



До членовете на Научно жури,
определено със заповед № 389/01.10.2018 г.
на Директора на НЦЗПБ

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Тодор Веселов Кантарджиев, дмн, мзм

специалист по микробиология и епидемиология на заразните болести, НЦЗПБ

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

На Савина Огнянова Стоицова

докторант в редовна форма на обучение в отдел "Епидемиология" на НЦЗПБ

на 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**

Нямам общи публикации и нямам конфликт на интереси от друг характер по смисъла на ал.1, т.3 и 5 от ДР на ЗРАСРБ с докторанта

Представеният за становище дисертационен труд е написан на 110 страници и е оформлен в съответствие с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р България, Правилника за приложението му и Правилника на НЦЗПБ. Написан е на правилен научен български език и е онагледен с 25 графики и 13 таблици, които нагледно представят получените резултати, потвърждават изводите и позволяват по-лесното разбиране на използваните статистически методи. В дисертацията докторантката е приложила най-съвременните модели за епидемиологичен анализ, намирайки най-добрите за конкретния епидемичен казус. Библиографията съдържа 132 актуални литературни източника, от които 20 са с български букви, 112 са на латиница. По темата на дисертацията са представени 3 статии, публикувани реферирани списания, едно от които с

импакт фактор. И в трите статии докторантката е първи автор. Представени са и 4 участия в научни форуми.

Темата на дисертацията е посветена на един актуален за българското и за европейското общество здраве проблем. Вирусният хепатит А (ВХА) е остро инфекциозно заболяване с повсеместно разпространение. Световната Здравна Организация (СЗО) препоръчва различни стратегии за профилактика и контрол в зависимост от характеристиките на разпространението в даден регион. От проучване, проведено от Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ЕCDC) България се определя като една от няколкото държави със серопревалентност и заболяемост по-високи от средните за Европейския съюз и Европейското икономическо пространство.

През 2017 г. с Решение на Регионалния комитет на СЗО за Европа се приема План за действие за отговора на здравния сектор по отношение на вирусните хепатити в Европейския регион на СЗО, в който ясно се констатира необходимостта от актуална и научнообоснована информация, която да подпомогне набелязването на ефективни и добре насочени мерки за ограничение на разпространението на хепатитите за всяка една държава. Във връзка с цитираните данни на европейско ниво и с плана за действие е необходимо да се проведат актуални, цялостни анализи на разпространението на ВХА както общо за страната, така и по области. Допълнително, за по-добрата и бърза идентификация на взривове в определена мрежа за надзор помагат редица оптимизации: система за електронно индивидуално отчитане на случаите, електронни алгоритми за анализ на оперативните данни и генериране сигнали за възможни взривове и други, предлагани в дисертацията научни подходи, които имат потенциал за приложение и в държави като България, в които все още голяма част от отчитането е агрегирано.

Проведените от докторантката актуализирани епидемиологични анализи върху времевите и географските характеристики на разпространението на ВХА на национално и областно ниво в България и върху рисковите фактори, влияещи на тяхното разпространение, както и изграждането на модел, генериращ ранни сигнали за навременно разпознаване на взривове с цел по-бърза реакция за ограничаване на разпространението на инфекцията определят актуалността и значимостта на представения дисертационен труд.

Литературният обзор е представен по начин, от който може да се направи извода за висок професионализъм на докторантката, добра литературна осведоменост и отлично методическо ръководство от страна на Научния ръководител. Важен елемент от него е разглеждането на различни имунизационни стратегии и на съвременната ситуация в България. Ваксината срещу ВХА в България е препоръчителна и не е включена в задължителния имунизационен календар, няма рутинно отчитане на имунизационния обхват с тази ваксина и реално тя не се прилага масово. В литературния обзор се цитира проучване на Димитрова и съавтори, в което е установено, че за периода 2002-2012 г.

разходите на Националната здравноосигурителна каса за лечението на пациенти с хепатит А са били общо 37 милиона лева, а като научно хипотетичен факт може да се отбележи, че имунизацията на всички едногодишни деца за същия период с две дози инактивирана ваксина срещу хепатит А би струвала общо 45,5 милиона лева. В обзора се отбелязва, че в някои области заболяемостта традиционно е над националната, т.е. имунизациите там биха били по-ефективни по отношение на разходите. Наред с това, при евентуално разглеждане на възможността за използване на една доза ваксина, разходите ще намалеят значително, с което ще се увеличи икономическата ефективност на подхода. От оценката на проблема, направена в литературния обзор, логично следва необходимостта от неговото задълбочено проучване.

Целта и задачите са точно дефинирани и следват от изводите, направени в литературния обзор.

Методите, които използва докторантката са подходящо подбрани като за изпълнението на всяка от поставените задачи е използван адекватен методологичен подход. За всяка задача е описано какъв метод се използва и с каква цел. Приложени са методът на Варденбрюке за оценка на риска от разпространение на хепатит А на областно ниво, параметърът за пространствена автокорелация Global Moran's I за оценка на разпространението на инфекцията между съседни области, отрицателната биномна регресия за проверка на хипотезата за наличие на положителна/отрицателна тенденция през годините, изграждане на регресионен модел за генериране на ранни сигнали за вероятни взривове от ВХА. За проверка на хипотезата за наличие на положителна/отрицателна тенденция в заболяемостта с увеличаване на възрастовата група е използван ранговия тест на Уилкоксон, адаптиран за проверка на тенденция при ранжирани категорийни стойности на независимата променлива. Докторантката прилага и метод за разработка на алгоритъм, генериращ ранни сигнали за вероятни взривове от хепатит А.

Получените резултати и тяхното обсъждане отговарят на поставената цел и задачи. Определено е нивото на ендемичност за България и по области за два 8-годишни периода 2006-2013 г. и 2010-2017 г. на основата на приетите стандартни критерии на CDC. Установено е наличието на цикличност на национално ниво с два цикъла, продължаващи 5-6 години и по-плавно развиващ се последен цикъл, започващ през 2014 г досега. Проучена е динамиката на заболяемостта от хепатит А по области и са идентифицирани няколко областите с най-сериозни подеми в заболяемостта през изследвания период. Установена е слаба положителна географска автокорелация между областите. Сравнен е относителният риск между отделните области и са идентифицирани тези с по-висок от средния за страната. Проведен е анализ на основните рискови фактори, влияещи на разпространението на ВХА по области. Разработен е оригинален алгоритъм за ранни

сигнали за вероятни взривове от хепатит А, при който се използват седмичните данни за брой случаи със съмнение за хепатит.

Като цяло докторската работа има приносен характер и е един нов етап в използването на съвременните статистически методи в полевата епидемиология. Приемам представените от докторантката приноси в работата й.

Като научно-теоретични с оригинален характер приемам следните приноси (4)

1. Новост за науката е проведения от докторантката сравнителен анализ на риска по области чрез метода на стандартизираните съотношения на заболяемостта. Научен принос е представянето и анализирането са обобщените данни за заболяемостта от хепатит А в България и по административни области през периода 2003-2017 г. Използвани са широко приетите критерии на CDC (едни от най-добрите в световната практика) за характеризиране разпространението на тази инфекция. С голямо значение за теорията на епидемичния процес на хепатит А е и проведения статистически анализ на тенденциите в разпространението във времето през изследвания период от петнадесет години.
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. Новост за науката е, че 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. Представени и анализирани са обобщените данни за заболяемостта от хепатит А по възрастови групи и пол в България през периода 2003-2017 г.
4. Много важен научно-теоретичен принос е, че на основата на времеви анализ е изграден оригинален модел за генериране на ранни сигнали за вероятни взривове от хепатит А, използващ наличните исторически данни от надзора в България.

Като приноси с научно-приложен характер (4) за полевата епидемиология преценявам следните достижения на дисертацията:

1. Докторантката успява, на базата на научен анализ, да установи административните области с низходяща тенденция в разпространението на хепатит А в България, както и тези административни области, 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. Авторката установява и оценява рисковите фактори на хепатит А, 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 на РЗИ
3. Практически принос е и изграденият 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 предвидими взривове.
4. Практическа новост е разработеният в дисертацията оригинал модел за ранно идентифициране на вероятни взривове, който използва специфичен вид данни и е адаптиран към контекста на надзор у нас, 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 класическа и утвърдена система за надзор на заразните болести. Подходът е приложим и в други системи и за други болести, при които надзорът има подобни характеристики.

Заключение

Докторската работа на Савина Стоицова е актуална за нашата епидемична обстановка и необходима за осъвременаване на методите за епидемичен контрол и управление на процесите. Тя е достатъчна като методичен и научен обем и отговаря напълно на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и Правилника на НЦЗПБ. Изследванията са най-съвременни, широкомащабни, проведени са методично прецизно и правилно, получените резултати са достоверни и с приносен характер. Те са солидна база за следващи научни разработки, на които НЦЗПБ много държи! Приемам оригиналните научно-теоретични и научно-приложни приноси и представените публикации (две от които в реферирани в световните електронни търсачки списания с академична редколегия- Problems of infectious and parasitic diseases и доклади на БАН), свързани с дисертацията.

Всичко това ми дава основание да дам крайна висока оценка на дисертационния труд, въз основа на която предлагам на почитаемото научно жури да присъди на Савина Огнянова Стоицова образователната и научна степен "доктор" в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина в докторска програма "Епидемиология".

08.11.2018 г.


Проф. д-р Т. Кантарджиев, дмн, мзм