

НА ВНИМАНИЕТО НА ЧЛЕНОВЕТЕ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ, ОПРЕДЕЛЕНО
СЪС ЗАПОВЕД № Р-109-18/28.01.2019 г.
НА РЕКТОРА НА МУ „ПРОФ. Д-Р П.
СТОЯНОВ”, ГР. ВАРНА

СТ А Н О В И Щ Е

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“
по област на висше образование 4. Природни науки, математика и информатика,
професионално направление 4.3. Биологични науки
по научна специалност „Вирусология“, шифър 01.06.13

Автор на дисертационния труд: д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова, докторант
на самостоятелна подготовка към МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, гр. Варна,
Медицински факултет, Катедра „Микробиология и вирусология”

Тема на дисертационния труд: „Клинико-лабораторно проучване върху
разпространението на вирусни хепатити В и D в общата популация и при
пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България.
Продължителност на HBV поствакциналния имунен отговор при ваксинирани
лица”

Научен ръководител: доц. д-р Лилия Иванова, дм, МУ „Проф. д-р Параскев
Стоянов”, гр. Варна, Медицински факултет, Катедра „Микробиология и вирусология”

Становище от: доц. Петя Динкова Генова-Калу, дб, Зав. НРЛ „Рикетсии и клетъчни
култури”, Отдел „Вирусология”, Национален Център по Заразни и Паразитни Болести
(НЦЗПБ), гр. София, Член на Научното жури със Заповед № Р-109-18/28.01.2019 г.
на Ректора на МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, гр. Варна, проф. д-р Красимир
Иванов, дмн

I. Общо представяне на процедурата

Становището е изготвено според Закона за развитие на академичния състав
(ЗРАС), Правилника за приложение на ЗРАС (ПРЗРАС) и Правилника за условията и
реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности
(ПУРПНСЗАД) в МУ – Варна. Представеният комплект материали на хартиен и
електронен носител е в съответствие с всички изисквания на процедурата за
придобиване на ОНС „доктор“ и правилника на МУ – Варна.

Декларирам, че нямам общи публикации с д-р Деница Тодорова Цанева-
Дамянова и нямам конфликт на интереси по смисъла на чл.4, ал. 4 от ЗРАС.

II. Кратки биографични данни и кариерно развитие

Деница Тодорова Цанева-Дамянова завършва като магистър по медицина през
2007 г. в МУ „Проф. д-р П. Стоянов”, гр. Варна. Има диплома за придобита медицинска

специалност по „Вирусология“ през 2012 г. от МУ-Варна. Зачислена е за докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Микробиология и вирусология“ на МУ-Варна със Заповед на Ректора № Р-109-195/08.06.2016 г. Дисертантката успешно е издържала докторантски минимум по вирусология през 2017 г.

III. Структура на дисертационния труд

Дисертационният труд е представен на 221 страници, онагледен е с 47 фигури и 95 таблици. Включени са 567 литературни източника (голяма част са от последните 10 години), от които 29 бр. на кирилица и 538 бр. на латиница. Организиран е по общоприетите стандарти и съдържа: Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Резултати и обсъждане, Заключение, Изводи, Препоръки и приноси, Използвани литературни източници. Приложен е автореферат, научни публикации и съобщения, свързани с дисертацията и участия в научни проекти.

IV. Актуалност и значимост на дисертационната тема

Дисертационният труд на д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова е свързан със съвременен и актуален въпрос, както за клиничната вирусология, така и за медицинската практика, а именно инфекциите с вирусните хепатити В и D (HBV и HBD), тяхната етиологична връзка и широкото им разпространение у нас и в частност в района на Североизточна България. Вирусният хепатит В е сред най-значимите болести на човечеството. Съществено значение за разпространението на HBV, което затруднява надзора и контрола на инфекцията са разнообразните форми на протичане на инфекцията, като особено внимание заслужава хроничното носителство, множеството механизми и фактори на предаване, тежестта на протичане, недостатъците в хемотерапията и др., което води често до развитие на тежки чернодробни увреждания, включително цироза, хепатоцелуларен карцином (НСС) и смърт. Изключително предизвикателство в съвременната хепатология са и пациентите с HBsAg(-) статус и наличие на HBV ДНК в серума и/или черния дроб, т. нар. „окултна HBV инфекция“.

Поради голямото здравно и социално значение на HBV инфекция (над 400 милиона хронични носители в света), от които около 2 милиона годишно умират от цироза и НСС, СЗО включва в имунизационни календар на редица държави по света ваксинация срещу HBV (1992 – 1997 г.). България е една от първите държави (1992 г.), която въвежда масова имунизация срещу HBV на новородени. Публикуваните до момента данни сочат, че броят на заболялите и съответно заболяемостта от остър HBV при децата и подрастващите рязко спада в сравнение с доимунизационния период. Прави впечатление, задържане на нивото на инфектираните с HBV лица в големите възрасти (30 – 60 г.), необхванати от задължителна имунизация. Това поставя България в зоната на средната ендемичност по отношение на HBV инфекцията, която при отделните области варира. Съществен принос на настоящия дисертационен труд са данните на докторантката за разпространението на HBsAg и етиологичната роля на хепатит В вируса в развитието на хронични чернодробни заболявания сред общата популация на Североизточна България, която попада в зоната на т. нар. „висока средна ендемичност“. Подробно са разгледани, проучени и допълнени съществуващите данни за епидемиологичната и имунологична ефективност на имунизацията и

продължителността на поствакциналния имунен отговор след масовото въвеждане на ваксинапрофилактиката с хепатит В вирусната ваксина в общата популация при различни възрастови групи и пол.

В дисертационния труд специално внимание е обърнато на HDV инфекция, която е тясно свързана с HBV, особено сред лицата с хронични чернодробни заболявания. В страната са малко сероепидемиологични данни за разпространението на HDV инфекцията в общата популация и особено сред рискови контингенти, което прави дисертацията особено актуална и съвременна, стъпвайки на досега известни факти от редица проучвания. Представените в дисертационния труд резултати недвусмислено сочат и корелират със средните за Европа по отношение на етиологичната връзка на HBV/HDV инфекцията в около 10% от пациентите с хронични чернодробни заболявания и потвърждават тезата за по-висок относителен дял на HDV по серологични данни.

Всичко изложено до тук ми дава основание да определя тематиката на предоставения ми за рецензиране дисертационен труд като актуална и значима, с широко практическо приложение в съвременната медицина.

V. Литературна осведоменост и оценка на литературния материал

Литературният обзор е изключително подробно развит, в който дисертантката много задълбочено и умело е представила основните литературни данни, отнасящи се до съвременната класификация, морфология, антигенен строеж и репликативен цикъл на двата хепатитни вируса – HBV и HDV. В подробности е представена информацията касаеща епидемиологията, вирусната трансмисия, патогенезата на инфекцията, клиничните особености на протичането ѝ и възникването на лекарствена резистентност. Особено място е отделено на лабораторната диагностика на двете хепатитни инфекции, като е представен в детайли целия спектър от съвременни методи, диагностични и прогностични маркери. Специално внимание е обърнато на съществуващите до момента възможности за терапия на HBV и HDV вирусните инфекции.

Докторантката си поставя две ясни и добре формулирани цели, обединени в една. Включено е и проучване на окултното HBV носителство в общата популация и при пациенти с различни чернодробни заболявания като значим рисков фактор за наличие на тежка чернодробна дисфункция. Задачите на дисертационния труд са аргументирани, така че напълно да съответстват на поставените цели.

В дисертацията д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова формулира две хипотези и една антитеза, а именно: *хипотеза 1* (в резултат на масовата имунизация на новородените деца се допуска относителния дял на хронично заразените с HBV и тези с двойна хепатит В/Д инфекция да намалява или да се измества в по-късна възраст), *хипотеза 2* (допуска се високо ниво на разпространение на окултен HBV в Североизточна България) и *антитеза* (относителния дял на хроничните HBV и HDV инфекции не показва тенденция към намаляване и случаите на окултна HBV инфекция се среща много рядко).

VI. Методология

Настоящият дисертационен труд е задълбочено проучване, което включва анализиране на голям брой единични серумни проби (около 14 000 бр.) на пациенти от общата популация от района на Североизточна България, както и такива с хронични чернодробни заболявания за носителство на HBV и HDV маркери. Настоящото научно-изследователско проучване е проведено за осем годишен период (2010 – 2018 г.). Извършено е ретроспективно и проспективно проучване.

В дисертацията докторантката е използвала съвременни молекулярно-генетични и имуноензимни методи, съобразени с изпълнението на поставените цели и задачи. Те включват готови търговски ELISA китове, екстракция на вирусна ДНК и РНК от серум и/или плазма и полимеразно-верижна реакция в реално време (real-time PCR). Използваните методи са описани ясно и подробно до степен, позволяваща възпроизводимост на резултатите.

Изключително прецизно и надлежно всички получени резултати са подложени на статистическа обработка с помощта на Chi-Square test на Pearson, Spearman's rank correlation тест и теста на Fisher. Използван е богат набор от статистически показатели: относителен дял (%); средна възраст ($SD \pm$); интервали на доверителност (95%CI); средна аритметична стойност на изследваните величини (mean) и стандартно отклонение (SD).

VII. Резултати и обсъждане

Получените резултати и тяхното обсъждане представляват съществен раздел от работата. Стриктно следват задачите, които си поставя докторантката. След всяка изпълнена задача е направено задълбочено обсъждане на получените резултати и заключения, което улеснява възприемането на обемния фактологичен материал. Подробно са обсъдени резултатите от мащабно ретроспективно и проспективно проучване на общата популация в Североизточна България, където в детайли са анализирани засегнатите групи, пол, възраст, механизми и възможности за трансмисия на инфекцията, изследвани са различни серологични маркери за HBV инфекция: HBsAg, anti-HBc total, HBeAg и anti-HBeAg. Ретроспективното проучване сред общата популация в Североизточна България показва тенденция на лек спад на носителството на HBsAg, което подкрепя фактите, че България попада в зоната с интермедиерна HBV ендемичност. За съжаление, проучването на този маркер сред хора с хронични чернодробни заболявания показва, че относителния дял на носителство на HBsAg е значително по-висок сред тази група, докато дела на anti-HBsAg антителата е значително по-малък на фона на общата популация.

Установена е недвусмислено връзката между пол, относителен дял HBsAg позитивност и разпространение на маркерите на хепатит В в общата популация. Най-засегнати са възрастовата група 20 – 49 г., както и лицата от мъжки пол. По отношение на anti-HBc total се очертава тенденция на обратна зависимост между повишен относителен дял на anti-HBc total и намален дял на HBsAg положителните лица на популационно ниво, което съвпада и със световните данни. При изследване на anti-HBsAb носителството в общата популация, почти половината от изследваните пациенти са положителни, като е отчетено леко завишение в сравнение с това при мъжете.

Особено ценна част от дисертационния труд представляват резултатите свързани с проучване на относителния дял на едновременно инфектираните с HBV и HDV пациенти с хронични чернодробни заболявания. Оценено е взаимодействието между двата вируса с цел по-коректна и точна диагностика на двойната HBV/HDV инфекция, което позволява адекватен подбор на терапевтични режими при пациентите, с цел удължаване на живота им. Данните показват, че при 16,6% от пациентите с хронично чернодробно заболяване имат етиологична връзка HBV/HDV, а при близо 97% е налице вирусна РНК. Направеното проучване е новаторско за страната и има приносен характер.

Безспорно важни са данните за относителния дял на лицата с окултно HBV носителство в Североизточна България. Диагностицирането им е особено важно поради възможността за предаване на инфекцията при кръвопреливане и органична трансплантация, както и за повлияване на хода и развитието на прогресивното хронично чернодробно заболяване. Посочените данни в този раздел приемам за оригинални и с приносен характер.

Във връзка с втората цел на дисертацията е проведено сероепидемиологично проучване за дефиниране на продължителността на поствакциналния имунитет при голям брой лица във възрастовия диапазон 6 мес. – 20 г., обхванати от задължителната ваксинационна програма срещу HBV. Проучванията върху продължителността на ефективния имунен отговор след ваксинация показва, че при 67,7% от ваксинираните лица до 15 г. се запазва, след което с напредване на възрастта спада до 39,3%. Получените от дисертантката данни съвпадат със световния опит, че с течение на времето имунитета изграден след ваксинация с рекомбинантна HBV ваксина постепенно избледнява. Съгласна съм с препоръката на д-р Д. Цанева-Дамянова за апликация на еднократна бустерна доза ваксина срещу HBV след 15 годишна възраст.

VIII. Изводи, препоръки и приноси

На базата на получените резултати от ретроспективното и от проспективното проучване са направени редица изводи. Приемам формулировката на изводите от дисертационния труд и смятам, че те отразяват правилно същността на получените резултати и съдържат важна информация за съществуващите тенденции на разпространение на HBV инфекцията в общата популация и сред пациенти с хронични чернодробни заболявания не само в Североизточна България, но и у нас като цяло.

Въз основа на резултатите от проучванията са формулирани общо 12 приноса (7 с оригинален, 3 с потвърдителен и 2 с приложен характер), които приемам.

IX. Публикации и научна дейност

В дисертационния труд на д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова са включени резултатите от 3 научни публикации. Две от тях са публикувани в български научни списания, а една е публикувана в българско издание, реферирано и индексирено в световната база данни. Трите списания се издават на английски език. Тя е първи автор в публикациите, които са от 2016 г., 2017 г. и 2018 г. и отразяват актуалността на тематиката. Резултатите са представени на 5 научни форума, 4 у нас и 1 в чужбина. Всички научни трудове на дисертантката са в съавторство с научния й ръководител -

доц. д-р Лилия Иванова. Дисертантката е участвала в авторския колектив на научен проект с рег. № ФМН-46/18.12.2017 г., по темата на дисертацията, финансиран от Фонд Наука на МУ-Варна.

Авторефератът отразява обективно получените резултати и е изготвен в съответствие с общоприетите изисквания.

Х. Заключение

Дисертационният труд на д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова на тема: „Клинико-лабораторно проучване върху разпространението на вирусни хепатити В и D в общата популация и при пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България. Продължителност на HBV поствакциналният имунен отговор при ваксинирани лица” е посветен на важен за медицинската наука и практика проблем. Представени са резултати със съществен научно-приложен принос в изследването на HBV и HDV инфекции. Дисертационният труд е изработен на високо методично ниво и характеризира автора си като висококвалифициран изследовател, който има знанията и компетентностите да решава самостоятелно научни проблеми в областта на вирусологията. Д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова изпълнява критериите на Закона за развитието на академичния състав в Р. България, Правилника за прилагане на Закона за развитието на академичния състав в Р. България и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени в МУ - Варна.

Всичко това ми дава основание да препоръчам на научното жури да присъди на д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова образователната и научна степен „Доктор“ в професионално направление 4.3. Биологически науки по научна специалност „Вирусология“, шифър 01.06.13.

20.02.2019 г.
Гр. София

Изготвил становището:.....
(доц. Петя Генова-Калу, дб)