

**НА ВНИМАНИЕТО НА ЧЛЕНОВЕТЕ  
НА НАУЧНОТО ЖУРИ, ОПРЕДЕЛЕНО  
СЪС ЗАПОВЕД N P-109-417/27.11.2017 г. НА  
РЕКТОРА НА МЕДИЦИНСКИ  
УНИВЕСИТЕТ „ПРОФ.Д-Р ПАРАСКЕВ  
СТОЯНОВ“, г. ВАРНА**

**РЕЦЕНЗИЯ**

**от Проф. д-р Радка Младенова Аргирова, дмн, вирусолог, Болница  
„Токуда“ - София, сектор „Имунология и молекулярна диагностика“**

**ОТНОСНО:** Дисертационния труд на Цветелина Костадинова Попова, докторант на самостоятелна подготовка за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в област на висше образование: 4. „Природни науки, математика и информатика“, направление 4.3. „Биологични науки“, научна специалност „вирусология“

**ТЕМА:** Сероепидемиологични и лабораторно-диагностични проучвания върху разпространението и клиничната значимост на EPSTEIN-BARR вирусната инфекция

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:** Доц. Д-р Лилия Иванова, д.м.

Предложеният ми за рецензиране труд е написан на 194 стр., онагледен е с 42 фигури и 31 таблици, цитирани са 503 литературни източника, от които – 6 на кирилица и 497 – на латиница. Трудът е организиран съгласно общоприетите стандарти и съдържа Увод, Литературен обзор, Цел и задачи, Резултати и обсъждане, Заключение, Изводи, препоръки и приноси, кратко резюме, използвани литературни източници, Приложения - авторска справка за публикации и участия в научни прояви по темата на дисертационния труд, участия в научни проекти. Приложен е и автореферат на дисертационния труд.

Цветелина Костадинова Попова е родена през 1972 г. Тя е магистър по медицина – диплома от МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ – Варна, също така и магистър по здравен мениджмънт. Участвала е в 12 курса по следдипломна квалификация, организирани от Отдела по вирусология – НЦЗПБ и има специалност по вирусология. Успешно издържала докторантски минимум по вирусология през 2016 г. Работила е последователно в ХЕИ и

РИОКОЗ – Добрич от ординатор до началник отдел „Опазване на общественото здраве“, след което преминава на работа към РЗИ – Варна като началник сектор, а по-късно и началник отдел „Микробиология и вирусология“ в същото РЗИ. От 2013 г. постъпва в МУ „Проф.д-р Параскев Стоянов“ – Варна, а от 30.12.2015 г. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка.

Дисертационният труд на д-р Цветелина Попова е посветен на съвременна и особено актуална тема – инфекцията с Epstein-Barr (EBV) вирус в Северо-източна /СИ/ България. Актуалността на избрания обект на дисертационния труд се обуславя преди всичко от факта, че като представител на сем. HERPESVIRIDAE EBV установява доживотна латентна инфекция в заразения организъм с възможност за реактивация в случаите на отслабени функции на имунната система – при лекарствена имunosупресия /след трансплантация/, като опортюнистична инфекция при HIV, при избледнял имунитет поради различни причини в различни възрасти. EBV се свързва етиологично и с няколко нозологични единици – инфекциозна мононуклеоза, лимфома на Бъркит и назо-фарингеален карцином и като причинител на последния се счита за първия открит онкогенен ДНК-съдържащ вирус. Често се свързва и с Ходжкинов лимфом, както и с не-Ходжкинови лимфоми – наблюдавани при лица с имунни дефицити с различна генеза – напр. HIV-инфекция, напоследък - и с остра миелоидна и хронична лимфоцитна левкоза. Съществуващите до момента данни говорят за широко разпространение на EBV, вкл. и у нас, но повишаващият се брой имунонекомпетентни и имunosупресирани пациенти налагат преразглеждане на съществуващите диагностични алгоритми в смисъл на по-широко комбинирано използване на известните до момента маркери на инфекцията с EBV. Така декларирам, че работата на д-р Цветелина Попова е съвременна и актуална, тя стъпва на досега известните факти от различни национални и международни проучвания, които авторката добре е усвоила и разбрала, че е необходимо да се даде нова насока и продължение на изследванията на EBV в днешното време на трансплантации, HIV-инфекция и революционизиране на лечението на редица хематологични заболявания. Изборът и насочването към темата най-вероятно е силно повлияно и от интересите на научния ръководител – доц. д-р Лилия Иванова - висококвалифициран и търсен клиничен вирусолог.

Заглавието на темата вярно отразява същността на работата – от серо-епидемиологични изследвания се стига до клинична значимост на EBV инфекцията в редица области на медицината.

Литературният обзор /една четвърт от дисертационния труд/ е съвременен, чете се с удоволствие, дава най-новите известни данни за класификацията, структурата, антигенния състав, литичния цикъл и особеностите на латентната инфекция, заболяванията, с които се свързва инфекцията. Данните са изключително след 2007 г., а особено интересна е частта „Лабораторна диагностика“, в която докторантката обосновава отрича пробата на Paul-Bunnell, която за съжаление все още се използва на много места у нас. Подробно са разгледани достойнствата и недостатъците на използване на известните маркери, особено с цел откриване на реактивация на инфекцията. В раздела „Профилактика и терапия“ пък са разгледани известните досега и бъдещи перспективни ваксини както с профилактична, така и с терапевтична цел. Към литературния обзор нямам забележки, предлагам частта

„Профилактика и терапия“ да се отпечата в подходящо периодично издание на български език.

Целта и задачите са ясно, пълно и добре формулирани, може би малко дълги като текст, но отразяват същността на дисертационния труд.

В раздела „Материал и методи“ са описани изчерпателно изследваните пациенти в ретроспективното и проспективното изследване, разпределението им по пол, възраст, както и критериите за включване и изключване от съответната група. Подробно са разгледани и серологичните и молекулярно-биологичните методи – навсякъде в описанието се вижда знание и компетентност. Освен това, именно тук се откроява личното участие, както и усвояването от докторанта на методите и интерпретацията им. Една особеност в този дисертационен труд са изложените от автора му хипотези /стр.60/ – само че целият последващ ход и изводи от дисертационния труд само частично подкрепят тези хипотези. И трите хипотези звучат като аксиоми към този момент, но по-късно авторката ни доказва, например, че „използваните серологични методи и маркери поотделно НЕ СА ДОСТАТЪЧНИ за установяване на първична инфекция и реактивация на EBV“. Може би авторката ще обясни използването на тези хипотези допълнително.

Резултати и обсъждане – е най-важният раздел в дисертационния труд. Този раздел е изключително богат и едва ли може да се обхване напълно в една ограничена рецензия. Той е особено структуриран – изпълнение, резултати, обсъждане и кратки изводи/препоръки за всяка отделна задача е като отделна глава. Разделът започва с актуализирана информация за разпространението на EBV, за което се съди по anti-VCA IgG на 5957 лица в СИ България – всъщност най-широкомащабното проучване за страната, обхващащо лица от 1 месечна възраст до 89 г. възраст. Това изследване показва динамиката на серопревалентността, която е сравнена с други държави и региони. Интересно е наблюдението за намаляване на anti-VCA IgM серопревалентността през 2016 г. с 8% в сравнение с 2013 г. – това е важен извод за тенденцията по отношение на първичното заразяване. Също важно е и заключението, че първичното заразяване у нас се осъществява главно в два възрастови пика – в ранното детство до 5 г. и във възрастта 16-20 години. При 43,2% от 746 случая с клиника на инфекциозна мононуклеоза /ИМ/ се доказва anti-VCA IgM, в 22,9% не се доказват антитела срещу EBV, а в 33,9% от лицата с ИМ се откриват anti-VCA IgG и би следвало допълнително да се потвърди или отхвърли остра инфекция, което се предлага да се въведе в практиката. Подобна трудност се очертава и при диагностицирането ролята на EBV в не-Ходжкиновия лимфом. Особен интерес представлява приложението на ELISA anti-VCA avidity при пациенти с клиника на ИМ с негативен резултат за anti-VCA IgM, но с позитивен anti-VCA IgG – 83% от тях показват висока авидност на антителата. Въпросът ми е – не е ли, според Вас, ИМ-подобната клиника израз на реактивация настъпила след ранно предшестващо първично заразяване? Промяната на диагнозите след теста за авидност на антителата /стр.101/ ми допада особено и говори за задълбочено и адекватно клиничко-вирусологично мислене. Съпоставянето с възрастта също е в полза на горното твърдение. Намирам за подходящо предлагането на маркера „авидност на антителата“ в случаите, които са трудни за интерпретиране в клиниката. Интересен е и изводът на авторката, че тестовете anti-EBNA 1 IgG могат да идентифицират случаите с вероятна реактивация и тези с минали инфекции, точно обратна е ситуацията с използването на

тестовите за anti-EA(D). Според мен, адекватно е разгледано и приложението на анализа с WB, както и на Real time PCR.

При четене на дисертационния труд прави впечатление изключителната прецизност при подбора на пациентите, както и прекрасно представените резултати чрез подходящо онагледяване. Напълно оправдавам поставянето на обсъждане към всяка отделна задача вместо общоприетото обсъждане след раздела „Резултати“. Обсъжданията по задачи водят логично и към изводи и препоръки с различна тежест и новост. Така напр. Изводи N2 от 1.1и N7 от 1.2 са с потвърдителен характер и добре известни. В края на дисертационния труд е приложен и „Диагностичен алгоритъм за установяване на първична EBV инфекция“. Общо взето предложеният алгоритъм е ясен и добър, но със следните забележки:

1. Той не се отнася само до първична инфекция, а по-скоро засяга характеризирането на стадия на инфекцията;
2. Мисля, че при висока авидност при случаите IgM(+)/IgG(+) и без anti-EBNA 1 и WB е ясно, че най-вероятно става дума за реактивация. Не твърдя, че anti-EBNA 1 и WB тук не трябва да се правят, но считам, че трябва да се предлагат само при трудни, а не при всички случаи.
3. Също така, случаите IgM(-)/IgG(+) в болшинството си могат да бъдат решени само с теста за авидност, т.е. отново без /или с ограничено използване на anti-EBNA 1 IgG/.

Моите забележки само уточняват, но не противоречат на представения алгоритъм, просто алгоритъмът се старае да обхване всички диагностични находки и възможности и лично ще го изпитам в подробния му вариант.

От препоръките особено ми допадат N 5, 6 и 7 – на практика тези препоръки се изпълняват, но е редно и да фигурират в медицинските стандарти по хематология.

Относно приносите – напълно съм съгласна с тях, въпреки, че приноси N6 и 7 /от раздела на приносите с оригинален характер/ е възможно да бъдат оспорени, но действително липсва съответния литературен източник. Във всеки случай Real time PCR количественият метод се ползва за дефиниране на реактивация на инфекцията. Този факт, разбира се, не намалява ни най-малко стойността и значението на работата на д-р Цветелина Попова.

Като цяло, оценката ми за дисертационния труд на д-р Цветелина Попова е много висока. Прави впечатление упоритостта на дисертантката да сложи някакъв ред в диагностиката на този вирус, въпреки многото разкъсано известни данни за клиничната значимост на EBV. По темата на дисертацията са публикувани 4 научни труда – два от които са на английски език. Трудовете напълно съответстват на темата и получените резултати. Но и една голяма част от резултатите все още не са публикувани, което би трябвало да се осъществи възможно най-скоро. Изнесени са и 2 съобщения на международни форуми; тази активност също трябва да продължи, тъй като д-р Попова има какво да съобщи особено на форуми на клиницисти. Участвала е и в един изследователски проект по темата, финансиран от МУ-Варна.

Авторефератът отразява основните изследвания, изводите и заключенията от дисертационния труд.

В заключение, дисертационният труд на д-р Цветелина Попова потвърждава редица данни и известни тенденции, но и дава нови допълнителни прецизни и задълбочени, при това статистически обработени данни за разпространението на EBV в СИ България, но данните са доста подробни и представителни за цялата страна. Считам, че работата е продължение на дългогодишната научно-изследователска последователна дейност на Катедрата по микробиология и вирусология на МУ-Варна. Уверена съм, че основните насоки на тази работа ще продължат, тенденциите, очертани от д-р Попова ще бъдат потвърдени и обогатени. Дисертационният труд ще послужи за актуализиране на епидемиологичните, демографските и молекулярно-вирусологичните данни за разпространението и участието на EBV в клиничната патология у нас, което би довело до целево пренасочване на превенцията спрямо тази инфекция. Но този труд е важен цялостен принос и за клиниката, където все по-често възникват въпроси относно EBV. В този смисъл дисертационният труд на д-р Цветелина Попова получава най-висока оценка, а авторът му – напълно заслужава да придобие научната и образователна степен „доктор“, за което призовавам и останалите членове на уважаемото научно жури.

София, 15.12.2017 г.

Рецензент:  
/Проф. Д.м.н. Радка Аргирова/

