

НА ВНИМАНИЕТО НА ЧЛЕНОВЕТЕ

НА НАУЧНОТО ЖУРИ, ОПРЕДЕЛЕНО

СЪС ЗАПОВЕД Р-109-18/28.01.2019 г. на РЕКТОРА НА

МЕДИЦИНСКИ

УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ.Д-Р ПАРАСКЕВ

СТОЯНОВ“, г. ВАРНА

СТАНОВИЩЕ

от Доц. д-р Лилия Иванова Иванова дм, доцент, ръководител на дисертационната разработка

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор' професионално направление 4. 'Природни науки' в област на висшето образование 4.3. „Биологични науки, математика и информатика“

докторска програма „Вирусология“

Автор: Д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова

Докторант на самостоятелна подготовка

В Катедра: Микробиология и вирусология, ФМ, МУ „Проф д-р П. Стоянов“ Варна на тема:

„Клинико-лабораторни проучвания върху разпространението на вирусни хепатити В и D в обща 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 Иванова от МУ-Варна

Представеният комплект материали на електронен носител е в съответствие с ЗРАСРБ и на Правилника на МУ-Варна за прилагането му и са напълно комплектовани и изрядно подредени.

Биографични данни:

Д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова е родена на 27.02.1983 г. в гр. Варна. Завършва средно образование в III Природо-математическа гимназия „Академик Методий Попов“- Варна (профил - биология и разширено изучаване на английски език) и Пета гимназия „Йоан Екзарх“ с преподаване на чужди езици през 2001 г. Владее английски език свободно и френски и немски езици – на средно и начално ниво, което позволява свободно боравене с литературните източници. Придобива магистърска степен по медицина в МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна през 2007 г. и специалност по Вирусология през 2012 г. Работи като ординатор в ЦСМП (Спешните центрове) гр. Варна като фелдшер и лекар-ординатор и търговски представител UCSB-The Allergy company. Специализира вирусология като специализант клинична отделира в УМБАЛ „Света Матина до 2011 г. От 2012 г до сега е лекар-ординатор вув Вирусологична лаборатория в СМДЛ „Сгаус“ – Варна и от 2014 г. – е асистент в ФМ, МУ-Варна, Катедра Микробиология и Вирусология. Още като специализант д-р Деница Цанева прояви научен интерес към Вирусологията. Участва в диагностичния и работен процеси активно и съвсем естествено стана асистент в

катедрата по Микробиология и вирусология. Има широк кръг научни интереси и участва в разработки върху разпространението на хепатит Е вирусната инфекция, HIV – свързаните клинични и лабораторни отличителни черти, както и в такива относно разпространението и клиничната значимост на някои латентни вирусни инфекции като цитомегаловирус и Epstein-Barr вирус в обща популация и при особено уязвимите рискови групи пациенти. Прилага най-съвременни методи в научната практика и анализира резултатите с възможности за самостоятелни научни разработки. Съавтор е на обзоре материал относно значимостта на латентните вирусни патогени при имunosупресирани и трансплантирани пациенти. Автор и съавтор на 17 научни статии, има 8 участия в научни форуми включително и в чужбина. Водещ изпълнител в научен проект към Фонд Наука на МУ-Варна 2017 г. и участник в други два проекта през 2016 г. Оформя се като задълбочен и прецизен вирусолог. Членува в БАМ, Дружеството на вирусолозите и СУБ.

Актуалност и значимост на дисертационната тема

Разработеният дисертационен труд е по много актуален проблем както за вирусологичната диагностика, така и за клиничната практика в научен и научно-приложен аспект. Повече от 50 години след откриването на Хепатит В вирусът (HBV) остават нерешени въпроси относно неговите биологични особености, относно заболяванията, които причинява и последиците за заразените лица. Носителството на HBV е предпоставка за заразяване с Хепатит D вирус (HDV), който е един от най-агресивните човешки патогени, подценяван в Европа и света, но проблемът се повдига отново с емигрантските вълни в последните години. Предизвикателство за изследователите е неактивното носителство на HBV или т.нар „окултен хепатит“ с неоткриваем HBsAg, откриваем anti HBc total и нискостепенна виремия в молекулярно-биологичните тестове, който може да доведе до предаване на инфекцията при кръвопреливане, органа и тъканна трансплантация и реактивация при имunosупресия. За определяне здравната политика и продължаване на ваксинационните програми до ерадикация на вируса в човешката популация е необходимо да се проучва продължителността на поствакциналния имунитет с цел ограничаване на нововъзникналите HBV инфекции.

Представеният дисертационен труд съдържа:

Литературен обзор

Литературният обзор е изключително подробен, много задълбочен с представяне на основните литературни данни относно историята, биологичните свойства, разпространението на генотиповете на HBV и HDV в отделните региони на света, особеностите в репликацията при различните типове инфекция, патогенезата на заболяванията, епидемиологията, начините на заразяване, клиниката, профилактиката и терапевтичните подходи при хроничните форми. Специално внимание е обърнато на съществуващите до момента възможности за лечение на HBV моноинфекция и при едновременна HBV/HDV инфекция. Лабораторната диагностика е представена в детайли, като е включен целия спектър от съвременни методи прилагани в различните случаи на хронична, латентна и скрита инфекция.

Цел, задачи и хипотези

Основните цели, които д-р Деница Цанева е поставила в дисертационната разработка съответстват на актуалността на тематиката, а именно да се проследи разпространението на HBV-инфекцията в обща популация и етиологичната връзка на HBV и HDV при пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България. Да се дефинира относителния дял на окултното HBV носителство в обща популация с помощта на

серологични тестове и при пациенти с различни хронични заболявания и чернодробна дисфункция паралелно и в Real time PCR. Да се проучи продължителността на поствакциналния имунен отговор след масовото въвеждане на ваксинопрофилактиката с HBV-ваксина.

Задачите съответстват на поставените цели. Формулирани са хипотези и антитези.

Материал и методи

Изследвани са общо 13 922 серумни проби за 8 годишен период в два етапа – ретроспективно и проспективно. Серумните проби включват такива на лица от обща популация, на пациенти с хронични чернодробни заболявания и други хронични заболявания с данни за чернодробна дисфункция, както и на ваксинирани лица във възрастов диапазон 6 м. – 20 г.

Приложени са най-съвременни и актуални методи на изследване – ELISA, CLIA, Real time PCR, документални и статистически такива.

Резултати и обсъждане

Такова широкомащабно проучване носителството на всички маркери на хронична HBV инфекция се прави за първи път в България. Масовостта на търсене на тези маркери съответства на повишената осведоменост на клиничните лекари относно HBV инфекцията и търсенето на комплекса от тези маркери освен с профилактична цел и при всички случаи на повишени серумни трансаминази. Това позволява на д-р Цанева да направи реална характеристика на разпространението на HBV в обща популация и да дефинира възрастовата и полова свързаност на инфекцията. Установена е трайна тенденция на спад в относителния дял носителство на HBsAg специално при лицата под 20 годишна възраст, което потвърждава ефикасността на ваксинопрофилактиката. Установи се възрастовия диапазон на най-масовото заразяване с HBV - 30 – 59 години, шредимно хоризонтално, по полов път и чрез кръвопреливане, като за разпространението на инфекцията роля играят и лицата със „серологично тиха“, окултна HBV инфекция. На популационно ниво се очерта тенденция за обратна зависимост между повишен дял носители на HBc total и намален дял носители на HBsAg. Жените, изработили протективни anti HBsAb са в по-висок относителен дял от мъжете, за което роля играят полови и хормонални фактори. Маркери на HBV инфекция са открити при 23.6% от изследваните лица, което е в съответствие с други данни за България и характерно за зоните със средна ендемичност по критериите на СЗО.

Етиологичната връзка между хроничните чернодробни заболявания и HBV в Североизточна България също показва тенденция за намаляване – от близо 30% до 23.6%, и както според данните от обща популация, така и според тези при хроничните заболявания преобладават статистически значимо мъжете. Едновременна HBV/HDV инфекция при пациентите с хронични чернодробни заболявания е открита в 16.6% от случаите и показва повишаване в сравнение с предходни проучвания. В 96.6% е доказано наличие на HDV RNA в Real time PCR. Взаимоотношенията между двата вируса при тези пациенти показват средна по сила обратна корелация в 50% от случаите, т.е. високи нива на HDV в Real time PCR корелират с по-ниски нива на HBV. Установена е умерена корелационна връзка между повишеното ниво на gamma-GT, нивото на HDV RNA и стадия на чернодробна цироза. Клиничната и социална значимост на HBV/HDV инфекцията е сериозна и за съжаление показва тенденция за повишаване, като според резултатите от дисертационната разработка, повече от 60% от тези пациенти още в стадий на установяване на болестта са с чернодробна цироза.

Безспорно най-иновативно и полезно за науката и медицинската практика е дефинирането на относителния дял на „серологично тихата“ HBV инфекция с определяне носителството на HBs total като първа стъпка за дефиниране на окултна (OBI) HBV инфекция, с изследване на 2326 лица в случайно подбрана популация. Установено е носителство в 8.25% от изследваните. При пациенти с хронични заболявания и данни за чернодробна дисфункция този дял е 23.6%. Установената по-висока средна възраст на позитивните лица, както и на тези с доказана OBI в Real time PCR (15.7%). Трябва да отбележим, че OBI е важен фактор не само в развитието и прогресирането на чернодробното заболяване при тези пациенти, но и поради възможността за предаване на инфекцията към реципиенти на кръв и кръвни продукти, тъкани и органи, за обратно негативно развитие при тези под имunosупресия, и трябва да насочва вниманието на клиничните лекари за търсене на OBI в Real time PCR. Изчисленият популационен риск за наличие и проява на OBI е по-висок (6.4%) при пациенти с хронични заболявания в сравнение с този в обща популация (1.4%).

Продължителността на поствакциналния имуноотговор след HBV имунизация с помощта на серологични тестове се изследва за първи път в България. Имуноотговор е установен в 80% от децата до 1 годишна възраст. След 15 годишна възраст количеството на протективни антитела спада до неоткриваемо ниво в 60.7% от ваксинираните, поради което е възможно да се помисли за бустер доза ваксина в тази възрастова група. При липса на данни за постимунизационния имуноотговор 1 месец след ваксинацията, не могат да се отдиференцират тези, неотгварящи на ваксината от тези, чиито антитела са стигнали неоткриваемо ниво с времето. Необходимо е изследване на имунологичната памет след бустер доза имунизация за лицата, които ще работят с биологичен материал, което се извършва с определяне на anti HbsAb 1 месец след бустер дозата имунизация.

Прави впечатление, че докторантката познава в детайли състоянието на проблема и оценява творчески литературния материал, както и активно участва в изследването.

Структура на дисертационния труд

Предложеният ми за становище дисертационен труд е написан на 221 стр., онагледен с 95 таблици, и 47 фигури. Структурирането е направено съгласно общоприетите стандарти. Съдържа увод, литературен обзор – 57 стр., цел, задачи, обосновка на дисертационността и хипотези – 2 стр., материал и методи – 15 стр., собствени изследвания – 114 стр. Цитирани са 567 литературни източника, преимуществено от последните 10 години, от които 537 източника на английски език и 29 на кирилица. Приложени са авторска справка за публикации и участия в научни прояви по темата на дисертационния труд – 3 пълнотекстови публикации – 2 на английски език в реферирани български списания, 1 – на български език. Регистрирани са 5 участия в научни конгреси, от които 2 – в международни научни форуми и 3 – в български научни форуми с международно участие. Водещ изследовател е в научен проект към фонд Наука на МУ-Варна за 2017 г.

Изводи:

Направени са общо 33 подробни извода, които следват всяка глава от дисертационния труд и отразяват подробно получените резултати. Въз основа на получените резултати са предложени 7 препоръки.

Приноси

Приносите с **оригинален характер** (7) включват определяне на тенденциите в разпространението на HBV инфекцията, дефиниране възрастта на най-масово заразяване, влиянието на пола, дефинирано е значението на различните серологични маркери в хода на инфекцията. Определена е етиологичната връзка на HBV и HDV при пациенти с хронични чернодробни заболявания, взаимодействието между двата хепатотропни вируса в Real time PCR, както и влиянието на противовирусната терапия. За първи път в страната е проведен скрининг за определяне носителството на изолирани anti HBc total при лица в обща популация и при лица с хронични заболявания и данни за чернодробна дисфункция. Дефиниран е относителния дял на лицата с OBI в Real time PCR в Североизточна България. Сероепидемиологичното проучване за дефиниране продължителността на поствакциналния имунен отговор дава основание за предложения и препоръки, които биха ограничили разпространението и на HDV инфекцията. Приносите с **потвърдителен характер** са 3 и тези с **приложен характер** – 2.

Предоставеният **автореферат** е направен според изискванията и отразява основните резултати от дисертационната разработка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд на тема „**Клинико-лабораторни проучвания върху разпространението на вирусни хепатити В и D в обща популация и при пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България. Продължителност на HBV-поствакциналния имунен отговор при ваксинирани лица**“ *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 в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Деница Тодорова Цанева-Дамянова **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Вирусология като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от визираните 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 Деница Тодорова Цанева-Дамянова в докторска програма по Вирусология, както и аз ще направя.

21.02. 2019 г.

Изготвил становището: 

Доц. Д-р Лилия Иванова Иванова дм.