

НАЦИОНАЛЕН ЦЕНТЪР
ПО ЗАРАЗНИ И
ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ

Изх. № 20.... г.
Вх. № 30/12/07, 14/18
20.... г.
бул. "Янко Сакъзов" № 26
София 1504, тел: 9446999

До членове на Научно жури,
определен със заповед № 389/01.10.2018 г.
на Директора на НЦЗПБ

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Йорданка Димитрова Стоилова, дм

Научна специалност: Епидемиология

Професор по епидемиология

Ръководител на Катедра Епидемиология и Медицина на бедствените ситуации
Факултет Обществено Здраве, Медицински Университет Пловдив

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'
професионално направление 7.1. "Медицина", област на висшето образование,
7. Здравеопазване и спорт и докторска програма: „Епидемиология".

Автор: Савина Огнянова Стоицова, отдел Епидемиология", Национален Център по
Заразни и Паразитни Болести (НЦЗПБ), София

Форма на докторантурата: редовна форма на обучение в НЦЗПБ, Отдел „Епидемиология"
към НЦЗПБ, София.

Тема: Пространствен и времеви анализ на заболяемостта от вирусен хепатит А в
България и определяне на праговите стойности за периода 2003-2017 г.

Научен ръководител: Доц. Анна Курчатова, дм, Ръководител отдел „Епидемиология" към
НЦЗПБ, София

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният ми за официална защита дисертационен труд на тема "Пространствен и времеви анализ на заболяемостта от вирусен хепатит А в България и определяне на праговите стойности за периода 2003-2017 г." ми дава основание да формулирам рецензията като следва:

Общо представяне на процедурата и докторанта

Комплектът материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и на изискванията на Научния съвет на НЦЗПБ, София и включва в пълен обем необходимите за защита документи, включително списък на извършени дейности по задачите на индивидуалния учебен план за подготовка на докторанта. Дисертационният труд е обсъден, отчислен и насочен за защита от разширен съвет на Отдел „Епидемиология и надзор на заразните болести" към НЦЗПБ (25.09.2018г.).

Савина Стоицова е приложила 3 публикации в реферирани научни списания и 4 участия в Научни форуми, изрядно оформлени и подредени.

Представяне на докторанта с акцент върху биографични данни във връзка с процедурата. Савина Стоицова е бакалавър - биохимия и молекулна биология от 2006г. , Университет Джейкъбс, Бремен, Германия. От 2008г. е магистър по молекулна и клетъчна биология, Университет Рупрехт-Карлс, Хайделберг, Германия. Между 2009-2011г. е преминала 15 курса по Икономика в здравеопазването, лекарствена политика, видове здравни системи и модели на здравно осигуряване. Нов български университет, София.

Савина Стоицова впечатлява със сертификат за епидемиолог от Европейския център за превенция и контрол на заразните заболявания, програма ЕPIET (Септември 2015 г. - ноември 2017 г.). В тази връзка документира отлична научна дейност с анализи от проучвания в реално време: Проучване на епидемичен взрив от морбили между хора,

търсещи международна закрила, живеещи в бежански лагери в Полша, 2016-2017 г., Анализ на данните от надзора на остри вяли парализи в Полша (1990-2014 г.), Систематичен обзор на публикациите, докладващи взривове на хепатит В и С, свързани с получаване на здравни услуги в държавите от Европейския съюз и Европейската икономическа зона през 2006-2017 г. (проведен в сътрудничество с Европейския център за превенция и контрол на заболяванията), Изследване на ефективността на единична доза от ваксина срещу холера, приложена като част от мерките за ограничаване на холерен взрив, Лусака, Замбия (изследване, проведено в сътрудничество с Епицентър/ Лекари без граници, Проучване на имунизационния обхват с ваксина срещу морбили и причините за невакциниране сред хора, търсещи закрила, в бежански център за дългосрочен престой, Линин, Полша.

Коректно представя обучения по 8 модули (10 седмици), формиращи професионални умения относно епидемични взривове, многофакторен анализ, времеви анализ, ваксини, оценка на проекти и др.

От декември 2017 г. като епидемиолог в НЦЗПБ участва в изготвянето на епидемиологични анализи, оценки, прогнози, подготовка и изготвяне на данни за заразните заболявания; за качването им в европейската информационна система за надзор на заразните болести (ECDC TESSy); организиране на внедряването на модели и скриптове в работата на отдела; участие в организацията и провеждането на обучения на специалисти по въпросите на превенцията, надзора и контрола на инфекциите.

Видях Савина Стоицова за първи път на Научната конференция по епидемиология (2018г.), където много умело, със забележителна компетентност и разбиране, представи два актуални за епидемиологията доклада.

Актуалност на тематиката

Значимостта и актуалността на представения проблем в научния материал се определя от фокусирането на изследването върху теоретичните и практическите аспекти на разпространението, превенцията и контрола на вирусен хепатит А (ВХА) в България за дълъг период от 15 години (2003-2017 г.). Трябва да се отбележи, че за първи път у нас се провеждат анализи върху времевите и географските характеристики (по райони) на разпространението на ВХА на национално и областно ниво в България, с проучване на рисковите фактори, влияещи на заболяемостта. Според систематично проучване на чужди изследователи върху ВХА, България има средно ниво на разпространение и вероятно с разлики между различни области в страната, които изискват анализ за адекватно насочване на мерки за превенция и ограничаване. Тази вероятност докторантката възприема като предизвикателство за своето изследване, много полезно и актуално, тъй като предшества и ще даде бърз отговор на публикуваното през 2017 г. Решение EUR/RC66/R10 на Регионалния комитет на СЗО за Европа да се приеме План за действие на здравния сектор по отношение на вирусните хепатити в Европейския регион на СЗО, където ясно е констатирана необходимостта от актуална научно-обоснована информация, която да подпомогне набелязването на ефективни и правилно насочени мерки за превенция и контрол. В тази връзка е целесъобразно да се изгради модел за систематизирано използване на рутинната оперативна информация, налична на национално ниво, генериращ ранни сигнали за повишена заболяемост, които биха могли да подпомогнат мрежата по надзора при навременното разпознаване на взривове и постигането на по-бърза реакция за ограничаването им. Още повече, че в последното си официално становище относно ваксините срещу ВХА, СЗО препоръчва различни стратегии за профилактика, в зависимост от разпространението на ВХА в даден регион. В тази връзка, България се определя като една от малкото държави със серопревалентност и заболяемост по-високи от средните за Европейския съюз/Европейското икономическо пространство (ЕС/ЕИП).

Познаване на проблема

Дисертационният труд съдържа 110 страници. Илюстриран е с 13 таблици и 25 фигури. Книгописът включва 132 източника (20 на кирилица и 112 на латиница).

Най-общо, подходите са научно обосновани, подкрепени от изчерпателен аналитичен литературен обзор. Научните хипотези са адекватно формулирани и обвързани с точните методи за доказване. Върху 27 страници докторантката интерпретира известните факти и посочва редица нерешени проблеми в научен и приложен аспект. Демонстрира в дълбочина познания: за значителните икономически загуби от пропуснати работни дни (продуктивност), натоварване на персонала, грижещ се за болния и разходите за лечение, в страни, които са в преход и които имат средни и високи нива на заболяемост; за стратегиите за намаляване на заболяемостта и тяхната приложимост в България; за становището на СЗО относно ваксините, че след като България е в трета група региони(страни със среден доход), заболяемостта може да се различава значително между отделните области, т.е. необходимост за анализ на разликите между областите; някои области съобщават по-големи и по-чести взривове от ВХА.

Докторантката коректно посочва заслугите без изключение на всички български изследователи, но справедливо отбелязва, че не са открити данни за проведено систематично сравнение на разпространението на ВХА по области през последните години.

Методика на изследването

Собствени проучвания

Категорично, избраната методика на изследването гарантира успешното изпълнение на поставената цел: на основата на географски и времеви анализ на данните за хепатит А в България и на факторите, оказващи влияние върху разпространението му през последните години, да се идентифицират приоритетни области и високо рискови групи и да се създаде компютърен алгоритъм за своевременно разпознаване на възможни епидемични взривове от заболяването. За постигането на целта е извършена научно-изследователска работа по общо 3 задачи: 1. Да се анализират характеристиките на разпространението на ВХА в България през последните години (2003-2017 г.) с 6 подзадачи: Да се опише и анализира динамиката на заболяемостта, Да се приложат стандартни международни критерии за определяне на нивото на ендемичност в България и по области въз основа на заболяемостта, Да се проучат времените тенденции в заболяемостта, чрез статистическа проверка на хипотезата за възходяща/низходяща тенденция в разпространението, Да се сравни рисъкът между отделните области чрез използване на показателя стандартизирано съотношение на заболяемостта, Да се оцени нивото на взаимодействие между съседните области по отношение на риска от разпространение на ВХА, Да се опише и анализира разпространението на ВХА по възрастови групи и пол. 2. Да се идентифицират основните рискови фактори, влияещи на разпространението на ВХА на областно ниво в България. 3. Да се разработи статистически алгоритъм, използващ рутинните данни, съобщавани в НЦЗПБ за генериране на ранни сигнали за вероятни взривове.

Савина Стоицова на 2 стр. подробно представя 19 оперативни дефиниции, а още на 2 стр. източниците (НЦЗПБ по реда на Наредба № 21, НЦОЗА, РЗИ, Националния статистически институт, Института за пазарна икономика) на данните, използвани в анализите, както връзката и субординацията между различните институции.

Методологичният подход позволява да се изпълни поставената цел и получи обективен отговор на задачите в дисертационния труд, и включва най-различни и то най-нови и съвременни статистически научни методи, изучени и описани много подробно и с абсолютно разбиране от страна на докторантката върху 18 страници:

1. Методи за анализ на характеристиките на разпространението на ВХА: годишната заболяемост е представена във времеви редици за всяка област и за страната. Категоризацията на заболяемостта е направена на национално и областно ниво по метод, използван за цялостно категоризиране на държавите от ЕС/ЕИП в систематичния обзор на ECDC. За сравненост на получените резултати с резултатите от систематичния обзор на ECDC, първо е направена категоризация на заболяемостта за 8-годишен период 2006-2013 г., а след това е направена категоризация и за последния 8-годишен период 2010-2017 г. Чрез регресионен анализ за периода 2003-2017 г. е проверена хипотезата за наличие на положителна или отрицателна тенденция на заболяемостта по области и за страната. С помощта на отрицателна биномна регресия е изчислено съотношение на честотите (*incidencerateratio - IRR*), с което се оценява разликата в честотата на зависимата променлива между дадена стойност на независимата променлива (*y*) и същата стойност минус 1 (*y-1*). За оценка на значимостта на изчисленото съотношение са изчислени 95% доверителни интервали и нивото на значимост (*p-value*). За оценка на свързаността на процеса на разпространение на ВХА между съседни области е изчислен параметърът за пространствена авто корелация Global Moran's I, т.e. степента на географско съсредоточаване на по-високо или по-ниско стандартизирано съотношение на заболяемостта. Стойностите на параметъра варират между -1.0 и +1.0, като положителните стойности означават обща тенденция за подобен относителен риск между области, разположени в съседство една спрямо друга. За оценка на значимостта на индекса се използва пермутационния тест Монте Карло (999 пермутации), като стойности с *pseudop<0.05* се считат за статистически значими.

2. Методи за идентифициране на основните рискови фактори, влияещи на разпространението на ВХА по области: корелационен и регресионен анализ за установяване на основните фактори, определящи разликите в разпространението на ВХА между областите в България за периода 2003-2013 г. (последните подеми в разпространението на национално ниво). Този подход е избран като подходящ, вземайки предвид наличните данни. За изследвания период данните на национално ниво са агрегирани, а провежданите на областно ниво проучвания на взрывове и случаите в тях се представят чрез описателен анализ, без включването на кохорта/контроли и без съответната статистическа проверка на хипотези относно значимостта на отделни хипотетични фактори при разпространението на ВХА.

3. Метод за разработката на алгоритъм, генериращ ранни сигнали за вероятни взрывове от ВХА - принцип, подбор на променливата, използвана за изграждане на модела, изграждане на няколко варианта на модела, сравнение на моделите за избор на по-добрия вариант.

Изключително полезно за методологията на научната разработка е, че Савина Стоицова придобива опит като епидемиолог с участието си в проучвания на терен в Полша, където усвоява най-съвременните статистически методи. Относно последните заслуга безспорно има и научната ръководителка. Всичко това позволява да направи задълбочено обсъждане и да изведе изводи от представените резултати.

Характеристика и оценка на дисертационния труд и приносите

Изследването на разпространението на ВХА в България за период 2003-2017 г. с обхват динамика на заболяемостта, характеристика на заболяемостта по стандартни международни критерии, времеви тенденции установява наличието на регулярна цикличност на национално ниво с два цикъла, продължаващи 5-6 години и по-плавно развиващ се последен цикъл, започващ през 2014 г. Динамиката на заболяемостта от ВХА по области показва регулярна цикличност с различна продължителност на циклите, а няколко области (Видин, Пловдив, Стара Загора и Хасково) са с най-изявени подеми.

Интерес представляват изследванията за ендемичността на заболяването, според които както в първия, така и във втория период, България се категоризира като страна със средно ниво на разпространение на хепатит А. По области обаче има комбинация между средно и ниско ниво на заболяемост: в първия период има 21 области със средно ниво на заболяемост и 7 с ниско, а за 2010-2017 г. има 16 области със средно ниво и 12 с ниско. Всички области, преминали от средно към ниско ниво на заболяемост се намират в североизточна България.

Епидемиологично значима е статистическата проверка на хипотезата за низходяща тенденция на заболяемостта по области, която показва, че за България като цяло няма значимо намаляване на заболяемостта, докато в 11 области се наблюдава такова. Докторантката заключава, че областите със значимо намаление на заболяемостта имат относително малко значение за тази на национално ниво, тъй като заболяемостта на национално ниво се определя основно от няколко приоритетни средноендемични области, при които няма намаление.

Докторантката извършва за първи път у нас сравнение на относителния риск между отделните области. Стандартизирано съотношение на заболяемостта идентифицира 5 области (Видин, Монтана, Стара Загора, Сливен и Хасково), в които относителният риск достига стойности над два пъти по-големи от този за страната. Това са области, които могат да бъдат приети за приоритетни, както при провеждането на общи профилактични мерки, така и по отношение на подобряването на капацитета на системата на надзор за навременна идентификация на взривове с оглед на бърза реакция при тяхното контролиране.

Географската епидемиология на инфекциозните заболявания е много важно направление, защото обогатява епидемиологичната характеризация - пространствена (географска) стабилност или промяна, както и ендемичността. Проучванията на регионалната идентичност са винаги с висока епидемиологична стойност. Савина Стоицова установена статистическа слаба положителна географска автокорелация между областите, което означава, че съседните една на друга области имат подобни нива на рисък, но за дадена област географската приближеност до област с подобно ниво на разпространение не е основен фактор, определящ нивата на разпространение.

Количественият анализ на основните рискови фактори за разпространението на ВХА, базиран на социално-икономическите показатели и проверката за тяхната свързаност със заболяемостта по области идентифицира като основни „относителен дял от населението в 1-4 клас“ и „относителен дял от населението, живеещ под линията на бедност за страната“. Инфраструктурни фактори (гъстота на населението и свързаност с обществена канализация и пречиствателни станции) и факторите, описващи нивото на образованост (нетен коефициент на записване в V-VIII клас и относителен дял на възрастното население с висше образование), не се оказват определящи в България.

За първи път е разработен алгоритъм за ранни сигнали за вероятни взривове от ВХА чрез седмичните данни за брой случаи със съмнение за хепатит и се генерират сигнали при първа, втора и трета седмица над очакваните нива на заболяемост, изчислени въз основа на регресионен модел, използващ данните от предходните 10 години.

С голяма епидемиологична приложна стойност, тъй като може да бъде приложен пилотно в няколко области в България е установеният вариант с най-добри показатели за чувствителност, специфичност, положителна предиктивна и отрицателна предиктивна стойност, измежду изградените от докторантката различни варианти на модела и проведените анализи за избиране на подходящите за модела променливи.

Във връзка с гореизложеното, считам, че дисертационният труд е актуален, новаторски, значим и получените резултати допринасят за набиране на актуална епидемиологична, вирусологична и клинична информация.

Резултатите от проведените научни проучвания показват, че е извършена научно-изследователска дейност, позволяваща на Савина Стоицова да формулира конкретни, значими за теорията и практиката много подробни 8 изводи. Извела е коректно общо 8 приноса, които напълно признавам и акцентирам на оригиналноста - за първи път е анализиран риска по области чрез метода на стандартизираните съотношения на заболяемостта, както и представения модел за ранни сигнали за взривове.

Научно-теоретични приноси с оригинален характер

1. Представени и анализирани са обобщените данни за заболяемостта от хепатит А в България и по области през периода 2003-2017 г. Използвани са широко приемите критерии на CDC за характеризиране разпространението на инфекцията. Проведен е сравнителен анализ на риска по области чрез метода на стандартизираните съотношения на заболяемостта. Проведен е и статистически анализ на тенденциите в разпространението във времето през изследвания период.
2. Представени и анализирани са обобщените данни за заболяемостта от хепатит А по възрастови групи и пол в България през периода 2003-2017 г.
3. Данните за заболяемостта по области са поставени в контекста на социално-икономически и демографски областни показатели, за да бъдат идентифицирани най-важните фактори, влияещи на разпространението на хепатит А по области в България.
4. На основата на времеви анализ е изграден модел за генериране на ранни сигнали за вероятни взривове от хепатит А, използващ наличните от надзора в България данни.

Научно-приложни приноси

1. Установени са областите с низходяща тенденция в разпространението на хепатит А в България, както и областите, при които има по-големи подеми в заболяемостта и по-голям относителен риск. По този начин са идентифицирани областите, които могат да се считат за приоритетни по отношение на общи профилактични мерки за превенция на разпространението и по отношение на подобряване на капацитета за ранно разпознаване на взривове от хепатит А с цел навременно въвеждане на мерки за тяхното ограничаване.
2. Установени са рискови фактори, които обуславят разпространението на заболяването - тези рискови фактори помагат за идентификацията на съответните рискови групи, в които е добре да се засилят мерките по превенция.
3. Изграден е модел за ранно идентифициране на вероятни взривове от хепатит А, чието приложение (особено в приоритетните области) би могло да доведе до подобряване в навременността на реакцията при взривове.
4. Моделът за ранно идентифициране на вероятни взривове използва специфичен вид данни и е адаптиран към контекста на надзор, разчитащ на агрегирани данни, и при който има необходимост от използване на заместваща променлива (седмични данни със съмнение за хепатит). По този начин един от по-новите методи за ранна идентификация на взривове, изграден по-скоро за употреба в страни с бързо индивидуално регистриране на случаите, е адаптиран за приложение в по-слабо развита система за надзор на заразните болести. Подходът е приложим и в други системи и за други болести, при които надзорът има подобни характеристики.

Проценка на публикациите и личния принос на докторанта.

Представеният списък с 7 на брой научни разработки (3 публикации в реферирани списания и 4 участия в Научни конференции) е коректно свързан с поставената цел и задачи.

Научният труд, плод на собствени наблюдения, изследвания и епидемиологичен анализ ни представя обективен статус на ВХА. Получените резултати обогатяват познанията за епидемиологията на ВХА. Разработените подходи и модели за превенцията и контрола на това социално значимо заболяване е в полза на здравеопазването.

Препоръки - считам, че получените резултати имат потенциал за публикуване в международни и наши научни списания.

Авторефератът, разработен на 51 страници е направен според изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Р България и Правилника по прилагането му, със съдържание и качество, отразяващи правилно и логично резултатите за постигане на целта и задачите в научния труд и извеждане на съществени изводи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд 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 на изискванията на Научния съвет на НЦЗПБ, София.

Дисертационният труд, разработен от Савина Стоицова отразява високото професионално ниво на извършените изследвания, които са с подчертана актуалност и в синхрон с постоянно развиващата се теория за усъвършенстване на практическите мерки за превенция и контрол на едно толкова медицинско, социално и икономическо значимо заболяване - вирусен хепатит А. Савина Стоицова демонстрира задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Епидемиология, както и качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване. Дисертационният труд е явление в епидемиологията на инфекциозните болести с приложените най-актуални методи, усвоени при нейно участие в 2 годишна програма за обучение на Европейския център за превенция и контрол на болестите, където се е класирала при много прецизен подбор.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен 'доктор' на Савина Стоицова в докторска програма "Епидемиология".

06.11.2018г.

Проф. д-р Йорданка Стоилова, дм

