от Проф. д-р Цеца Георгиева Дойчинова, д.м., Началник на Инфекционна клиника
при УМБАЛ „Д-р Г. Странски“ - Плевен**

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор”
професионално направление област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт”,
професионално направление 7.1. „Медицина” по научна специалност „Дерматология и
венерология”, докторска програма *по Дерматология и венерология*

Автор: д-р Христина Викторова Хайдудова

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Дерматология, венерология и алергология

Тема: „Клинико-епидемиологичен анализ на разпространението на сифилис в
Плевенски регион”

Научен ръководител: **проф. д-р Димитър Господинов, дмн, МУ – Плевен, Катедра
„Дерматологиия, венерология и алергология” и проф. д-р Милена Карчева, дм, МУ -
Плевен, Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и
тропическа медицина”.**

С решение на Академичния съвет на Медицински университет – Плевен /Протокол
№ 40 от 25.11.2024г/ и Заповед № 3374/26.11.2024г на Ректора на МУ – Плевен съм
определена за член на Научното жури по процедурата за защита на дисертационния труд
на д-р Христина Викторова Хайдудова, докторант на самостоятелна подготовка към
Катедра по „Дерматология, венерология и алергология“ при МУ - Плевен

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с
Правилника на МУ Плевен по Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ –
Плевен и включва следните документи:

- заявление до Ректора на МУ-Плевен за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- нотариално заверено копие от диплома за висше образование
- заповеди за записване в докторантура и за отчисляване с право на защита
- протокол от изпит - докторантски минимум по специалността

- протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури
 - дисертационен труд
 - автореферат
 - списък на научните публикации по темата на дисертацията
 - копия на научните публикации
 - списък на участията в научни форуми
 - декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- Докторантката е приложила 5 (пет) публикации и 6 участия в научни форуми, свързани с темата на дисертационния труд.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Христина Хайдудова е родена на 27.12.1967. През 1995г завършва медицина в МУ – Плевен, диплома № Н 003113, Reg.№ 3113. През 2000г защитава специалност „Дерматология и венерология“ в МУ – Плевен с диплома № АР 00083 Reg. №005151. От 2008г има специалност „Обществено здраве и здравен мениджмънт“ с диплома № 0-2008081508, Reg. № 000612. Със заповед №2324116/2019г е зачислена за докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“, професионално направление „Медицина“.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Сифилисът е инфекция, причинявана от бактерията спирохета *Treponema pallidum*, като основният начин за предаване на инфекцията е чрез полов контакт. Освен по сексуален, заболяването се предава и по кръвен път. Третият механизъм, по който става пренасянето на инфекцията, е вертикалният – от болната майка на плода чрез плацентарното кръвообращение, което води до вроден сифилис. В наши дни са много редки, клонящи към нула, случаите на битово предаване на инфекцията. Наричат сифилиса "хамелеон", защото има безкрайно много превъплъщения и трудно се разпознава. Болестта има много разнообразни симптоми, които могат да имитират други болести, затова сигурната диагноза се поставя само след серологичен тест. Протича във фази, продължаващи години наред и ако не бъде лекувана навреме, оставя тежки поражения върху болния. След драстичния спад в разпространението на болестта след откриването и широкото разпространение на пеницилина през 50-те години на ХХ в., в много страни степента на заразата се е повишила след настъпването на новото хилядолетие, като често е съпроводжана от ХИВ (човешки имунодефицитен вирус). Това се обяснява донякъде с необезопасените сексуални практики, нарасналият промискуитет, проституцията и намаляващата употреба на предпазни средства. През 80-те години на миналия век, когато станаха известни първите случаи на зарази с вируса на СПИН, почти всички спазваха правилата за безопасен секс. Днес това сякаш е забравено – особено сред младите хора, които не са изпитали паниката, предизвикана от първите случаи на инфекции с вируса ХИВ. Мнозина не разполагат и с достатъчно вярна информация –

нещо, което се отнася и до останалите венерически заболявания. Сифилисът сега е често срещан в някои европейски страни от новите случаи на ХИВ (по данни на ECDC). Европейският център за профилактика и контрол на заболяванията съобщава, че повече от 260 000 потвърдени случая на болести, предавани по полов път, са съобщени от 30 страни от ЕС/ЕИП между 2007 и 2017 година. ECDC коментира, че по-незащитеният секс и по-рисково сексуално поведение сред МСМ, бисексуалните и транссексуалните хора са най-вече отговорни за повишаването. Две трети от новите случаи са съобщени сред тях. Заболяемостта от сифилис достига своя връх при мъжете на възраст между 25 и 34 години. В Западна Европа случаите се удвояват. ECDC отбелязва забележителни различия между страните, като в Германия, Великобритания, Исландия, Ирландия и Малта увеличението е повече от двойно. Сифилисът може да има тежки усложнения и при мъже, и при жени, ако не се лекува, включително мъртво раждане и смърт на новородени. Сифилисът е една от водещите причини за загубата на бебета в световен мащаб през 2016 г. Заболяването също увеличава риска от заразяване с ХИВ. Световната здравна организация съобщава, че всеки ден около един милион души по света се заразяват с инфекции, предавани по полов път.

Изхождайки от горенаписаното, смятам че темата на д-р Хайдудова е съвременна, актуална, от голямо значение за соматичното, психичното и неврологично здраве на пациентите със сифилис, поради което е и дисертабилна.

4. Познаване на проблема

Литературата, на която дисертанта се позовава, включва 147 източника. От тях 22 са на кирилица и 125 на латиница. Представени са водещите световни и наши изследователи и институциите, свързани с проблема сифилис. Обзорът добре представя съвременните епидемиологични, диагностични и терапевтични аспекти на заболяването. Това е основанието осведомеността на дисертанта да бъде оценена като много добра.

Литературния обзор е достатъчно пълен и дори много подробен. Обхваща всички коментирани в достъпната литература епидемиологични и клинични данни, касаещи заболяемостта от сифилис и методите за тяхното доказване, което е използвано при обработката на данните от собствените проучвания на докторантката.

5. Методика на изследването

Проведен е ретроспективен клинично-епидемиологичен анализ на 323 пациенти със сифилис, лекувани и диспансеризирани за 15 годишен период (2008-2022) в клиниката по кожни и венерически заболявания на университетската болница „Д-р Г. Странски“ – Плевен. Проучени са демографските (пол, възрастова група, етнос, местоживееене, семейно положение, ниво на образование, професия) и клинично-терапевтичните данни на болните (периоди и клиника на сифилиса, методи на изследване, случаи на коинфекция луес-ХИВ, прилагана терапия, проследяване на лицата до серонегативиране на резултатите). Епидемиологичните и клиничните данни са включени в лично досие, според изискванията на нормативната уредба в страната.

Пациенти са тествани с нетрепонемния бърз плазмен реактинов тест (RPR), специфичните ТРНА (тест за хемаглутинация на *Treponema pallidum*) и ELISA IgM/IgG, чрез които е проследен ефектът на приложеното лечение чрез серонегативиране на резултатите на 6-и месец, 1-ва, 2-ра и 3-та година. По-редките случаи на вроден и късен, неуточен сифилис са проследявани 5 и повече години. Всички диспансеризирани лица са изследвани и за носителство на вируса на СПИН.

Статистическият анализ е извършен с помощта на статистически софтуер SPSS (версия 26.0; IBM Corp.) с ниво на значимост алфа (α)=0,05 и 95% CI (доверителен интервал). Приложени са дискриптивна статистика и параметричният тест на Колмогоров-Смирнов (K-S test) за нормално разпределение на данните със статистически значимо ниво на Лилиефорс (Lilliefors). Променливите са означени с числа и проценти. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (SD). За статистическа значимост е приета P-стойност $<0,05$, която се счита показателна за отхвърляне на нулевата хипотеза (H_0).

Използвана е и интересна фотодокументация, за онагледяване на някои интересни и по-рядко срещани локализации на лезиите. Също така осъществяването на проучванията е съобразно с националните и международни изисквания за запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. За това проучване са използвани вторични данни и не е било необходимо етично одобрение.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд съдържа 120 стандартни страници и е структуриран в следните раздели: Въведение (литературен обзор, история на болестта, епидемиология, клиника, диагностика, лечение); Цел и задачи на проучването; Материали и методи; Собствени резултати вкл. описание на клинични случаи; Обсъждане на резултатите; Заключение; Изводи и приноси; Научни публикации, свързани с дисертационния труд; Литературен обзор.

Приложени са 23 таблици и 20 фигури. Библиографската справка е на високо съвременно ниво –51 от цитираните автори (35%) са от последните 5 години.

Целта на проучването е точно формулирана, а именно да се анализира развитието на заболяемостта от сифилис за 15 годишен период (2008 – 2022 г.) в област Плевен и резултатите да се сравнят с националните и международни данни.

За постигане на целта докторантката си е поставила следните **задачи**: определяне на социо-демографските характеристики на изследваната популация (пол, възраст, етнос, образование, професионален статус), клиничните форми на заболяването, терапевтичните схеми, прилагани за лечение, като се проследи във времето постигнатия ефект по отношение на серонегативиране на тестовете.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

При въвеждането в дисертационния труд прявят впечатление подробните исторически сведения, които докторантката е събрала и подредила за появата, диагностиката и лечението на сифилиса от дълбока древност до днес.

Във литературния обзор д-р Хайдудова увлекателно и подробно е описала историческите корени на сифилиса в света и България от древността до днес. Дава точна характеристика на спирохетата *Treponema pallidum* от микробиологична гледна точка. Предоставя точна и изчерпателна патогенеза на заболяването, като подробно се спира на съвременните аспекти за значението на имунната система (CD4, CD8, Т-клетките, TLR-ите) за развитие на заболяването. Освен на основните клинични форми и локализации на инфекцията се обръща внимание и на коинфекциите на сифилис с други сексуално предавани заболявания, особено ХИВ и влиянието на социалните мрежи върху разпространението му. Подробно са описани всички достъпни диагностични тестове и тяхното интерпретиране. Даден е и подробен алгоритъм за терапевтично поведение.

Относно собствените резултати:

Ретроспективното проучване на 323 пациенти със сифилис за 15 годишен период (2008-2022г) показва, че в Плевенска област честотата на заболяемостта е 2-3 пъти по-висока в сравнение със средната за страната. Интерпретацията на демографските показатели показва, че преобладава градското население (65,3%) и мъжкия пол, като най-засегнатата възраст е 20-29г – 32% от обследваните пациенти. Относно образователния ценз 61,3% са със средно и средно специално образование, с висше са само 13%, а 34,7% са безработни. Несемейни са 37,8%, проституиращи са 5,6% и то само жени. Не малък е процентът на ромите – 113 пациенти, което е 35% от общия брой. Проследени са и 52 бременности, от които 48% са завършили с раждане на здрави новородени, 2 с аборт, 15 с мъртво раждане и 7 новородени са били заразени. През последните години се отчита тенденция за нарастване на случаите на едновременно заразяване на пациенти с лусес с друга полово предавана инфекция, а именно ХИВ, гонорея, остри кондилони, хламидия, други системни заболявания. Интересни резултати се отчитат за коинфекция сифилис и ХИВ. Установена е при 17 (5,3%) от наблюдаваните пациенти, като това са само мъже. От тях 13 (76,5%) са MSM.

Специално внимание в дисертацията е посветено на пациенти, самоопределили се като MSM. Това са 50 мъже, което е 15,5% от общия брой болни и 26% от лекуваните мъже, като и тук преобладава възрастовата група 20-29г – 54%. 78% са българи, 82% са от град, 92% са със средно и висше образование, 84% са несемейни и 20% са безработни. Повече от половината от случаите – 59% са установени при клиничен преглед поради поява на оплаквания. При 17 от MSM – 5,3% е доказана и ХИВ инфекция. Обичайно, при MSM засягането на гениталиите е с най-висока честота, но все по-често се регистрира ангажиране на екстрагенитални зони. Получените данни регистрират 34% генитално, 10% ано-ректално, 8% оро-фалингеално засягане и 48% са без клинична изява, отговаряща на латентните форми. Във връзка с различните сексуални модели, практикувани от MSM, значително расте именно честотата на екстрагениталната локализация на твърдия шанкър, но поради факта, че пациентите не винаги са склонни да споделят сексуалните си предпочитания, е трудно да се определи точната засегната анатомична зона.

В дисертационния си труд д-р Хайдудова се спира в детайли върху разпространението на сифилиса след ромското население. По данни от последното преброяване на населението в България през 2021г от 6519789 4,4% са се определили като роми. Отнесено за Плевенска област това са 3,09% от 226120 души население по данни на НСИ от 2021г. По принцип на Балканския полуостров живеят около 70% от ромите в Европейския континент. Проучването установява, че сифилисът е 10 пъти по-чест сред ромите в сравнение със средната за страната честота. Дисертантката прави доста точен анализ на битовите и културни характеристики на ромската общност – хигиенни навици, образование, традиции, възпитание, достъп до здравеопазване, безработица, дискриминация и др, които имат значение за разпространение на ППИ сред тяхната популация. Установява се, че сифилисът е по-чест при жените – среща се при 54,87%, като най-засегнатата възрастова група е 15-25г. При ромките се отчита, че 11,5% са секс работнички срещу 2,4% при другите групи. Това може да се обясни с промените в Европа, настъпили след 1990 г., което води до отслабване на традиционните патриархални норми, на социалните ценности и нормите на поведение, което обяснява по-рисковото сексуалното поведение в ромската общност и разпространението на ППИ. Не стои така въпроса при MSM – 9,8% от ромите се определят като MSM срещу 18,6% от другите случаи, но при нито един от тях няма едновременна инфекция сифилис и ХИВ. Дисертантката подчертава, че по време на преброяване на населението част от ромите не се самоопределят като такива, поради което само декларираните роми са могли да бъдат научно проучвани, факт, с който авторката се е съобразила.

В лечението на сифилиса и проследяване на ефекта от терапията са спазени всички указания на Министерството на здравеопазването, адаптирани към всеки етап от развитието на инфекцията. Комбинираните терапии водят да негативирание на тестовете до третата година в 9,7% от случаите, а след третата година положителна серология персистира в 23,9%. Както и при анализа на цялата боледуваща от сифилис популация в област Плевен и при ромите прави впечатление големият брой на лицата, за които „няма информация“, най-вече по субективни причини – 47,8%.

Д-р Хайдудова цитира и два клинични случая: хомосексуален мъж със сифилитичен увеит и коинфекция с ХИВ и случай на ранен вроден сифилис с раждане на мъртъв плод. Тези случаи са демонстрация на клиничното многообразие на сифилиса и необходимостта от редовно проследяване и изследване на бременните жени.

След задълбоченото обсъждане на установените данни д-р Хайдудова формулира няколко съществени извода, които имат значимо практическо значение, а именно: установява се нарастване честотата на сифилиса в Плевенска област; доказва се преобладаване на мъжкия пол във възрастовия интервал 20-29г; подчертава се ролята на рисковите фактори (тютюнопушене, алкохол, наркотични вещества, сексуално поведение и др.); разглежда се значението на сексуалните практики (MSM) за разпространение на сифилиса, както и за коинфекциите с други ППИ; подробно се характеризира ситуацията със заразеност от сифилис сред ромското население.

Резултатите от всички раздели са добре онагледени с таблици и фигури и с висока статистическа достоверност. По тази причина приемам приносите – оригинални, научно-практически, научно-теоретически и потвърдителни за правилно формулирани и потвърждавам тяхното значение за науката и практиката.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката д-р Хайдудова представя 5 (пет) публикации, свързани с дисертационния ѝ труд. Четири от тях са публикувани в български списания и едно в чуждо научно списание. Темите, които е засегнала в тях са свързани с проблемите, разглеждани в дисертацията, поради което приемам, че отговарят на изискванията. Тя представя и 6 участия на научни форуми, единият от които в чужбина, с теми също свързани с дисертационната тема.

Д-р Хайдудова е водещ автор при 4 от цитираните публикации и при 3 от презентациите, което е достатъчно доказателство за личното ѝ участие.

9. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд отговаря на изискванията относно съдържание и качеството на отразяване на основните резултати, постигнати в дисертацията.

10. Критични забележки и препоръки

Дисертацията е написана на добър български език, използваните съкращения са изнесени в началото, библиографията е правилно подредена и цитирана, резултатите са богато онагледени. Цитирани са всички български автори, работили в областта на сифилиса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни и научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Плевен. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Плевен.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Хриситина Викторова Хайдудова притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „Дерматология и венерология“ като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди

образователната и научна степен „доктор” на д-р Хриситина Викторова Хайдудова в докторска програма по Дерматология и венерология.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

18.01.2025г.

Рецензент: проф. д-р Цеца Дойчинова, дм

REVIEW

by **Prof. Dr. Tsetsa Georgieva Doychinova**, MD, Head of the Infectious Diseases Clinic at the University Hospital "Dr. G. Stranski" - Pleven on a dissertation for the award of the educational and scientific degree "Doctor" professional field of higher education 7. "Healthcare and Sports", professional field 7.1. "Medicine" in the scientific specialty "Dermatology and Venereology".

Doctoral program in Dermatology and Venereology

Author: Dr. Hristina Viktorova Haidudova

Form of doctoral studies: independent preparation

Department: Dermatology, Venereology and Allergology

Topic: "Clinical and epidemiological analysis of the spread of syphilis in the Pleven region"

Scientific supervisor: Prof. Dr. Dimitar Gospodinov, MD, MU - Pleven, Department of "Dermatology, Venereology and Allergology" and Prof. Dr. Milena Karcheva, MD, MU - Pleven, Department of "Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine".

By decision of the Academic Council of the Medical University - Pleven /Protocol No. 40 of 25.11.2024/ and Order No. 3374/26.11.2024 of the Rector of MU - Pleven, I have been appointed as a member of the Scientific Jury for the procedure for the defense of the dissertation work of Dr. Hristina Viktorova Haidudova, a doctoral student in independent training at the Department of "Dermatology, Venereology and Allergology" at MU - Pleven

1. General presentation of the procedure and the doctoral student

The presented set of materials on an electronic medium is in accordance with the Regulations of MU Pleven on the Procedure for Acquiring the ONS "Doctor" at MU - Pleven and includes the following documents:

- application to the Rector of MU-Pleven for opening the procedure for defending a dissertation
- CV in European format with the signature of the doctoral student
- notarized copy of a higher education diploma
- orders for enrollment in doctoral studies and for withdrawal with the right to defend
- exam protocol - doctoral minimum in the specialty
- protocol of the department council for preliminary discussion of the doctoral thesis and the decisions made to open the procedure and for the composition of the scientific jury
- dissertation

- abstract
- list of scientific publications on the topic of the dissertation
- copies of scientific publications
- list of participation in scientific forums
- declaration of originality and authenticity of the attached documents

The doctoral student has submitted 5 (five) publications and 6 participations in scientific forums related to the topic of the dissertation work.

2. Brief biographical data of the doctoral student

Dr. Hristina Haidudova was born on 27.12.1967. In 1995 she graduated from medicine at the Medical University - Pleven, diploma № H 003113, Reg.№ 3113. In 2000 she defended her specialty "Dermatology and Venereology" at the Medical University - Pleven with diploma № AP 00083 Reg. №005151. Since 2008 she has a specialty "Public Health and Health Management" with diploma № 0-2008081508, Reg. No. 000612. By order No. 2324116/2019, she was enrolled as a doctoral student in independent preparation for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor", professional field "Medicine".

3. Relevance of the topic and appropriateness of the set goals and objectives

Syphilis is an infection caused by the spirochete bacterium *Treponema pallidum*, with the main way of transmission of the infection being through sexual contact. In addition to sexual contact, the disease is also transmitted through blood. The third mechanism by which the infection is transmitted is vertical - from the sick mother to the fetus through the placental circulation, which leads to congenital syphilis. Nowadays, cases of household transmission of the infection are very rare, tending to zero. Syphilis is called a "chameleon" because it has infinitely many incarnations and is difficult to recognize. The disease has very diverse symptoms that can mimic other diseases, so a reliable diagnosis is made only after a serological test. It flows in phases that last for years and, if not treated in time, leaves severe damage to the patient. After a drastic decline in the spread of the disease after the discovery and widespread use of penicillin in the 1950s, in many countries the rate of infection has increased since the beginning of the new millennium, often accompanied by HIV (human immunodeficiency virus). This is partly explained by unprotected sexual practices, increased promiscuity, prostitution and the decreasing use of protective equipment. In the 1980s, when the first cases of AIDS were reported, almost everyone followed the rules of safe sex. Today, this seems to have been forgotten - especially among young people who have not experienced the panic caused by the first cases of HIV infection. Many also do not have enough correct information - something that applies to other venereal diseases. Syphilis is now more common in some European countries than new HIV cases (according to ECDC data). The European Centre for Disease Prevention and Control reports that more than 260,000 confirmed cases of the sexually transmitted disease were reported from 30 EU/EEA countries between 2007 and 2017. The ECDC says that more unprotected sex and riskier sexual behaviour among MSM, bisexual and transgender people are largely

responsible for the increase. Two-thirds of new cases are reported among them. Syphilis incidence peaks in men aged 25 to 34. In Western Europe, cases are doubling. The ECDC notes notable differences between countries, with increases more than doubling in Germany, the UK, Iceland, Ireland and Malta. Syphilis can have serious complications in both men and women if left untreated, including stillbirth and neonatal death. Syphilis is one of the leading causes of infant mortality worldwide in 2016. The disease also increases the risk of HIV infection. The World Health Organization reports that every day about one million people worldwide are infected with sexually transmitted infections.

Based on the above, I believe that Dr. Haidudova's topic is contemporary, relevant, of great importance for the somatic, mental and neurological health of patients with syphilis, and therefore it is also dissertable.

4. Knowledge of the problem

The literature to which the dissertation refers includes 147 sources. Of these, 22 are in Cyrillic and 125 in Latin. Leading global and domestic researchers and institutions related to the problem of syphilis are presented. The overview well presents the modern epidemiological, diagnostic and therapeutic aspects of the disease. This is the reason why the dissertation's awareness is assessed as very good.

The literature review is sufficiently complete and even very detailed. It covers all the epidemiological and clinical data commented on in the available literature regarding the incidence of syphilis and the methods for their verification, which was used in the processing of the data from the doctoral student's own studies.

5. Research methodology

A retrospective clinical-epidemiological analysis was conducted of 323 patients with syphilis, treated and monitored for a 15-year period (2008-2022) in the clinic for skin and venereal diseases of the University Hospital "Dr. G. Stranski" - Pleven. The demographic (gender, age group, ethnicity, place of residence, marital status, level of education, profession) and clinical-therapeutic data of the patients (periods and clinic of syphilis, research methods, cases of Lues-HIV coinfection, applied therapy, monitoring of the individuals until the results were seronegative) were studied. The epidemiological and clinical data are included in a personal file, according to the requirements of the regulatory framework in the country.

Patients were tested with the non-treponemal rapid plasma reagin test (RPR), the specific TPHA (Treponema pallidum hemagglutination test) and ELISA IgM/IgG, through which the effect of the applied treatment was monitored by seronegative results at 6 months, 1st, 2nd and 3rd year. Rarer cases of congenital and late, unspecified syphilis were followed up for 5 and more years. All patients were also tested for HIV infection.

Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (version 26.0; IBM Corp.) with a significance level of alpha (α) = 0.05 and 95% CI (confidence interval).

Descriptive statistics and the Kolmogorov-Smirnov parametric test (K–S test) for normal distribution of data with a statistically significant Lilliefors level were applied. Variables are indicated by numbers and percentages. The results are presented as mean \pm standard deviation (SD). A P-value <0.05 was accepted for statistical significance, which is considered indicative of rejection of the null hypothesis (NH).

Interesting photo documentation was also used to illustrate some interesting and less common localizations of the lesions. Also, the implementation of the studies is in accordance with national and international requirements for preserving the anonymity of the participants and non-disclosure of personal information about them. Secondary data were used for this study and no ethical approval was required.

6. Characteristics and evaluation of the dissertation work

The dissertation work contains 120 standard pages and is structured in the following sections: Introduction (literature review, history of the disease, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment); Aim and objectives of the study; Materials and methods; Own results incl. description of clinical cases; Discussion of the results; Conclusion; Conclusions and contributions; Scientific publications related to the dissertation work; Literature review.

23 tables and 20 figures are attached. The bibliography is at a highly modern level – 51 of the cited authors (35%) are from the last 5 years.

The aim of the study is precisely formulated, namely to analyze the development of syphilis incidence over a 15-year period (2008 – 2022) in the Pleven region and to compare the results with national and international data.

To achieve the aim, the doctoral student has set herself the following **tasks**: determining the socio-demographic characteristics of the studied population (gender, age, ethnicity, education, professional status), the clinical forms of the disease, the therapeutic regimens applied for treatment, and tracking the achieved effect in terms of sero-negativity of the tests over time.

7. Contributions and significance of the work for science and practice

In the introduction to the dissertation, the detailed historical information that the doctoral student has collected and arranged on the occurrence, diagnosis and treatment of syphilis from ancient times to the present day is impressive.

In the literature review, Dr. Haidudova has fascinatingly and in detail described the historical roots of syphilis in the world and Bulgaria from ancient times to the present day. It gives an accurate characterization of the spirochete *Treponema pallidum* from a microbiological point of view. It provides an accurate and comprehensive pathogenesis of the disease, focusing in detail on modern aspects of the importance of the immune system (CD4, CD8, T-cells, TLRs) for the development of the disease. In addition to the main clinical forms and localizations of the infection, attention is also paid to the coinfections of syphilis with other sexually transmitted diseases, especially HIV and the influence of social networks on its spread. All available

diagnostic tests and their interpretation are described in detail. A detailed algorithm for therapeutic behavior is also given.

Regarding its own results:

The retrospective study of 323 patients with syphilis for a 15-year period (2008-2022) shows that in the Pleven region the incidence of the disease is 2-3 times higher than the average for the country. The interpretation of demographic indicators shows that the urban population (65.3%) and the male gender predominate, with the most affected age being 20-29 years – 32% of the examined patients. Regarding the educational qualification, 61.3% have secondary and secondary special education, only 13% have higher education, and 34.7% are unemployed. 37.8% are single, 5.6% are prostitutes and only women. The percentage of Roma is not small – 113 patients, which is 35% of the total number. 52 pregnancies were also monitored, of which 48% ended with the birth of healthy newborns, 2 with abortion, 15 with stillbirth and 7 newborns were infected. In recent years, there has been a trend towards an increase in the number of cases of simultaneous infection of patients with lues with another sexually transmitted infection, namely HIV, gonorrhea, acute condylomas, chlamydia, other systemic diseases. Interesting results are reported for coinfection of syphilis and HIV. It was found in 17 (5.3%) of the observed patients, and these were only men. Of these, 13 (76.5%) were MSM.

Special attention in the dissertation is devoted to patients who self-identified as MSM. These are 50 men, which is 15.5% of the total number of patients and 26% of those treated men, and here again the age group 20-29 prevails – 54%. 78% are Bulgarians, 82% are from a city, 92% have secondary and higher education, 84% are single and 20% are unemployed. More than half of the cases – 59% were detected during a clinical examination due to the appearance of complaints. In 17 of the MSM – 5.3%, HIV infection was also proven. Usually, in MSM, the genitals are affected with the highest frequency, but the involvement of extragenital areas is increasingly registered. The data obtained register 34% genital, 10% ano-rectal, 8% oropharyngeal involvement and 48% are without clinical manifestations corresponding to the latent forms. In connection with the different sexual patterns practiced by MSM, the frequency of extragenital localization of hard chancre is significantly increasing, but due to the fact that patients are not always willing to share their sexual preferences, it is difficult to determine the exact affected anatomical area.

In her dissertation,

Dr. Haidudova focuses in detail on the spread of syphilis among the Roma population. According to data from the last census in Bulgaria in 2021, out of 6,519,789, 4.4% identified themselves as Roma. For the Pleven region, this is 3.09% of the 226,120 population according to NSI data from 2021. In general, about 70% of the Roma in the European continent live on the Balkan Peninsula. The study found that syphilis is 10 times more common among the Roma compared to the average frequency for the country. The doctoral candidate makes a fairly accurate analysis of the everyday and cultural characteristics of the Roma community – hygiene habits, education, traditions, upbringing, access to healthcare, unemployment, discrimination,

etc., which are important for the spread of STIs among their population. It is established that syphilis is more common in women – it occurs in 54.87%, with the most affected age group being 15-25 years. Among Roma women, it is reported that 11.5% are sex workers compared to 2.4% in other groups. This can be explained by the changes in Europe that occurred after 1990, which led to the weakening of traditional patriarchal norms, social values and norms of behavior, which explains the riskier sexual behavior in the Roma community and the spread of STIs. This is not the case with MSM – 9.8% of Roma are defined as MSM against 18.6% of other cases, but in none of them is there a simultaneous infection with syphilis and HIV. The doctoral candidate emphasizes that during the population census, some of the Roma did not define themselves as such, which is why only declared Roma could be scientifically studied, a fact that the author has taken into account.

In the treatment of syphilis and monitoring the effect of the therapy, all the instructions of the Ministry of Health were followed, adapted to each stage of the development of the infection. Combined therapies lead to negative tests by the third year in 9.7% of cases, and after the third year positive serology persists in 23.9%. As in the analysis of the entire syphilis-stricken population in the Pleven region, the large number of persons for whom “no information is available”, mostly for subjective reasons – 47.8%, is striking among the Roma.

Dr. Haidudova also cites two clinical cases: a homosexual man with syphilitic uveitis and HIV coinfection and a case of early congenital syphilis with stillbirth. These cases demonstrate the clinical diversity of syphilis and the need for regular follow-up and examination of pregnant women.

After a thorough discussion of the established data, Dr. Haidudova formulates several significant conclusions that have significant practical significance, namely: an increase in the frequency of syphilis in the Pleven region is established; a predominance of the male gender in the age range 20-29 is proven; the role of risk factors (smoking, alcohol, drugs, sexual behavior, etc.) is emphasized; the importance of sexual practices (MSM) for the spread of syphilis, as well as for coinfections with other STIs, is examined; the situation with syphilis infection among the Roma population is characterized in detail.

The results of all sections are well illustrated with tables and figures and with high statistical reliability. For this reason, I accept the contributions - original, scientifically-practical, scientifically-theoretical and confirmatory - as correctly formulated and I confirm their importance for science and practice.

8. Assessment of the publications on the dissertation

Doctoral student Dr. Haidudova presents 5 (five) publications related to her dissertation. Four of them have been published in Bulgarian journals and one in a foreign scientific journal. The topics she has addressed in them are related to the problems addressed in the dissertation, which is why I assume that they meet the requirements. She also presents 6 participations in scientific forums, one of which is abroad, with topics also related to the dissertation topic.

Dr. Haidudova is the lead author in 4 of the cited publications and 3 of the presentations, which is sufficient evidence of her personal participation.

9. Abstract

The abstract of the dissertation meets the requirements regarding content and quality of reflection of the main results achieved in the dissertation.

10. Critical remarks and recommendations

The dissertation is written in good Bulgarian, the abbreviations used are stated at the beginning, the bibliography is correctly arranged and cited, the results are richly illustrated. All Bulgarian authors who have worked in the field of syphilis are cited.

CONCLUSION

The dissertation contains scientific and applied scientific results that represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria (ADSRB), the Regulations for the Implementation of the ADSRB and the relevant Regulations of MU - Pleven. The presented materials and dissertation results fully comply with the specific requirements of MU - Pleven.

The dissertation work shows that the doctoral student Dr. Khrisitina Viktorova Haidudova possesses in-depth theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty "Dermatology and Venereology" by demonstrating qualities and skills for independent scientific research.

Due to the above, I confidently give my positive assessment of the conducted research, presented by the above-reviewed dissertation work, abstract, achieved results and contributions, and I propose to the esteemed scientific jury to award the educational and scientific degree "doctor" to Dr. Khrisitina Viktorova Haidudova in the doctoral program in Dermatology and Venereology.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

01/18/2025.

Reviewer: **Prof. Dr. Tsetsa Doychinova, MD**