

СТАНОВИЩЕ

относно

дисертационен труд на тема „Проучвания върху етиологията на вирусните хепати, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси и разпространението на други потенциално хепатотропни вируси в България” за присъждане на научната степен Доктор на медицинските науки в професионално направление 7.1. „Медицина”, научна специалност „Вирусология” от доц. д-р Павел Богданов Теохаров д.м., отдел Вирусология, НЦЗПБ

Автор на становището: доц. д-р Божин Димитров Камаринчев, д.м.н., ВМА, член на научно жури, определено със заповед № 450 / 25.10.2013г. на Директора на НЦЗПБ

В настоящият дисертационен труд са обобщени данни от проучванията да д-р. Теохаров в последните 15 години относно етиологията на вирусните хепатити в България-диагностика, разпространение, специфична профилактика и пр. актуални проучвания.

Представения дисертационният труд съдържа 281 стр.,54 таблици и 62 фигури. Библиографската справка включва 664 литературни източника (13 на кирилица и 540 на латиница).

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.

Във втория раздел на обзора са разгледани 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, без да застъпва лечението им, което е обусловено от темата на дисертационния труд. Използвани са голям брой литературни източници, включително и най-съвременните. В част от разделите има повторения, които биха могли да бъдат избегнати.

Целта на дисертационният труд е да се проучи етиологията на вирусните хепатити, разпространението, диагностичните особености и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси в България чрез серологични и молекулярно-генетични изследвания, както и проучване на разпространението на други потенциално хепатотропни вируси в България. Тя е добре формулирана предвид липсата на достатъчно познания в посочените направления свързани с вирусните хепатити и хепатотропните вируси.

Задачите свързани с горепосочената цел, са актуални и правилно поставени, като тяхното решаване допринася за постигане на всеки аспект на така посочената цел.

Разделът материали и методи посочва извършените изследвания на кръвни проби от общо 16 045 здрави лица от населението на България и от пациенти с клинична диагноза вирусен хепатит. Извършени са общо 30 479 изследвания за наличие на антигени, антитела и молекулярни маркери на хепатотропните вируси.

Методите включват такива за доказване на антигени на хепатотропните вируси и антитела срещу тях, като са използвани широка гама от фирмени тестове базирани на имуоензимния метод (EIA). Методите за идентификация, генотипиране и оценка на еволюцията на вирусни геноми на хепатотропните вируси са правилно подбрани и съобразени с поставената цел.

Данните от основният раздел „Резултати” са представени в 46 таблици и 31 фигури. Молекулярно-генетична характеристика на HAV при болни с хепатит А вирусна инфекция показва, че в периода 2006-2012 в Пловдив и София, са циркулирали щамове

на HAV, близко родствени до епидемичния щам от 2006 година. Извършен е филогенетичен анализ на 47 изолата от български пациенти с HAV инфекция, доказва, че 47% са от субтип 1A, 53% от 1B на HAV.

Изследването за разпространението на HAV обхваща, три региона на България, като показва ясно тенденцията, за увеличаване броя на серопозитивните лица с увеличаване, на възрастта.

Установено е, че при случаи с вероятна хепатит А вирусна инфекция е препоръчително изследването за наличие на anti-HAV IgM антитела във втора серумна проба, защото при малък брой заболели, тези антитела се явяват по-късно.

Определено е генотипно разпределение на HBV при пациенти с хепатит В вирусна инфекция пациенти с остра и хронична хепатит В вирусна инфекция положителни за HBV DNA и за HBsAg. Генотип D на HBV е открит при 41 (93%) от пациентите с остра и хронична форма на хепатит В вирусна инфекция.

За да се установи степента на еволюция на HBsAg/ Reverse Transcriptase gene на HBV при генотипове/субгенотиповете D1 и A2 и оценка на времето до най-близкия общ предшественик (tMRCA) е приложен анализ - молекулярен часовник по метода Maximum likelihood (ML), оценяващ степента на еволюцията в построени филогенетични дървета. Генотип D1 на HBV е внесен в българската популация, в началото на 80-те години. Вероятно произхода на генотип D1 е от първата половина на 20-ти век. Данните за генотип A2 на HBV показват, че те са внесени съвсем скоро в страната.

При проведеното през мултицентрово проучване по програма за трансгранично сътрудничество между България и Гърция е установено наличие на HBsAg в страната от средно 3.87% при лица от общата популация, а 27% от населението на страна е прекарало хепатит В вирусна инфекция с оздравяване. Извършено е проучване 10 години по-късно на населението на Пловдивска област за наличие на HbsAg, като при сравнение на двете проучвания се намира незначително намаляване на относителния дял на носителите на HBV при неимунизирани лица (4.19% спрямо 3.8%).

При проучване на anti-HBcIgM антителата, като маркер на остра HBV инфекция е установено, че стойности под 100 PEI U/ml са характерни за ¼ от пациентите с хроничната форма на хепатит В вирусната инфекция.

Проследено е спонтанното елиминиране на HBV, което е рядко явление в естествения ход на хроничната HBV (на годишна база), и се дефинира като загуба на HBsAg и HBV DNA при лица с хронична HBV инфекция.

С оглед важността на профилактиката на хепатит В вирусната инфекция в България, са извършени редица проучвания при ваксинирани деца и възрастни за оценка, както на първичният хуморален имунният отговор, така и на продължителността на имунитета. Проучен е първичният хуморален имунен отговор при деца, ваксинирани с рекомбинантна ваксина срещу HBV при новородени деца, ваксинирани с рекомбинантна ваксина срещу HBV.

Проучено е генотипното разпределение на HCV при пациенти и лица с хепатит С вирусна инфекция. Определен е преобладаващия генотип -1b на HCV при четири групи пациенти с вирусен хепатит тип С, както и при лица с хемофилия и кръвни донори.

С оглед необходимостта да се установи наличието на вирусна репликация на HCV при най-засегната група с интравенозна употреба на наркотични вещества, същите лица са изследвани за наличие на HCV RNA. Установено е, че генотип 1b в преобладава, като се открива при 64% от изследваните лица, но при значително разпространение на генотип 3a (33%).

Извършено е генотипиране чрез секвениране на NS5B гена от неструктурния участък на генома на вируса при интравенозни наркомани от различни региони на България. Преобладаващ е генотип/субтип 3a, като генотип/субтип 1a и генотип/субтип 1b са по-слабо разпространени.

За наличие на HCV RNA са изследвани серумни проби на HIV инфектирани пациенти, с антитела срещу HCV вируса, като положителни са 81% от тях.

Изследвани са лица общата популация за определяне на anti-HCV антитела в София, като такива са установени в 27/1711 (1.58%) от всички изследвани лица.

През 2011 година са изследваните 865 лица от Пловдивска област за наличие на anti-HCV, като те се откриват в 6 (0,7%) от тестираните лица. Наличието на вирусна репликация чрез тестиране на HCV RNA се доказва в 50% от лицата, позитивни за anti-HCV.

Проучена е вътреболнична инфекция с HCV, като получените данни при тестирането на anti-HCV, HCV RNA и генотипа на вируса (1b), показват, че шестимата пациенти са прекарвали остра хепатит С вирусна инфекция, най-вероятно инфектирани от общ източник, като такава динамика на горепосочените маркери, е характерна за тази фаза на инфекцията.

Здравните работници са рисков контингент, по отношение на кръвно-преносимите вируси HBV и HCV, затова са извършени проучвания за наличие на маркери на HBV и HCV, включително anti-HBs антитела след ваксинация. Установено е, че горепосочените вируси, не са по-разпространени повече от намереното в общата популация.

Извършено е проучване за определяне на дялът на хепатит Е вирусната инфекция сред пациентите с остри не-А, не-С (NANC) вирусни хепатити. Серумни проби пациенти с ясно изразени клинични и параклинични данни за остър вирусен хепатит, са тествани за маркерите на хепатитният Е вирус (HEV)- anti-HEV IgM, IgG, като положителните са 14 (44%). Установена е HEV RNA при 14 изолата от български пациенти с HEV инфекция. След извършване на секвениране на част от генома на вируса, 7 тях са определени като генотип/субтип 3f на HEV, пет от субтип е и два от субтип i.

За установяване разпространението на HSV тип 1 и 2 сред населението на България, е извършено популационно проучване по възрастови групи в рамките на Европейски проект с участието на още 7 страни. Тествани са 3200 серумни проби от България, разделени по възрастови групи за наличие на типове-специфични антитела тип IgG срещу HSV -1 и HSV-2. В сравнение с останалите страни в България се наблюдава най-висок процент положителни за типове специфичните антитела срещу Херпес симплекс -1 (HSV -1) още при възрастовата група 0-4 год., като почти половина от изследваните момчета и 40% от момчетата са положителни.

Данните за разпространение на HSV-2, варират при сравнение на различните страни участнички в проучването, като отново най-големият дял на серопозитивни (40%) се открива в България при жените във възрастовата група 30-39.

Изводите и дискусията в дисертацията съответстват на зададените цели и задачи и на получените резултати и обсъждане. Авторефератът в обем 79 стр. съответства на изискванията и отразява точно съдържанието и приносите на дисертацията. В декларацията на приносите дисертанта посочва 9 научно-теоретични приноса с оригинален характер, 6 приноса с потвърдителен характер и 5 научно-приложни приноси, с които съм съгласен безусловно. Представен е списък от 41 публикации във връзка с дисертацията с импакт фактор .18.773 и 227 цитирания.

В заключение, категоричното ми становище е, че дисертационният труд „Проучвания върху етиологията на вирусните хепати, разпространението и специфичната профилактика на основните хепатотропни вируси и разпространението на други

потенциално хепатотропни вируси в България" за присъждане на научна степен Доктор на медицинските науки в професионално направление 7.1. „Медицина”, научна специалност „Вирусология”. на доц. д-р Павел Богданов Теохаров д.м., отдел Вирусология, ИЦЗПБ е изпълнен отлично и напълно съответства на изискванията за присъждане на научна степен Доктор на медицинските науки

25.11.1013г.

Подпис:.....
(доц. д-р Божни Димитров Камаринчев, д.м.н.)