

До  
Членовете на Научно жури,  
определено със Заповед № 995/29.03.2022 г.  
на Ректора на Медицински Университет, Плевен

## Рецензия

от проф.д-р Ани Кеворк Кеворкян, дм  
при Катедра Епидемиология и МБС  
Медицински университет- Пловдив

Относно процедура за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „доктор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма “Епидемиология”

Автор на дисертационния труд: д-р Калина Димитрова Терзиева

Тема: „Вирусен хепатит С – епидемиологични, социално-демографски, клиничко-лабораторни и вирусологични проучвания“

Научни ръководители: Доц. д-р Галя Ганчева, дм  
Доц. д-р Милена Карчева, дм  
Научен консултант: Доц. д-р Димитър Шаламанов, дм

### 1. Описание на представените документи и материали по конкурса:

Представените документи и материали по конкурса отговарят на изискванията на Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в РБ (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото прилагане в Медицински Университет, Плевен. Не познавам и нямам общи публикации, и участия с кандидата.

### 2. Представяне на докторанта (професионално и академично развитие):

Д-р Калина Димитрова Терзиева е родена през 1971 г. Възпитаник е на Медицински университет-Плевен и се дипломира като магистър по медицина през 1997 г. Непосредствено след това започва професионалния си път като лекар-ординатор в СНБМП - гр. Долна Митрополия, а от 1998 до 2000 г. заема същата длъжност в СЗУ на с.Телиш. Административен опит и комуникационни умения придобива като медицински представител през 2001 г. и служител на РЗОК-Плевен до 2002 г. В сферата на превенцията, надзора и контрола на заразните заболявания докторантката работи от 2003 г., първоначално в РЗИ Плевен като главен инспектор, а от 2016 г. и понастоящем като асистент в Катедра по инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина на Медицински университет-Плевен.

Д-р Терзиева е натрупала сериозен практически опит в системата на РЗИ в качеството си на консултант в КАБКИС по отношение на предаването по полов и кръвен път вируси като хепатит В, хепатит С, HIV/СПИН и като главен експерт по контрола на ИСМО/ВБИ.

Придобива специалност „Епидемиология на инфекциозните болести“ през 2007 г. Владее английски език и притежава добра компютърна грамотност, което е предпоставка за успешно академично развитие.



Зачислена е като докторант на самостоятелна подготовка към Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, парзитология и тропическа медицина” на Медицински Университет, Плевен през 2017 г. (Заповед № 947/25.05.2017 г.) и отчислена с право на защита (решение на Катедрен съвет - Протокол № 14/09.03.2022 г.) с тема на дисертационния труд “Вирусен хепатит С– епидемиологични, социално-демографски, клиничко-лабораторни и вирусологични проучвания”.

### **3. Актуалност на тематиката:**

Дисертационният труд на д-р Терзиева е посветен на един от петте доказано хепатотропни вируси, какъвто е вируса на хепатит С (HCV) и заболяването, което причинява. Повече от тридесет години са изминали от идентификацията на вируса през 1989 г., което дава възможност за детайлни вирусологични, клинични и епидемиологични проучвания в различни части на света. Разкрити са източниците, механизмите и факторите на предване, устойчивостта на HCV във външна среда, заразяващата доза, групите в риск, терапевтичните средства и др. Въпреки това, вирусният хепатит С продължава да представлява предизвикателство пред съвременната медицина, произтичащо от изключително високите нива на хронификация, свързаните с това усложнения (чернодробната цироза и хепатоцелуларния карцином) и липсата на специфична имунопрофилактика за превенция. Всичко това води до големи здравни и икономически тежести за пациентите и обществото като цяло. Съгласно „Глобална здравна стратегия за вирусните хепатити, 2016-2021“, СЗО има визия за премахване на вирусните хепатит като проблем на общественото здраве и това е включено в глобалните цели за намаляване на новите хепатитни инфекции с 90% и смъртните случаи в резултат на вирусен хепатит с 65% до 2030 г. Съотнесено към хепатит С, погледът е насочен към разработените през последните десет години директно действащи перорални антивирусни медикаменти, водещи до елиминация на вируса от кръвта от 12-24 седмици след лечение и постигане на т.нар. устойчив вирусологичен отговор (sustained virological response, SV).

В България едни от първите проучвания, свързани с разпространението и епидемиологията на Хепатит С, датират от началото на 90-те години на ХХ век. Не могат да не бъдат споменати имената на вирусолози, инфекционисти и епидемиолози, насочили вниманието си към тази патология като С.Бакалова, М. Теохарова, П.Теохаров, П. Андонов, И. Диков, П. Драганов, Б. Илиев, Т. Димитрова, В. Монеv, Е. Гъбев и др. В следващите години и други български колективи са работили върху отделни аспекти на инфекцията като серопревалентни проучвания сред населението и определени рискови групи, проучвания на вътреболнични взривове и някои диагностични и клинични дилеми.

Трябва да се отбележи обаче, че паралелно с натрупаните знания, внедрените мерки за превенция и контрол в хемотрансфузионните центрове, в лечебните заведения, повишаване на осведомеността на рисковите групи, скрининговите кампании сред населението и др., които ограничават разпространението на HCV и въобще на парентерално предаваните патогени, множество други фактори, главно свързани със социума имат потенциал да интензифицират епидемичния процес. Такива фактори се явяват миграцията на хора между високо и ниско ендемични страни, недостатъчния епидемиологичен контрол в развиващите се страни, явлението наркомания във вариантите инжекционно (венозно) и интраназално прилагане, нетрадиционни сексуални практики и боди-арт процедури, съпътстващи нашето съвремие. Всички те представляват допълнителен риск за експозиция с вируса.

Изхождайки от биосоциалната същност на епидемичния процес по принцип и в частност, не трябва да забравяме и биологичната компонента на епидемичния процес на



ниво вирус и прилагането на съвременни молекулярно-генетични методи за диагностика и епидемиологично маркиране.

Тези аспекти за застъпени в различна степен в представения за рецензиране дисертационен труд, като данните, макар и регионални са детайлно анализирани. С това се допълва наличната до момента епидемиологична информация в страната, което ще допринесе за по-ефективна профилактика на заболяването.

#### **4.Познаване на проблема:**

Докторантката добре познава значимостта на HCV инфекцията, като дългогодишната ѝ работа към КАБКИС (РЗИ Плевен) е предоставила възможност за директен контакт с инфектирани лица от общата популация, както и от рисковите групи при провежданите на епидемиологични проучвания на терен и в Инфекциозна клиника. Опитът ѝ, свързан с контрола на ИСМО/ВБИ в лечебните заведения и по-специално върху факторите на предаване, осигуряват доста широк поглед по темата. Всичко това способства за натрупване на теоретичен и практически опит, който успешно надгражда в хода на докторантурата.

#### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд/автореферата, изводите и приносите:**

Дисертационният труд е представен върху 225 стандартни страници и съдържа 85 фигури и 13 таблици. В структурно отношение включва задължителните за дисертационен труд елементи, съответно: въведение (5 стр.), литературен обзор (70 стр.), цел и задачи (1 стр.), материали и методи (6 стр.), резултати и обсъждане (90 стр.), изводи (2 стр.), заключение (1 стр.), приноси (2 стр.). Референтният списък е представен от 444 заглавия, от които 76 на кирилица и 368 на латиница, като цитираните заглавия имат непосредствено отношение към проучвания проблем. Коректно са отразени множество български колкетииви, изследвали хепатит С и допринели за изучаване на локалните характеристики на епидемичния процес.

Литературният обзор е информативен, написан увлекателно и е прецизно фокусиран върху темата на дисертационния труд, с добро познаване на съвременната терминология и научна литература. Хепатит С и неговия причинител са дискутирани многоаспектно в сравнителен план (в света и у нас). Обзорът започва с ретроспекция и данни за периода, в който заболяването е обособено като самостоятелно, преминава се през особеностите на вируса и неговите генотипове, свързаните с тях патогенетични и клинични особености. Значителна част от съдържанието на обзора е посветена на биологичната и социалната компонента на епидемичния процес, както и на механизмите на предаване и превенцията, което е очаквано. Информацията е предствена в логична последователност, съобразно целта и задачите, поставени в собствените проучвания в дисертацията.

Целта на настоящият труд е да се създаде надежден мултидисциплинарен подход за ранна диагноза, епидемиологично проучване и превенция на вирусен хепатит С. За постигането ѝ са дефинирани седем основни задачи, а именно: провеждане на епидемиологични проучвания на серологично доказани болни от ВХС; социално-демографски проучвания на серологично доказани болни от ВХС, регистрирани в Плевенска област; проучвания на клинични симптоми и синдроми при хоспитализирани болни с ВХС и оценка на тежестта на клиничното протичане; проучвания на рутинни лабораторни показатели при болни от ВХС и при различни по тежест форми; проучвания върху молекулярно-генетичния профил на вируса при лица с доказан вирусен хепатит С от област Плевен и страната (определяне на вирусен товар и генотипа/субгенотипа) и извеждане на диагностичен алгоритъм за ранна диагноза.

В частта „Материали методи“ методите, включително и лабораторни са описани подробно, но контингентите от инфектирани лица, обект на проучване са представени



оскъдно. Информация за тях е налична при представянето на резултатите по отделните задачи, което в известна степен затруднява правилното възприятие на обема и спецификата на включените групи.

Изложението в частта „Резултати и обсъждане” е подчинено на поставените задачи. Резултатите от дисертационния труд са описани подробно и последователно. За да се оценят промените в заболяемостта при Вирусен хепатит С в сравнителен план (Плевенска област и в страната), докторантката е използвала официални данни за период от 14 години (2008-2021 г.), което е достатъчно дълъг времеви период, за да се очертаят тенденциите в епидемичния процес, базирани на индикатор заболяемост. Заболяемостта от ВХС в България за цитирания период е в диапазона 0,63‰ – 1,30‰ при низходяща тенденция спрямо 0,38‰ – 3,8‰ в Плевенска област, където се регистрират години със заболяемост, по-висока от средната за страната. Това е оценено като негативно за разпространението на ВХС в региона.

Анализът на демографските показатели на лабораторно потвърдени случаи на ВХС потвърждава превалиране на инфекцията сред лица от мъжки пол. Прави впечатление различието по възрастови групи - при мъже най-уязвимите възрастови групи са 20-29 г. и 40-49 г., докато при жени преобладаващата възрастова група е 70-79 г. Непропорционалната засягане на мъжете повече, отколкото жените е установено от други автори, включително и в чужбина. След първоначална инфекция с HCV, жените са по-склонни да изчистят вируса спонтанно и имат по-бавни темпове на прогресия на чернодробно заболяване от мъжете, ако останат хронично инфектирани. Въпреки това, тази скорост на прогресия на заболяването се променя с течение на времето при жените. Жените след менопауза имат повишен процент на фиброза в сравнение с жени в репродуктивна възраст, тъй като са загубили защитните ефекти на естрогена. Рецепторите на естрадиол и естроген в черния дроб предпазват хепатоцитите от оксидативен стрес, възпалително увреждане и клетъчна смърт, които всички допринасят за фиброзата. Като следствие от общото по-бавно прогресиране на чернодробното заболяване и повишения вирусен клирънс при жените, тежестта на заболяването от HCV инфекция се открива предимно при мъжете. Това се потвърждава и в настоящата разработка, като сред хоспитализираните болни преобладава възрастова група 60-69 г. независимо от пола.

Друг важен въпрос, който се дискутира са вероятните рискови фактори за инфектиране. Това е персистиращ проблем с насоченост към превантивните стратегии и мерки за контрол, изхождащо от пътищата на предаване, заразяващата доза, устойчивостта на вируса в кръв във външна среда и др. От проведените проучвания оперативните интервенции и инвазивните манипулации са сред водещите рискови фактори за вероятна експозиция с вируса. Давността на заболяването е трудна за определяне поради откриването му по-често в хроничен стадий и поради преобладаващи леки до средно тежки клинични форми. Допълнително утежняващ откриваемостта е фактът, че значителен дял от случаите (над 50 %) протичат безсимптомно.

Специфично за хемодиализните отделения е наличието на множество вероятни рискови фактори, свързани с парентералния път на предаване. Те формират една от доказано рисковите групи за HCV, каквито са пациентите на хронично хемодиализно лечение. Поради натрупване и съвпадане на рисковите фактори като въздействие във времето, тяхното самостоятелно роля трудно може да бъде разграничена. Установената обаче по-голямата продължителност на хемодиализата като рисков фактор за HCV говори в полза на нозокомиално заразяване отколкото на инфекция, придобита в обществото.

В дисертацията са включени данни от проведен молекулярно-генетичен анализ на HCV изолати, с което също се потвърждава водещата роля на субгенотип 1b в



страната. Установените надпрагови стойности на вирусния товар в над 50% от случаите, означава не само активна репликация и необходимост от проследяване и подходящо терапевтично поведение, но от епидемиологична гледна точка риска за предаване на вируса е по-висок при изразена виремия. Значението на този факт не трябва да се интерпретира еднозначно, тъй като за епидемичния процес са от значение и вид, и кратност на рисковите експозиции.

Положително оценям изготвеният и апробиран от дисертантката и научните ѝ ръководители модел на епидемиологично проучване на лица с доказан ВХС от актуални рискови групи в областта. Ранното откриване на инфектирани с вируса лица е възможно при комплексно прилагане на класически и съвременни методи за диагностика, което ще гарантира адекватен епидемиологичен надзор и контрол на заболяването. Наличието на множество рискови групи сред населението следва да „повиши“ чувствителността на здравната система към заболяването.

Направени са общо петнадесет извода, отразяващи важните резултати от комплексното проучване на хепатит С инфекцията в Плевенски регион. Някои от тях са много конкретни и значими за теорията и практиката като: запазване на водещата роля звената по Хемодиализа и Хематология по отношение на регистрацията на случаи на ВХС, както и потвърждаване на давността на хемодиализата като рисков фактор за HCV. Това индиректно разкрива ролята на нозокомиалната трансмисия на вируса и показва необходимостта от непрекъснато поддържане на въведените стриктни мерки за инфекциозен контрол в диализните звена.

Дисертационният труд има приносен за страната характер, като е спазено общоприетото разделяне на приносите на оригинални и с потвърдителен характер, което приемам.

***От приносите с оригинален за страната характер като по-значими могат да бъдат отбелязани:***

1. Проведено е комплексно епидемиологично, социално-демографско, клинично-лабораторно и вирусологично проучване на популационни извадки с доказан ВХС.

2. Разработен и апробиран е модел на епидемиологично проучване на лица с доказан ВХС от актуални рискови групи в област Плевен.

3. Разработени са критерии за комплексно епидемиологично проучване на случаи с ВХС с използване на класически и молекулярно-генетични методи

***От приносите, с потвърдителен и научно-приложен характер могат да бъдат отбелязани:***

1. Потвърждава се важното епидемиологично значение на рисковите групи.

2. Потвърждава се липсата на специфични симптоми и синдроми, подсказващи наличие на ВХС.

3. Потвърждава се подмолното протичане на заболяването – в настоящото проучване 53 % от пациентите са без клинични симптоми, суспектни за хепатит.

4. Насочващи към правилната диагноза са главно данни от епидемиологичното проучване.

5. Чернодробно-биохимични показатели – налице е леко до умерено повишена аминотрансферазна активност. Останалите рутинни лабораторни показатели нямат специфична за ВХС диагностична стойност.

6. Изследването на генотипа на HCV установява наличие на субгенотип 1b във всички положителни проби.

Представеният автореферат е в обем от 56 страници, с добро оформление, информативен и отразява съдържанието, основните резултати и приноси на дисертационния труд.

## **6. Оценка на публикациите и участията в научни конференции/форуми по темата на доктората:**

Д-р Терзиева е приложила доказателствен материал за 4 пълнотекстови публикации по темата на дисертацията в периода 2017-2021 г., като във всички е първи автор. Три от публикациите са в реферирани и индексирани в Scopus български списания: две в сп. „Обща медицина“ (2017 и 2019 г.) и една в сп. „*Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*“ (2021 г.) с IF<sub>2020/2021</sub>-0.378, Q2. Напълно са покрити изискванията за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ-Плевен: общ брой 34 точки (при 30 по правилник), на 4 първи автор (при 1 по правилник) и 3 в реферирани и индексирани в Scopus и/или Web of Science списание (при 1 по правилник). Публикациите са в резултат на съвместни проучвания с епидемиолози, инфекционисти и вирусолози, което отразява комплексния характер на проблема, проучван от д-р Терзиева, както и нейната екипност. По темата на дисертацията е реализирано едно участие в научна конференция в страната.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:**

Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни резултати е приносен характер и отговаря на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и специфичните изисквания, приети в правилника на Медицински Университет - Плевен.

Докторантката д-р Калина Димитрова Терзиева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Епидемиология, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Въз основа на изложеното, давам **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните дисертационен труд и автореферат, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Калина Димитрова Терзиева в докторска програма по „Епидемиология“.

Изготвил рецензията:

  
/проф. д-р Ани Кеворкян, дм/

21.04.2022 г.

Пловдив