

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р ВАНЯ МИЛОШЕВА ЮРУКОВА, д. м.

КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ, МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ
УМБАЛ“Св. Ив. Рилски „ ЕАД, Външен член за Медицински Университет Плевен, научно жури на основание на заповед 1309 /28.04.2026 г. на ректора на МУ Плевен, проф. д-р Добромир Димитров, д.м.

Относно: дисертационен труд на тема: “ **ПРЕДИКТОРИ ЗА ТЕЖКО ПРОТИЧАНЕ И СМЪРТНОСТ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С КОВИД-19 ИНФЕКЦИЯ**“ за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ на **Д-Р ВЕСЕЛА СЛАВЧЕВА БЛАГОЕВА** докторант на самостоятелна подготовка в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина по докторска програма „Пневмология и фтизиатрия “ към Катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология“ Медицински университет – Плевен, Факултет Медицина

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ: ДОЦ. Д-Р ЯВОР ИВАНОВ, Д.М.

ПРОФ. Д-Р ВЛАДИМИР ХОДЖЕВ, Д.М.

Във връзка с участието ми като член на научното жури в настоящия конкурс, декларирам че:

- Нямам конфликт на интереси;
- Не установявам плагиатство в предоставените ми за разглеждане научни материали.

Представеният комплект материали е в съответствие с Чл.4 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, чл. 2 ал.2 от Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилник за развитие на академичния състав в МУ – Плевен, 26.09.2022 г. и включва следните документи:

- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- Заповед №1309 /28.04.2026 г. на ректора на МУ Плевен, проф. д-р Добромир Димитров, д.м. за определяне на научно жури

- Дисертационен труд
- Автореферат

1. Кратки биографични данни

Д-р Весела Благоева придобива образователно-квалификационна степен „магистър“ по медицина през 1995 г. във ВМИ Пловдив. От септември 2016 г. и в момента тя е редовен асистент в Медицински Университет, Пловдив, към 1-ва Катедра по Вътрешни болести, секция Пневмология и Фтизиатрия. През 2020 г. придобива специалност „Пневмология и фтизиатрия“.

Д-р Благоева има и призната специалност по медицинска паразитология и тропическа медицина от 2001 г. За периода 1999 г. до 2009 г. е хоноруван асистент към Катедра по Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина на Медицински Университет, Пловдив.

Д-р Благоева притежава Cambridge Certificate, C1 за владение на английски език и има практически опит като ординатор в Отделение по Вътрешни болести, Градска Болница в Милтън Кинс, Обединено Кралство.

2.Актуалност на тематиката

Коронавирусната инфекция 2019 г. и развитието на SARS-CoV2 пневмония е глобален проблем. Патогенетичните характеристики, хетерогенността на заболяването, различията в клиничното протичане и високата смъртност, обуславят високия научен интерес.

България е сред най-тежко засегнати от пандемията. След първоначално ниски нива на инфекции със SARS-CoV-2 през по-голямата част от 2020, България преживя голяма епидемична вълна в края на 2020 г., която причини най-високата регистрирана свръхсмъртност в Европа, сред най-високите в света (Коефициент на свръхсмъртност $\sim 0,25\%$). За разлика от Западна Европа, по-голямата част от свръхсмъртността в България е настъпила през втората година от пандемията, вероятно свързано с разликите в нивата на ваксинационно покритие /Rangachev, et al. The Impact and Progression of the COVID-19 Pandemic in Bulgaria in Its First Two Years. *Vaccines* (Basel).2022 Nov 10;10(11):1901.doi: 10.3390/vaccines10111901./.

Високата свръхсмъртност в България корелира с недостатъчна интензивност на тестването, със забавено налагане на мерки за „локдаун“ и с висока разпространеност на сърдечно-съдови заболявания. Значителни забавяния в налагането на строги мерки за намаляване на мобилността, съчетани с липса на медицински ресурси, вероятно са причинили значителна загуба на живот, включително сред населението в трудоспособна възраст /Rangachev, A., Marinov, G.K. & Mladenov, M. The demographic and geographic impact of the COVID pandemic in Bulgaria and Eastern Europe in 2020. *Sci Rep* 12, 6333 (2022)./

Първото българско ретроспективно проучване за клинични характеристики и тежест на хоспитализирани пациенти с COVID19 е публикувано още през 2020 г.. Изследователският екип намира, че напреднала възраст, мъжки пол, коморбидности, диспнея, гадене са по-високи рискови фактори за тежки форми. При тежките форми се наблюдава сигнификантно повишение на левкоцити, С-реактивен протеин, креатинин, аспартат аминотрансфераза, ЛДХ, Д-димер, които са асоциирани с лоша прогноза на заболяването /Popov G, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with COVID-19 in Sofia, Bulgaria. *Vector-borne and zoonotic diseases*. Volume 20, Number 12, 2020/.

По-късно изследователи от МУ Пловдив провеждат лабораторен мониторинг на прогностични биомаркери при 168 хоспитализирани пациенти с COVID-19 /Десислава Арабаджийска. Лабораторен

мониторинг на прогностични биомаркери при хоспитализирани пациенти с COVID-19. Дисертационен труд, 2025 г. Пловдив/. Пациентите с тежка форма на инфекцията имат значително по-високи стойности за CRP, LDH, феритин, IL-6, PCT, по-нисък серумен албумин в сравнение с резултатите в групата със средно тежък COVID-19. Всички пациенти с летален изход са с тежка форма на болестта, по-възрастни, от мъжки пол, с по-продължителен болничен престой.

Екипът на проф. Е. Наумова анализира вирус-специфичните хуморални имунни отговори при пациенти с COVID-19 с различна тежест на заболяването. Специфичните за SARS-CoV-2 антитела и високия капацитет на тези антитела за неутрализиране на вируса се появяват в ранна фаза на 2 сед. от началото на симптомите /Shikova E, et al. Virus-specific humoral immune response in Bulgarian COVID-19 patients with varying disease severity. J Infect Dev Ctries 2023 Dec 31;17(12):1674-1681 doi: 10.3855/jidc.18274./

Същият екип проучва освен хуморалния и клетъчен имунитет. Получените данни показват, че за дълъг период - 6-9 месеца след пълен курс на имунизация с mRNA ваксина, имунната реактивност е налице, но както клетъчния, така и хуморалния имунен отговор постепенно намаляват, а прилагането на трета доза възстановява главно специфичния хуморален имунен отговор срещу вируса SARS-CoV-2 /Mihaylova A et al. Durability of humoral and cell-mediated immune response after SARS-CoV-2 mRNA vaccine administration. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28360. doi: 10.1002/jmv.28360/.

Български изследователи оценяват връзката между HLA и прогресията на COVID-19 в населението. Авторите намират, че алел HLA-DQB1*05:03 (OR = 3.13, p = 0.0008) е значително свързан с тежестта на COVID-19 /Tsvetelin Lukanov et al. HLA-DQB1*05:03 is associated with an increased risk of COVID-19 progression in the Bulgarian population. Hum Immunol 2025 Jan;86(1):111228. doi: 10.1016/j.humimm.2024.111228. Epub 2025 Jan/.

Още един изследователски екип от София идентифицира лабораторни и генетични маркери, важни за тежестта на COVID-19, за да се подобри оценката и лечението на пациентите. Анализирани са клинични, лабораторни (пълна кръвна картина, пълни биохимични параметри - лактатдехидрогеназа (LDH), серумен феритин) и генетични маркери (OAS1 rs4767027). Въпреки че повишените нива на OAS1 транскриптите са корелирани с намален риск от инфекция, те могат да допринесат за активиране на NLRP3 инфламазома, след като инфекцията е установена /Tanuа Kadiyska, et al. Laboratory and genetic predictors for severe COVID-19 infection. Pharmacia 2024;71: 1–8 DOI 10.3897/.

Идентифициране на надеждни прогностични маркери предиктори за прогресията в тежестта на заболяването проучва и Фатма Мехмед Карафаиз в едноцентрово ретроспективно проучване, проведено в УПМБАЛ“Св.Йоан Кръстител“, в което са включени 200 хоспитализирани пациенти със SARS-CoV2 пневмония. Разработен е интегриран прогностичен модел, който оценява индивидуалния риск от летален изход и вероятността за превеждане в ОАИЛ още в деня на постъпване в лечебното

заведение / Ф. Карафаиз. Предиктивни фактори за по-тежко протичане при пациенти със SARS COV-2 пневмонии. Дисертационен труд, 2026, София /.

Определяне профила на българските пациенти с COVID-19 с демографски характеристики и детайли на клиничната картина на заболяването, на прогностичните показатели за висок риск от тежко и критично протичане и смъртност ще позволи навременното разпознаване и своевременно лечение.

3. Структура на дисертацията

Дисертационният труд е представен в общ обем от 149 страници. Структурата е оформена по приетите правила. Онагледен с 35 фигури, 1 графика и 28 таблици. Библиографията обхваща 259 литературни източника..

Съдържанието е структурирано в съответствие с утвърдените академични изисквания и включва последователно:

- Увод -1
- Литературен обзор - 41 стр.
- Цел и задачи - 1 стр.
- Материал и методи - 9 стр.
- Резултати - 33 стр.
- Обсъждане -2 3 стр.
- Изводи -2 стр.
- Ограничения на проучването – 1 стр.
- Приноси – 1 стр.
- Литература -26 стр.
- Приложения- 45 стр.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор синтезира състоянието на научното знание към този момент. Последователно се проследява етиологията, историята и последиците на пандемията от COVID-19. Много добре са представени епидемиологичните данни, патофизиологичните и патогенетичните механизми. Д-р Благоева отлично познава епидемичната обстановка в България. Задълбочено описва вълните на инфекцията 2020-2024 г. и прави анализ и сравнение на смъртните случаи у нас с тези в Европа и света. Направена е характеристика на инфекцията от COVID-19 и на демографските предикторите за висок риск от тежко протичане. Задълбочено са разгледани клиничните симптоми на инфекцията и широкия профил на придружаващи заболявания. Съществено място заемат лабораторните маркери, рентгеновите промени и КГА като предиктори за прогнозата на заболяването.

5. Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията

От направения обзор логично и закономерно е изведена целта на научната разработка. Тя е ясно формулирана и за постигането ѝ са поставени четири задачи. Задачите са с конкретен характер и способстват за осъществяване на целта и дават възможност за собствен принос в научното познание.

Те обхващат всички ключови елементи на изследването – демографска характеристика на кохортата при 306 пациенти, коморбидности, свързани с висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртност, симптоми, лабораторни и образни параметри, и терапевтичните интервенции определящи висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртност. Чрез прилагане на логистична регресия се определят прогностични фактори за висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртност.

6. Методика на изследването

Това е едноцентрово ретроспективно, обсервационно проучване проведено в УМБАЛ“Св. Георги“, в което са включени 306 хоспитализирани пациенти със SARS-CoV2 пневмония в периода 01.08.2021 г.- 31.04.2022 г. Групата е подбрана на случаен принцип от всички пациенти, лекувани в COVID-19 отделението на Клиника по пневмология за същия период. Подробно е обоснован избора на анализирания период на проучването.

Методологичният подход включва стандартизирана клинично-диагностична оценка преди започване на терапията:

- Клинична оценка – анамнеза, физикално изследване, пулсоксиметрия, оценка на ментален статус
- Лабораторни изследвания- ПКК, биохимични изследвания, коагулационен статус, вирусологични изследвания,
- КГА
- Образни изследвания - рентгенография, КТ, КТ ангиография
- Терапевтични интервенции, кислородолечение, НИВ, приложение на антивирусни препарати

Статистическата обработка е описана достатъчно и задълбочено. Данните са анализирани чрез вариационен анализ за обобщаване на количествено измерими данни и алтернативен анализ за обобщаване на качествено измерими данни. Параметрични анализи са приложени при нормално разпределени количествени величини.

Логистична регресия е приложена за прогнозиране вероятността от настъпване на фатален изход и определяне на статистически значимите фактори. Използвана е и за оценка на относителния риск на независимите променливи върху двоични зависими променливи.

7. Собствени резултати

Резултатите в дисертационния труд са представени структурирано и последователно чрез описателна статистика на кохортата, анализ на резултатите, свързани с конкретната задача. Те са представени и анализирани в 3 подглави. Получените резултати са оригинални, с пряко приложение в клиничната практика.

Направена е пълна демографска характеристика на кохортата, разпределение по пол и възраст, тежест на протичане, оценено е влиянието на възрастта върху тежестта и изхода от заболяването.

Анализирани са тютюнопушенето, местоживеенето и пребиваване в институция за прогнозата на заболяването. Разгледана е връзката на тежестта с изхода на болестта, както и влиянето на възрастта, пола и тежестта на протичането.

Съществена част от резултатите е посветена на придружаващите заболявания при пациентите с COVID19. Подробно са описани повечето коморбидности и е проучена връзката на броя и характеристиката на придружаващите заболявания с тежестта и смъртността.

Представянето е онагледено с множество таблици и фигури, което улеснява проследяването на логиката и основните изводи.

Следва клинична характеристика на инфекцията с COVID-19, като симптомите на заболяването са разделени на 5 категории: симптоми от ГДП, симптоми от ДДП, гастроинтестинални, качествени промени в съзнанието и общи симптоми. Групите симптоми са анализирани, с оглед влиянието им върху повишения риск от летален изход при пациентите с инфекция с COVID-19.

Д-р Благоева изключително задълбочено анализира взаимозависимостите между клиничните характеристики и тежестта на заболяването. Така тя установява, че болката в гърлото, наличието на суха или продуктивна кашлица и диспнея се асоциират с повишен риск от смъртен изход. За разлика от тези променливи, наличието на фебрилитет, симптоми от гастроинтестиналния тракт и промени в съзнанието, не оказват влияние върху изхода от заболяването.

Проучени са 12 лабораторни показатели, като в подгрупов анализ е анализирано статистическото влияние върху тежестта на протичане и летален изход. Направена е характеристика на маркерите за тежки и критични форми на COVID-19, а именно D-dimers, fibrinogen, LDH, ferritin и CRP.

Анализирани са резултатите от образните изследвания. Промените са класифицирани в 4 групи в зависимост от стойността на brixia score.

Разгледани са терапевтичните интервенции като кислородолечение, НИВ, ваксинация.

Дисертантката прилага логистичен регресионен анализ и разработва прогностичен модел за оценка на риска при пациенти с умерена и тежко протичаща SARS-CoV2 пневмония. Четирите независими променливи задух, тежест на протичане, наличие на предхождащо белодробно или ендокринно заболяване, са статистически значими на базата на критерия на Wald ($p < 0.000$). Поради недостатъчност на някои данни, прилагането на мултиноминална логистична регресия е некоректно, поради което са представени резултати от бинарната логистична регресия, включваща факторите със статистически значима връзка с тежестта на протичане на заболяването.

Д-р Благоева прилага логистичната регресия и намира, че изследваните лабораторни и образни показатели имат съществено значение за определяне на тежестта на протичане на заболяването.

По-съществените резултати са следните:

По-високите стойности на феритин, над установената гранична стойност от 150, се свързват с приблизително двукратно нарастване на вероятността състоянието да протича тежко. Подобно

влияние оказва и фибриногенът, като стойности над 4.5 повишават риска от тежко протичане с около 75.7% ($P=0.034$). Значим фактор се оказва и pO_2 , при който стойности под 60 увеличават вероятността за тежко протичане с 2.224 ($P=0.015$). Най-силен предиктор за тежко заболяване са образните промени. При преминаване от по-леки към по-тежки категории – от нормална рентгенография през интерстициални и алвеоларни изменения до изливи и консолидации – вероятността за тежко протичане нараства с 2.474 пъти ($p=0.000$).

Всички включени фактори са статистически значими и показват независим принос към модела, което подчертава тяхната клинична стойност за ранно разпознаване на пациенти с по-висок риск от усложнения и тежко клинично развитие.

8. Дискусия

Проведен е задълбочен анализ на всички резултати. Резултатите са добре интерпретирани, съпоставени с тези на други автори, и са дадени логични обяснения за различията.

9. Автореферат на дисертационния труд

Авторефератът на дисертационния труд е изготвен и синтезиран в добре структуриран вид, като в рамките на 76 страници представя ясно актуалността, целта и задачите, материалите и методите, основните резултати, дискусия, изводите, научните приноси и ограниченията на проучването.

10. Изводи, научни приноси и препоръки

От направеното проучване са изведени 12 изводи, които обобщено отразяват получените резултати. Те са ясно формулирани и са резултат от точно изпълнение на поставените задачи. Целта на научния труд е изпълнена, направена е характеристика на българския пациент с COVID-19 инфекция и са определени прогностични показатели за висок риск от тежко и критично протичане на заболяването и смъртност при тези пациенти.

Съгласна съм напълно с формулираните научно-теоретични и научно-приложни приноси в работата на д-р Весела Благоева, както и с изброените от нея ограничения на проучването – едноцентрово проучване с ретроспективен характер, недостатъчност на пациенти с леко протичане ($n=12$), както и пациенти с критично протичане ($n=23$). Други ограничения на проучването е липсата на дългосрочно проследяване, липса на паралел с ППО, ограничение на анализа до хоспитализирани пациенти и т.н., но тези идеи могат да бъдат цели на бъдещи проучвания.

11. Забележки към автора на дисертационния труд

Прави впечатление широкото познание на световната литература, цитирани са 257 автора. За съжаление много малък е дялът на българските изследователи, които са цитирани. Разгледани са статистическите данни за здравния статус на българите в Национална програма за превенция на хроничните, незаразни заболявания, но цитираните български изследователи са само трима /Рангачев, 2020 и 2022, Гочева, 2025, Филев, 2022/.

12. Публикации

Във връзка с дисертационния труд са направени 4 публикации: 1 публикация в списание с Impact factor, 3 публикации в реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни (Scopus и Web of science). Д-р Благоева е първи автор на две от публикациите. Отговаря на Приложение 2 Изисквания за придобиване на научна степен и за заемане на академичните длъжности в МУ–Плевен според Правилник за развитие на академичния състав в МУ – Плевен, 26.09.2022 г.

13. Заключение

Дисертационният труд **” ПРЕДИКТОРИ ЗА ТЕЖКО ПРОТИЧАНЕ И СМЪРТНОСТ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С КОВИД-19 ИНФЕКЦИЯ ”** *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав (ЗРАС) и Правилник за развитие на академичния състав в МУ – Плевен.

Дисертационният труд показва, че докторанта **Д-р Весела Славчева Благоева** притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност 03. 01. 17 „пневмология и фтизиатрия“, 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 Весела Славчева Благоева** по докторска програма „пневмология и фтизиатрия“ 03. 01.17.

06.06.2026 г.

Изготвила рецензията:

проф. д-р Ваня Юркова, д.м.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

SCIENTIFIC REVIEW

by **Prof. Dr. VANIA MILOCHEVA YOUROUKOVA, MD DEPARTMENT OF LUNG DISEASES, MEDICAL UNIVERSITY- SOFIA UMBAL "St. Iv. Rilski" EAD**, External member for Medical University Pleven, scientific jury on the basis of order 1309 /28.04.2026 of the rector of MU Pleven, Prof. Dr. Dobromir Dimitrov, MD

Regarding: Dissertation on the topic: **"PREDICTORS FOR SEVERE COURSE AND MORTALITY IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION"** for awarding the educational and scientific degree "doctor" to **DR. VESELA SLAVCHEVA BLAGOEVA** doctoral student of independent training in the field of higher education 7. Healthcare and sports, in professional field 7.1. Medicine under the doctoral program "Pneumology and Phthisiatry" at the Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology" Medical University - Pleven, Faculty of Medicine
SCIENTIFIC SUPERVISORS: ASSOC. PROF. DR. YAVOR IVANOV, D.M.

PROF.DR. VLADIMIR HODZHEV, D.M.

In connection with my participation as a member of the scientific jury in this competition, I declare that:

- I have no conflict of interest;
- I do not establish plagiarism in the scientific materials provided to me for consideration.

The presented set of materials is in accordance with Art. 4 of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, Art. 2 para.2 of the Regulations for the Implementation of the Act on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, Regulations for the Development of the Academic Staff at MU - Pleven, 26.09.2022 and includes the following documents:

- CV in European format with the signature of the doctoral student
- Order No. 1309 /28.04.2026 of the Rector of MU Pleven, Prof. Dr. Dobromir Dimitrov, MD for the appointment of a scientific jury
- Dissertation
- Abstract

1. Brief biographical Data

Dr. Vessela Blagoeva obtained the educational and qualification degree "Master" in Medicine in 1995 at the MU Plovdiv. Since September 2016 and currently she is a full-time assistant at the Medical University, Plovdiv, at the 1st Department of Internal Medicine, Section Pneumology and Phthisiology. In 2020, she acquired a specialty in "Pneumology and Phthisiatry".

Dr. Blagoeva also has a recognized specialty in medical parasitology and tropical medicine since 2001. For the period 1999 to 2009, she was a part-time assistant at the Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine of the Medical University, Plovdiv.

Dr. Blagoeva holds a Cambridge Certificate, C1 for English language proficiency and has practical experience as a resident in the Department of Internal Medicine, Milton Keynes City Hospital, United Kingdom.

2. Relevance of the topic

The 2019 coronavirus infection and the development of SARS-CoV2 pneumonia is a global problem. The pathogenetic characteristics, the heterogeneity of the disease, the differences in the clinical course and the high mortality rate determine the high scientific interest.

Bulgaria is among the countries most severely affected by the pandemic. After initially low levels of SARS-CoV-2 infections for most of 2020, Bulgaria experienced a major epidemic wave in late 2020, which caused the highest recorded excess mortality in Europe, among the highest in the world (Excess mortality rate $\sim 0.25\%$). Unlike Western Europe, most of the excess mortality in Bulgaria occurred in the second year of the pandemic, likely related to differences in vaccination coverage levels /Rangachev, et al. The Impact and Progression of the COVID-19 Pandemic in Bulgaria in Its First Two Years. *Vaccines* (Basel).2022 Nov 10;10(11):1901.doi: 10.3390/vaccines10111901./.

The high excess mortality in Bulgaria correlates with insufficient testing intensity, delayed imposition of lockdown measures and high prevalence of cardiovascular diseases. Significant delays in imposing strict measures to reduce mobility, combined with a lack of medical resources, have likely caused significant loss of life, including among the working-age population /Rangachev, A., Marinov, G.K. & Mladenov, M. The demographic and geographic impact of the COVID pandemic in Bulgaria and Eastern Europe in 2020. *Sci Rep* 12, 6333 (2022)/.

The first Bulgarian retrospective study on clinical characteristics and severity of hospitalized patients with COVID19 was published in 2020. The research team found that advanced age, male gender, comorbidities, dyspnea, nausea are higher risk factors for severe forms. In severe forms, a significant increase in leukocytes, C-reactive protein, creatinine, aspartate aminotransferase, LDH, D-dimer is observed, which are associated with a poor prognosis of the disease /Popov G, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Patients with COVID-19 in Sofia, Bulgaria. *Vector-borne and zoonotic diseases*. Volume 20, Number 12, 2020/.

Later, researchers from the Medical University of Plovdiv conducted laboratory monitoring of prognostic biomarkers in 168 hospitalized patients with COVID-19 /Desislava Arabadzhyska. Laboratory monitoring of prognostic biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. Monitoring of prognostic biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. Dissertation, 2025, Plovdiv/. Patients with severe infection have significantly higher values for CRP, LDH, ferritin, IL-6, PCT, lower serum albumin compared to the results in the group with moderate COVID-19. All patients with a fatal outcome have a severe form of the disease, are older, male, with a longer hospital stay.

The team of Prof. E. Naumova analyzed the virus-specific humoral immune responses in patients with COVID-19 with different severity of the disease. Specific SARS-CoV-2 antibodies and the high capacity of these antibodies to neutralize the virus appear in an early phase of 2 weeks from the onset of symptoms /Shikova E, et al. Virus-specific humoral immune response in Bulgarian COVID-19 patients with varying disease severity. *J Infect Dev Ctries*2023 Dec 31;17(12):1674-1681।doi: 10.3855/jidc.18274./

The same team studied humoral and cellular immunity in addition to the above. The data obtained show that for a long period - 6-9 months after a full course of immunization with mRNA vaccine, immune reactivity is present, but both cellular and humoral immune responses gradually decrease, and the administration of a third dose restores mainly the specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 virus /Mihaylova A et al. Durability of humoral and cell-mediated immune response after SARS-CoV-2 mRNA vaccine administration. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28360.doi: 10.1002/jmv.28360/. Bulgarian researchers assess the relationship between HLA and the progression of COVID-19 in the population. The authors found that the HLA-DQB1*05:03 allele (OR = 3.13, pc = 0.0008) is significantly associated with the severity of COVID-19 /Tsvetelin Lukanov et al. HLA-DQB1*05:03 is associated with an increased risk of COVID-19 progression in the Bulgarian population. Hum Immunol 2025 Jan;86(1):111228.doi: 10.1016/j.humimm.2024.111228. Epub 2025 Jan/.

Another research team from Medical University Sofia identified laboratory and genetic markers important for the severity of COVID-19 in order to improve the assessment and treatment of patients. Clinical, laboratory (complete blood count, complete biochemical parameters - lactate dehydrogenase (LDH), serum ferritin) and genetic markers (OAS1 rs4767027) were analyzed. Although increased levels of OAS1 transcripts are correlated with a reduced risk of infection, they may contribute to activation of the NLRP3 inflammasome once infection is established /Tanya Kadiyska, et al. Laboratory and genetic predictors for severe COVID-19 infection. Pharmacia 2024;71: 1–8DOI 10.3897/.

Identification of reliable prognostic markers predictors of progression in disease severity was also investigated by Fatma Mehmed Karafaiz in a single-center retrospective study conducted at UPMBAL “St. John the Baptist”, which included 200 hospitalized patients with SARS-CoV2 pneumonia. An integrated prognostic model was developed that assesses the individual risk of fatal outcome and the probability of transfer to OAI on the day of admission to the hospital / F. Karafaiz. Predictive factors for more severe course in patients with SARS COV-2 pneumonia. Dissertation, 2026, Sofia /.

Determining the profile of Bulgarian patients with COVID-19 with demographic characteristics and details of the clinical picture of the disease, prognostic indicators for high risk of severe and critical course and mortality will allow for timely recognition and timely treatment.

3. Structure of the dissertation

The dissertation is presented in a total volume of 149 pages. The structure is formed according to the accepted rules. Illustrated with 35 figures, 1 graph and 28 tables. The bibliography covers 259 literary sources.

The content is structured in accordance with the established academic requirements and includes sequentially:

- Introduction -1
- Literature review - 41 pages
- Aim and objectives - 1 page
- Material and methods - 9 pages

- Results - 33 pages
- Discussion - 23 pages
- Conclusions - 2 pages
- Limitations of the study - 1 page
- Contributions - 1 page
- Literature - 26 pages
- Appendices - 45 pages

4. Knowledge of the problem

The literature review synthesizes the state of scientific knowledge at this time. The etiology, history and consequences of the COVID-19 pandemic are consistently traced. Epidemiological data, pathophysiological and pathogenetic mechanisms are very well presented. Dr. Blagoeva knows the epidemic situation in Bulgaria very well. It describes in depth the waves of infection 2020-2024 and makes an analysis and comparison of deaths in our country with those in Europe and the world. A characterization of the COVID-19 infection and the demographic predictors for a high risk of severe course have been made. The clinical symptoms of the infection and the broad profile of accompanying diseases have been examined in depth. Laboratory markers, X-ray changes and CGA play a significant role as predictors of the prognosis of the disease.

5. Scientific hypothesis, goal and tasks of the dissertation

The goal is logically and naturally deduced from the review made of the scientific work. It is clearly formulated and four tasks have been set to achieve it. The tasks are of a specific nature and contribute to the implementation of the goal and provide an opportunity for one's own contribution to scientific knowledge. They cover all key elements of the study - demographic characteristics of the cohort in 306 patients, comorbidities associated with a high risk of severe and critical course of the disease and mortality, symptoms, laboratory and imaging parameters, and therapeutic interventions determining a high risk of severe and critical course of the disease and mortality. By applying logistic regression, prognostic factors for a high risk of severe and critical course of the disease and mortality are determined.

6. Study methodology

This is a single-center retrospective, observational study conducted at the University Hospital "St. George", which included 306 hospitalized patients with SARS-CoV2 pneumonia in the period 01.08.2021 - 31.04.2022. The group was randomly selected from all patients treated in the COVID-19 ward of the Clinic of Pneumology for the same period. The choice of the analyzed period of the study is justified in detail.

The methodological approach includes a standardized clinical-diagnostic assessment before starting therapy:

- Clinical assessment - history, physical examination, pulse oximetry, mental status assessment
- Laboratory tests - PBC, biochemical tests, coagulation status, virological tests,

- BGA
- Imaging tests - radiography, CT, CT angiography
- Therapeutic interventions, oxygen therapy, NIV, administration of antiviral drugs

The statistical processing is described sufficiently and thoroughly. The data were analyzed by variance analysis to summarize quantitatively measurable data and alternative analysis to summarize qualitatively measurable data. Parametric analyses were applied to normally distributed quantitative values.

Logistic regression was applied to predict the probability of fatal outcome and determine statistically significant factors. It was also used to assess the relative risk of independent variables on binary dependent variables.

7. Own results

The results in the dissertation are presented in a structured and consistent manner through descriptive statistics of the cohort, analysis of the results related to the specific task. They are presented and analyzed in 3 subchapters. The results obtained are original, with direct application in clinical practice. A complete demographic characterization of the cohort, distribution by gender and age, severity of the course, and the influence of age on the severity and outcome of the disease were assessed.

Smoking, place of residence and stay in an institution were analyzed for the prognosis of the disease. The relationship between the severity of the disease and the outcome was examined, as well as the influence of age, gender and severity of the course.

A significant part of the results is devoted to the accompanying diseases in patients with COVID19. Most comorbidities are described in detail and the relationship between the number and characteristics of accompanying diseases with severity and mortality is studied.

The presentation is illustrated with numerous tables and figures, which makes it easier to follow the logic and main conclusions.

The following is a clinical characteristic of COVID-19 infection, with the symptoms of the disease divided into 5 categories: symptoms of GDP, symptoms of DDP, gastrointestinal, qualitative changes in consciousness and general symptoms. The groups of symptoms were analyzed in view of their influence on the increased risk of lethal outcome in patients with COVID-19 infection.

Dr. Blagoeva analyzed the interdependencies between clinical characteristics and the severity of the disease in great detail. Thus, she found that sore throat, dry or productive cough and dyspnea are associated with an increased risk of death. In contrast to these variables, the presence of fever, gastrointestinal symptoms and changes in consciousness do not affect the outcome of the disease.

12 laboratory parameters were studied, and in a subgroup analysis the statistical influence on the severity of the course and lethal outcome was analyzed. The markers for severe and critical forms of COVID-19 were characterized, namely D-dimers, fibrinogen, LDH, ferritin and CRP.

The results of imaging studies were analyzed. The changes were classified into 4 groups depending on the value of the brixia score.

Therapeutic interventions such as oxygen therapy, NIV, vaccination were considered.

The doctoral candidate applies logistic regression analysis and develops a prognostic model for risk assessment in patients with moderate and severe SARS-CoV2 pneumonia. The four independent variables dyspnea, severity of the course, presence of a previous pulmonary or endocrine disease, are statistically significant based on the Wald criterion ($p < 0.000$). Due to the insufficiency of some data, the application of multinomial logistic regression is incorrect, therefore, results of the binary logistic regression are presented, including the factors with a statistically significant relationship with the severity of the course of the disease.

Dr. Blagoeva applied the logistic regression and found that the studied laboratory and imaging indicators are of significant importance for determining the severity of the course of the disease.

The more significant results are the following:

Higher ferritin values, above the established cut-off value of 150, are associated with an approximately twofold increase in the probability of the condition being severe. Fibrinogen also has a similar effect, with values above 4.5 increasing the risk of severe course by about 75.7% ($p = 0.034$). A significant factor is also pO_2 , where values below 60 increase the probability of severe disease by 2.224 ($p = 0.015$). The strongest predictor of severe disease is imaging changes. When moving from milder to more severe categories – from normal radiography through interstitial and alveolar changes to effusions and consolidations – the probability of severe disease increases by 2.474 times ($p = 0.000$).

All included factors are statistically significant and show independent contributions to the model, which emphasizes their clinical value for early recognition of patients with a higher risk of complications and severe clinical development.

8. Discussion

A thorough analysis of all results was conducted. The results are well interpreted, compared with those of other authors, and logical explanations for the differences are given.

9. Abstract of the dissertation work

The abstract of the dissertation work has been prepared and synthesized in a well-structured form, within 76 pages it clearly presents the relevance, purpose and tasks, materials and methods, main results, discussion, conclusions, scientific contributions and limitations of the study.

10. Conclusions, scientific contributions and recommendations

12 conclusions have been drawn from the study, which summarize the results obtained. They are clearly formulated and are the result of accurate implementation of the tasks set. The purpose of the scientific work has been fulfilled, a characterization of the Bulgarian patient with COVID-19 infection has been made and prognostic indicators for a high risk of severe and critical course of the disease and mortality in these patients have been determined.

I fully agree with the formulated scientific-theoretical and scientific-applied contributions in the work of Dr. Vessela Blagoeva, as well as with the limitations of the study listed by her - a single-center study with a retrospective nature, a lack of patients with mild course ($n = 12$), as well as patients with critical

course (n=23). Other limitations of the study are the lack of long-term follow-up, lack of parallel with PPO, limitation of the analysis to hospitalized patients, etc., but these ideas can be targets of future studies.

11. Notes to the author of the dissertation

The broad knowledge of world literature is impressive, 257 authors are cited. Unfortunately, the share of Bulgarian researchers who are cited is very small. Statistical data on the health status of Bulgarians in the National Program for the Prevention of Chronic, Non- contagious Diseases were examined, but only three Bulgarian researchers were cited /Rangachev, 2020 and 2022, Gocheva, 2025, Filev, 2022/.

12. Publications

In connection with the dissertation, 4 publications were made: 1 publication in a journal with Impact factor, 3 publications in refereed and indexed in world-renowned databases (Scopus and Web of science). Dr. Blagoeva is the first author of two of the publications. Meets Appendix 2 Requirements for obtaining a scientific degree and for holding academic positions at MU-Pleven according to the Regulations for the Development of Academic Staff at MU - Pleven, 26.09.2022.

13. Conclusion

The dissertation **"PREDICTORS FOR SEVERE COURSE AND MORTALITY IN HOSPITALIZED PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION"** *contains scientific, scientifically applied and applied results that represent an original contribution to science and meet all the requirements of the Academic Staff Development Act (ASDA) and the Regulations for the Development of Academic Staff at MU - Pleven.*

The dissertation shows that the doctoral student **Dr. Vessela Slavcheva Blagoeva** possesses in-depth theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty 03. 01.17 "Pneumology and Phthisiatry", 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, abstract, achieved results and contributions, and I propose to the esteemed scientific jury **to award the educational and scientific degree of 'doctor' to Dr. Vessela Slavcheva Blagoeva in the doctoral program "Pneumology and Phthisiatry" 03.01.17.**

06.06.2026

Prepared the scientific review:

Prof. Dr. Vania Youroukova, D.M.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

