

До Научното жури,
определено със заповед № Р-109-18/28.01.2019г.
на Ректора на МУ-Варна

СТ А Н О В И Щ Е

по процедура за придобиване на образователна и научна степен “доктор”

по научна специалност “Вирусология” от д-р Деница Тодорова Цанева - Дамянова с дисертационен труд на тема: „Клинико-лабораторно проучване върху разпространението на вирусни хепатити В и D в обща популация и при пациенти с хронични чернодробни заболявания в Североизточна България. Продължителност на HBV поствакциналният имунен отговор при ваксинирани лица”.

от проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм

Вътрешен член на Научното жури, определено
със заповед № Р-109-18/28.01.2019г.

Настоящото становище е изготвено въз основа на заповед № Р-109-18/28.01.2019г. на Ректора на МУ – Варна. Представените материали по процедурата отговарят на изискванията на Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за развитието на академичния състав на МУ “Проф. Д-р П. Стоянов” – Варна за присъждане на образователна и научна степен “доктор”.

Биографични данни и кариерно развитие. Д-р Деница Тодорова Цанева - Дамянова завършва висшето си образование по медицина в Медицински Университет – Варна през 2007г. В периода 2007 – 2008г. работи като лекар-ординатор в ЦСМП – Варна. От 2012г. работи в СМДЛГ “Статус”, Варна като клиничен вирусолог и началник на лаборатория по Вирусология. От 2014г. и понастоящем е лекар-асистент към катедра Микробиология и Вирусология на МУ – Варна. Има призната специалност по вирусология от 2012г.

Актуалност на разработваната тема. Дисертационният труд на д-р Д. Цанева е свързан със съвременен и много актуален въпрос в клиничната вирусология и хепатология, а именно хепатити В и D. Актуалността на темата на дисертационния труд се определя от широкото разпространение на тези инфекции (около 30% от хроничните хепатити в Североизточна България се асоциират с HBV; този регион се намира в зона на висока средна ендемичност), от тежестта на протичане, сериозните усложнения след заразяване и/или преболедуване (развитие на цироза, хепатоцелуларен карцином), леталитета, както и значителните трудовозагуби и големи икономически щети. В допълнение, HDV е една от главните причини за смърт от вирусни хепатити и показание за чернодробна трансплантация. В този смисъл, проучване на взаимодействието на HBV и HDV с надеждни методи е от изключително важно значение за

провеждане на адекватна терапия и прогнозиране при пациенти, едновременно заразени с двата вируса.

Дисертационният труд на д-р Д. Цанева е изключително задълбочен и обширен научен труд, проучващ разпространението на HBV в Североизточна България в периода 2010 - 2018г., така и разпространението на HBV и HDV и тяхната етиологична връзка при специфична група пациенти, каквито са пациентите с хронични чернодробни заболявания.

Структура на дисертационния труд. Дисертационният труд е написан на 221 компютърни страници с 95 таблици и 47 фигури и структуриран по общоприетата схема: увод – 1стр., литературен обзор – 56стр., цел и задачи – 3 стр., материали и методи – 15стр., резултати и обсъждане – 115стр., изводи – 4стр., приноси – 1стр. Литературният указател съдържа 567 заглавия, от които на кирилица - 29.

Оценка на качествата на литературния обзор. Обзорът е написан изключително компетентно, на високо научно ниво и с впечатляваща литературна справка. В обзора са включени и публикации на български автори, работили през годините по проблема. Всичко това е доказателство за богатата литературна осведоменост на д-р Д. Цанева. Много подробно и актуално са представени основните научни данни отнасящи се до класификацията, структурата, механизмите на репликация на HBV и HDV, епидемиологията и начините за трансмисия на вирусите. В подробности е изяснена патогенезата и разнообразието в клиничната презентация на хепатити В и D, формите на смесена HBV/HDV инфекция и корелацията между двата вируса. Съществено място в обзора е отделено на лабораторната диагностика на HBV и HDV инфекцията, като е представен целия спектър от лабораторни методи, които се използват по настоящем. Информацията относно възможностите за терапия на тези инфекции, вкл. новите подходи при лечението на HDV е много подробна.

Д-р Д. Цанева си поставя няколко ясно формулирани цели и задачи (които определят мащабността на работата), свързани с разпространението на хепатит В вирусната инфекция в общата популация, етиологичната връзка на HBV и HDV при пациенти с хронични чернодробни заболявания, окултното HBV носителство и продължителността на имунния отговор при ваксинирани за HBV лица.

Оценка на материала и методите. Дисертационният труд на д-р Д. Цанева е проучване върху голям брой серумни проби (13 060 за ретроспективното и 862 за проспективното проучване), извършено чрез използване на разнообразие от серологични имуноензимни (ELISA, CLIA) и съвременни молекулярно-биологични методи, както и на документален и статистически методи, подробно описани в раздела “Материали и методи”.

Оценка на резултатите. Получените резултати и тяхното обсъждане представляват съществен раздел от работата, добре илюстрирана с 95 таблици, 47 фигури. Подробно са представени и обсъдени резултатите от мащабното ретроспективно проучване, обхващащо 8 380 лица в периода 2011 и 2015г., което установява разпространението на серологичните маркери на хепатит В вирусната инфекция в Североизточна България. Такива маркери се доказат в 25.8% от изследваните лица, данни близки до мащабно мултицентрово проучване, проведено в България за периода 1999 – 2000г. Относителният дял на HBsAg е 2.8%, което поставя Североизточна

България в зоната на ниска средна ендемичност. Чрез резултатите е подвърдена тенденцията за редуциране разпространението на HBV инфекция в българската популация. Установено е носителство на anti-HBc total Ab в 42.3%, което съвпада с данните на СЗО, както и тенденция за обратна зависимост между повишен относителен дял носители на anti-HBc total Ab и намален относителен дял на HBsAg положителните лица на популационно ниво (особено при лицата под 20 годишна възраст). Д-р Цанева открива етиологична връзка с хепатит В в 23.6% от пациентите с хронични чернодробни заболявания, процент, който потвърждава тенденцията за постепенно намаляване на заболяемостта от тази инфекция. Анализирайки разпространението на маркерите за хепатит В в тази група пациенти, се доказва, че мъжкият пол превалява, което е в унисон със съобщеното от други автори. Установено е и по-голямото участие на HDV в етиологията на хроничните чернодробни заболявания (16.6%), резултат сравним с данните за Европа и потвърждават тезата за по-висок относителен дял на HDV в някои южно и източно-европейски държави и Средиземноморието. HBV/HDV коинфекцията води до хронифициране в 8.3% от случаите, докато при суперинфекцията – в 91.7% от случаите. Нивата на HDV RNA и HBV DNA показват средна по сила обратна корелация. Д-р Цанева представя и обсъжда отговорът от провежданото лечение с интерферон и нуклеоз(т)идни аналози при 24 пациенти чрез оценка на нивото на HBV DNA и HDV RNA в серума.

Едно от главните достойнства на работата са получените резултати от дефиниране на относителния дял на окултното HBV носителство в Североизточна България и в пациенти с хронични чернодробни заболявания. Установен е значителен дял на anti HBc total положителните в общата популация (8.25%, по-висок в сравнение с предходни проучвания в този и други региони в страната) и групата на хората с хронични чернодробни заболявания (23.62%), с характерна възрастова флуктоация и преваляване на мъжкия пол и в двете изследвани групи пациенти. Д-р Цанева установява и разлика в степента на популационен риск за наличие и проява на окултен хепатит В в двете изследвани популации (6.4% срещу 1.4%), което показва необходимостта от изследване на носителството на този серологичен маркер като показател за търсене на скрита HBV инфекция, която е с продължителни неблагоприятни последици. На базата на получените резултати, дисертантът дава препоръка за въвеждане на теста за определяне на anti HBc total при всички пациенти с данни за чернодробна дисфункция. Тестът е особено полезен при кандидатите за донори на органи, тъкани, кръв и кръвни продукти, както и при пациенти, подложени на имunosупресивна терапия.

Проучванията върху продължителността на имунния отговор установяват висок процент на постваксинален имунен отговор (близо 80%) при децата до 1-годишна възраст, като този отговор се запазва до 67.7% от лицата до 15-годишна възраст, резултати потвърждаващи ефикасността на ваксината срещу хепатит В. Поради спад на постваксиналния имунитет до 39.3% след 15-годишна възраст, дисертантът изказва мнение, че апликацията на 1 бустер доза след тази възраст би била полезна.

Обсъждането на резултатите е много важна част от дисертационния труд. Всички получени резултати, касаещи ретро- и проспективните проучвания са анализирани задълбочено, като са сравнявани с много подобни проучвания от научната литература.

Изводи. На базата на получените резултати докторантът прави 33 извода, които са логично и правилно формулирани, следват данните от резултатите и отговарят на поставените цели и задачи. Приемам релевантността на тези изводи, които са обосновани със сравняване на собствените данни. Въз основа на резултатите от проучванията и направените изводи д-р Д. Цанева формулира 12 приноса: 7 с оригинален, 3 с потвърдителен и 2 с приложен характер, които напълно приемам.

Наукометрични критерии. Д-р Д. Цанева прилага списък с три публикации в три авторитетни научни български списания, в които тя е първи автор. Това говори за водещата ѝ роля в проведените и описани в дисертацията изследвания. С резултати от дисертацията, д-р Д. Цанева е участвала в 5 научни форума, три от които международни. През 2017г. докторантът спечелва проект към Фонд Наука на МУ - Варна на тема, свързана с дисертационния ѝ труд.

В заключение, предственият ми за становище дисертационен труд представлява широко мащабно проучване върху много актуална тема, извършено със серологични и съвременни молекулярно-генетични методи. Работата съдържа множество резултати, които са в съответствие и изпълняват поставените цели и конкретни задачи. Тези резултати са задълбочено обсъдени, а формулираните приноси са лично дело на дисертанта. По структура, съдържание и обем дисертацията отговаря на всички нормативни изисквания и правилника на МУ - Варна за присъждане на научна степен "доктор".

Преценявайки обосноваването изводи на дисертацията и приносите ѝ, с пълна убеденост давам положителна оценка и предлагам на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на образователна и научна степен "доктор" по шифър 01.06.13 "Вирусология" на д-р Деница Тодорова Цанева.

Варна, 22.02.2019г.

проф. д-р Теменуга Жекова Стоева, дм

