ДО ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,
НАЗНАЧЕНО СЪС ЗАПОВЕД № Р-5191/17.09.2026 г.
НА ИД РЕКТОРА НА МУ – ПЛОВДИВ
ДОЦ. Д-Р ВЕСЕЛИНА КОНДЕВА-ГЛАВИНКОВА, ДМ

РЕЦЕНЗИЯ

От

Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова, дм
Външен член на Научното жури
Ръководител Катедра „Инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина“, МФ, МУ-София

Относно: дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт, Професионално направление: 7.1. Медицина, Научна специалност: 03.01.33 Инфекциозни болести

Автор на дисертационния труд: д-р Станислав Василев Коцев

Форма на докторантура: на самостоятелна подготовка

Катедра: Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина – МФ, МУ - гр. Пловдив

Тема на дисертационния труд: „Разпространение и клинични характеристики на хепатит Е вирусната инфекция при лица от рискови групи за периода 2018г. – 2022г.”

Научни ръководители: Проф. д-р Олиана Борисова Бойкинова, дм и проф. д-р Николай Ватев, дм

В изпълнение на Заповед **№ Р-5191/17.09.2026 г. на ИД Ректор на** МУ-Пловдив, на първото проведено заседание на Научното жури бе съгласувано да представя рецензия на дисертационния труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“, по докторска програма „Инфекциозни болести“ на тема: Разпространение и клинични характеристики на хепатит Е вирусната инфекция при лица от рискови групи за периода 2018г. – 2022г.”

Рецензията е съобразена с изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ) и Правилника за неговото приложение, както и с Правилника за развитие на академичния състав на Медицински Университет-Пловдив

Декларирам, че нямам конфликт на интереси по смисъла на чл. 4, ал. 5 от Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ). Нямам общи публикации с д-р Станислав Василев Коцев.

Кратки биографични данни за докторанта:

Д-р Станислав Коцев е роден на 24.08.1992 г. в гр. Пазарджик. Средното си образование завършва през 2011 г. в Езикова гимназия „Бертолт Брехт", Пазарджик. През 2017 година завършва висше образования – магистър по медицина в МФ на СУ – София. През 2022 г., д-р Коцев придобива специалност по инфекциозни болести. От м.04.2018 г. до момента, д-р Коцев работи в Инфекциозно отделение на Многопрофилна болница за активно лечение Пазарджик АД. От м.февруари 2024 г., д-р Коцев е зачислен като докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина на МУ-Пловдив.

Научните интереси на д-р Станислав Коцев са в редица направления на инфекциозните болести - вирусни хепатити, трансмисивни инфекции, COVID19 и др., за които има 41 публикации в български и чуждестранни списания. Двадесет и една от публикациите са в списания, реферирани в Web of Science и Scopus и двадесет в национални списания.

Д-р Коцев е активен член в редица български и международни научни организации - Южно Българското дружество по инфекциозни болести, Българското дружество по инфекциозни болести, Български лекарски съюз, Българска асоциация на микробиолозите, Българско сдружение по превантивна медицина, Infectious Diseases – International Research Initiative (IDI-IRI), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Balkan Association for Vector-Borne Diseases. Участвал е в национални и международни конференции по инфекциозни болести.

Д-р Станислав Коцев активно участва в 2 български и 3 международни научни проекти:
- Имунологична памет при SARS-CoV-2/COVID-19: механизми, продължителност и кръстосана реактивност [2020 – 2023]; Отдел Имунология, Национален център по заразни и паразитни болести; Медицински университет Пловдив; Военномедицинска академия;

- Маймунска вариола в България – клинично протичане, път на трансмисия, вирусологичен и молекулярно-генетичен анализ [2023 – в ход]; Отдел „Вирусология“, Национален център по заразни и паразитни болести
- Analyzing *C. difficile* infections [2020 – 2025]; Infectious Diseases – International Research Initiative (ID-IRI)
- Hospital acquired blood stream infections [06.2024 – 09.2024]; Infectious Diseases – International Research Initiative (ID-IRI)
- Vector-borne and zoonotic infections survey [05/2018 – 05/2018]; Infectious Diseases – International Research Initiative (ID-IRI)

Актуалност и значимост на темата на дисертационния труд:

Острият вирусен хепатит Е вече е актуален здравен проблем в Европа и България, свързан с хранителните навици и консумацията на свински продукти. Дълго време смятан за екзотична тропическа болест, днес той е една от водещите причини за остър вирусен хепатит по целия свят. Според данни на Световната здравна организация (СЗО), ежегодно се регистрират около 20 милиона инфекции, водещи до над 3,3 милиона симптоматични случая. Неговото диагностициране изисква повишено внимание от страна на клиницистите, тъй като симптомите лесно могат да бъдат неглижирани или преценени като друго чернодробно или извънчернодробно заболяване, а последствията за някои рискови групи като бременни, имунокомпрометирани и пациенти с хронично чернодробно заболяване, могат да бъдат фатални.

Данните за България все още не са напълно изчерпателни. Според някои проучвания в нашата страна над 16% от изследваната популация притежават *anti-HEV IgG* антитела, като при кръвни донори *anti-HEV IgG* се установяват при 25,9%, което доказва, че заболяването е силно подценено и често остава недиагностицирано.

В контекста на всичко казано по горе считам, че темата на дисертационния труд на д-р Коцев е изключително актуална и значима и получените резултати ще имат съществен принос за обогатяване на научните ни познания по отношение на епидемиологията и клиничното разнообразие в протичането на заболяването, особено сред рискови групи с потенциал за тежко протичане на заболяването.

Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е разработен на 138 страници, в които се включват съответните приложения и библиография.

Съдържанието е структурирано, съгласно приетите изисквания за научна разработка и съдържа: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи, приноси, препоръки с предложен алгоритъм за изследване на донорска кръв за HEV, приложения и библиография.

Дисертационният труд е онагледен с 39 фигури, 28 таблици и 31 приложения.

Литературният обзор включва 29 страници, в който д-р Коцев е представил добре структурирано и подробно, актуалната информация относно етиологията, епидемиологията, патогенезата, патоморфологията при хепатит Е и клиничната картина на заболяването в общата популация и при определени рискови групи като бременни жени, новородени, имунокомпрометирани и пациенти с хронични чернодробни заболявания. Добре са описани и отдиференцирани основните клинични форми на заболяването. Представени са възможностите за диагностика, лечение и превенция на заболяването, както и наличните данни за национална и регионална заболяемост от хепатит Е.

Литературният обзор на докторската работа на д-р Коцев е написан задълбочено и с разбиране, което показва че докторантът е добре запознат с проблема. Литературният обзор завършва с обобщение, в което докторантът ясно показва, че въпреки натрупаните данни във всички области на хепатит Е има още въпроси, които подлежат на изясняване, а именно по отношение на разпространението и клинични характеристики на заболяването при определени рискови групи, с което ясно обосновава необходимостта от разработването на своя дисертационен труд, насочен към изясняване именно на тези въпроси.

Целта на работата е ясно дефинирана, съответстваща на заглавието на докторската работа. Поставени са 5 задачи за постигане на определената цел – установяване на разпространението на *HEV* инфекцията сред лица от рискови групи в област Пазарджик, установяване на разпространението на *HEV* инфекцията сред лица без рискови фактори, анализ на клиничните характеристики на *HEV* инфекцията сред лица от рискови групи, извършване на сравнителен анализ на разпространението и клиничното протичане на *HEV* инфекцията при лица с и без придружаващ риск и създаване на алгоритъм за изследване на донорска кръв за *HEV* и препоръки за изследване на лица от рискови групи.

Материалите и използваните методи са представени на 5 страници. Лицата, включени в проучването са 616, като са разделени в 2 групи:

- 371 лица с рискови фактори за заразяване и тежко протичане на *HEV* инфекция: с придружаващи чернодробни заболявания, с имуносупресия, с терминално бъбречно

заболяване на хрониодиализа, злоупотребяващи с алкохол и с повече от един рисков фактор;

- 245 лица без придружаващи заболявания.

Детайлно са описани и използваните методи – епидемиологични, клинични, клинико-лабораторни, серологични, молекулярно-биологични, образни и статистически. Дизайнът на проучването е добре визуализиран, представен под формата на схема на една страница. Докторантът е представил и ясни дефиниции за тежестта на клиничното протичане при лицата с прояви на хепатит.

Резултатите са представени в 38 страници, в последователност, съответстваща на поставените задачи.

В изпълнение на **задача 1**, са анализирани 371 пациенти с рискови фактори за заразяване и тежко протичане на хепатит Е. Проучването на д-р Коцев установява, че серологични данни за настояща или минала инфекция (*anti-HEV IgM, IgG)* се установяват при 35% от участниците в проучването от тази група, като сред тях преобладават мъжете от български етнос. В поданализи е установена серопревалетността в отделните подгрупи, а именно: 51% при лицата с придружаващи чернодробни заболявания, 35 % при лицата с имуносупресия, 14 % сред лицата на хрониодиализа (серопревалентността варира между 7 и 36 % в зависимост от придружаващото заболяване, като е най-висока при лицата със захарен диабет и с повече от 1 придружаващо заболяване). При лицата с придружаващи чернодробни заболявания и имуносупресия, д-р Коцев установява 38 % серопревалентност на *anti-HEV*, а при лицата, злоупотребяващи с алкохол 50 %.

Извършен е сравнителен анализ между серопозитивните лица от рисковите групи, като статистически значими разлики в честотата на серопозитивните се установяват между лицата с придружаващи чернодробни заболявания и други две рискови групи – лица с имуносупресия и с ХБН на хрониодиализа. При разпределението по пол, д-р Коцев установява статистически значими различия в серопревалентността само за групата на лицата с ХБН на хрониодиализа. Интересен резултат е, че сред имуносупресираните серопозитивността при жените превалира. Извършен е анализ по отношение на възрастта, като се установява статистически значима разлика във възрастта между *anti-HEV IgG(+)* и серонегативните. Статистическите анализи показват, че относителният дял на *anti-HEV IgG(+)* е най-висок при лица с ПЧЗ и най-нисък при тези с ИС със статистическа значимост, както и че серопозитивността е по-честа при лица само с един рисков фактор.

В изпълнение на **задача 2** са анализирани 245 лица без придружаващите рискови фактори. Д-р Коцев установява в своите анализи, че серопозитивност за *anti-HEV* се установява при 33% от тях, като преобладават мъжки пол и български етнос, направен е й възрастов анализ. В анализираната група са включени 94 кръвни донори, като при тях серопозитивност се установява при 40 % от тях, отново основно мъже и от български етнос с преобладаване във възрастта над 50 години.

В изпълнение на **задача 3**, д-р Коцев извършва сравнителен анализ между серопозитивните лица от двете основни групи в проучването: с рискови фактори и без рискови фактори. Д-р Коцев установява, че честотата на *anti-HEV(+)* лица е по-висока при лицата с рискови фактори, както и че серопозитивните лица с рискови фактори са на по-голяма възраст в сравнение с тези без рискови фактори. Друг интересен резултат получен при прилагане на бинарен логистичен регресионен анализ е, че придружаващото чернодробно заболяване е независим рисков фактор, който увеличава вероятността за *anti-HEV(+)* положителен резултат.

В изпълнение на **задача 4,** д-р Коцев анализира епидемиологичните характеристики, клиничните прояви, параклиничните отклонения и протичането на хепатит Е вирусната инфекция при лицата от рисковите групи. По отношение на епидемиологичните анализи, д-р Коцев установява, че серопозитивността е по-висока при мъже над 55 години от български етнос, най-висока заболяемост има през 2018 г. и с превалиране през есенно-зимния сезон. По отношение на клиничната изява, д-р Коцев представя, че клинично изявен хепатит развиват по-често лицата с придружаващо чернодробно заболяване, а най-рядко тези с имунна супресия. Анализирана е продължителността на предиктерния период при лицата с хепатит, като на фигура е представено процентното разпределение. Графично е представена честотата на отделните симптоми, а таблично честотата на обективните находки. Д-р Коцев извършва и анализи на клинико-лабораторните находки като чрез фигура е представена динамиката в стойностите на общия билирубин в хода на заболяването при различните рискови групи пациенти. На отделна фигура е представена интензивността на иктера в разгара на заболяването при пациентите от различните рискови групи. В табличен вид са представени стойностите на общия билирубин в разгара на заболяването при отделните придружаващи рискови фактори, демонстрирайки че при лицата с чернодробна цироза и коинфекция с друг хепатитен вирус се регистрират по-високи стойности на общ билирубин, а при имунокомпрометираните – по-ниски. На отделна фигура са представени стойностите на ALT при рисковите групи в периодите на заболяването - с медиана и интерквартилен

размах. Интересен резултат е, чернодробната цироза и имуносупресията са свързвани с по-ниски стойностите на ALT като разликите са сигнификантни. Аналогични са резултатите и за AST, представени също чрез фигури. Аналогично чрез фигури са представени и стойностите на холестазните ензими и хемостазни фактори в хода на заболяването при различните рискови групи, както и показатели, отразяващи синтетичната чернодробна функция – протеини, холестерол, триглицериди, серумна холинестераза. В табличен вид са представени и отклоненията в други лабораторни показатели. В табличен вид са представени и извънчернодробните проявления наблюдавани в анализираната група пациенти с рискови фактори, като на кратко са представени три клинични случая с екстрахепатални прояви на заболяването.

Д-р Коцев анализира и клиничните форми на хепатит Е при лицата с рискови фактори, по-конкретно тежките форми на заболяването, аниктерна и оточно-асцитна форма. Представен е изходът на заболяването, с леталитет от 6,8 %.

В табличен вид са представени резултатите от диагностичните серологични и молекулярно-биологични изследвания, като при всички пациенти са налице положителни антитела и при един пациент - положителна РНК на HEV.

По **задача 5** е извършен сравнителен анализ на клиничните прояви и лабораторните отклонения при *anti-HEV (+)* положителните лица от рисковите групи и без придружаващ риск. В таблица е представена честотата на субективните оплаквания и иктер в двете групи, като се установява че лицата с рискови фактори по-често са със субективни оплаквания и развиват иктерна форма на заболяването. В друга таблица са представени стойностите на някои биохимични показатели при лицата от двете разглеждани групи. Анализите показват, че се установяват значими разлики между средните стойности на общ билирубин, ALT и AST, като при лицата с придружаващи рискови фактори се установяват по-високи стойности на показателите.

Също в изпълнение на задача 5, д-р Коцев предлага алгоритъм за изследване на донорска кръв за HEV. С оглед липсата на утвърдени препоръки за изследване на HEV при кръводарители у нас и с оглед възможността за инфектиране по кръвен път, считам че предложения алгоритъм би могъл да бъде утвърден у нас като препоръки за скрининг на кръводарители.

Обсъждането е представено на 11 страници. Анализирани са получените резултати и са сравнени с данни от международни проучвания и други проучвания в България по

отношение на дискутираните параметри в работата на д-р Коцев – серопреваленс в общата популация и в конкретни рискови групи, застъпени в проучването, демографски характеристики, епидемиология, клинично протичане, респективно тежест на протичане при различните рискови групи, отклонения в клинико-лабораторните показатели при пациенти с рискови фактори ход и изход на заболяването, леталитет и диагностика.

Изводите от извършените анализи са 5 и са напълно релевантни на получените резултати от проучването на д-р Коцев.

Библиографската справка включва 403 източника – 37 на кирилица, 366 на латиница; 55 на български автори, 348 на чужди. 15 % от литературните източници са от последните 5 години.

Приноси на дисертационния труд:

Д-р Станислав Коцев е представил 3 приноса с оригинален научен характер, 3 приноса с научно-приложен и 2 с потвърдителен характер. Съгласна съм с представените приноси на докторската работа.

На базата на своя дисертационен труд, д-р Коцев е направил препоръки за подобряване диагностиката и превенцията на *HEV* инфекцията.

Автореферат:

Авторефератът е с обем 60 страници и е изготвен съгласно изискванията. Съдържа необходимите раздели – въведение, цел, задачи, материали и методи, резултати, обсъждане, изводи и приноси, публикации свързани с дисертационния труд.

Публикации във връзка с дисертационния труд:

Д-р Станислав Коцев е представил 4 пълнотекстови публикации във връзка с дисертационния труд. Една от публикациите е в издание, реферирано и индексирано в Scopus, една в международно списание и две публикации в нереферирани български списания с научно рецензиране. На две от статиите д-р Коцев е първи автор.

Критични забележки и препоръки:

1. В дискусията има повече обща информация, касаеща заболяването, която би могла да бъде в литературния обзор.
2. Считам, че в библиографията трябва да има по-голям процент литературни източници от последните 5 години.

Заключение:

Дисертационният труд на д-р Станислав Василев Коцев е актуален и оригинален. За първи път в България е проучено протичането на хепатит Е при лица от съответните

рискови групи. Проучено е и разпространението на хепатит Е в Пазарджик, както и сред кръвни донори от област Пазарджик чрез серологично и молекулярно-биологично изследване на донорска кръв. На базата на своите анализи, д-р Коцев предлага и практически алгоритъм за скрининг на кръвните донори за хепатит Е.

Предложеният дисертационен труд представя д-р Коцев като отличен млад учен, за което говорят и множеството негови научни публикации, участия в научни проекти и конференции.

Дисертационният му труд напълно отговаря на Закона за развитие на академичния състав в Република България, правилника за неговото приложение и правилника на МУ-Пловдив.

Убедено давам своята **положителна оценка** и силно препоръчвам на уважаемото научно жури да присъди на д-р Станислав Василев Коцев образователната и научна степен ДОКТОР.

Заличено на основание
Чл.5 §1, б."В" Регламент (ЕС)2016/679

Изготвил рецензия: /……/

20.10.2026 г. Проф. д-р Нина Стоянова Янчева-Петрова,дм