

1/В.00 2

## РЕЦЕНЗИЯ

г Доц. д-р Ваня Цветкова-Вичева, д.м.

Началник отделение по алергология УМБАЛ "Д.р. Г. Странски"-Плевен  
Ръководител сектор „Алергология“ в Катедра по дерматология, венерология и  
алергология на Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен

**Относно:** дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ в Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление: 7.1 Медицина; Докторска програма: Имунopatология и алергология; шифър 03.01.27

**Автор:** д-р Диана Христова

**Форма на докторантурата:** Задочна

**Национален център по заразни и паразитни болести, София**

**Отдел:** Имунология

**Тема:** Проучване на фунгиалната алергия и оптимизация на нейната диагностика и специфична терапия

**Научен ръководител:** Доц. д-р Г. Николов, дм

Назначена съм за член на Научното жури (Заповед 46/12.04.2021 г. на Директора на НЦЗПБ-София) и определена за изготвяне на рецензия на първото заседание на Журито. Представеният комплект материали на електронен носител отговаря на изискванията на Правилника за прилагане на ЗРАСРБ на НЦЗПБ и включва задължителните документи.

Д-р Диана Христова е родена през 1986 год. Завършва "Медицина" през 2011 год. в : „Тракийски Университет“ Стара Загора. През 2016 год. придобива специалност по клинична алергология, а през февруари 2021 г. - втора магистратура по Обществено здраве и здравен мениджмънт в МУ София. Започва трудовият си стаж като лекар ординатор в МБАЛ „Д. Чакмаков“, гр. Раднево - Неврологично отделение. От 01.06. 2012 година е лекар в УМБАЛ „Александровска“, Клиника по алергология. След придобиване на клиничната специалност работи като алерголог в Неоклиник от 2017 година. През февруари 2017 е назначена за задочен докторант в Национален център по Заразни и Паразитни болести.

Фунгиалната алергия засяга различен брой хора според географското разположение и климатични особености. В резултат гъбичната сенсibiliзация показва широки географски вариации. Изследванията върху плесенните алергии датират от 19 век, но съществено са възпрепятствани от факта, че гъбните екстракти са силно променливи по отношение протеиновия им състав и техните шамове. Наличието на голямо разнообразие от фунги обуславят невъзможност за определяне дори приблизителен процент на цялостното им разпространение в световен мащаб. Съществуват данни обаче за нарастване честотата на гъбични заболявания през последните две десетилетия. Имунологичните механизми на алергии към плесени са

реакции на свръхчувствителност от I, II, III и IV тип. Доказано е, че над 80 вида плесени предизвикват тип I алергични реакции. В литературата категорично се признава значението на фунгиалната алергия като съпътстващ феномен на социално значими болести - атопична бронхиална астма и алергичен ринит. Клиничното значение на *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus* и др. е неоспоримо. Установена е корелация между представители на фунгите с други болести от алергичния спектър като атопичен дерматит. Съществуват доказателства, че гъбичната сенсибилизация допринася за автореактивност срещу собствени антигени поради общи епитопи между фунгиални и човешки протеини. Разнообразието на фунгите по брой, разпространение (in door и outdoor), имунологичните механизми на въздействие и органно засягане, обуславят трудности при проучването им и представяне на алгоритми за лечение. Известни са трудностите при изработване на стандартизирани плесени алергени за диагностика и алергенна ваксинапрофилактика. Научните разработки в този аспект са ограничен брой. За трудността в диагностиката на плесенната алергия допринасят фактори като зависимост на сенсибилизацията от климатични фактори, денонощни колебания на времето. Всяко изследване по тази тема би допринесло за постигане на две важни цели: надеждна диагностика и имунотерапия. Проучването на докторантката д-р Христова е в унисон с тези тенденции.

Дисертационният труд е структуриран според приетите правила – съкращения и въведение, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, собствени резултати, обсъждане, изводи, приноси и научни трудове свързани с темата. Напечатан е на 152 стр. и е онагледен с 22 таблици и 45 фигури. Библиографията е от 205 литературни източника - 3 на кирилица и 202 на латиница. Авторефератът е правилно структуриран и отразява точно целта, задачите и получените резултати на дисертационния труд.

Литературният обзор е написан на 62 стр. Подробно е разгледана характеристиката на различни видове плесени и по-подробно на *Alternaria alternata*. Представена е количествена и качествена характеристика на фунгите и връзката на посочените параметри с атопични болести. Направен е сравнителен анализ на разпространение на плесените на открито и закрито в България в сравнение с показателите в световен мащаб. Описани са методите за оценка на плесенната експозиция: седиментационен, волуметричен и ДНК-базирани. В логична последователност са изложени физиологичните и защитни механизми във взаимоотношението между човека и фунгите, влиянието им върху имунната система, микробиома и др. Счита се за ненужно подробното описание на механизмите на IgE-медирирани алергични I тип реакции на свръхчувствителност. Осъществен е подробен анализ на методите за диагностика на плесенната алергия и клиничните форми на патогенно засягане: алергичен ринит и риносинусит, астма, алергична бронхопулмонална аспергилоза (АБПА), хиперсензитивен пневмонит, атопичен дерматит. В обобщението на обзора са представени предварителни проучвания послужили като мотивация на д-р Д. Христова и нейният научен ръководител за разработването на този труд върху съвременните епидемиологични и клинични данни за разпространение на плесенна сенсибилизация сред българска популация в градовете София, Стара Загора и Крумовград.

С поставените цел и задачи настоящият дисертационен труд се фокусира върху оптимизиране на познанията за българската популация относно фунгиална сенсibiliзация на пациенти с алергичен ринит и астма, съобразено с териториалните и индивидуалните особености на населението, климатични условия и обкръжаващата среда. В този смисъл целта на научната работа е формулирана ясно, а 5-те задачи правилно отразяват начините и последователността за реализирането и. Предвидените изследвания са групирани в пет етапа с ясна визия за тяхното изпълнение. Идеята да се изследва разпространението и фунгиална сенсibiliзация сред пациенти с респираторни симптоми от различни населени места придават значимост на проучването. Стремещт да се представи диагностичен алгоритъм с последваща имунотерапия предоставя възможност за запълване на съществуваща ниша в лечението на респираторните алергии с алергени.

Дизайнът на проучването включва 346 пациенти разделени на две групи според сенсibiliзация към групови фунгиални алергени. Представители на двете групи са подложени едновременно на *in vivo* и *in vitro* диагностика.

Проучена е сенсibiliзацията към плесенни алергени и нейното разпространение сред популация на пациенти с бронхиална астма и алергичен ринит от три различни населени места в България.

Конкретните резултати покриват задачите, поставени в дисертационния труд. Достатъчният брой проучени пациенти и приложените методики определят достоверността на публикуваните резултати, за обработката на които са използвани обичайни за научните изследвания статистически модели и софтуеър. От всички изследвани пациенти в 61% от случаите е налице сенсibiliзация. Във възрастовия интервал до 30 години се отчита тенденция за по-висока честота на положителни кожно-алергични проби, докато 50 годишните показват тенденция за намаляване на вероятността за сенсibiliзация. Очертава се преобладаваща роля на групов фунгиален алерген Д1 спрямо Д2 с преваляване в София и на двата алергена. В индивидуалното разпределение на плесенните алергени първостепенно значение се установява за *Alternaria* следвана от *Mucor*. Оценка на тежестта на симптомите при сенсibiliзирани към плесени индивиди е осъществена с анкетен метод и визуално аналогова скала (VAS). Интересен резултат в тази насока е съобщаването на симптома назална конгестия при доста голям брой пациенти с установена фунгиална сенсibiliзация. Конгестията се определя от пациентите като най-тревожен симптом нарушаващ качеството на живот. Интересени са резултатите от изследване и анализ на фунгиална моносенсибилизация в два аспекта: географско разпределение в трите градове и по болести (астма и алергичен ринит). Сравнението между *in vivo* и *in vitro* тестовете показва висок процент на съвпадение (68%). В изпълнение на последната задача е разработен алгоритъм за комплексна *in vivo* и *in vitro* диагностика и провеждане на специфична хипосенсибилизация с плесенни алергени на пациенти с алергичен ринит и/или астма. Представя се модел за диагностично поведение включващ използване на групови фунгиални алергени и последващо използване на индивидуален (*Alternaria alternata*) в рутинната алергологична практика чрез *in vivo* и *in vitro* методи. Особено внимание се обръща на компонент базираните диагностични алергени към *Alternaria*.

В обсъждането д-р Христова задълбочено сравнява получените от нея резултати с тези, които са известни от научните литературни източници, доказателство за достатъчно познаване на проблема и правилна интерпретация на собствените данни, съпоставими или отличаващи се от вече публикуваните. Анализ на клиничните симптоми от индивиди с алергичен ринит показва превалиране на конгестията при алергични към плесени. Водеща клинична изява на пациенти с атопия към други инхалаторни алергени е ринорея. Очни симптоми се установяват предимно при индивиди с фунгиална сенсibiliзация. Установена е съпоставимост между превалираща алергия към *Alternaria* в проучването и в научната литература.

Изводите са 6 на брой, приносите на дисертацията са 11 (3 оригинални, 3 с приложен характер и 5 потвърдителни). Приемам така представените приноси, като самооценка на научния труд.

По темата на научната си разработка д-р Д. Христова представя 9 публикации – 6 в България и 1 в България на английски език рефериран в SCOPUS. В 8 от публикациите тя е първи автор. Докторантката има 5 участия в научни форуми – 2 у нас и 3 в чужбина.

**В заключение** давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Диана Христова. Научната разработка е оригинална. Темата не е разработвана до този момент в България. Резултатите и изводите от нея имат своето безспорно значение за теорията и практиката в областта на съвременната клинична алергология. Предлагам на д-р Диана Христова да бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор” по научната специалност „Имунопатология и алергология”.

02.06.2021

