Резюмета на научните трудове на

**д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова**,

 кандидат в конкурс за заемане на академична длъжност „доцент“ - област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологични науки, специалност **„Вирусология“** –за нуждите на Катедра „Микробиология и вирусология“, Факултет Медицина на МУ – Варна, съгласно обява, обнародвана в Държавен вестник брой 28 от 28.03.2023 г.

**А1. Дисертационен труд –** „Клинико-лабораторно проучване върху разпространението на вирусни хепатити B и D в обща популация и при пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България. Продължителност на HBV – постваксиналния имунен отговор при ваксинирани лица”. Медицински университет-Варна. 2019 г.

**В3. Хабилитационен труд – монография-** „Хепатитен D вирус (HDV) сателит в орбитата на вируса на хроничен хепатит В“. Обзор и собствени данни.

|  |  |
| --- | --- |
| **Автор:** | Деница Цанева-Дамянова  |
| **Издател:** | ИК "Стено"  |
| **ISBN:** | 978-619-241-233-3  |
| **Година на издаване:** | 2022  |
| **Обем:** | 128 стр. |

В монографията е представена актуална и систематизирана информация за хепатит D, като се акцентира на хроничната форма на двойната HBV/HDV инфекция. Направен е синтезиран обзор на съществуващите данни в литературата, като са включени и данни от наши проучвания проведени в периода 2016-2021 година. Интересно и в детайли е проследена историята на откриване, както и хипотезите за произхода на вируса на хепатит D вирус. Описани са класификацията, морфологията специфичната репликация, патогенеза, методи за диагностика и лечение, както и разпространението и начините на предаване на HDV, в света и в нашата страна. Споделен е нашият опит с генотипиране на вируса на хепатит D и дефиниране на доминантния HDV генотип, циркулиращ в България, като трябва да отбележим, че не открихме изнесени други подобни данни за страната. Направено е подробно описание на съществуващота нормативна уредба и надзор по отношение на хроничните заболявания в България, в частта за превенция и контрол на хроничните вирусни хепатити. На базата на собствено проучване е отчетена информираността на пациентите, носители на хепатитен delta вирус по отношение на заболяването хроничен хепатит D, както и неговото влияние в ежедневието им. Проследена е преживяемостта на лицата с хроничен HDV в рамките на 5-годишен период.

Монографията може да се бъде полезна за специалисти с различна медицинска насоченост, основно: вирусолози, микробиолози, гастроентеролози, инфекционисти, както и студенти по медицина и специализанти, служители в общественото здравеопазване, както и изследователи с по-задълбочен интерес в полето на хепатологията.

Hepatitis D virus (HDV)-a satellite in the orbit of chronic hepatitis B virus

The book presents up-to-date and systematized information on hepatitis D, emphasizing the chronic form of double HBV/HDV infection. A synthesized overview of the existing data in the literature was made, including data from our studies conducted in the period 2016-2021. The history of discovery, as well as hypotheses about the origin of the hepatitis D virus, were interestingly and in detail traced. The classification, morphology, specific replication, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment, as well as the spread and ways of transmission of HDV, in the world and in our country, are described. Our experience with genotyping the hepatitis D virus and defining the dominant HDV genotype circulating in Bulgaria was shared, and we should note that we did not find any other similar data exported for the country. A detailed description of the existing legislation and supervision regarding chronic diseases in Bulgaria has been made, in the section on prevention and control of chronic viral hepatitis. On the basis of our own study, the awareness of patients carrying the hepatitis delta virus regarding the disease chronic hepatitis D, as well as its influence in their daily life, was reported. Survival of individuals with chronic HDV was followed over a 5-year period.

The book can be useful for specialists with different medical orientations, mainly: virologists, microbiologists, gastroenterologists, infectious disease specialists, as well as medical students and specialists, public health workers, as well as researchers with a deeper interest in the field of hepatology.

**Г7. ПУБЛИКАЦИИ И ДОКЛАДИ, ПУБЛИКУВАНИ В НАУЧНИ ИЗДАНИЯ,
РЕФЕРИРАНИ И ИНДЕКСИРАНИ В СВЕТОВНОИЗВЕСТНИ БАЗИ ДАННИ С
НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ**

**Г7-1. Kostadinova Т., Ivanova L., Hristov I., Todorova T., Stoykova Zh., Tsaneva D. [The role of anti-EBNA1 IgG determination in EBV diagnostics](http://www.journal-imab-bg.org/issues-2018/issue3/vol24issue3p2181-2185.html). Journal of IMAB. 2018; 24(3): 2181-2185;DOI:10.5272/jimab.2018243.2181.**

Ролята на анти-EBNA1 IgG в диагностиката на EBV инфекцията

В България диагностицирането на инфекция с вируса на Epstein-Barr (EBV) се извършва чрез ELISA изследване на IgM и IgG срещу вирусен капсиден антиген (anti-VCA IgM и anti-VCA IgG). С настоящото изследване се опитваме да отговорим има ли някаква полза от определянето на IgG срещу ядрения антиген на EBV (anti-EBNA-1 IgG) в лабораторната практика. Материал/Методи: Проспективното проучване включва 82 серумни/плазмени проби, тествани за анти-VCA IgM, анти-VCA IgG, анти-EBNA1 IgG и анти-VCA IgG авидитет в ELISA (Euroimmun, Luebeck, Германия). Количествените променливи бяха отчетени като средна стойност, а стандартното отклонение (средно ± SD) и качествените променливи бяха отчетени като число и относителна пропорция (%). Резултати: Анти-EBNA1 IgG положителни пациенти са 74,4% (95% CI:63,6% - 83,4%) от всички изследвани лица. Средната им възраст е значително по-висока (30,5; SD±20,5) от тази на пациенти без анти-EBNA1 IgG (14,5; SD±14,1) (p <0,05). Първата група пациенти (с инфекциозна мононуклеоза, анти-VCA IgM отрицателни ) има най-голям брой анти-EBNA1 IgG отрицателни резултати. Отрицателни за анти-EBNA 1 IgG са 12% от пациентите с лимфом на Ходжкин. Заключение: Определянето на анти-EBNA1 IgG заедно с анти-VCA трябва да се има предвид при първоначалното серологично изследване при диагностика на EBV. Тъй като съществуват различни имунни отговори срещу антигена EBNA1, клиницистите трябва внимателно да интерпретират резултатите по отношение на клиничните симптоми, имунния статус и лабораторните маркери. Установихме, че анти-EBNA1 IgG ELISA тестовете са изключително полезни за разграничаване на първични и минали инфекции при анти-VCA IgM(+)/анти-VCA IgG (+) пациенти.

[The role of anti-EBNA1 IgG determination in EBV diagnostics](http://www.journal-imab-bg.org/issues-2018/issue3/vol24issue3p2181-2185.html)

In Bulgaria, the diagnosis of Epstein-Barr virus (EBV) infection is performed via ELISA testing of IgM and IgG against viral capsid antigen (anti-VCA IgM and anti-VCA IgG). With the current study, we try to answer is there any benefit of determination of IgG against the nuclear antigen of EBV (anti-EBNA-1 IgG) in the laboratory practice. Material/Methods: The prospective study included 82 serum/plasma samples tested for anti-VCA IgM, anti-VCA IgG, anti-EBNA1 IgG and anti-VCA IgG avidity in ELISA (Euroimmun, Luebeck, Germany). Quantitative variables were reported as mean, and standard deviation (mean±SD) and the qualitative variables were reported as a number and a relative proportion (%). Results: Anti-EBNA1 IgG positive patients were 74.4% (95% CI:63.6% - 83.4%) of all tested individuals. Their mean age was significantly higher (30.5;SD±20.5)of this of patients without anti-EBNA1 IgG (14.5; SD±14.1) (p < 0.05).The first group of patients (with infectious mononucleosis, anti-VCA IgM negative) had the highest number of anti-EBNA1 IgG negative results. Negative for anti-EBNA 1 IgG were 12% of patients with Hodgkin’s lymphoma. Conclusion: Determination of anti-EBNA1 IgG together with anti-VCA should be considered in the initial serological testing in EBV diagnostics. As different immune responses against the EBNA1 antigen exist, clinicians should interpret the results carefully with regard to the clinical symptoms, the immune status and the laboratory markers. We found anti-EBNA1 IgG ELISA tests exceptionally useful to distinguish primary and past infections in anti-VCA IgM(+)/anti-VCA IgG (+) patients.

**Г7-2. Kostadinova T., Ivanova L., Tsaneva D., Ermenlieva N., Stoykova Zh., Tsankova G. [DISTRIBUTION OF EPSTEIN - BARR VIRUS AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AND CHILDREN UP TO 1 YEAR IN THE VARNA REGION](https://www.journal-imab-bg.org/issues-2019/issue1/vol25issue1p2369-2372.html). Journal of IMAB. 2019;25(1): 2369-2372 DOI:** [**10.5272/jimab.2019251.2369**](https://doi.org/10.5272/jimab.2019251.2369)**.**

РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ВИРУСА НА ЕПЩАЙН - БАР СРЕД ЖЕНИ В РЕПРОДУКТИВНА ВЪЗРАСТ И ДЕЦА ДО 1 ГОДИНА В ОБЛАСТ ВАРНА

Вирусът на Epstein-Barr (EBV) е широко разпространен в човешката популация и е основната причина за инфекциозна мононуклеоза. Също така, вирусът се свързва с развитието на лимфоми на Ходжкин, неходжкинови лимфоми и назофарингеален карцином. Доказателствата за неговата роля в неонаталната патология са противоречиви и не са добре известни. Целта на настоящото изследване е да се оцени EBV серостатусът на жени в репродуктивна възраст във Варна (2010-2016 г.) за определяне на риска от вътрематочна и ранна постнатална EBV инфекция. Материали/Методи: Анализирахме резултатите от общо 1126 жени в репродуктивна възраст и 360 деца до 1 година, изследвани за анти-VCA IgM (вирусен капсиден антиген) и анти-VCA IgG. Използван е индиректен ELISA на Euroimmun – Германия. Резултати: Делът на положителните анти-VCA IgG жени в репродуктивна възраст (76,8%; 95% CI: 74,2 %-79,3%) корелира с този на децата до 6 месеца - 68,0% (95% CI: 62,1% -73,6 %), Pearson = 8.395, p = 0.004. Установихме висока анти-VCA IgG серопозитивност сред жени в репродуктивна възраст, което намалява риска от инфекция по време на бременност и съответно вътрематочна инфекция на плода. Наличието на серонегативни жени (около 6,0%) и жени със серологични данни за първична инфекция или реактивиране (17%) предполага, че група бебета са изложени на риск от ранна инфекция. Въпреки малкото доказателства за участието на вируса в неонаталната патология, трябва да се има предвид и да се търси заразяване, като се изключат най-честите инфекциозни агенти.

[DISTRIBUTION OF EPSTEIN - BARR VIRUS AMONG WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE AND CHILDREN UP TO 1 YEAR IN THE VARNA REGION](https://www.journal-imab-bg.org/issues-2019/issue1/vol25issue1p2369-2372.html)

The Epstein-Barr virus (EBV) is widespread in the human population and is the major cause of infectious mononucleosis. Also, the virus is associated with the development of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas and nasopharyngeal carcinoma. The evidence of its role in neonatal pathology is contradictory and not well known. The aim of this study is to evaluate the EBV serostatus of women of reproductive age in the Varna region (2010-2016) to determine the risk of intrauterine and early postnatal EBV infection.
Materials/Methods: We analyzed the results of a total of 1126 women of reproductive age and 360 children up to 1 year tested for anti-VCA IgM (viral capsid antigen) and anti-VCA IgG. An indirect ELISA of Euroimmun – Germany was used. Results: The proportion of positive anti-VCA IgG women in the reproductive age (76.8%; 95% CI: 74.2 %-79.3%) correlates with that of children up to 6 months - 68.0% (95% CI: 62.1% -73.6%), Pearson's = 8.395, p = 0.004.Conclusion: We found high anti-VCA IgG seropositivity among women of reproductive age, which reduces the risk of infection during pregnancy and intrauterine infection of the fetus, respectively. The presence of seronegative women (around 6.0%) and of women with serological evidence of primary infection or reactivation (17%) assumes a group of babies at risk of early infection. Despite the little evidence of virus involvement in neonatal pathology, contamination should be considered and sought after excluding the most common infectious agents.

**Г7-3. Stoykova Zh., Ivanova L., Todorova T., Kostadinova T., Tsaneva-Damyanova D. [Seroprevalence of cytomegalovirus in the North-Eastern Bulgarian population, 2003-2015](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=15526163851546635296&btnI=1&hl=en). ACTA MICROBIOLOGICA BULGARICA .2016; 32 (2): 27-32.**

Сероразпространение на цитомегаловирус в населението на Североизточна България, 2003-2015 г.

Цитомегаловирусната инфекция е широко разпространена и в различни области на света е между 50% и 85% според наличието на специфични антитела във възрастната популация. Епидемиологичното разпространение на цитомегаловирус (CMV) варира в зависимост от възрастта и социално-икономическия статус на населението. Настоящото ретроспективно сероепидемиологично проучванеима за цел да уточни серопревалентността спрямо CMV в общата популация в Североизточна България и честотата на първичното заразяване в зависимост от възрастта. За периода 2003 – 2015г. беше определяно наличието на специфични anti- CMV антитела от IgG и IgM тип в единична серумна проба и стандартизирана ELISA. Изследвани са 7879 пациенти от двата пола, разпределени във възрастови групи. Статистическият анализ беше направен с помощта на McCallum Layton calculators (www.mccallum-layton.co.uk) and Social Science Statistics (www.socscistatistics.com). В нашето проучване средната серопревалентност на общата популация е 78,4 %. Относителният дял на острите инфекции е 22.9 %. Според нашите данни CMV-инфекцията е широко разпространена и заразяването става най-често в ранното детство.

[Seroprevalence of cytomegalovirus in the North-Eastern Bulgarian population, in the period 2003-2015](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=15526163851546635296&btnI=1&hl=en)

The prevalence of cytomegalovirus (CMV) infections is between 50% and 85% in adults in different parts of the world. Its epidemiology varies on socioeconomic and age groups. The present retrospective
study has been performed to determine the seroprevalence of CMV among the population in North-Eastern Bulgaria. For the period 2003–2015, the prevalence of individuals with antibodies to CMV was estimated, using indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to detect virus-specific IgG and IgM. The
population sample included 7879 randomly chosen hospitalized patients of both sexes and different ages.The total seroprevalence of CMV was determined to be 78.4% (CI 95% 77.5; 79.3), and the relative proportion of acute CMV infections 22.9% (CI 95% 21.9; 23.7). The proportion of CMV IgG and IgM by sex and by age was also analysed. The results of the study reveal that CMV infection is highly prevalent among the population and occurs mainly in the first years of life.

**Г7-4.Tsaneva-Damyanova D. [SARS-CoV-2: seroepidemiological pattern in northeastern Bulgaria](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13102818.2020.1772105).Biotechnology and Biotechnological Equipment. 2020; 34(1): 441-446; DOI:** [**10.1080/13102818.2020.1772105**](https://doi.org/10.1080/13102818.2020.1772105)**.**

SARS-CoV-2: Сероепидемиологичен модел на разпространение в Североизточна България

Вирусът SARS-CoV-2 е отговорен за настоящата пандемия от COVID-19, която доведе до повече от 2 милиона потвърдени случая и 139 515 смъртни случая в 213 държави, области и територии към 20 април 2020 г. Въпреки че полимеразната верижна реакция с обратна транскрипция е златен стандарт в SARS-CoV-2 диагностиката, скрининговите изследвания за антитела срещу вируса са от съществено значение за дефиниране на разпространението на вируса, формирането на колективен имунитет, профилактиката и алгоритмите за лечение на инфекцията. Изследвахме 586 амбулаторни пациенти за IgM и IgG антитела по тяхно желание във Варна и региона на Североизточна България. Всички те са били пациенти на медико-диагностична лаборатория „СТАТУС”, гр. Варна. Използвахме серологични, имунохроматографски тестове (бързи тестове), поне седем дни след съмнение за вирусна SARS-CoV-2 инфекция. Двадесет и осем от серумните проби са положителни за SARSCoV-2 Ab: 4,8% (95% CI: 3,2–6,9%, n=28). Само IgM Ab са открити при 1,0% (95% CI:0,4–2,2%, n=6), IgG Ab само при 1,2% (95% CI: 0,5–2,5%, n=7) и двете IgM/IgG Ab открихме в 2,6% (95% CI: 1,5–4,2%, n=15), от всички тествани лица (n=586). За да разберем колко хора са се заразили с вируса, да укрепим нашия колективен имунитет и да можем да оценим риска, впоследствие е важно да изследваме титрите на (IgM/IgG) антитела.

[SARS-CoV-2: seroepidemiological pattern in northeastern Bulgaria](https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13102818.2020.1772105)

SARS-CoV-2 virus is responsible for the current COVID-19 pandemic, which has resulted in more than 2 million confirmed cases and 139,515 deaths in 213 countries, areas and territories as of 20th April 2020. Although reverse transcription polymerase chain reaction is the diagnostic test, screening studies for SARS-CoV-2 antibodies are essential for our extensive knowledge of the viral spread, formation of collective immunity, prophylaxis and treatment algorithms for the infection. We investigated 586 outpatients, for IgM and IgG antibodies, by their request in Varna and the region of northeastern Bulgaria. All of them were patients of medical diagnostic laboratory “STATUS”, Varna city. We used serological, immunochromatographic tests (rapid tests) at least seven days after suspected viral infection. Twenty-eight of the serum samples were SARSCoV-2 Ab positive: 4.8% (95% CI: 3.2–6.9%, n=28). IgM Ab only were detected in 1.0% (95% CI:0.4–2.2%, n=6), IgG Ab only in 1.2% (95% CI: 0.5–2.5%, n=7) and both IgM/IgG Ab in 2.6% (95% CI: 1.5–4.2%, n=15), from all of the tested individuals (n=586). In order to understand how many people have contracted the virus, to strengthen our collective immunity and to be able to assess the risk, in the aftermath, it is essential to investigate (IgM/IgG) antibody titers.

**Г7-5. Kostadinova T., Ivanova L., Bozhkova M., Tsaneva D., Todorova T., Stoykova Zh.** [**Use of immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of preprimary EBV infection and reactivation.**](https://www.journal-imab-bg.org/issues-2018/issue3/vol24issue3p2186-2189.html) **Journal of IMAB. 2018; 24(3): 2186-2189. DOI: 10.5272/jimab.2018243.2186.**

Използване на EBV IgM имуноблот при пациенти със серологични и клинични данни за предпървична EBV инфекция и реактивиране

Anti-VCA IgM е маркер за установяване на първична инфекция с Epstein-Barr Virus (EBV), обикновено се появява в комбинация с anti-VCA IgG. Доказано е, че съществува риск от неспецифична IgM реактивност поради кръстосани реакции, взаимодействие с ревматоиден фактор или автоантитела. Тези антитела могат да се появят и по време на повторно активиране. В тези случаи тестовете, базирани на имуноблот, могат да бъдат полезни за потвърждаване на резултата от ELISA. Ние сравнихме резултатите от анти-VCA IgM в ELISA и Immunoblot IgM при пациенти с данни за първична EBV инфекция (инфекциозна мононуклеоза, IM) и/или реактивиране/реинфекция. Материали/Методи: Изследвахме 32 серумни проби с търговски имуноблот (Euroline Anti-EBV профил 2 (IgM), Euroimmun, Германия). Пробите бяха тествани предимно за анти-VCA IgM/IgG в ELISA. Пациентите с ИМ са 11, а тези с вероятна реактивация/реинфекция - 21. Резултати: Открихме положителни резултати при 31,3% (95% CI: 16,1% -50,0%, n = 10) от всички субекти. Пациентите с IM и изолиран анти-VCA IgM в ELISA (81,8%) са отрицателни в Immunoblot IgM. Положителни в Immunoblot IgM са 38,1% (n = 8) от пациентите със съмнение за реактивиране. Ние потвърдихме първична инфекция при трима от тях поради ниския авидитет на анти-VCA IgG и липсващ анти-EBNA1 IgG. При пет от пациентите наличието на анти-VCA IgM може да се тълкува като реактивиране/реинфекция. Заключение: Пациенти с инфекциозна мононуклеоза и изолирани анти-VCA IgM модели в ELISA не са потвърдени в имуноблот теста. Приблизително 43% от пациентите с възможно повторно активиране също са отрицателни в теста.

[Use of immunoblot IgM in patients with serological and clinical evidence of preprimary EBV infection and reactivation](https://www.journal-imab-bg.org/issues-2018/issue3/vol24issue3p2186-2189.html)

Anti-VCA IgM is a marker for establishing primary infection with Epstein-Barr Virus (EBV), it usually appears in combination with anti-VCA IgG. It has been shown that there is a risk of non-specific IgM reactivity due to cross-reactions, interference with rheumatoid factor or autoantibodies. These antibodies may also occur during reactivation. In these cases, Immunoblot based tests may be useful to confirm the ELISA result. We compared the results of anti-VCA IgM in ELISA and Immunoblot IgM in patients with evidence of primary EBV infection (infectious mononucleosis, IM) and/or reactivation/reinfection. Materials/Methods: We examined 32 serum samples with commercial immunoblot (Euroline Anti-EBV Profile 2 (IgM), Euroimmun, Germany). Samples were tested primarily for anti-VCA IgM/IgG in ELISA. Patients with IM were 11, and those with probable reactivation/reinfection - 21.
Results: We found positive results at 31.3% (95% CI: 16.1% -50.0 %, n = 10) of all subjects. Patients with IM and isolated anti-VCA IgM in ELISA (81.8%) were negative in Immunoblot IgM. Positive in Immunoblot IgM was 38.1% (n = 8) of the patients with suspected reactivation. We confirmed a primary infection in three of them due to the low avidity of anti-VCA IgG and missing anti-EBNA1 IgG. In five of the patients, the presence of anti-VCA IgM may be interpreted as reactivation/reinfection. Conclusion: Patients with IM and isolated anti-VCA IgM models in ELISA were not confirmed in the Immunoblot test. Approximately 43% of patients of possible reactivation was also negative in the test.

**Г7-6. Tsaneva-Damyanova D. Clinical significance of Hepatitis D virus genotype I infection. Supplement Journal of IMAB, 2021; 27: 40-42. Peytchinski Publishing Ltd.; ISSN: 1312 773X (Online).DOI:** [**https://doi.org/10.5272/jimab.2021Supplement1**](https://doi.org/10.5272/jimab.2021Supplement1)**.**

Клинично значение на инфекция с вируса на хепатит D генотип I

Вирусът на хепатит D (HDV) причинява най-агресивния от всички вирусни хепатити, водещ до фиброза, цироза и хепатоцелуларен карцином и чернодробна недостатъчност. В света има осем различни HDV генотипа, като генотип I е широко разпространен в Европа. Цел: Да се оцени клиничното значение на инфекцията с вируса на хепатит D генотип I при пациенти с хронична HDV инфекция. Материали и методи: Изследването е проведено сред 12 хронични носители на HDV. Направено е HDV секвениране и клинична оценка на тежестта на чернодробната дисфункция. Резултати: Определянето на генотипа се основава на анализа на последователностите, които съответстват на нуклеотиди между 906 и 1256. Всички HDV щамове принадлежат към генотип I. Заключения: Генотип I е най-разпространеният HDV генотип в България. Смята се, че тежестта на чернодробното заболяване, причинено от HDV, е свързана с генотипа на HDV и вирусното натоварване.

Clinical significance of Hepatitis D virus genotype I infection

Hepatitis D virus (HDV) causes the most aggressive of all viral hepatitis leading to fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma and liver failure. There are eight different HDV genotypes worldwide, with genotype I being widely spread in Europe. Purpose: To evaluate the clinical significance of hepatitis D virus genotype I infection in patients with chronic HDV infection.

Materials and methods: The investigation was conducted among 12 chronic HDV carriers. HDV sequencing and clinical assessement of the severity of the liver dysfunction was made. Results: The genotype assignment was based on the analysis of the sequences that corresponded to nucleotides between 906 and 1256. All of the HDV strains belonged to genotype I. Conclusions: Genotype I is the most widespread HDV genotype in Bulgaria. The severity of liver disease caused by HDV is thought to be associated with the HDV genotype and viral loads.

**Г7-7.Tsaneva-Damyanova D., Ivanova L., Pavlova S., Todorova S., Popova T.** [**Evaluation of Anti-HBs Antibody Immune Response against Hepatitis B virus in Vaccinated People in а North-eastern Bulgaria Region**](https://foliamedica.bg/article/47760/download/pdf_viewer/)**. Folia Medica. 2019; 61(4): 572-578. DOI: 10.3897/folmed.61.e47760.**

Оценка на имунния отговор на анти-HBs антителата срещу вируса на хепатит В при ваксинирани хора в Североизточна България

Вирусът на хепатит B (HBV) е един от най-значимите човешки патогени, отговорен за огромен брой остри и хронични чернодробни инфекциозни заболявания по света. Цел: Да се установи продължителността на постваксиналния имунен отговор при индивиди, разпределени в пет възрастови групи от 6 месеца до 20 години. Материали и методи: Всички изследвани лица са родени между 1999 г. и 2018 г. и следователно са обхванати от задължителната ваксинационна програма срещу хепатит В. За серологичния маркер anti-HBs Ab изследвахме 449 серумни проби, взети от амбулаторни хора и пациенти на УМБАЛ „Св. Марина“. във Варна. Резултати: Положителен отговор с антитела (anti-HBs Ab > 10 mIU/ml) се съобщава при 79,7% (n = 51) от групата субекти на възраст до една година, при 70,0% (n = 196) от субектите в възрастовата граница от 1 година/1 месец до 15 години, а при 39,3% (n = 33) от субектите от 15 години/1 месец до 20 години. Женският пол има по-добър пост-ваксинален отговор от мъжкия пол със статистически значима връзка между пола и анти-HBs Ab титъра (χ2 = 24,76, p <0,01). Изводи: Независимо от масовата имунизация срещу HBV в България, относителният дял на хроничните HBV инфекции не показва низходяща тенденция. Поради това е много важно да се изследва продължителността на постваксиналния имунен отговор чрез демонстриране на анти-HBs антитела и да се приложи бустерна доза от ваксината, ако е необходимо.

[Evaluation of Anti-HBs Antibody Immune Response against Hepatitis B virus in Vaccinated People in а North-eastern Bulgaria Region](https://foliamedica.bg/article/47760/download/pdf_viewer/)

 Hepatitis B virus (HBV) is one of the most significant human pathogens responsible for a huge number of acute and chronic liver infectious diseases worldwide. Aim: To find the duration of post-vaccination immune response in individuals allocated to five age groups from 6 months to 20 years. Materials and methods: All tested subjects were born between 1999 and 2018 and therefore covered by the compulsory vaccination program against hepatitis B. For the serological marker anti-HBs Ab we investigated 449 serum samples taken from ambulatory people and patients of St. Marina University Hospital in Varna. Results: A positive antibody response (anti-HBs Ab > 10 mIU/ml) was reported in 79.7% (n = 51) of the group of subjects up to one year old, in 70.0% (n = 196) of the subjects in the age range 1 year/1 month to 15 years, and in 39.3% (n = 33) of the subjects 15 years/1 month to 20 years old. Female sex had a better post-vaccination response than male sex with statistically significant relationship between sex and anti-HBs Ab titer (χ2 = 24.76, p <0.01). Conclusions: Regardless of the mass immunization against HBV in Bulgaria, the relative share of chronic HBV infections does not show a downward trend. Therefore, it is very important to study the duration of the post-vaccination immune response by demonstrat­ing the anti-HBs antibodies and to apply a booster dose from the vaccine if needed.

**Г7-8. Kostadinova T., Liliya I., Stoikova Z.,Todorova T, Tsaneva D.** [**ANALYSIS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CLINICAL CASES IN VARNA REGION (2010-2016)**](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=UfWEl3MAAAAJ&pagesize=80&citation_for_view=UfWEl3MAAAAJ:ULOm3_A8WrAC)**. Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers). 2019; 25(1): 2332-2336**[**10.5272/jimab.2019251.2332**](https://doi.org/10.5272/jimab.2019251.2332)**.**

АНАЛИЗ НА КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ НА ИНФЕКЦИОННА МОНОНУКЛЕОЗА В ОБЛАСТ ВАРНА (2010-2016 г.)

Инфекциозната мононуклеоза е остро и самоограничаващо се лимфопролиферативно заболяване и по литературни данни в 90% от случаите се свързва с първична Epstein-Barr (EBV) вирусна инфекция. Синдромът, подобен на мононуклеоза, обаче се причинява и от редица други патогени като HHV-6, CMV, HIV, аденовируси и др., което прави лабораторната диагностика необходима за идентифициране на етиологията на заболяването. Ние сравнихме клиничните със серологичните данни за инфекциозна монуклеоза и дефинирахме серологични профили,изискващи допълнителни лабораторни изследвания. Материали/ Методи: Изследвани са 746 пациенти с клинични симптоми за ИМ, изследвани във вирусологична лаборатория на УМБАЛ „Св. Марина“ в периода 2010-2016 г., 57.6% (95% CI: 54.0% -61.2%, n = 430) са били мъже. Средната възраст на субектите е 9,56 години (SD ± 8,26), по-ниска при момчетата. Използвахме индиректен ELISA за откриване на анти-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Германия). Заключение: Серологичните маркери, използвани в нашите лаборатории (anti-VCA IgM/IgG) в комбинация със симптоми и други лабораторни резултати в повечето случаи са достатъчни за потвърждаване на първична EBV инфекция, но има случаи, при които са необходими допълнителни изследвания за точно определяне на стадия на инфекцията. Серологичните профили, изискващи текущи изследвания, са изолираните анти-VCA IgM и анти-VCA IgG модели.

[ANALYSIS OF INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CLINICAL CASES IN VARNA REGION (2010-2016)](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=UfWEl3MAAAAJ&pagesize=80&citation_for_view=UfWEl3MAAAAJ:ULOm3_A8WrAC)

Infectious mononucleosis is an acute and self-limiting lymphoproliferative disease, and according to literature data in 90% of cases is associated with primary Epstein-Barr (EBV) viral infection. However, the mononucleosis-like syndrome is also caused by a number of other pathogens such as HHV-6, CMV, HIV, adenoviruses, etc., which makes the laboratory diagnosis necessary to identify the etiology of the disease. We compared clinical with serological IM data and defined serological profiles requiring further laboratory investigation. Materials/ Methods: We investigated 746 patients with clinical symptoms for IM who had been tested in a virological laboratory at the „St.Marina“ University Hospital in the period 2010-2016, 57.6% (95% CI: 54.0% -61.2%, n = 430) were men. The average age of the subjects was 9.56 years (SD ± 8.26), lower in the boys. We used an indirect ELISA to detect anti-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Germany). Conclusion: The serological markers used in our laboratories (anti-VCA IgM/IgG) in combination with symptoms and other laboratory results are in most cases sufficient to confirm primary EBV infection, but there are cases where additional studies are needed to accurately determine the stage of the infection. Serological profiles requiring ongoing studies are the isolated anti-VCA IgM and anti-VCA IgG models.

**Г7-9. Kostadinova T., Ivanova L., Tsaneva-Damyanova D., Stoykova Zh.** [**HBV and HCV Incidence among Non-Hodgkin’s Lymphoma Patients in Varna Region (2013-2016)**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=4542715770742102644&btnI=1&hl=en)**. ACTA MICROBIOLOGICA BULGARICA. 2018; 34(4): 220-226.**

Заболеваемост от HBV и HCV сред пациентите с неходжкинов лимфом във Варна (2013-2016 г.)

През последните години въз основа на епидемиологични проучвания се обсъжда връзката между заразеността с HBV и HCV и развитието на Неходжкинови лимфоми. България се намира в средната зона на хепатит В ендемичност с 3.87% носители на HBsAg, докато честота на носителите на HCV е по-ниска -1.28%. Национално проучване от периода 1999 г. - 2000 г. показва по-висок относителен дял на тези инфекции във Варненски регион, съответно 5.26% и 1.4%. Целта на настоящото изследване е да установим заразеността с HBV и HCV при пациенти с различни видове Неходжкинов лимфом. Аналазирани са 466 пациенти с клинична и лабораторна диагноза Неходжкинов лимфом, изследвани за HBsAg. От тях 462-ма са изследвани за anti-HCV в Лаборатория Вирусология на УМБАЛ „Св. Марина“- Варна. За носителство на anti-Hbc total Ab са изследвани общо 60 лица, като
10 от тях са HВsAg позитивни. Използвани са стандартизирани търговски ELISA тестове. Относителният дял на anti-HCV положителните пациенти с Неходжкинов лимфом е 1.7% (95%CI:0.8-3.4, n=8), докато носителите на HBsAg са сигнификантно повече - 8.2% (95% CI:5.8-11.0, n=38) (p<0.05). От отрицателните HBsAg пациенти, 50 са изследвани в теста за определяне на anti-HBc total. Положителни резултати открихме в 46.0% (95%CI:31.8 60.7, n=23) от случаите. Установихме по-висока от средната за региона и страната честота на HBsAg и anti-HCV позитивност при пациентите с Неходжкинови лимфоми. Нашите данни показват по-висока честота на разпространение на HBV при тази група пациенти, в сравнение с HCV.

[HBV and HCV Incidence among Non-Hodgkin’s Lymphoma Patients in Varna Region (2013-2016)](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=4542715770742102644&btnI=1&hl=en)

Several epidemiological studies have discussed the relationship between HBV and HCV viral infections and the development of non-Hodgkin‘s lymphomas (NHL). According to WHO, Bulgaria is in the intermediate zone of hepatitis B endemicity, with 3.87% HBsAg (+) carriers. The frequency of HCV (+) individuals in the general population is lower -1.28%. A national survey from 1999 to 2000 showed a higher proportion of these infections in the Varna region, 5.26% and 1.4%, respectively. The purpose of the present study was to investigate the incidence of HBV and HCV infection in patients
with different histological variants of NHL, based on the presence of HBsAg, anti-HBc total Ab and anti- HCV Ab. We analyzed 466 patients with clinical and laboratory diagnosis NHL, tested for HBsAg and 462 patients,
explored for anti- HCV Ab. The survey was conducted in the laboratory of clinical virology of “St. Marina”University Hospital, Varna, from 2013 to 2017. Sixty individuals were tested for anti-HBc total Ab, ten of
which were HBsAg positive. The proportion of anti-HCV positive patients with NHL was 1.7% (95% CI: 0.8-3.4, n = 8), while HBsAg carriers were signifi cantly more - 8.2% (95% CI: 5.8-11.0, n=38) (p<0.05). Fifty HBsAg (-) patients were tested for anti-HBc total Ab assay and positive results were found in 46.0% (95% CI: 31.8-60, n=23) of them. A higher HBsAg and anti-HCV positivity was determined in patients with NHL than the average for Bulgaria and Varna region. HBV infection dominated in this group compared to HCV.

**Г7-10. Kostadinova T., Ivanova L., Stoykova Zh., Tsaneva D.** [**Investigation of Аnti-EA (D) IgG in Patients with Haematological Diseases**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=8309285178933266710&btnI=1&hl=en)**. ACTA MICROBIOLOGICA BULGARICA. 2018; 34(4): 232-235.**

Изследване на Аnti-EA (D) IgG при пациенти с хематологични заболявания

Epstein-Barr вирусът се асоциира със широк спектър от клинично значими заболявания - от добокачествено протичаща инфекциозна мононуклеоза до малигнени заболявания от епителен и
лимфоиден произход. Използване на серологични маркери, като предиктори на малигнено заболяване или за установяване на вирусна реактивация са дискутабилни и неподкрепени с много проучвания. Целта на това проучване е да установим позитивност в аnti-EA (D) IgG теста при пациенти с хематологични заболявания, като евентуален маркер за вирусна реактивация. Изследвахме 91 пациенти с хематологични заболявания (остри левкемии и неходжкинови лимфоми, вкл. хронична лимфоцитна левкемия), от които 54.9% (95%CI:44.2-65.4) мъже. Възрастовият диапазон е 1 г. - 83 г., с преобладаване на по-възрастните пациенти. Пациентите са
изследвани за anti-EA (D) IgG с тестове на Euroimmun, Germany. Позитивните anti-EA (D) IgG пациенти бяха тествани сравнително за определяне на EBV-DNA. Нашите данни показват 13.2% (95%CI:6.2-20.1, n=12) положителни за anti-EA (D) IgG, с преобладаване на пациентите с Неходжкинови лимфоми (23.1%; 95%CI:11.1-39.3, n=9). При двама от пациентите резултатите са в сива зона. Всички положителни пациенти са във възраст над 60 г. Положителните анти-ЕА (D) IgG проби представляват малка част от изследваните пациенти. Преобладават случаите с неходжкинови лимфоми. Въз основа на предишния ни опит и резултатите от това проучване считаме, че използването на анти-ЕА (D) IgG, не е достатъчно надеждно за установяване на EBV реактивация при тази група пациенти.

[Investigation of Аnti-EA (D) IgG in Patients with Haematological Diseases](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=8309285178933266710&btnI=1&hl=en)

Epstein-Barr virus is associated with a wide range of clinically relevant diseases- from infectious mononucleosis to malignant diseases of epithelial and lymphoid origin. The use of serological markers, such as predictors of malignant disease or the detection of viral reactivation, are debatable and unsupported
by many studies. The purpose of this study is to establish positivity in the anti EA (D) IgG test in patients with haematological diseases as a possible marker for viral reactivation. We examined 91 patients with haematological diseases (acute leukemias and non-Hodgkin‘s lymphomas, including chronic lymphocytic leukemia), of which 54.9% (95% CI: 44.2-65.2) were male. The
age range was from 1 to 83 years, with predominance of older patients. Patients were tested for anti-EA(D) IgG with tests of Euroimmun, Germany. The patients positive for anti-EA (D) IgG were also tested for EBV-DNA. We found 13.2% (95% CI: 6.2 -20.1, n = 12) positive for anti-EA (D) IgG. Patients with non-Hodgkin lymphomas predominated (23.1% 95%CI: 11.1-39.3, n=9). Two of the patients were in a gray zone. All positive patients were over 60 years of age. The positive anti-EA (D) IgG samples represent a small proportion of the investigated patients with predominance in those with non-Hodgkin’s lymphomas. Based on our previous experience and the results of this study, we consider that the use of anti-EA (D) IgG are not suffi ciently reliable in defining EBV reactivation in these patients.

**Г7-11. Kostadinova .T, Ivanova L., Stoykova Zh., Todorova T., Tsaneva D.** [**Relevance of Avidity Testing of VCA IgG in EBV Diagnostics**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=2026930030423128250&btnI=1&hl=en)**. ACTA MICROBIOLOGICA BULGARICA. 2018; 34(3): 149-152.**

Tестване за авидност на VCA IgG в диагностиката на EBV

Диагностиката на първична инфекция с Epstein-Barr вируса (EBV) обикновено се основава на определянето на IgM и IgG антитела срещу вирусния капсиден антиген (anti-VCA IgM и anti-VCA IgG) и IgG антитела срещу ядрения антиген (anti -EBNA- 1 IgG). Съществуват серологични профили, в които използвайки само тези маркери не е достатъчно да се определи стадия на инфекцията. Използванетона допълнителен тест за определяне на IgG авидността, може да помогне в интерпретацията на резултатите. Узряването на IgG става няколко седмици след първичната инфекция и наличие на антитела с висока зрялост е маркер за минала инфекция. В това изследване определихме значимостта на теста за авидността на anti-VCA IgG при пациенти с инфекциозна мононуклеоза и предполагаема реактивация на EBV. Включихме 46 серумни проби първично тествани за anti-VCA IgM/anti-VCA IgG, разделени в две групи в зависимост от диагнозата и серологичните профили. Използвахме ELISA за определяне на авидността на anti-VCA IgG. Установихме 26% (95% CI: 14% - 41%) проби сниска anti-VCA IgG авидност, определящи ги като остра инфекция. Наличието на изолирани IgG модели има в 24% (95% CI: 11% -42%) от случаите с първична EBV инфекция, докато реактивация или неспецифична реактивност на anti -VCA IgM има в 69% (95% CI: 39% -91%). Нашите резултати показват, че лабораторното потвърждение на пациентите с клинични данни за инфекциозна мононуклеоза и липсата на IgM трябва да включва използването на тестове за авидност. Тестовете могат да бъдат полезни за диференциране на първични инфекции и реактивация.

[Relevance of Avidity Testing of VCA IgG in EBV Diagnostics](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=2026930030423128250&btnI=1&hl=en)

Diagnostics of Epstein-Barr virus (EBV) primary infection is usually based on the results of ELISA determination of IgM and IgG against viral capsid antigen (anti-VCA IgM and anti-VCA IgG) and of IgG against EBV nuclear antigen (anti-EBNA-1 IgG). In cases of difficult interpretation, the use of additional tests, such as measurement of IgG avidity, may help to determine the infection stage. IgG maturation occurs several weeks after primary infection, and the presence of high-grade antibodies is a marker for a previous infection. In this study, we determined the significance of the avidity of anti-VCA IgG avidity test for patients with infectious mononucleosis or suspected EBV reactivation. Serological ELISA was used to determine the avidity of IgG against viral capsid antigen (anti-VCA IgG) in 46 single serum samples. Low anti-VCA IgG avidity was found in 26% (95% CI: 14% - 41%) of all tested samples, which could be interpreted as acute infection. Our results confirmed the presence of isolated IgG models in 24% (95% CI: 11%-42%) of primary EBV infections, while possible reactivation or non-specific reactivity of anti-VCA IgM was suggested for 69% (95% CI: 39%-91%) of the positive anti-VCA IgM/IgG patients. Our results show that the laboratory confirmation of patients with clinical evidence of infectious mononucleosis and absence of IgM should include the use of avidity tests. We believe that avidity tests may be useful for the discrimination between reactivation and primary infections.

**Г7-12. Kostadinova T., Ivanova L., Todorova T., Stoykova Zh., Tsaneva D., Tsankova G.** [**Role of anti-EA-(D) IgM and anti-EA-(D) IgG tests in patients with primary EBV infection, lymphomas and immunosuppression**](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=UfWEl3MAAAAJ&pagesize=80&citation_for_view=UfWEl3MAAAAJ:KlAtU1dfN6UC)**. Journal of IMAB. 2018; 24(4): 2267-2271.DOI:** [**10.5272/jimab.2018244.2267**](https://doi.org/10.5272/jimab.2018244.2267)**.**

Роля на анти-EA-(D) IgM и анти-EA-(D) IgG тестове при пациенти с първична EBV инфекция, лимфоми и имуносупресия

Ранният антиген ЕА (early antigen) на EBV се експресира по време на литичната фаза на жизнения цикъл на вируса, заедно с VCA (вирусен капсиден антиген) и МА (мембранен антиген). Антителата срещу EA (D) IgG се появяват в хода на първичната инфекция, но не при всички пациенти. Титрите се увеличават през първите 3-4 седмици и обикновено продължават около 3-4 месеца. Тяхното присъствие също е свързано с реактивиране на инфекцията поради нарушен имунен контрол на вирусната репликация. Целта на това проучване е да се сравни първичният имунен отговор срещу основните антигени (VCA) и EA (D) при пациенти с клинично доказана първична инфекция и да се определи отговорът на антителата към EA (D) антигена като маркер за реактивиране в пациенти в риск. Материали/Методи: Изследвахме 86 лица с лимфоми, вкл. Лимфом на Ходжкин и неходжкинов лимфом, пациенти с имуносупресия, главно с остра миелоидна левкемия и пациенти с първична инфекция (инфекциозна мононуклеоза). Използвахме индиректен ELISA за анти-EA (D) IgM/IgG и анти-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Германия). Резултати: Пациентите с анти-EA(D) IgM бяха 29,1% (95% CI:19,8% - 39,9%, n=25), докато пациентите с анти-EA(D) IgG бяха 23,3% (95% CI:14,8%- 33,6%, n=20) (р>0,05). Както се очакваше, по-младите индивиди с диагноза IM преобладават сред положителните пациенти. Открихме изолирани анти-EA(D) IgM при четирима лица (с лимфом и имуносупресия) и изолирани анти-EA(D) IgG при петима пациенти. Заключение: Рутинните диагностични тестове, използвани за откриване на антитела срещу VCA, имат много по-добра диагностична стойност при определяне на първична инфекция. Използването на антитела срещу EA (D) в случай на изолирани анти-VCA IgM и анти-VCA IgG се нуждае от допълнителна оценка. Използването на анти-EA (D) IgG като маркер за реактивиране трябва да се сравни с резултатите от PCR в реално време (real time PCR).

[Role of anti-EA-(D) IgM and anti-EA-(D) IgG tests in patients with primary EBV infection, lymphomas and immunosuppression](https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=UfWEl3MAAAAJ&pagesize=80&citation_for_view=UfWEl3MAAAAJ:KlAtU1dfN6UC)

The EA (early antigen) is expressed during the lytic phase of the EBV life cycle, together with VCA (viral capsid antigen) and MA (membrane antigen). Antibodies to EA (D) IgG occur in the course of primary infection, but not in all patients. The titers increase in the first 3-4 weeks and usually last about 3-4 months. Their presence is also associated with reactivation of the infection due to impaired immune control of the viral replication. The aim of this study was to compare the primary immune response against the major antigens (VCA) and EA (D) in patients with clinically proven primary infection and to define the antibody response to the EA (D) antigen as a marker for reactivation in patients at risk. Materials/Methods: We examined 86 persons with lymphomas, incl. Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma, immunosuppressed patients, mainly with AML (acute myeloid leukemia) and primary infection (infectious mononucleosis, IM) patients. We used an indirect ELISA for anti-EA (D) IgM/IgG and anti-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Germany). Results: Patients with аnti-EA(D) IgM were 29.1% (95% CI:19.8% - 39.9%, n=25) while patients with аnti-EA(D) IgG were 23.3% (95% CI:14.8%-33.6%, n=20) (p>0.05). As expected, younger individuals with IM diagnosis predominated among the positive patients. We found isolated аnti-EA(D) IgM  in four persons (with lymphoma and immunosuppression) and isolated аnti-EA(D) IgG in five patients. Conclusion: The routine diagnostic tests used to detect antibodies to VCA have a much better diagnostic value in defining a primary infection. Use of antibodies against EA (D) in case of isolated anti-VCA IgM and anti-VCA IgG needs further evaluation. Use of anti-EA (D) IgG as a reactivation marker should be compared with Real-time PCR results.

**Г7-13. Kostadinova. T, Ivanova L., Stoykova Zh., Todorova T., Gercheva L., Staykov D., Tsaneva D.** [**Investigation of immunosuppressed patients for the presence of EBV DNA in Real time PCR**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=17861814885583654468&btnI=1&hl=en)**. ACTA MICROBIOLOGICA BULGARICA. 2018; 34(4): 232-235.**

Изследване на имуносупресирани пациенти за наличие на EBV ДНК чрез PCR тест в реално време (Real time PCR)

Вирусът на Epstein-Barr (EBV) се реактивира по време на имуносупресия и имунен дефицит. Въвеждането на трансплантацията на стволови клетки и развитието на трансплантологията изисква спазване на критерии за оценка на риска от реактивиране на латентни вирусни инфекции, включително EBV. В България няма публикувани резултати от EBVDNA за такива групи пациенти. Целта на това проучване е да се оцени възможната полза от EBV PCR тестване при имуносупресирани индивиди. Материали и методи: Изследвахме 50 имуносупресирани пациенти – 28 с различни хематологични заболявания, 17 след бъбречна трансплантация и 5 пациенти с автоложна трансплантация на стволови клетки (HSCT). Пациентите първо бяха тествани с индиректен ELISA за откриване на анти-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Luebeck, Германия) и след това с количествен PCR (Sacace Biotechnologies S.r.l., Комо, Италия). Резултати: Открихме ЕВV ДНК при 14.0% (95% CI:5.8% - 26.7%, n=7) от всички изследвани пациенти. Резултатите от PCR в реално време бяха в диапазона 100-500 копия/ml при долната граница на положителността на теста от 500 копия/ml. Най-висок е делът на пациентите с хематологични заболявания (21,4%), предимно с остра миелогенна левкемия. Заключение: Открихме сравнително малка част от имуносупресираните пациенти с откриваема EBV ДНК. За пациенти с хематопоетична стволово-клетъчна трансплантация очакваме вероятна реактивация или повторна инфекция при един пациент, който е бил анти-VCA IgG положителен в първичното проучване.

[Investigation of immunosuppressed patients for the presence of EBV DNA in Real time PCR](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=17861814885583654468&btnI=1&hl=en)

Epstein-Barr virus (EBV) reactivates during immunosuppression (IS) and immune deficiency. The introduction of stem cell transplantation and the development of transplantology require compliance with criteria for assessing the risk of reactivation of latent viral infections, including EBV. There are no published EBVDNA findings in Bulgaria for such patient groups,
Aim: The aim in this study is to assess the possible benefit of EBV PCR testing in immunosuppressed individuals. Materials and Methods: We investigated 50 immunosuppressed patients – 28 with various haematological diseases, 17 after kidney transplantationand5 patients with autologous stem cell transplantation (HSCT). Patients were first tested in an indirect ELISA to detect anti-VCA IgM/IgG (Euroimmun, Luebeck, Germany) and then in quantitative PCR (Sacace Biotechnologies S.r.l., Como, Italy). Results: We found ЕВV DNAin 14.0% (95% CI:5.8% - 26.7%, n=7) of all tested patients. The Real time PCR results were in the range 100-500 copies/ml at the lower limit of the 500 copies/ml test positivity. The highest is the proportion of patients with haematological diseases (21.4%), predominantly with AML. Conclusion: We found a relatively small proportion of IS patients with detectable EBV DNA. For hematopoietic stem cell transplantation (HSC) transplanted patients, we anticipate probable reactivation or reinfection in one patient, who was anti-VCA IgG positive in the primary study.

**Г7-14.Ivanova L., Stoykova Zh., Kostadinova T., Tsaneva-Damyanova D.** [**Human Immunodeficiency Virus-Related Laboratory and Clinical Manifestations**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=11956043856606618966&btnI=1&hl=en)**. Acta Microbiologica Bulgarica. 2018; 34(2): 83-88.**

Лабораторни и клинични прояви на инфекция с човешкия имунодефицитен вирус

Човешкият имунодефицитен вирус (вирус на ХИВ) (HIV) принадлежи към семейство Retroviridae. Атакува предимно белите кръвни клетки (CD4+ клетки) и срива имунната система на заразения индивид. Около 37 млн индивиди по света са инфектирани. Целта на настоящото изследване е да се анализират най-честите клинични симптоми, водещи до доказване на HIV серопозитивност и най-честите ко-инфекции при пациенти, живеещи с HIV. В периода 2003-2017 са тествани 148 HIV инфектирани пациенти (104 мъже и 44 жени) на възраст 3 м. - 67 г., средна възраст 37.3 г. От изследваните пациенти 108 са с доказан HIV позитивен статус, хоспитализирани в Клинката по Инфекциозни болести, паразитология и дерматовенерология на УМБАЛ ‚"Света Марина" – Варна и 40 са доказани като позитивни в Лабораторията по Вирусология и потвърдени в Националната референтна HIV лаборатория - София. Приложени са търговски ELISA тестове, HIV Ag&Ab (DiaPro Italy), HbsAg (SURASE 84 Taiwan), Anti Hbc (DiaPro Italy), Anti HCV (NANBASE Taiwan), Anti CMV IgM/IgG (EUROIMMUN Germany), Syphilis Ab screening (EUROIMMIN - Germany) съобразно изискванията на тест проце-
дурата. От изследваните 40 пациенти с диагностични и терапевтични проблеми 13 (32.5%) са с клинична диагноза пневмония, 6 (15%) с лимфаденопатия, 5 (12.5%) с хепатит, 3 (7.5%) с мононуклеоза подобен синдром, 4 (10%) с хронична диария и загуба на тегло, 4 (10%) с неврологична симптоматика, 3 (7.5%) с дерматологична симптоматика включително Herpes zoster, артралгия с обрив и 2 (5%) са майки на HIV инфектирани деца. От 108-те HIV инфектирани пациенти са установени серологични данни за хепатит В при 12 (11%), хепатит B/C ко-инфекция при 2 (1.9%), хепатит C - 6 (5.6%), сифилис 24 (22.2%), активна CMV инфекция при 21 (19.4%). Данните показват, че най-честа клинична манифестация като основание за HIV тестване и доказване на серопозитивност е двустранна пневмония, неподдаваща се на лечение с конвенционални антибактериални средства. Лицата живеещи с HIV инфекция най-често са ко-инфектирани със сифилис.

[Human Immunodeficiency Virus-Related Laboratory and Clinical Manifestations](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=11956043856606618966&btnI=1&hl=en)

Human immunodeficiency virus (HIV) is a member of the family Retroviridae that attacks the immune system of the infected person. The virus destroys a type of white blood cell (T helper cells or CD4+ cells) and gradually breaks down a person’s immune system. As many as 37 million people worldwide are thought to be infected. In our retrospective study, we review the clinical evidences as a reason for association with HIV infection and the most common co-infections in patients living with HIV. Since 2003 we have tested 148 HIV infected patients (104 males and 44 females), aged between 3 months and 67 years, average age 37.3 years. Out of the patients investigated, 108 were with proven HIV-positive status (persons living with HIV), hospitalized in "St Marina" University Hospital, Clinic of Infectious, Parasitic and Dermatovenerologic Diseases and 40 patients were found with reactive results at our Virology Laboratory and confirmed as HIV infected at the National HIV Reference Laboratory in Sofia. ELISA HIV Ag&Ab (DiaPro Italy), HbsAg (SURASE Taiwan), Anti Hbc (DiaPro Italy), Anti HCV (NANBASE Taiwan), Anti CMV IgM/IgG (EUROIMMUN Germany), Syphilis Ab screening (EUROIMMIN - Germany) were performed according to the manufacturer’s recommendations. Out of the 40 investigated patients with diagnostic and therapeutic problems, 13 (32.5%) were with clinical diagnosis pneumonia, 6 (15%) with lymphadenoipathy, 5 (12.5%) with hepatitis, 3 (7.5%) with mononucleosis-like syndrome, 4 (10%) with wasting syndrome and chronic diarrhea, 4 (10%) with neurological sympthoms, 3 (7.5%) with dermatological manifestation including Herpes zoster, and 2 (5%) were mothers of infected children. Out of the 108 pre-defined HIV infected patients, we received serological data for hepatitis B in 12 (11%), hepatitis B/C co-infection in 2 (1.9%), hepatitis C in 6 (5.6%), syphilis in 24 (22.2%), CMV active infection in 21 (19.4%). The most common reason for HIV testing is the diagnosis bilateral pneumonia, unsusceptible to conventional antibacterial treatment. People living with HIV most often were co-infected with syphilis.

**Г8. ПУБЛИКУВАНА ГЛАВА ОТ КНИГА ИЛИ КОЛЕКТИВНА МОНОГРАФИЯ**

**Г8-1. Ivanova L., Tsaneva D., Stoykova Zh., Kostadinova T.**[**Viral diseases in transplant and immunocompromised patients**](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=2967059621643256488&btnI=1&hl=en)**. Immunopathology and immunomodulation. ISBN 978-953-51-2210-4, Published: November 18, 2015 under CC BY 3.0 license. © The Author(s).**

Вирусни заболявания при трансплантирани и имунокомпрометирани пациенти

През последните няколко години броят на имунокомпрометираните лица расте бързо, както поради по-интензивната противотуморна терапия, трансплантациите и съпътстващата имуносупресивна терапия, така и епидемията от ХИВ. Имуносупресираните пациенти много често са засегнати от нозокомиални инфекции в болниците и от инфекции в обществото. Защитата от вирусни заболявания зависи основно от имунната система. Когато има имунен дефицит, заболяването е много по-дълго и има усложнен изход. Обикновено имунокомпрометираните индивиди имат един или повече дефекти в защитните механизми и водеща причина за смъртта е инфекцията. Вирусите, участващи в този процес, са Epstein Barr virus (EBV), Cytomegalovius (CMV), Herpes simplex viruses (HSV1, HSV2), Varicella зостер вирус (VZV), вирус на хепатит B (HBV), вирус на хепатит С (HCV) и човешки полиомавируси (BKV, JC). Много вируси (HIV, CMV, EBV) потискат имунната резистентност и водят до коинфекции с други микробни агенти. Някои вируси (HSV1/2, HPV, CMV, EBV, BKV, JC) са в латентно състояние в заразените хора за цял живот. Те се активират, когато настъпи спад в имунитета, което води до сериозни заболявания. Поради тази причина може да се извърши точен скрининг и бърза и точна диагностика, за да се предотврати обостряне на заболяванията и да се осигури подходящо лечение.

[Viral diseases in transplant and immunocompromised patients](https://scholar.google.com/scholar?oi=bibs&cluster=2967059621643256488&btnI=1&hl=en)

For the last few years, the number of immunocompromised individuals is growing fast, due to more intensive antitumor therapy, transplantations and the concomitant immunosuppressive therapy, and the HIV epidemic, as well. Immunosuppressed patients very often are affected with nosocomial infections in hospitals, and with infections in the society. The defense from viral diseases depends mainly on the immune system. When there is immune deficiency, the illness is taking severely longer and has complicated outcome. Usually immunocompromised individuals have one or more defects in the defensive mechanisms and leading cause of death is infection.The viruses taking part in this process are Epstein Barr virus (EBV), Cytomegalovius (CMV),Herpes simplex viruses (HSV1, HSV2), Varicella zoster virus (VZV), Hepatitis B virus

(HBV), Hepatitis C virus (HCV), and Human Polyomaviruses (BKV, JC). Many viruses (HIV, CMV, EBV) are depressing the immune resistance and are leading to co-infections with other microbial agents. Some viruses (HSV1/2, HPV, CMV, EBV, BKV,JC) are at latent condition in the infected persons for life. They become activated when decline in the immunity occurs, leading to serious illnesses. For this reason, accurate screening and prompt and precise diagnosis can be performed to prevent exacerbation of diseases and provide appropriate treatment.

**ПЪЛНОТЕКСТОВИ ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНИ СПИСАНИЯ И СБОРНИЦИ, ИЗВЪН МИНИМАЛНИТЕ НАУКОМЕТРИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АД „ДОЦЕНТ“**

**1.Глава от ръководство за студенти по медицина, дентална медицина, фармация, медицински колеж. Синдром на хронична умора. "Патологична физиология". Цанева Д., под ред.на Ц. Цеков. 2011: 118-121. Издателство"Зограф"-Варна. ISBN 978-954-15-0226-6.**

Синдром на хронична умора

Терминът „ синдром на хроничната умора“ (СХУ) е описан за първи път през 1987 г., а подробно описание на симптомите му е направено през 1994 г. Честотата на СХУ е средно 4 човека на 1000 души от населението. Синдромът е оределен като отделна болестна единица, характеризираща се с умора, която не се подобрява след почивка и се влошава след физическа или умствена работа със съпътстваща болки по мускулите (миалгия) и болки с ставите (артралгия). Освен тези симптоми клиничната картина на СХУ може да включва: отслабване на паметта; сънливост (сомнолентност) и продължителен, неефективен сън; депресия; често главоболие, без друга причина; намаление на телесното тегло; подути, но меки шийни (цервикални) и мишечни (аксиларни) лимфни възли; периодично повишаване на температурата до 38°С и възпаление на гърлото. Според някои автори терминът „умора“ е общо понятие и не отразява другите компоненти на клиничната картина. Ето защо за обозначаване на главния и гръбначния мозък, се използва термина миалгичен енцефаломиелит.

Chronic fatigue syndrome

The term "chronic fatigue syndrome" (CFS) was first described in 1987, and a detailed description of its symptoms was made in 1994. The incidence of CFS is on average 4 people per 1000 people in the population. The syndrome is defined as a separate disease entity characterized by fatigue that does not improve after rest and worsens after physical or mental work with accompanying muscle pain (myalgia) and joint pain (arthralgia). In addition to these symptoms, the clinical picture of CFS may include: memory loss; drowsiness (somnolence) and prolonged, ineffective sleep; depression; frequent headache, for no other reason; decrease in body weight; swollen but soft neck (cervical) and muscle (axillary) lymph nodes; periodic increase in temperature up to 38°C and sore throat. According to some authors, the term "fatigue" is a general concept and does not reflect the other components of the clinical picture. That is why the term myalgic encephalomyelitis is used to refer to the brain and spinal cord.

**2.Глава от ръководство за студенти по медицина, дентална медицина, фармация, медицински колеж. Етиология и патогенеза на болестта на Кройцфелд-Якоб. "Патологична физиология". Цанева Д., под ред.на Ц.Цеков.2011: 122-125. Издателство"Зограф"-Варна ISBN 978-954-15-0226-6.**

Етиология и патогенеза на болестта на Кройцфелд-Якоб

Болестта на Кройцфелд-Якоб (Creutzfeld-Jakob’s disease-CJD) е бързо прегресиращо заболяване с развитие на промени в интелекта, поведението и личността (деменция), малкомозъчни нарушения на координацията (атаксия), внезапни, краткотрайни, със или без нарушение на съзнанието, масивни мускулни контракции, засягаши крайниците и тялото (миоклонии), и други неврологични симптоми. Заболяването носи названието си от имената на откривателите си и погрешно е наричано болестта „Луда крава“. Първите случаи на CJD са описани от двама немски невролози: през 1920 г.-от Ханс Кройцфелд (Hans Gerhard Creutzfeldt, 1885-1964) и по-късно- от Алфонс Якоб (Alfons Maria Jakob, 1884-1931). Болестта се диагностицира рядко и с отделни болнзри в много страни. В световен машаб CJD се среща при 1 човек на 1 милион души за година. Развива се основно при хора на възраст от 50 до 70 години, като изключение прави една от формите на CJD-вариантната (vCJD), която се среща при по-млади хора.

Etiology and pathogenesis of Creutzfeldt-Jakob disease

Creutzfeld-Jakob's disease (CJD) is a rapidly progressive disease with the development of changes in intellect, behavior and personality (dementia), cerebellar coordination disorders (ataxia), sudden, short-lasting, with or without impairment of consciousness, massive muscle contractions affecting the limbs and body (myoclonus) and other neurological symptoms. The disease takes its name from the names of its discoverers and is mistakenly called Mad Cow disease. The first cases of CJD were described by two German neurologists: in 1920 by Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) and later by Alfons Maria Jakob (1884-1931). The disease is diagnosed rarely and with individual cases in many countries. Worldwide, CJD occurs in 1 person per 1 million people per year. It mainly develops in people between the ages of 50 and 70, with the exception of one form of CJD-variant (vCJD), which occurs in younger people.

**3. Kostadinova Ts., Stoykova Zh., Tsaneva-Damyanova D.,Todorova T. Hepatitis A and Hepatitis E Virus in Patients with Acute Hepatitis – A Three-Year Hospital-Based, Retrospective Study. Acta Microbiologica Bulgarica. 39 (1): 31-35.**

Хепатит А и хепатит Е при пациенти с остър хепатит – тригодишно ретроспективно проучване

Хепатит А (HAV) и хепатит Е (HEV) са широко-разпространени хепатитни вируси, които обикновено причиняват остро чернодробно заболяване с благоприятна прогноза. Настоящето изследване цели да сравни относителния дял на остри HEV и HAV инфекции при хоспитализирани пациенти. То е ретроспективно проучване за три-годишен период на положителните за anti-HEV IgM и anti-HAV IgM серумни проби, получени за анализ в Лаборатория „Вирусология“ на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, България. Anti-HEV IgM бяха открити в 16.0% и anti-HAV IgM – в 9.5% от изследваните проби. Острият HEV е характерен най-вече при мъжете (19.7% anti-HEV IgM позитивни проби при пациенти от мъжки пол срещу 10.3% - от женски), а HAV преобладава при пациентите от женски пол (12.5% положителни срещу 7.4% при мъжете). HAV инфектира предимно млади индивиди, докато HEV – по-възрастни. Случаите на остри HAV и HEV се срещат през цялата година, но се увеличават през зимните месеци. HEV доминира видимо в епидемиологията на фекално-орално предаваемите хепатити сред хоспитализираните пациенти във Варна. Това показва нарастващото значение на хепатит Е за общественото здраве и нуждата от мерки на национално ниво за контрол над разпространението на инфекцията.

Hepatitis A and Hepatitis E Virus in Patients with Acute Hepatitis – A Three-Year Hospital-Based, Retrospective Study

Hepatitis A (HAV) and hepatitis E (HEV) are widespread hepatitis viruses causing usually acute hepatic disease with benign outcome. The current study aims to investigate the etiological role of HAV and HEV in the hospitalized patients with symptoms of acute hepatitis. We retrospectively examined the number of anti-HEV IgM and anti-HAV IgM positive serum samples obtained for a three-year period (2016-2018) in the Virology Laboratory of University Hospital St. Marina, Varna, Bulgaria. Anti-HEV IgM was detected in 16.0% and anti-HAV IgM – in 9.5% of the tested samples. Acute HEV affected mainly men (19.7% positive anti-HEV IgM male samples versus 10.3% female), while HAV was more prevalent in women (12.5% positive female samples versus 7.4% male). HAV infected mainly young individuals, while HEV predominated in older ages. Finally, the cases of HAV and HEV were distributed all year long but they are more prevalent in the cold months. HEV clearly dominates in the epidemiology of fecal-orally transmitted hepatitis among hospitalized patients in Varna. This shows the increasing importance of HEV for public health and the need for a specific nationwide measure to control the spread of the infection.