

До  
 Научното жури,  
 назначено със заповед №РД-38-297/21.06.2022  
 на Ректора на Софийски университет "Св. Климент Охридски"

### ОТНОСНО:

Рецензия на дисертационен труд на тема  
**Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клинично-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност** за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР" , на д-р Калин Йорданов Лисички, свободен докторант по докторска програма 7.1. Медицина ((03.01.50) „Педиатрия“ при Катедра ”Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински факултет, СУ „Климент Охридски“.

### Рецензия

**От Доц. д-р Албена Любенова Телчарова-Михайловска, дм**

Вътрешен член на научното жури

Клиника по ревматология, кардиология и хематология, СБАЛДБ „Проф.Д-р Ив.Митев“ ,  
 Катедра по педиатрия, Медицински факултет, МУ, София

Научна специалност: педиатрия, детска ревматология

1606 София, бул. «Акад. Иван Гешов» №11, albenatm@gmail.com

### Тема на дисертацията:

**Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клинично-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност**

**Докторант: д-р Калин Йорданов Лисички,**

Научни ръководители: Проф. д-р Стефан Недев Стефанов, дм,

Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, дм

Форма на докторантурата: **свободна докторантура**

### 1. Представяне на докторанта. Биографични данни.

Д-р Калин Йорданов Лисички е роден на 11.10.1958 год. " През 1976 год. завършва Средно Училище „Фредерик Жолио-Кюри“, София, а през 1984 година - Медицински факултет, МУ, София с отличен успех. От 1984 до 1987 година работи като лекар-педиатър в Районна болница - гр. Дупница. От 1987-2007 год. е последователно асистент, старши

асистент и главен асистент в Клиниката по детска ревматология към Университетската детска болница (НИП, впоследствие СБАЛДБ). Ангажиран е активно в лечебно-диагностична, преподавателска и научно-изследователска работа. Придобива специалност по детски болести през 1991 год., а шест години по-късно, през 1997 год. и по детска ревматология, като е един от първите специалисти в новосъздадената субспециалност.

От 2007 до 2013 год. е лекар в МБАЛ Токуда, Клиника по педиатрия, а от 2013 год. до момента – е неин началник (Клиника по педиатрия, УМБАЛ Токуда).

Членува в Българска Педиатрична Асоциация, Български Лекарски Съюз, PRINTO.

Има 43 научни публикации в научни списания в България и 4 в чужбина. Има участия с постери и доклади в над 30 научни форума в България и 1 в чужбина.

Владее много добре френски език и руски език.

## 2. Актуалност на темата, обосновка на целта и задачите

Обект на дисертацията е синдромът на активиране на макрофагите (СМА) - трудно за диагностициране заболяване, критично в своя ход, със смъртност достигаща до 40%, ако остане неразпознато и нелекувано. При него липсват диагностични клинични и лабораторни маркери, терапевтични протоколи, диференциално диагностичното му уточняване се извършва в рамките на фебрилно -обривен синдром, който включва едни от най-тежките заболявания в детската възраст. Детайлното проучване на синдрома и номенклатурното му уточняване са във фокуса на медицината през последните 20 години, когато стават възможни редица генетични и имунологични потвърждения. Описанията и подробното представяне на случаи със СМА обогатява опита на голям брой специалисти поради мултисистемните изяви на болестта и припокриването и с редица инфекциозни и хематологични състояния. Синдромът на активиране на макрофагите (СМА) е известен като вторична хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХФЛХ) при автоимунни, злокачествени заболявания и някои инфекции. Заболяването представлява хиперинфламаторен синдром, достигащ до цитокинна буря, хемофагоцитоза и мултиорганна недостатъчност. В палитрата на ревматологичните заболявания в детската възраст с най-висока честота се наблюдава при системната форма на ювенилен идиопатичен артрит (сЮИА), но също се извява и при други автоимунни и / или автовъзпалителни състояния -системен лупус, болест на Kawasaki, периодична болест и др. СМА в разгърнатите си изяви се наблюдава в 10-20% от пациентите с сЮИА, в субклиничен вариант се среща 30-40%, което често се интерпретира като свръхактивност на основното заболяване, а е възможно също заболяването да дебютира със СМА. Проявите на СМА при други ревматични заболявания могат да останат неразпознати, тъй като са сходни с тези на автоимунни заболявания във фаза на активност или да бъдат определени като септично усложнение. В литературата, както и в настоящата работа се прави анализ на случаи със сЮИА/СМА чрез използваните критерии на PRES\*EULAR въведени през 2015г. Този анализ е необходим за валидирането на сходни критерии, при

други ревматологични заболявания и приложението им при провокация на СМА от инфекциозни тригери. Търсенето на последните се налага в диагностичния процес, тъй като те биха могли да провокират СМЕ, както самостоятелно, така и при налично системно заболяване. Задълбоченото опознаване на лабораторните отклонения, отразяващи патогенетичните механизми и тяхната динамика определят терапевтичния подход и неговата етапност на фона на клиничното наблюдение. Сериозната прогноза, необходимостта от бърза диагностична ориентация и избор на навременно насочено лечение съобразено с тежестта на състоянието, определят темата като актуална, съвременна и значима – необходима за широката педиатрична практика и педиатрите ревматолози. Разработеният материал е първият, обхващащ проблема СМА в България.

### **3. Литературен обзор, познаване на проблема, избор на цел и задачи**

Литературният обзор от 28 стандартни машинописни страници е изчерпателен, конкретен, ясен. Показва доброто познаване на проблема от автора, умението му да подбира, цитира и анализира обективно и критично чуждия научен, лабораторен и клиничен опит. Разгледани са подробно етиологията, генетичните особености, патогенезата, патохистологията, диагностичните критерии, клиничната картина, лабораторните показатели и терапевтичните средства стратегии при СМА. Внимание привличат описаните вариации на лимфохистиоцитния модел, които определят и разликите в създадените диагностични критерии. От съществено патогенетично и терапевтично значение е разглеждането на разнообразните цитокинни влияния на фона на генетични варианти, които са обект на бъдещи проучвания. Включена е и разширената бъдеща диагностика на синдрома чрез проучването на нови биомаркери, - изследване на ниската активност и намален брой на NK клетки в активната фаза на системна форма на ЮИА, предложението чрез нивата на sCD25 и sCD163 и повишението на Follistatin 1 ( FSTL-1 ) да се идентифицира субклиничен синдром на макрофагеална активация. Детайлно е проследен патогенетичният механизъм на лечението с биологични средства като настояще и бъдеще, което основава подбрания терапевтичен подход при пациентите. С право авторът поставя въпроса доколко биологичното лечение на основното заболяване маскира използваните в момента диагностични критерии и дали те биха могли да бъдат прилагани в хода му.

Литературният обзор е логичен и представлява основателен преход към следващата глава от дисертационния труд.

Целта на настоящия дисертационен труд е конкретно, точно и ясно дефинирана - осъществяване на клинично-лабораторен, диагностичен и терапевтичен анализ на пациенти със СМА. Това е първото проучване обхващащо проблема СМА в България.

Поставени са 8 задачи с които да се постигне целта на труда, а именно – определяне на СМА тригери, анализ на клиничните характеристики, лабораторните промени, терапевтично повлияване в клиничен и лабораторен аспект. Последните две задачи са обобщаващи с предложения за актуален диагностичен подход и ефективна терапевтична стратегия. Целта, както и задачите изискват сериозно и задълбочено

обхващане на изследваните групи деца, точно анализиране, изискват добро познаване на особеностите на заболяването като клинична картина, протичане и еволютивност - задачи, с които докторантът се е справил от нивото на лекар с дългогодишен и богат клиничен опит.

#### **4. Материал и методика на изследването**

Разделът „Материал и методи“ е отразен върху 6 страници. Включени са и анализирани данни на 20 деца със синдром на макрофагеална активация, диагностицирани и лекувани в периода от 2013г до 2019г. е Оценен е времевия интервал за проследяване на най-важните диагностични лабораторни показатели, а също и влиянието на лечението върху промяната в нивата на феритина и върху времето необходимо за проследяване. Налична е контролна група от 21 пациенти с други заболявания протичащи с изразен инфламаторен клинично-лабораторен синдром, непокриващи критерии за СМА -19 с остро инфекциозно провокирани заболявания и 2 с ревматологични-Kawasaki и SLE .

Проучването е ретроспективно, обхваща 6-годишен период - база за задълбочено познаване на проблема и достатъчно дълго събиране и проследяване на болните, за да се получат смислени клинични резултати и обективни изводи.

Показателите, подложени на анализ са разпределени в групи по пол, възраст и според тригерите на СМА– (15-сЮИА, 1-дерматомиозит, 4-инфекциозно провокиран СМА). Принос представлява анализът на пациента със СМА провокиран от *Mycoplasma pneumoniae*, който показва тежък ход на заболяването, наложило лечение с анти-IL 1-рецепторен антагонист. Описаните в литературата сходни случаи са единични.

Изчерпателно са описани клиничните и лабораторни показатели, чрез които са диагностицирани и проследени болните. Използвани са критериите на EULAR/ACR от 2016 год., като се имат предвид също критериите общовалидни за ХФЛХ (HLH 2004 Diagnostic criteria developed by the Study Group of the Histiocyte Society).

Статистическите методи, използвани за обработка на резултатите използват пакет за статистическа обработка на данни за малки групи пациенти. Извършени са описателен и диагностичен анализ, Fisher exact test, ROC анализ за оценка на специфичността и чувствителността на съотношението феритин/СУЕ, анализ на разликата в средни величини ANOVA t-test, оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики. Статистическите методи дават възможност за пълноценна обработка на резултатите и достигане до обективни изводи.

#### **5. Характеристика и оценка на дисертационния труд, резултати и обсъждане**

Дисертационният труд на д-р Лисички е написан на 123 машинописни страници и онагледен с 8 таблици и 37 фигури. Библиографската справка съдържа 203 литературни източника, от които 2 на кирилица и 201 на латиница. Авторефератът съдържа 50

страници. Оформянето на дисертационният труд е според приетите изисквания, а именно- литературен обзор, цел и задачи, метод и материали, резултати и дискусия, изводи и приноси. Изследвани са 20 деца с СМА диагностицирани и лекувани в УМБАЛ Токуда и университетските клиники на София, Варна и Пловдив в период от 6 години. Това са достатъчен брой случаи, събрани от няколко центъра, предвид факта, че се отнася за рядко заболяване. Малкият брой пациенти представят обаче една твърде пъстра клинична палитра. Включена е и контролна група от 21 деца със заболявания протичащи с изразен инфламаторен лабораторен синдром, не покриващи критерии за СМА. При тях научно основателно е изследвана чувствителността и специфичността на съотношението феритин/СУЕ като нов важен маркер в диагностиката на СМА, също така спомагащ за диференцирането на СМА от други остро възпалителни състояния. Получените резултати представляват сериозен принос в дисертацията.

Резултатите са представени на 43 страници. Те са логично систематизирани и онагледени в добре оформени цветни и черно-бели таблици и фигури. Включват се клиничните и демографски характеристики на болните, направен е анализ на резултатите от лабораторните показатели и терапията.

В анализирането на данните проличава личният опит на д-р Лисички по проучваната тема и личното му отношение към определяне важността на проследяваните параметри. Специално място основателно е отделено на феритина, като най-важен маркер при поставяне на диагнозата и корелиращ с активността на заболяването. Интерпретацията на неговата значимост и динамиката му следва задълбочените патогенетични проучвания на автора, посочени в литературния обзор. Сравнителното му проследяване при пациентите със СМА и контролната група пациенти със заболявания с висок инфламаторен фон дава ценна диференциално диагностична информация. Д-р Лисички за първи път при своите пациенти изследва и прилага в диагностиката на СМА /въвежда/ съотношението феритин/СУЕ, за целесъобразността на което има съобщения в литературата през последните години. Дисертантът провежда свое проучване като изследва чувствителността и специфичността на съотношението феритин/СУЕ при контролната група неСМА пациенти и тези с СМА и достига до собствен резултат със 100% сензитивност и 100% специфичност. (Цитирам-„това е един бърз, сравнително евтин и качествен начин, който улеснява поставянето на диагнозата синдром на макрофагеална активация.“)

Отразени са резултатите от проследяването на лабораторните параметри под ефекта на лечението. Последното е провеждано поетапно, индивидуализирано, съобразно клиничния ход и лабораторните отклонения- от класически прилаганата терапия, до включването на биологични средства. В България за първи път се прилага анти-IL-1-рецепторен антагонист при две от децата, които са включени в настоящото проучване. Особено ценни са корелациите - СМА тригер, терапия и понижение на феритина, като основен биологичен маркер. Интересени са резултатите даващи основание за размисъл, че при децата с инфекциозно провокиран СМА настъпва по-бавно овладяване на заболяването и на серумния феритин и стабилизирането им е два пъти по-дълго.

Резултатите са интересни от научна и практическа гледна точка и дават възможност за обективни и интересни от клинична и теоритична гледна точка изводи.

Изводите на дисертационния труд, 16 на брой, са ясно и точно дефинирани. Произтичат от резултатите и отговарят на поставените цел и задачи на труда. От клинична гледна точка за най-важни намирам **изводи 9** (Съотношението феритин/СУЕ е изключително полезен, ефективен и бърз метод за диференциране на СМА от други заболявания, протичащи с подобна клинична симптоматика и лабораторни промени. Според получените данни при стойност равна или по-голяма от 11,3 тестът е със 100% чувствителност и 100% специфичност за СМА) и **10** (Съотношението феритин/СУЕ е от съществено значение за ранната диагноза на субклиничен СМА, при който СУЕ може да е нормална.), също **извод 16** (Включването на биологичен агент – анти-IL-1-рецепторен антагонист води до постигане на пълен клиничко – лабораторен контрол на заболяването и позволява постепенно спиране на провежданото лечение. Личното отношение и натрупаният клиничен опит на дисертанта проличават ясно в изводи 6,7,15.

Споделям приносите на труда -6 с оригинален характер , 4 с практическо значение и 3 с с **потвърдителен характер**. Най-важният от всички тях е, че **за първи път в България се описват и обобщават данните на пациентите, диагностицирани със синдром на макрофагеална активация в детска възраст и се анализира терапевтичния подход**.

Литературната справка включва 203 литературни източници – 2 от които на кирилица и 201 на латиница. Болшинството от цитираните трудове са публикувани в последните 15 години. Подбрани са тематично според целта на настоящия дисертационен труд. При подбора им проличава умението на дисертанта да селектира, оценява и цитира натрупания чужд научен опит. Малък е броят на цитираните български автори, но това е логично с оглед факта, че в България досега не са провеждани подобни проучвания. Броят на литературните източници е достатъчен за разработването на дисертационен труд за присъждане на научната и образователна степен „доктор”.

Авторефератът отговаря на изискванията. Отразява в синтезиран вид най-съществените моменти от дисертационния труд във всичките му раздели. Уместно е да се посочат на отделна страница публикациите във връзка с дисертационния труд.

Дисертационният труд представлява изключително лична дейност на докторанта в обработката на пациентите, провеждането на необходимите изследвания в необходимото време, проследяване, изработване на контролна група от здрави деца, проследяване на резултатите.

В заключение – Нямам съществени препоръки и забележки към автора и доктората. Избраната тема на дисертационния труд **„Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клиничко-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност“** е значима поради две причини. СМА е рядко срещан и всеки системен анализ на заболяването представлява

интерес. Представеният труд е първият системен анализ у нас на пациенти с това заболяване.

Дисертационният труд е задълбочено, прецизно и детайлно разработен с много добро познаване на проблема, със задълбочено и критично интерпретиране на собствените резултати и обективното им съпоставяне с резултати на други автори със сходни проучвания. Резултатите и изводите са реални, с безспорен научен и практически принос. Качество на дисертационния труд е също доброто онагледяване и ясният и точен български език. В подбора на темата и цялата работа проличава зрелостта на изключително добрия клиницист, който проучва и дава своя опит и принос в изясняването на едно трудно за диференциране критично състояние с прояви на мултисистемност и необходимост от бързо терапевтично реагиране.

Това ми дава основание да препоръчам на уважаемите членове на журито, назначено със заповед №РД-38-297/21.06.2022 на Ректора на Софийски университет "Св. Климент Охридски" да гласуват положителна оценка на дисертационен труд за придобиване на научно-образователната степен „доктор” на Д-р Калин Йорданов Лисички, свободен докторант по докторска програма 7.1. Медицина ((03.01.50) „Педиатрия“ при Катедра ”Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински факултет, СУ „Климент Охридски“ на тема: „Синдром на макрофагиална активация в детската възраст” с научни ръководители проф. д-р Стефан Недев Стефанов, дм., и доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, дм.

25.07.2022 г.            Рецензент:

Доц. Д-р Албена Телчарова-Михайловска д.м.