

До ПРОФ. Д-Р ИВА ХРИСТОВА, ДМН  
Председател на научно жури определено  
със заповед № 450/25.10.2013 г. на  
Директора на НЦЗПБ-София

## РЕЦЕНЗИЯ

На дисертационен труд за присъждане на научната степен „Доктор на науките“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“, по специалността 01.06.13 „Вирусология“

Тема на дисертацията: „Проучвания върху етиологията на вирусните хепатити, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси и разпространението на други потенциално хепатотропни вируси в България“

Автор на дисертацията: Доц. д-р Павел Богданов Теохаров, дм

Автор на рецензията: проф. д-р Златко Николов Кълвачев, д.м.н., ВМА, член на научното жури, определено със заповед № 450/25.10.2013 г. на Директора на НЦЗПБ

Проблемът, свързан с инфекциозните хепатити, причинявани от поне 5 вируса (членове на различни семейства), е актуален както от медицинска, така и от социална и икономическа гледна точка. Настоящият труд обобщава данните, получени през последните години относно етиологията на вирусните хепатити, разпространението, специфичната профилактика и диагностичните особености, свързани с хепатотропните вируси, разпространени сред населението на страната.

Структура на дисертационния труд. Представения дисертационният труд съдържа 281 стр., 54 таблици и 62 фигури. Библиографската справка включва 664 литературни източника (13 на кирилица и 540 на латиница). Дисертацията е оформена съгласно възприетата официална схема.

**Литературна осведоменост и оценка на обзорния материал.** Литературният обзор обхваща 98 страници с историческа справка и съвременни литературни източници относно разпространението, патогенезата, клиничните особености, диагностиката и специфичната профилактика на вирусните хепатити, както и някои потенциално хепатотропни вируси.

Разгледани са съвременните данни относно класификацията, структурата, физикохимичните свойства, генотипната характеристика и диагностичните особености на хепатотропните вируси. Обзорът е достатъчно информативен, като обхваща основните аспекти на вирусните хепатити и хепатотропните вируси, а цитираните литературни източници, включително и най-съвременните са умело използвани. Въз основа на обзорния анализ доц. Теохаров мотивирано формулира целта задачите, които определят обема и посоката на изследванията, свързани с дисертационната теза.

**Целта** на дисертационният труд - комплексно проучване на основните и потенциалните хепатотропни вируси в България, както и възможностите за специфичната им профилактика - е добре формулирана, предвид липсата на достатъчно познания в това направление.

**Задачите**, свързани с горепосочената цел, са актуални, правилно поставени, и решаването им допринася за постигане на всеки аспект на определената цел.

В раздела **„Материали и методи“** са посочени подбраните за изследвания кръвни проби от почти 13 000 здрави лица (вкл. здравни работници) и над 3 000 пациенти с клинична диагноза „вирусен хепатит“. При извършените над 30 000 изследвания са търсени и анализирани специфични антигени, антитела и молекулярни маркери на хепатотропните вируси - хепатитен А вирус (HAV), хепатитен В вирус (HBV), хепатитен С вирус (HCV), хепатитен Е вирус (HEV), както и серологични маркери на вирус херпес симплекс 1-2 (HSV).

Методите използвани при проучването осигуряват получаването на достоверни резултати и включват както тестове, базирани на стандартизирани комерсиални ELISA тестове, така и различни варианти на молекулярно-вирусологичните методи. Всички материали и методи за идентификация, генотипиране и оценка на еволюцията на хепатотропните вирусни геноми са правилно подбрани и съобразени с поставената цел.

Разделът **„Резултати и Обсъждане“** представя последователно изследванията, проведени по отношение на различните хепатотропни вируси.

Молекулярно-генетичната характеристика на HAV в периода 2006-2012 г. в Пловдив и София показва, че в България са циркулирали два различни щамове, принадлежащи към генотип/субтип 1А на HAV. Освен това, в България през последните години са циркулирали два субтипа (1А и 1В) на HAV, в два съседни

региона (Западна и Централна България). Извършеният филогенетичен анализ на 47 изолата от български пациенти с HAV доказва, че 47% са от субтип 1A, 53% от 1B на HAV. Изследването за разпространението на HAV в три региона на България, показва тенденцията за увеличаване броя на серопозитивните лица, с увеличаване на възрастта, като при това. Оригинални са данните от изследването на кръвни проби по време на епидемичен взрив от HAV, при което се установява по-късно позитивиране на основния специфичен серологичен маркер (anti-HAV IgM) при 5% от болните.

Генотипното разпределение на HBV при пациенти с хепатит В вирусна инфекция е проучено при пациенти с остра и хронична инфекция, положителни за HBV DNA и за HBsAg. Получените резултатите относно превалирането на генотип D при над 90% от пациентите с остра и хронична форма на HBV инфекция, както и последвалите молекулни анализи за субтипирание (D1, D2 и A2) дават допълнителна важна информация за вирусната циркулация сред пациентите с различна форма на инфекцията (остра и хронична).

Приносен характер има установяването на степента на еволюция на HBsAg/Reverse Transcriptase gene на HBV при генотипове/субтипите D1 и A2 и оценка на времето до най-близкия общ предшественик (tMRCA). Филогенетичният анализ на българските HBV варианти показва, че възрастта на HBV генотип D1 е около 25 години, докато генотип A2 вероятно е внесен в страната отскоро.

Проведени са серия от изследвания относно разпространението на HBV сред населението на България. Данните от тези проучвания са важни от епидемиологична гледна точка и доказват значението на правилно проведената имунизация у нас. Резултатите са силно информативни, предвид комплексното използване на серологични и генетични техники, както за доказване на различни специфични маркери, така и за количествени определения на антигени и геноми.

Съществен практически принос имат резултатите, свързани с оценката на първичният хуморален имунният отговор и продължителността на имунитета при ваксинирани деца и възрастни (вкл. здравни работници) срещу HBV. Резултатите недвусмислено доказват важноста на постоянните профилактични мерки и при този вирус.

Принос на дисертационния труд е и разделът, представящ резултати относно генотипното разпределение на HCV при пациенти и лица с хепатит С вирусна инфекция от различни групи, вкл. страдащи от хемофилия, кръвни донори и лица с данни за интравенозна употреба на наркотици. Представените данни за преобладаването и разпределението на намерените HCV генотипове 1b, 3a и 1a, както и анализът им във връзка с конкретните случаи и различните методи за изследване представляват интерес за различни специалисти, вкл. тези, занимаващи се с вътрешболничните инфекции. В тази могат да се обсъждат и

резултатите от серологичните проучвания за наличие на anti-HCV антитела сред общата популация сред здравните работници, които са рисков контингент по отношение на кръвно-преносимите вируси, особено HCV, срещу който няма ваксина.

Извършено е и проучване за определяне на делът на хепатит Е вирусната инфекция сред пациентите с остри не-А, не-С (NANC) вирусни хепатити. Установените 14 изолата са секвенирани и субтипирани (3f, e и i), което е обогатило информацията за HEV циркулацията в Европа (научно-приложен принос).

**Научно-метрични показатели.** Във връзка с разработеният дисертационен труд са представени 2 глави от учебник и монография, 3 обзора публикувани в специализирана българска литература, 36 публикации в национални и международни научни списания, от които 10 с IF, както и 49 съобщения на различни научни форуми (33 национални и 16 международни). Общ IF: 18.773 Трудовете на доц. Теохаров са цитирани 227 пъти (143 цитата в научни списания на латиница и 84 на кирилица).

Доц. Теохаров представя и данни за участие в 5 завършени научни проекта с външно финансиране, които са във връзка с проведените изследвания на хепатитните вируси.

Сред научните приноси с оригинален характер могат да се отбележат: Проученото разпространение на HAV и HEV сред населението на няколко региона на България, като е установено наличието на протективните anti-HAV антитела по възрастови групи и са определени възприемчивите групи от населението;

Извършената генотипна характеристика и филогенетичен анализ на български щамове на HAV, HBV, HCV и HEV, циркулиращи в страната;

Проучването на първичния имунен отговор при деца, ваксинирани с рекомбинантна ваксина срещу HBV, както и продължителността на хуморалният имунитет при деца, ваксинирани срещу HBV инфекция в интервала от 5-15 години след завършване на пълен имунизационен курс;

Генотипното разпределение на HCV при четири групи пациенти с вирусен хепатит тип С, както и при лица с хемофилия, кръвни донори, лица употребяващите интравенозно наркотици и лица, живеещи с HIV;

Доказване на първите случаи на инфекция с HEV в страната и типовото (и субтиповото) му определяне;

Освен това съм съгласен с изложените научни приноси с потвърдителен характер, както и научно-приложните такива.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Дисертацията на доц. Павел Богданов Теохаров е актуална, прецизно изпълнена и подходящо оформена. Представените в разработката резултати имат съществена теоретична и практическа стойност.

Представеният автореферат отразява правилно основните постижения на дисертацията. Съгласен съм с представените Научни приноси с теоретичен и приложен характер. Рецензираният труд отговаря на изискванията и критериите за присъждане на научната степен "Доктор на науките".

Предвид гореизложеното, предлагам на уважаемите членове на журито при НЦЗПБ да оценят положително дисертационния труд на доц. Павел Теохаров и да му присъдят научната степен „Доктор на науките“ по специалност 01.06.13 Вирусология.

25.11.2013  
София

Рецензент:  
Проф. д-р Златко Кълвачев, дмн

