

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Изх. № 20... г.
Вх. № *101/14.01.20* 20... г.

Бул. "Янко Сакъзов" № 26
София 1504, тел: 9446999

ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ
НА НАУЧНО ЖУРИ, НАЗНАЧЕНО СЪС
ЗАПОВЕД № 504/16.12.2019 Г.
НА ДИРЕКТОРА НА НЦЗПБ,
ГР. СОФИЯ

Рецензия

от проф. д-р Росица Иванова Курдова-Минчева, дм, член на научно жури
Научна специалност ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ХЕЛМИНТОЛОГИЯ
Национален център по заразни и паразитни болести, гр. София

Относно дисертационен труд за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА
НАУКИТЕ“

На тема: *„Хелминтозоозии (трихинелоза, токсокароза и ехинококоза) при хората – епидемиологични показатели, разпространение, диагностика и лечение“*

Автор: **Доцент д-р Искра Георгиева Райнова, дм,**

Област на висшето образование: 4. Природни науки, математика и информатика, професионално направление 4.3. Биологически науки

Научна специалност: ПАРАЗИТОЛОГИЯ И ХЕЛМИНТОЛОГИЯ

Анализ на кариерния профил на кандидата

Доцент д-р Искра Георгиева Райнова е родена на 05.07.1956 г. в гр. София. След завършване на медицинското си образование в МУ София през 1982 г. тя първоначално работи като участъков педиатър в Районната болница в гр. Дупница (1982-1985г.) и ординатор във ВО на Четвърта градска болница в гр. София (1985-1987г.). През 1987 г. доц. И. Райнова постъпва в отдел „Паразитология и тропическа медицина“ на Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) – гр. София и последователно заема длъжностите лекар-ординатор в лаборатория „Експериментална и приложна паразитология“, научен сътрудник III-I ст., завеждащ лаборатория и зав. отдел „Паразитология и

тропическа медицина, а от 2016 г. и понастоящем е зам. директор на НЦЗПБ. Тя е главен координатор на експертния съвет по медицинска паразитология към МЗ. През 2006 г. ѝ е присъдена образователната и научна степен „доктор“ по Паразитология и хелминтология след защита на дисертационен труд на тема: „Разработване и характеристика на ELISA и Western blot с екскреторно-секреторни антигени от *Toxocara canis* за диагностика и проучване на разпространението на токсокарозата у нас“ ѝ е присъдена образователната и научна степен „доктор“, а през 2010 г. – научното звание „доцент“. Тя има две придобити специалности – „Медицинска паразитология“ (1992 г.) и „Клинична имунология“ (1996 г.).

Според предоставената справка доц И. Райнова е публикувала общо 87 статии – самостоятелни и в съавторство (70 в български издания, от които 5 с IF, и 17 в чужбина, включително 9 с IF), има участие в 6 колективни монографии и ръководства. Общият IF е 22. Участвала е с постери и доклади в 143 национални и международни научни форума.

Членува в Българското паразитологично дружество, Българската асоциация на медицинските паразитолози и в Българския лекарски съюз.

Владее руски и английски езици писмено и говоримо.

Актуалност и значимост на дисертационен труд

Дисертационният труд третира група заболявания – хелминтозоозите, с важно здравно-социално значение. Проучванията са насочени към три от тях – трихинелоза, токсокароза и ехинококоза, които са обект не само на национален, но и на глобален интерес поради редица причини:

- Ехинококозата е важен проблем за общественото здравеопазване с повече от 1 милион засегнати хора по света. Районите с висока ендемичност включват Източния средиземноморски регион, Северна Африка, Южна и Източна Европа, Южна Америка, Централна Азия, Сибир и Западен Китай, където годишната заболяемост при хората може да надвишава 30 на 100 000 население (*Integrating neglected tropical diseases into global health and development*. WHO, 2017). България се отнася към засегнатите от ехинококоза страни, което е видно от

годишните анализи на паразитната заболяемост у нас и от редица публикации, както и от данните на авторитетни международни организации. Нещо повече, в страната ни ежегодно официално се съобщават най-много случаи на кистна ехинококоза в Европейския съюз – 1 807 заболели лица през 2011-2017 г. (ECDC, 2012-2017).

- Трихинелозата, която най-често има епидемичен характер, продължава да е проблем за общественото здравеопазване. Засегнати от трихинелоза по света са около 11 милиона души, като всяка година се регистрират около 10 000 нови случая (Lawley, 2013). В Европейския регион на СЗО заболяемостта през 1986-2009 варира от 1.1 до 8.5 на 100 000 души население (Murrell, Pozio, 2012). У нас ежегодно избухват епидемични взривове на трихинелоза при хората. През 1990-2006 г. официално са регистрирани 145 взрива с 4 108 лица с клинично изявена трихинелоза и с два смъртни случая (Kurdova-Mintcheva et al., 2009).
- Токсокарозата е пренебрегвана паразитна зооноза с нарастващо въздействие върху общественото здраве, която засяга милиони хора по света. У нас е установена висока (13%) серопозитивност сред пациенти, изследвани по клинични индикации (Rainova, 2001; Rainova et al., 2006).
- Поради здравното и социално значение на тези хелминтозоозии те са обект на наблюдение на много международни организации. Причислени са към пренебрегваните тропически болести - ПТБ (neglected tropical diseases - NTDs), чиято значимост за постигане на глобалните Цели за устойчиво развитие до 2030 г. е оценена от СЗО, която препоръчва тяхното интегриране в програмите за глобално здраве и развитие. Ехинококозата е включена в програмата на СЗО по ПТБ и подлежи на мониториране, надзор и контрол. Трихинелозата се наблюдава от Международната комисия по трихинелозата (International commission on trichinellosis), Европейския орган за безопасност на храните (European Food Safety Authority – EFSA), Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC) и др.

- Ехинококозата и трихинелозата подлежат на задължителна регистрация у нас с провеждане на епидемиологично проучване и попълване на индивидуална унифицирана карта за всеки случай от РЗИ. Въпреки многобройните изследвания на тези хелминтозоозии в нашата страна, всичко посочено по-горе налага провеждане на постоянен епидемиологичен надзор, мониториране, осъвременяване и анализ на основните епидемиологични параметри. Тази информация има ключово значение за вземане на адекватни управленчески решения и провеждане на ефективни мерки по ранната диагностика и лечение и за ограничаване на заболяемостта и разпространението на хелминтозоозите.

Всичко това определя дадения труд като значим и актуален.

Обща характеристика на дисертационния труд

В дисертационния труд е спазена класическата структура в съответствие със ЗРАСРБ и Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на НЦЗПБ, включваща следните глави:

Въведение – 1 стр.,
 Литературен обзор – 64 стр.,
 Цели и задачи – 1 стр.,
 Материали и методи – 10 стр.,
 Резултати и обсъждане на собствени проучвания – 124 стр.,
 Изводи – 3 стр.,
 Самооценка на приносите в дисертацията – 2 стр.,
 Използвана литература – 24 стр.,
 Публикации и участия с доклади в научни прояви, свързани с дисертационния труд – 3 стр.,
 Резюме – 4 стр.,
 Summary - 4 стр.

Дисертационният труд е написан на 257 стандартни страници на литературен български език. Той е добре балансиран, като коректно най-голямо внимание е отделено на раздела Резултати и обсъждане на собствените проучвания. Трябва да се подчертае богатото онагледяване с подходящо подбрани и информативни фигури (59 бр.) и таблици (34 бр.), които добре представят получените резултати и направените обобщения.

Преглед на дисертационния труд и оценка на резултатите

Познаване на проблема. Литературен обзор. Изложеният материал в литературния обзор показва добрата осведоменост на дисертанта за проблема както в глобален, така и в национален мащаб и е базиран на анализа на 427 източника, от които 88 на кирилица и 339 на латиница. Прави добро впечатление познаването и отразяването на многобройните проучвания на български автори по хелминтозонозите, както и цитирането на водещи международни организации като СЗО, ECDC, EFSA и др. Обзорът е посветен на конкретната тема на дисертацията, но в стремежа си за изчерпателност дисертантът е включил и данни, които не са конкретно обект на проучването като например морфология и жизнен цикъл на паразитите, което е по-подходящо за монографичен труд.

На базата на литературния преглед, дисертантът добре формулира целта и задачите на дисертацията.

Цел и задачи. Целта на дисертационния труд е *“да се проучат епидемиологичните, клинични и диагностични особености на хелминтозонозите (трихинелоза, токсокароза и ехинококоза) сред населението в Република България за периода 2000-2017 г.”.*

Формулираните пет задачи отразяват основните направления в разработката на доц. И. Райнова и конкретизират заплануваните проучвания.

Материали и методи. Проучването обхваща значителен времеви период – 18 години (2000-2017 гг.). Впечатляващ е големият обем обработени и анализирани данни от различни източници: официална отчетна документация и карти за епидемиологично проучване на случаи с ехинококоза и трихинелоза на Регионалните здравни инспекции (РЗИ), анализи на паразитната заболяемост, изготвени от НЦЗПБ и Националния център за обществено здраве и анализи (НЦОЗА), справки от Националния статистически институт (НСИ) и Здравно-осигурителната каса (ЗОК) и собствени проучвания. Анализирани са картите за епидемиологично проучване на пациенти от трихинелозните взривове и на лицата с кистната ехинококоза на РЗИ. Токсокарозата не е включена в списъка за задължителна регистрация на Министерството на здравеопазването (МЗ) и за това е обобщена информацията за пациентите с клинични данни за

токсокароза, здрави лица и рискови контингенти, изследвани в отдел „Паразитология и тропическа медицина“ през периода.

Приложени са подходящи съвременни диагностични – паразитологични и сероложни методи (РПХА, ELISA и Western blot), а също епидемиологични и статистически методи. Статистическата обработка на данните дава основание резултатите и изводите да се приемат за обективни.

Оценка на резултатите, техният анализ и интерпретация

Резултатите от проучването и тяхното обсъждане са представени заедно в три основни секции, посветени респективно на трихинелозата, токсокарозата и кистната ехинококоза, чието съдържание е в съгласие с поставените задачи.

В резултат на комплексно епидемиологично проучване за период от 18 години (2000-2017 г.) доц. И. Райнова прави съвременна клинично-епидемиологична характеристика на най-значимите в България хелминтозоозни анализирайки данните на голям контингент от засегнати лица – 2 068 с трихинелоза, 8 157 с кистна ехинококоза и 2 087 с токсокароза, с което се осъвременява информацията за тези паразитози в страната. Получените данни са добра база за формулиране на бъдещи мерки за подобряване на епидемиологичния надзор и контрола на тези паразитози на национално и регионално ниво.

Безспорно достойнство на труда е характеристиката на основните епидемиологични параметри в динамика, която установява тенденция на постепенен спад на случаите на трихинелоза и на ехинококоза и на средната годишна заболяемост – от 5.9 на 100 000 население през 2009 г. до 0.78 на 100 000 население през 2017 г. при трихинелозата и от 8.2 на 100 000 население през 2002 г. до 2.8 на 100 000 население през 2017 г. при ехинококозата, но те все още остават високи в сравнение с други Европейски страни. Дисертантът обяснява спада на трихинелозата главно с повишаване на контрола в големите свинекомплекси след приемането на страната в ЕС. Логично обяснение за низходящата динамика на заболяемостта от ехинококоза авторът намира в успешно проведената Национална програма за контрол на ехинококозата по хората и животните в България (2004-2008 гг.) Интересна е прогнозата, че този спад през следващите години ще продължава и след пет години заболяемостта

ще достигне съответно 0.5 на 100 000 население, а от ехинококоза – под 2.0 на 100 000 население. Заслужават внимание данните за различия в стандартизираната и фактическата заболяемост от трихинелоза и за тяхното съвпадение при ехинококозата. Доц. И. Райнова прави важният извод, че въпреки констатираното снижаване на заболяемостта от кистна ехинококоза и трихинелоза, България продължава да е водеща по този показател сред страните членки на ЕС.

Представени са оригинални данни за серопревалентността на токсокарозата, като високият относителен дял (13.7%) на положителните сред изследваните лица по клинични индикации ясно сочи важната роля на тази зооноза при редица клинични състояния (алергии, еозинофилен синдром, очна патология и др.), а установената 6.7%, средна серопозитивност от проведеното сероепидемиологично проучване сред клинично здрави лица е индикатор за наличие на значителна скрита заболяемост у нас.

Ключово значение в контрола на паразитозите има изясняването и характеристиката на основните звена на епидемиологичния процес – източник, механизми на предаване и възприемчиво население, към които авторът логично се насочва. За това не мога да оставя без внимание данните от анализа на установените източници на инвазия на трихинелозните взривове, които ясно показват промяна в тенденциите. Докато в предишен период (1990-2006 г.), част от който обхваща и 7 години от настоящото проучване, повечето от трихинелозните взривове са предизвикани вследствие на консумация на месо от домашни прасета (Kurdova et al, 2009), общият показател за 2000-2017 гг. показва преобладаване на дивите свине (при 43 взрива източник е дивата свиня, при 38 – домашната свиня) и въпреки, че разликите статистически нямат значимост, това е индикатор за по-висок интензитет на трансмисия в природните огнища и подобрен контрол в отглеждането на домашни свине.

Обаче, определено безпокойство буди установеният от доц. Райнова факт, че голяма част от спорадичните случаи (46 от 103) на трихинелоза, както и някои епидемични взривове (София, 2000 г.; Благоевград и София, 2002 г. - 70 заболели; Пловдив, 2004 г.) са възникнали в резултат на консумиране на месни

продукти от търговската мрежа или от заведения за обществено хранене, което е индикатор за пропуски в контрола за безопасност на храните.

Важни за епидемиологичния надзор и за приоритетното насочване на профилактичните мерки са данните за профила на засегнатите лица. От трихинелоза боледуват по-често мъжете, а от токсокароза и ехинококоза – жените. Докато трихинелоза и токсокароза се срещат по-често в градовете, ехинококозата е по-разпространена в селата. Установеното най-често засягане от хелминтозоозите на младите хора и децата е особено обезпокоително и трябва да провокира предприемане на специални мерки при тези контингенти, особено в условията на демографска криза у нас. Нещо повече, въпреки спада на смъртността и леталитета при ехинококозата през наблюдавания период, дисертантът установява, че от 175 смъртни случая 9 са деца.

Обект на задълбочен анализ е и географското разпространение на хелминтозоозите в страната ни. Дисертантът констатира, че трихинелозни взривове през годините са регистрирани почти на цялата територия на страната – в 24 от 28-те области, в 50 града и 42 села, като в някои от тях (гр. Рила, област Кюстендил; гр. Обзор и гр. Карнобат, област Бургас) това се е случило многократно. Средните стойности на заболяемостта варират от 0.05 на 100 000 население в област Русе до 8.1 на 100 000 население в област Ловеч. Ехинококоза е регистрирана повсеместно, но традиционно най-засегнато е населението на Пловдивска, Сливенска и Бургаска области, което отново показва необходимостта от комплексни, дълготрайни и устойчиви мерки в тези региони.

Определен приносен характер има определянето на показателя поразеност (Attack rate – AR), характеризиращ тежестта на трихинелозните взривове, който в някои случаи достига до 100%. Интересен факт е, че средната поразеност при взривовете, причинени от консумация на месо от домашна свиня е по-висока (39%) от тази на взривовете с източник дива свиня (28%), обаче липсата на статистическа обработка и на данни за видовата принадлежност на трихинелите, причинили някои от взривовете, затруднява надеждната интерпретация на тези резултати.

Необходимо е да се отбележат и данните от клинично-лабораторните изследвания на опаразитените лица, които потвърждават особеностите в клиничното протичане на трихинелозата, токсокарозата и кистната ехинококоза.

Трябва да се даде висока оценка на анализа на данните за химиопрофилактиката на кистната ехинококоза, проведена само при 26% от всички оперирани пациенти. Тази информация има изключително значение, защото категорично показва, че се подценяват препоръките на СЗО и други международни организации, което води до значителен брой рецидиви на заболяването у нас.

Бих искала специално да отбележа и да оценя високо анализа и определянето за първи път в България на медицинските разходи, предизвикани от трихинелозата след въвеждането на здравноосигурителната система. Те са значителни, възлизат на обща стойност 333 941 лв. за периода от 2005 г. до 2017 г. и са ясен сигнал за необходимостта от засилване на организирани превантивни мерки.

Значителна част от дисертацията е посветена на оценка на прилаганите диагностични лабораторни методи и на разработване на нови имунологични тестове за диагностика на трихинелозата, токсокарозата и ехинококозата.

По данни от картите за епидемиологично проучване на случаите с трихинелоза и ехинококоза авторът сочи, че в страната се прилагат основно РПХЯ и ELISA, но прави впечатление ниският относителен дял (43%) на серологично изследваните лица с регистрирана ехинококоза. Констатирано е късно позитивиране на антитрихинелните антитела в ELISA – средно след 40-ия ден от инвазията.

Определено внимание заслужава разработването от дисертанта на лабораторни варианти на Western blot с добра специфичност и чувствителност за потвърдителна диагностика на трихинелозата, токсокарозата и ехинококозата, които биха могли да се използват референтно в НЦЗПБ.

Приносен характер има разработването на стандартизирани лабораторни ELISA IgG avidity тестове за ранна диагностика на трихинелозата и токсокарозата, които позволяват да се определи времето на хронифициране на

имунния отговор при пациенти с клинични и серологични данни за тези паразитози.

Към комплекса от диагностични методи при токсокарозата доц. И. Райнова добавя и проучване на нивото на еозинофилния катионен протеин (ECP), отделян от активираните еозинофили, и прави заключението, че той може да бъде прилаган като възможен маркер за установяване на стадия на инвазията с *Toxocara sp.*

Определено практично значение има съставянето на диагностичен алгоритъм при токсокарозата в резултат на проучване на световния опит и на собствените данни.

Направените изводи от проучването, както и разработването и приложението на комплементарните потвърдителни лабораторни ELISA IgG avidity и Western blot предоставят възможност за подобряване на диагностиката на трихинелозата и токсокарозата у нас.

Оценка на изводите и приносите

Авторът формулира 17 извода, които са изведени от конкретно получените от проучването резултати и подчертават актуалността на изследванията и тяхната теоретична и приложна значимост. Поради големия обем на проучването смятам, че не е отразен изводът за ролята на еозинофилния катионен протеин (ECP), като възможен маркер за установяване на стадия на инвазията с *Toxocara sp.*

Приемам приносите от самооценката на доц. И. Райнова и смятам, че те отразяват обективно реалните ѝ постижения.

Оценявам като по-значими и оригинални следните приноси:

1. Извършената съвременна епидемиологична характеристика на трихинелозата, токсокарозата и кистната ехинококоза сред населението на Република България за 18 годишен период (2000-2017 г.) актуализира информацията за основните епидемиологични параметри и тенденции при тези здравно значими зоонози при хората у нас. Серологичният скрининг на здрави лица и някои рискови групи разширява и обогатява данните за разпространението на токсокарозата в страната.

2. Разработеният лабораторен ELISA IgG avidity тест предоставя възможност за определяне на времето на хронифициране на имунния отговор при пациенти с клинични и серологични данни за трихинелоза и токсокароза.
3. За първи път в България са анализирани и определени медицинските разходи, предизвикани от трихинелозата след въвеждането на здравноосигурителната система.

Считам, че надеждното установяване на връзката между тежестта на възникналите епидемични взривове на трихинелоза чрез показателя поразеност и източника на инвазия – домашни или диви прасета се нуждае от статистическа достоверност.

Определено внимание заслужават и някои приноси с научно-приложен характер, които са резюмирани както следва:

1. Разработването и приложението на лабораторен ELISA IgG avidity тест предоставя възможност за подобряване на диагностиката на трихинелозата и токсокарозата.
2. Изясняването на профила на засегнатите от проучваните хелминтозоозни лица предоставя ценна информация за адекватно насочване на организационните мерки за надзор и контрол на тези паразитози.
3. Актуализираните епидемиологични данни могат да бъдат използвани като научна база за разработване на нормативни документи, вземане на управленчески решения и провеждане на мероприятия на здравната мрежа.
4. Резултатите от дисертационния труд могат да послужат като научна база за бъдещи програми с цел постигане на трайно снижение на заболяемостта от хелминтозоозите в страната.

Смятам, че резултатите от настоящото проучване трябва да бъдат доведени до знанието на отговорните фактори в здравеопазването, защото те демонстрират сериозността на проблема и пропуските в епидемиологичния надзор и контрола в нашата страна.

Авторефератът е написан на 78 страници и включва резюме на английски език. Съдържанието му съответства на изложението в дисертационния труд.

Отражение на научните резултати на кандидата в литературата

Публикационната активност на доц. И. Райнова е висока и трябва да се отбележе, че голяма част от публикациите са в авторитетни научни издания с импакт фактор. Представени са 25 публикации във връзка с темата на дисертацията – 10 в международни и български научни списания с IF (общ импакт фактор 13.369), 12 в издания без импакт фактор и 3 в в сборници от научни конгреси и конференции в чужбина. На 10 статии доц. И. Райнова е първи автор, а на 9 – втори автор, което свидетелства за водещото ѝ участие в тяхното планиране, разработка и оформяне. Тя участва с 5 глави в колективни монографии и в 23 национални и 9 международни научни форума с доклади и постери. Включените в документите 21 цитирания на 9 от публикациите показват, че част от резултатите на дисертационния ѝ труд са станали достояние на научната общност у нас и в чужбина.

Критични бележки и препоръки

Дисертационният труд е оформен добре и не се установяват съществени грешки. Чрез направените по-долу критични бележки бих искала да насоча вниманието на кандидата само към някои пропуски, които не влияят на крайната ми оценка.

Резюмето би спечелило ако в него не са отразени предимно резултатите, а и тяхната интерпретация и заключения. Английският вариант на резюмето би могло да бъде по-добре редактирано.

Поради сливането на Резултатите и Обсъждането в един раздел, в някои части на изложението се получава преливане на подробните литературни данни и собствените проучвания, което затруднява открояването на приносите на автора и придава по-монографичен характер на труда.

На базата на данните от проучването и съвременния световен опит за практиката би било полезно да се разработи съвременен диагностичен алгоритъм и за трихинелозата.

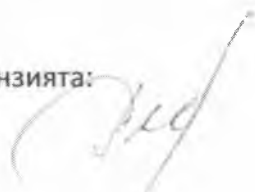
Заключение

Рецензираният дисертационен труд третира важен здравно-социален проблем, касаещ най-значимите за България хелминтозоози – ехинококоза и

трихинелоза, както и придобиващата все по-голямо медицинско и обществено значение токсокароза. Работата има ясно формулирани цели и задачи, разработена е компетентно, като се отчитат последните постижения в световната литература в тази област и се прилагат съвременни научно-изследователски методи. Научните резултати са добре анализирани, аргументирани, документирани и илюстрирани. Дисертационният труд е стойностен не само в научно-теоретичен аспект, но може да намери приложение и в практиката за подобряване на епидемиологичния надзор и контрола на хелминтозоозите у нас. Публикационата активност във връзка с дисертацията е висока.

Дисертационният труд напълно отговаря на научните критерии в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника на НЦЗПБ за присъждане на научната степен "Доктор на науките". Това ми дава основание да гласувам убедено за присъждане на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ“ по научната специалност „Паразитология и хелминтология“ на доцент д-р Искра Георгиева Райнова, дм.

Изготвил рецензията:



13.01.2020 г.
София

Проф. д-р Росица Курдова-Минчева, дм