

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. д-р Димитър Ив. Вучев, д.м.,

С/я Паразитология и тропическа медицина, Медицински Университет – Пловдив

На дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен
„доктор на науките”

Професионално направление : 7.1. Медицина

Научна специалност: Паразитология и хелминтология

Автор: доц. д-р Искра Георгиева Райнова, д.м.

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Отдел: Паразитология и тропическа медицина, НЦЗПБ – МЗ, София

Тема: „Хелминтозоозии (трихинелоза, токсокароза и ехинококоза) при хората – епидемиологични показатели, разпространение, диагностика и лечение”

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

- дисертационен труд /257 с./
- автореферат /78 с./
- списък на научните публикации по темата на дисертацията /30 бр. : 5 глави от монографии, 10 - в чужди и наши списания с ИФ и 12 – без ИФ, 3 – в чужди сборници/
- списък на участия в научни форуми по темата /9 в чужбина, 23 национални/
- декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи
- списък на цитирания /22 на 9 публ./ и ИФ /13,369/

2. Кратки биографични данни за докторанта (във връзка с процедурата). Доц. д-р Искра Г. Райнова е родена 1956 г. в гр. София, където е завършила Руска езикова гимназия (1974). Следва медицина във МА, ВМИ – София, завършва 1982 г. и е назначена за участъков педиатър в гр. Дупница. От 1985 г. е ординатор-терапевт в IV Градска болница, София. През 1987 г. постъпва на работа в НЦЗПБ като ординатор в ОПТМ и след конкурс е назначена за н.с. (1991) в Лаборатория по експериментална и приложна паразитология (1994). Придобива специалност мед. паразитология (1992) и специалност имунология (1996). Назначена е за зав. лабораторията (1994). Защищава дисертация за к.м.н. през (2006) и придобива научно-образователната степен доцент по паразитология и хелминтология (2010). От 2011 г. е назначена за зав. ОПТМ, а от 2016 г. е назначена за Зам. директор на НЦЗПБ. Доц. И. Райнова е главен координатор на експертния съвет по мед. паразитология към МЗ. Има специализация в чужбина – Институт по паразитология, Берн – Швейцария (2002). Ръководила е трима защитили докторанти, двама дипломанти (биолози от СУ), и настоящем – още двама докторанти. Основни направления от дейността ѝ включва научно-изследователска, лабораторно-диагностична, учебно-преподавателска, административна работа, организационно-методични и контролни

функции към паразитологичните звена от РЗИ и МУ. Доц. И. Райнова членува в БЛС, Българско паразитологично дружество и Българската асоциация на медицинските паразитолози.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи. В дисертационния труд **актуалността** на проучените за страната данни относно разпространение, епидемиологични параметри, съвременна диагностиката и лечение при основни местни хелминтозонози - трихинелоза, токсокароза и ехинококоза през последните две десетилетия, е безспорна и обективна. Известните неблагоприятни настоящи данни за разпространение на ехинококозата (страната е водеща по заболяемост в ЕС), повтарящите се почти ежегодно трихинелозни взривове и проучванията отчитащи значителен екстензитет на токсокарозата през последните десетилетия представляват важен медико-социален проблем пред националното здравеопазване и медицинската паразитология като теоретико-приложна дисциплина. Дефинираната **цел на дисертационния труд** включва комплексно проучване на съвременен ниво, структурирано от проблемно свързани три основни раздела в съдържанието за всяка паразитна болест, респ. **разпространение и епидемиология, клиника и диагностика, настоящи терапевтични възможности**. Целта е субординирана в конкретни **научни задачи**, които отговарят на цитираните раздели. Определената и приета за научно разработване тематика се основава на дългосрочно проучвани основни епидемиологични характеристики и динамиката им, клинични и диагностични данни, вкл. разработване и внедряване на нови за практиката имунологични и на съвременни терапевтичните подходи. Логично следват заключителните изводи и приноси, които са формулирани кратко и ясно, целенасочени теоретико-практически, а някои са с определено прогностично значение.

4. Познаване на проблема /Степен на познаване на състоянието на проблема и на литературния материал/. Като дългогодишен ръководител на Лабораторията по експеримент. и приложна паразитология, зав. ОПТМ в НЦЗПБ и координатор на експертния съвет по паразитология към МЗ, доц. И. Райнова е запозната основно от една страна - с имунологията на паразитозите и от друга - с контрола и състоянието на паразитната заболяемост у нас. Така тя се е насочила определено към комплексното проучване на местни хелминтозонози с важно медико-социално значение. Докторантът е запознат основно със съвременната специализирана литература по въпросите на трихинелозата, токсокарозата и ехинококозата – по отношение на разпространение и епидемиология, клиника и диагностика, терапия и профилактика. Проучените и ползвани научни източници свидетелстват за яснота по определените за разработване и решаване на конкретните теоретико-приложни задачи. Цитираните други автори към литературния обзор и основния текст в разделите на дисертационния труд са поместени в Раздел *Използвана литература*. На кирилица са поместени 88 заглавия на научни издания – отделни публикации и монографични трудове от предимно български автори, а останалите 339 – на латиница, предимно от чуждестранни изследователи. Общо 427 заглавия са посочени, между които от автори с международен

авторитет в съответното етиологично направление (хелминтозоозии), както и от известни български изследователи.

5. Методика на изследването. Методите на научното изследване са адекватни на основната цел и правят възможно последователното и системно решаване на формулираните оперативни задачи в дисертацията. Авторът ги ползва безупречно и ги дава в диференцирани раздели: 1) **Паразитологични** методи (морфодиагностични – трихинелоскопски, санитарно-паразитологични по същество); 2) **Серологични методи** – разработени и внедрени са РПХА (за трихинелоза и ехинококоза), ELISA IgG (за трихинелоза, токсокароза и ехинококоза), Western blot IgG за потвърдителна диагностика (при трихинелоза, токсокароза и ехинококоза); 3) **Епидемиологични методи** – определяне основни аналитични показатели при трихинелоза, токсокароза и ехинококоза (заболяемост, болестност, смъртност, поразеност, екстензитет, леталитет и стандартизирана заболяемост). Дисертационният труд е оформен изрядно и подробно онагледен. Количествените данни и други графични показатели са документирани и отразени в 34 таблици, 59 диаграмни фигури и един алгоритъм. Съществените компоненти са обработени със съвременни медико-статистически методи, като е ползвана специализирана компютърна програма.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд. В обобщен порядък – извършено е проучване на епидемиологичните, клинични, диагностични и някои терапевтични особености на най-значимите хелминтозоозии в страната – трихинелоза, токсокароза и ехинококоза - сред населението за период от 2000-2017 г. (две непълни десетилетия).

В **Първи раздел** – по отношение на **трихинелозата** са проследени регистрирани трихинелозни взривове, заболялите лица, консумиралите трихинелозно месо, изчислена е заболеваемостта по години, възрастови групи, пол и местоживеене. Прави впечатление броят проучени епидемични взрива – общо 96, от 92 селища, в рамките на 24 области, респ. **заразени 2 068 лица** (клинично изявени 55% от тях, останалите - безсимптомни). Значителната маса единици на наблюдение осигурява статистическа достоверност на резултатите. Средната **заболеваемост** възлиза на **1,5‰**, но показва **тенденция за снижаване** през годините. При източник на инвазията в 45% диви свине, 40% домашни свине, с неизяснен източник са 15%, което буди тревога от разпространение на **заразени продукти от търговската мрежа**, за което указват епидпроучванията. Най-голям брой взривове традиционно са регистрирани през зимата (януари и февруари), а установения продължителен среден инкубационен период - 28 дни указва за по-лекото протичане на болестта (респ. при по-ниска интестинална инвазия). От 1 146 лица с клинично изявена трихинелоза, **хоспитализирани са 680 лица** предимно със средно тежка и рядко с тежка форма. При този значителен брой наблюдавани в болнични условия неусложнени случаи, с потвърдителен характер са описаните клинични симптоми сред които доминират **характерно** фебрилитет, оточност, миалгия

и артралгия, главоболие, диария, алергични обриви, отпадналост, а в параклиниката водещи са еозинофилията в ДКК (69%) и левкоцитоза в ПКК (22%). От серологичните изследвания на 2 045 заболели, положителни са 1 633 и възможен негативен резултат не следва да отхвърля допустимата диагноза в ДД. Важно постижение за уточняване стадия на инвазията (остър, хроничен, латентен) е разработения лабораторно ELISA IgG avidity тест. Изчислена е и сумата разходи при хоспитализиране на трихинелозни лица (по клинична пътека) - 153 121 лв, в извънболничната помощ тя е 180 820 лв (около 10 000 лв/год.).

Вторият раздел включва проучвания върху токсокарозата при човека (*Larva migrans visceralis*). Докато за трихинелозата и ехинококозата са провеждани множество научни проучвания от разнородни специалисти, изследванията на доц. И. Райнова върху токсокарозата при хората са пионерски и впечатляват по своята задълбоченост и многостранност. Данните, които получава са уникални за страната, нерядко и с общонаучно значение. По клиничния статус условно са обособени следните форми: висцерална, очна, неврологична, кожна и безсимптомна, с водеща еозинофилия в ДКК (8-77% от изследваните). Най-често изследвани серологично са лица с алергична симптоматика и придружаваща еозинофилия. Проведени са серологични изследвания на 2 087 лица, от които с положителен резултат 13,4%. Тревожен е големия дял положителни деца на възраст от 1 - 4 г. (**13,7%**), както и възрастни в активна трудова възраст - 45 - 49 г. (**10%**). С клинични данни за токсокароза са общо 1 228 лица от всички изследвани. За латентна инвазия авторката е провела серо-епидемиологичен скрининг на 550 деца и възрастни, сред които изненадващо диагностицира **6,7%** серопозитивни. Важен резултат от имунологичните проучвания е определяне ролята на еозинофилния катионен протеин като възможен маркер, индикиращ стадия на инвазията. Анализирани са и серологични тестове ELISA и Western blot и е разработен тест за авидитета на специфичните IgG, с цел определяне на остра или хронична токсокароза. В края на раздела е разработен компетентно и представен таблично работен клинико-диагностичен алгоритъм, предназначен основно за лечебната практика при суспектни и потвърдени случаи на токсокароза.

В Третия раздел са включени обстоятелни проучвания на ехинококозата за страната. Авторът установява заболеваемостта през проучвания период в началото на XXI столетие на 5,4‰, а болестността – 6,04‰. Регистрирани са внушителен брой - **8157 обявени случаи** с ехинококоза - от тях значителен брой рецидивни – **882 (11%)**. Засегнати са предимно хора в активна трудова възраст (20-39 г.) – 30,6%, но особено тревожен е високият дял на засегнати **деца и юноши (от 1-19 г.) – 20,2%**. Последният показател изрично указва за **съществуването на активни паразитни огнища и поддържане трансмисията на инвазията**. Засегнати са повече селските жители (10,7‰), но не са пощадени и гражданите (4,1‰). От ехинококоза и нейни рискови усложнения (руптура с алергичен шок, абсцедиране и др.) са **починали 175 болни**. Леталитетът е **2,14%** и се наблюдава от местните паразитози само при ехинококоза.

Чернодробна локализация е при 70% от болните, следва белодробната (18,8%, по-честа при децата), мултиорганна (6,5%), в ЦНС, слезка, бъбреци, кости, мускули, подкожие, очи, сърце и др. При параклинични изследвания *еозинофилия* (в ДКК) се наблюдава едва до 20% при болните, левкоцитоза (в ПКК) – рядко, при усложнения (абсцедиране). Серодиагностика се прилага почти повсеместна (хирурзи рядко я пренебрегват). Положителен резултат с ELISA и РПХА е отчетен при повечето болни, но при 542 от тях е бил отрицателен, независимо от паразитната находка. Проучено е приложението на потвърдителен Western blot тест с оценка на ефективността му. По отношение на терапията хирургично лечение е приложено при 7326 пациента – рутинна практика за радикално лечение, пациенти лекувани с ПАИР са отчетени 103, а постоперативна химиопрофилактика на рецидиви с *albendazole* е приложена при 2132 случая, при съвременни показания за подлежащи всички след оперативно и пункционно (ПАИР) лечение.

След трите основни раздела от комплексните проучвания, доц. Райнова прави обективна самооценка на приносите, която приемам безрезервно и отговаря ответствено на въпроса какво следва да се прави. Цитирам свободно: ... извършените проучвания на хелминтозоозите осъвременяват и обобщават данни в последните две десетилетия по отношение основните епидемиологични, клинични и лабораторно-диагностични показатели. Въпреки тенденцията в снижение на заболяемостта от трихинелоза и ехинококоза, страната продължава да е сред водещите в европейския регион. Резултати от цялостното проучване показват, че контролните мерки спрямо хелминто-зоозите следва да продължат и се усили връзката между отговорните институции .

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката. Приносите (11 бр.) са групирани съдържателно в три раздела, всеки от които с определено теоретико-практическо значение, резюмирани съотв. като:

I. **Оригинални приноси** (4). Извършени са детайлни анализи на проучваните зоохелминтози в последните две декади, даващи епидемиологична характеристика в динамика на трихинелозата, токсокарозата и ехинококозата – **база за планиране целенасочен надзор и контрол**. Установена е **корелация** в обхвата на трихинелозните епидемични взривове с поразеността и **източника на инвазия** (дива и домашна свиня). В помощ на диагностиката за трихинелоза и токсокароза е разработен ELISA IgG авидити тест, определящ хронифициране на имунен отговор – важно за **прецизиране клиничното състояние** на пациента, респ. терапевтичното поведение. Направено е **калкулиране**, указващо за значителните здравно-медицински финансови разходи при трихинелозни заболявания.

II. **Научно-приложни приноси** (5). С проучената динамика на заболяемостта и смъртността при хелминтозоозите са очертани **низходящи тенденции** – приемаме ги като позитивен прогностичен показател, но определено **недостатъчен**. **Подобрена е**

етиологичната диагностика на трихинелоза и токсокароза с въвеждането на ELISA IgG авидити тест, разработен от докторанта. Определени са основни групи население, под по-висок риск от заразяване с ехинококоза, към които **стратегически да се планира и насочи епидемиологичния надзор и контрол**. Резултатите от епиданализа на хелминтозоозите авторът, който убедено подкрепяме, определя като основателна база за продължаване на научните проучвания и активиране на **мероприятия по ограничаването и контрола на заболяемостта**, на регионално и национално ниво.

III. **Потвърдителни приноси** (2). Поддържаме заключението, че повтаряемостта на трихинелозните взривове индикира ниско ниво на здравна просвета и изисква **целенасочена здравна промоция**, особено сред население под риск. Потвърден и **допълнен от клиничните наблюдения** е списъкът със симптоми и синдроми, резултати от апаратна и образна диагностика, параклиника при проучените паразитози. Особено **необходим за общата клинична практика** е съставения Клинико-диагностичен алгоритъм при токсокарозата у хората (*Larva mygrans visceralis*). Дисертационният труд завършва с **22 обобщени извода**, отнасящи се за научните и практическите достижения на авторката, които са отразени в текста на дисертацията и в синтетичен вид са дадени към раздела за приносите.

8. Публикации по дисертационния труд. В раздел *Публикации и доклади в научни форуми* са обявени 5 глави от научни монографии, както и 10 публикации в чужди и български списания с ИФ, общ 13.369. Посочени са 12 броя публикации в журнални издания без ИФ, 9 статии в сборници от научни форуми в чужбина, 23 участия с доклади в национални научни форуми. Цитирани са 9 различни публикации с колективно участие на автора в общо 22 научни издания – чуждестранни и български.

9. Лично участие на докторантката. Проучванията, отразени в дисертационния труд, с формулирани резултати и приноси, отговарят адекватно на поставените цел и задачи, извършени са, обработени и постигнати с личното участие на докторанта – като ръководител и изпълнител. В ОПТМ – НЦЗПБ доц. И. Райнова е участвала при разработването на 4 научни проекта (един международен), ръководени от проф. П. Петров и от проф. Р. Курдова, финансирани от МОН (ФНИ) и отнасящи се към разработката и създаването на нови имунодиагностични, молекулярно-биологични методи и сероепидемиологични проучвания при паразитозоозии с медико-социално значение, в т.ч. трихинелоза, токсокароза (*Larva mygrans visceralis*) и ехинококоза.

10. Автореферат. Подготвен е изрядно, конструиран е по дисертацията със съответни раздели, съдържа представителни данни от изследователските проучвания, онагледен е професионално и достатъчно. Предоставя синтетично съдържанието на труда, заключителни изводи, приноси и допълнителна информация.

11. Критични забележки и препоръки. Дисертационният труд е подготвен старателно и нямам забележки. Дисертантът е приел и съобразил препоръките от вътрешната защита.

12. Лични впечатления. В дисертационния труд авторът е разработил огромен по обем материал – достоверен, произхождащ от цялата страна и обработен статистически, също и от лични лабораторно-изследователски проучвания; приложени са рутинни и съвременни методики, а получените резултати са пълноценни в теоретико-приложно отношение. От важно значение са за противо-епидемичната и диагностично-лечебната практика (респ. в РЗИ и ЛЗ). Рецензираният труд оставя впечатлението за сериозен и задълбочен подход към научното търсене и указва за голям творчески потенциал и реализирана успешна работа в ОПТМ – НЦЗПБ, единствената високо-специализирана комплексна структура по медицинска паразитология в страната.

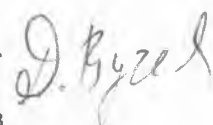
13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати. Формуланите изводи от разработения труд са обективни, достатъчно аргументирани и необходими основания за изготвянето на нова Национална програма за контрол на ехинококозата – с тенденция до ликвидирането ѝ, както и за подобряване на диагностиката, респ. лечението и ограничаването на токсокарозата и трихинелозата. Следва също да се публикува съставения алгоритъмът за диагностика на токсокарозата, с насоченост за ползване от лечебната практическа мрежа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни и практически резултати, които представляват съвременен принос в националната паразитологична наука и практика и отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р. България (ЗРАСРБ), Правилника за приложението му и Правилника на НЦЗПБ-МЗ. Представените в дисертационния труд данни и резултати от проучването съответстват на специфичните постановки на закона. Дисертационният труд показва, че дисертанта доц. д-р Искра Г. Райнова притежава задълбочени теоретико-практически познания, професионална квалификация, както и качества на изпълнител и ръководител към изследователски колектив, със значителни реализирани научно-приложни постижения.

Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведените изследвания и проучвания, отразени в рецензирания дисертационен труд, постигнатите резултати и приноси, с предложение към почитаемите членове на Научното жури, назначено от Директора на НЦЗПБ да бъде присъдена научната и образователна степен „**доктор на медицинските науки**“ на доцент д-р Искра Георгиева Райнова, д.м.

Дата: 18.01.2020 г.

Рецензент: доц. д-р Д. Вучев, д.м.



С/я Паразитология и троп. медицина, МУ - Пловдив