

2124
19.09.2014
Год. „Академия“ РУ
София (1969 г.)

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

по специалността 03.01.27 – Имунопатология и алергология

ГЕНЕТИЧНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ НА ПАЦИЕНТИ С

АЛЕРГИЧЕН РИНИТ И БРОНХИАЛНА ХИПЕРРЕАКТИВНОСТ

Автор: д-р Ваня Маринова Цветкова-Вичева

Научни ръководители: проф. д-р Божко Божков и доц. д-р Емилияна Конова

Научен консултант: доц. д-р Анжелика Спасова

Алергичните болести са едни от най-честите причини за заболеваемост сред жителите на Европа и Северна Америка. Те засягат различни органи и системи като най-често оплакванията са от страна на горните и долни дихателни пътища и кожата. След изказването на хипотезата че общият дихателен път определя до голяма степен патофизиологичните механизми на протичането на алергичното възпаление и клиничната картина при алергичния ринит и бронхиалната астма редица изследователи привеждат множество доказателства в подкрепа на това твърдение.

Цел на настоящия дисертационен труд е проучването на влиянието на алергичния ринит върху бронхиалната хиперреактивност (БХР) и белодробната дихателна функция. Във връзка с това д-р Цветкова си е поставила за разрешаване 7 задачи свързани с използването както на класическите алергологични тестове – кожно-алергични преби (КАП), функционални показатели на дишането, метахолинов тест, така и на някои съвременни имунологични методи – определяне на бета-2-адренергичния рецепторен полиморфизъм на 16 аминокиселинна позиция и секреция на IL-17, а също определяне на значението на Body mass index (BMI).

Дисертационният труд е структуриран по следния начин: Въведение, Литературен обзор, Цел и задачи, Резултати, Обсъждане, Изводи, Приноси и е написан върху 150 страници, включително Литературната справка от 205 источника.

Литературният обзор е посветен изцяло на поставените цели и задачи и отразява познанията ни върху проблема взаимоотношения алергичен ринит (АР) – бронхиална астма (БА). Проследени са както историческите данни по този въпрос, така и съвременните проучвания върху епидемиологията на двете заболявания, анатомичните прилики и отлики между носната лигавица и структурите на белия дроб, физиологичните доказателства за връзка между горните и долни дихателни пътища, участието на нервната и имунната система, експериментални модели на

взаимодействие между двета пътя, общото и различното при лечението на двете заболявания, препоръките на множество работни групи (ARIA, LARGE). Значително място е определено на значението на методите за изследване на БХР и дихателната функция на белия дроб и тяхното клинично значение, както и на хипотезата че повишенните стойности на BMI могат да имат значение за появата на АР и БА.

В последната част на обзора значително място е отделено на участието на имунологичните и генетични причини за развитие на алергичното възпаление. Правилно се поставя въпроса за участието на новия подклас на Т лимфоцитите – Th17, които могат да произвеждат IL-17. Несъмнено откриването на този вид лимфоцити доведе до ревизия на класическата Th1/ Th2 парадигма и авторката се присъединява към авторите, търсещи нови доказателства в подкрепа на това становище, предлагайки изследването на IL-17 именно при болни с АР и БА, още повече че изследването на този цитокин в бъдеще може да бъде перспективен маркер за оценка на алергичното възпаление и мониториране на терапията.

Генът на бета-2-адренергичния рецептор има ключово значение за изследване на астмата, тъй като този рецептор от една страна е разпространен в значителна степен в клетките на белия дроб, а от друга страна бета-2-адренорецепторните агонисти са едни от най-честите и мощни лечебни средства при терапията на бронхиалната астма. До този момент са открити 49 различни полиморфни форми на бета-2-адренергичния рецептор. Два от тях са най-чести – на 16 и на 27 позиция. Обект на настоящото проучване е първият Arg/Gly16 при който аминокиселината аргинин на 16 позиция е заменена с глицин. Проучванията върху връзката на този полиморфизъм с тежестта на астмата, БХР, ефекта от терапията касаят различни етнически и расови групи от здрави и болни лица и показват различия в зависимост от изследваната популация. Няма проучвания по този въпрос в българската популация.

Литературният обзор е представен на 50 страници. Написан е компетентно и с познаване на определящите механизми, участващи в развитието на АР и БА. Представени са основните литературни източници, в които тези въпроси са разгледани. Данните са интерпретирани критично, което позволява на авторката да намери своето място в големия диспут за взаимоотношенията АР-БА, както и за участието на новооткритите IL-17 и бета-2-адренергичен рецептор в патогенезата на двета болестни процеса. Литературните източници са предимно от последното десетилетие. Като забележка трябва да посоча, че има пропуски в изписването на страниците на някои от тях (напр. 1, 2, 5), липсата на заглавие и/или автори на статията

(4, 6, 7, 10), липса на литературен източник (198), както и някои технически грешки като повтаряне или изпускане на букви в текста, сливане на думи, неправилно поставени или изпуснати препинателни знаци. Като цяло оценявам положително литературния обзор.

Глава „Материал и методи на изследването“ е написана на 16 стр. Изследвани са 265 пациенти с умерен до тежък и тежък персистиращ АР и 100 здрави лица. Проведени са следните тестове: КАП с 28 алергена, функционално изследване на дишането, БХР, BMI, флоуцитометрия за определяне на IL-17 и ДНК анализ за определяне на Arg/Gly16 полиморфизма на бета-2-адренергичния рецептор. Данните са обработени с няколко статистически програми: EpiInfo 2008, Statgraphics v 3.5.1., ANOVA, SPSS for Windows v 13.1 и Excel. Единствената ми забележка към този раздел е че е по-добре параметрите за центрифугиране да се изразяват в g, а не в об/мин.

В глава „Резултати“ на общо 48 стр. са представени данните от изследването на болните и здрави лица по пол, възраст, давност на оплакванията, BMI, дихателни параметри, метахолинов тест, алергенна сенсибилизация, флоуцитометрия за IL-17 и ДНК анализ за определяне на Arg/Gly16 полиморфизма на бета-2-адренергичния рецептор. Данните са онагледени с множество таблици и фигури и убедително подкрепят изказаните в предишните глави предположения за връзката между изследваните имунологични и генетични параметри и някои от дихателните показатели, алергенната сенсибилизация и BMI при болни с АР. Като забележка мога да изтъкна, че в тази глава са представени и елементи на обсъждане, чието традиционно място е в следващата глава, но авторът има право да ги спомене и тук.

В глава „Обсъждане“ на общо 13 стр. са разгледани основните постижения на авторката по интересуващия я проблем. В края на главата е представен и предлагания диагностичен алгоритъм. Безспорно тя успява да докаже високата степен на сенсибилизация към акари, тревни и фунгиални алергени при болните с АР и не намира ясна връзка между алергенната сенсибилизация, данните от изследване на дишането и BMI, но установява връзка между размера на папулата при сенсибилизация с *Dermatophagoides pteronissinus* и повишените стойности на БХР, както и връзка между повишената неспецифична бронхиална хиперреактивност и BMI. Трябва да отбележим факта, че 69,1 % от изследваните болни са с наднормено тегло. От друга страна неоспорими са и данните, потвърждаващи резултатите от други проучвания, че при функционалното изследване на дишането при болни с АР се установява ангажиране на малките бронхи при болни с алергия, но без данни за астма. Авторката правилно прави

заключението че в тези случаи тестът може да има предиктивна стойност за възможна еволюция на АР в БА. Явно оценката на такъв параметър като МСЕД25-75 преди провокацията с метахолин е предпоставка за наличие на “ниво на бронхиална обструкция” при част от болните с АР. След метахолинов тест се установява че болни с положителни стойности на този параметър имат по-често по-голям размер на папулата при тестване с *Dermatophagoides pteronissinus*. Всички тези факти дават основание на д-р Цветкова да препоръча при болни с АР да се провежда и спирометрия с оглед оценка на ангажирането на малките бронхи, като в част от случаите е необходимо и правенето на бронхопровокация.

От най-голям интерес в настоящия дисертационен труд са данните за IL-17 и генетичното изследване на бета-2-адренергичния рецептор. Проинфламаторната функция на този цитокин е показана в експериментални модели и при атопичната бронхиална астма. В изследвания модел на АР се установява че полисенсибилизираните болни имат по-висока честота на експресия на IL-17.

Данните за връзка между АР, БХР и гена за бета-2-адренергичния рецептор в литературата са противоречиви. Д-р Цветкова се присъединява към авторите, които считат, че генът на бета-2-адренергичния рецептор може да определя степента на бронхиална хиперреактивност и правилно изтъква че изследването на генетичните варианти на този ген при асимптоматична БХР има място при етиологичното и патогенетично изясняване на болни с БА. Изказва се хипотезата, че носителите на Gly16 Gly са по-чувствителни на бронхоконстрикторни стимули и като резултат имат по-реактивни бронхи в сравнение с хомозиготните носители на Arg16.

Предлаганият диагностичен алгоритъм цели ранното откриване на алергичното възпаление на долните дихателни пътища при болни с АР и включва 5 последователни стъпки: КАП с голям брой алергени, спирометрия, изследване на IL-17 предимно при болни с полисенсибилизация, БХР при болни с нарушения на МСЕД 25-75 и/или данни за BMI>25 и ДНК анализ на полиморфизъм Arg16/Gly на болни с положителен резултат от метахолиновия тест и/или повищена секреция на IL-17.

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 3 научни съобщения (едното на английски език) и са представени 2 участия в конгреси.

В края на дисертационния труд са формулирани 9 извода, 6 оригинални и 3 приноса с потвърдителен характер, с които съм съгласна.

В заключение: Дисертационният труд на д-р Ваня Цветкова представлява интересен опит за анализ на значението на някои традиционни и станали вече

класически методи (КАП, спирометрия, БХР) и съвременни методи (имунологично изследване на IL-17, ДНК анализ на полиморфизма на Arg16/Gly) при болни с АР с цел да се докаже че при голяма част от тези болни има данни за ангажиране и на долните дихателни пътища. Установяването на ангажирани долнi дихателни пътища при болни с АР, които още нямат клинични данни за БА е важно с оглед на по-нататъшното терапевтично поведение при тях и анализ на прогнозата на болестта. Считам че авторката се е справила успешно с определената цел и задачи, което ми дава основание да препоръчам на уважаемото жури да даде положителна оценка за присъждането на образователната и научна степен “доктор” на д-р Вания Маринова Цветкова-Вичева.

12.9.2011 г.

Рецензент:



(проф. М. Балева)