

Становище
От проф. д-р Майда Тихолова Митова, д.м.

За дисертационен труд по присъждане на научната степен „ДОКТОР НА НАУКИТЕ” по научната специалност „Вирусология” в професионално направление 7.1. Медицина

Тема на дисертационния труд: ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ЕТИОЛОГИЯТА НА ВИРУСНИТЕ ХЕПАТИТИ, РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И СПЕЦИФИЧНАТА ПРОФИЛАКТИКА НА ОСНОВНИТЕ ХЕПАТОТРОПНИ ВИРУСИ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ДРУГИ ПОТЕНЦИАЛНИ ХЕПАТОТРОПНИ ВИРУСИ В БЪЛГАРИЯ

Автор на дисертационния труд: доц. д-р Павел Богданов Теохаров, дм
Отдел Вирусология на Националния Център по Заразни и Паразитни Болести

Дисертационният труд на доц. Теохаров представлява многостранно и всеобхватно дългогодишно проучване върху различните аспекти на хепатотропните вируси - генотипната им характеристика, разпространението на отделните генотипове сред различни континенти пациенти, проучвания върху специфичния имунния отговор. Изследването обхваща основните хепатотропни вируси (HAV, HBV, HDV, HCV, HEV) и други вируси с важно значение за чернодробната патология: CMV, EBV, HSV, HHV-8.

Актуалността на проблема е безспорна, вследствие изключително широкото разпространение на хепатотропните вируси, както и сериозните и не намерили окончателно решение заболявания, предизвикани от тях: широко разпространеното носителство при част от тях, разнообразните, често тежко протичащи клинични форми на заболявания, хроничният ход на някои от тях, често инвалидизиращият им изход: чернодробна фиброза, цирроза, остра и хронична чернодробна недостатъчност, първичен карцином на черния дроб. Изследванията на доц. Теохаров в областта на инфекциите, предизвикани от CMV, EBV, HSV, HHV-8 дават отговор на редица клинични проблеми, свързани с трудната диагностика, диференциална диагноза и терапевтично поведение по отношение на конкретните пациенти и обогатяват познанията ни в областта на съответната патология. Изключително ценни са и проучванията на автора върху резултатите от провежданата специфична профилактика на част от вирусните хепатити.

Представеният 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. Разгледани са съвременните данни и основните аспекти на вирусните хепатити и хепатотропните вируси: класификация, структура, физикохимични свойства, генотипна характеристика и диагностичните особености на хепатотропните вируси. Обзорът е достатъчно информативен и се позовава на голям брой литературни източници, включително и най-съвременните.

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. Целта е ясно формулирана и съответства на представените резултати от дисертационния труд. Задачите са точно конкретизирани и решаването им допринася за постигане на всички аспекти на целта на дисертационния труд.

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. Изполвана е широка гама от фирмени тестове базирани на имуноензимния 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 основния раздел „Резултати“ са представени в 46 таблици и 31 фигури. Молекулярно-генетичната характеристика на HAV при болни с хепатит А вирусна инфекция показва, че в периода 2006-2012г. в Пловдив и София са циркулирали щамове на HAV, близко родствени до епидемичния щам от 2006 година. Извършеният филогенетичен анализ на 47 изолата от български пациенти с HAV инфекция, доказва, че 47% са от субтип 1А, 53% от 1В на HAV. Изследването за разпространението на HAV обхваща три региона на България и показва изразена тенденция за увеличаване броя на серопозитивните лица с увеличаване на възрастта. За клиничната практика е съществено установеното от автора по време на епидемичен взрив от HAV по-късно позитивиране на основния специфичен серологичен маркер (anti-HAV IgM) при 5% от болните.

Определено е генотипно разпределение на HBV при 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. Генотип А се открива при малък брой от пациентите с остра форма на инфекцията.

С приносен характер е установяването степента на еволюция на HBsAg/Reverse Transcriptase gene на HBV при генотипове/субтипозите D1 и A2 и оценка на времето до най-близкия общ предшественик (tMRCA). Филогенетичният анализ на българските HBV варианти показва, че генотип D1 на HBV е внесен в българската популация в началото на 80-те години, а генотип D1 е от първата половина на 20-ти век.

Изследванията за разпространението на HBV сред населението на България са изключително информативни за епидемиологията на инфекцията у нас и доказват ефекта от проведената масова имунизация. В предвид използваните серологични и генетични техники за доказване на различни специфични маркери и такива за количествени определения на антигени и геноми, те са с приносен характер за целия регион. Съществен принос имат резултатите, свързани с оценката на първичният хуморален имунният отговор и продължителността на имунитета при ваксинаирани деца и възрастни (вкл. здравни работници) срещу HBV. Данните недвусмислено доказват важноста на постоянните профилактични мерки срещу тази инфекция.

Проучено е генотипното разпределение на HCV при пациенти и лица с хепатит С вирусна инфекция от различни групи, вкл. хемофилици, кръвни донори и лица с данни за интравенозна употреба на наркотици. Данните за страната, показващи преобладаването и разпределението на намерените HCV генотипове 1b, 3a и 1a, както и техният анализ са от национално значение. Те са източник на ценна информация за инфекционисти, вирусолози, епидемиолози и др. специалисти.

Доц. Теохаров е пионер и най-задълбоченият изследовател на инфекциите с HEV у нас; приносни са данните относно разпространението на HEV, проучването на молекулярно-генетичната характеристика на HEV.

От значение са и данните за честотата на инфекциите, причинени от EBV, CMV, HSV сред различни възрастови групи от населението на България в сравнение тези от редица други Европейски държави.

Науко метричните показатели свързани с дисертационния труд са както следва: 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 вирусни хепати.

Научните приноси във връзка с дисертацията се разпределят по следния начин:

Научни приноси с оригинален характер - 9
 Научни приноси с потвърдителен характер – 6
 Научни –приложни приноси – 5.

Заключение: Познавам работата на доц. Павел Теохаров от постъпването му в НЦЗПБ. Амбициозен, прецизен и упорит в овладяване диагностичните методи той е дълбоко уважаван от своите колеги, докторанти и специализанти. Похвална е упоритостта, с която доц. Теохаров, чрез способността си да вниква в проблемите на лицата и болните от вирусни хепатити и умението му да работи в екип с колеги от други медицински области, решава медицински проблеми от национално значение. Научните му изследвания, отразени в настоящата дисертация са получили широко международно признание.

Настоящият дисертационен труд представя доц. Теохаров като завършен учен и високо уважаван експерт в областта на медицинската вирусология. Той е обхванал всестранно един значителен по важност дял от инфекциозната патология – вирусните хепатити. Трудът е разработен с най-съвременните генетични и имунологични методи. Постигнатите науко метрични показатели – публикации в реферирани издания и цитирания на трудовете, надхвърлят изискванията на Националния център по заразни и паразитни болести и сродни научни институции. Всичко това ми дава основание да подкрепя убедено присъждането на научната степен “Доктор на науките” на доц. д-р Павел Теохаров.

30.11.2013.

С уважение:

Проф. д-р Майда Тихолова, д.м.

Ръководител Катедра по инфекциозни болести, МФ - София