

До Председателя на Научното жури
определено със Заповед на Ректора на
Софийския университет
„Св. Климент Охридски“

Становище за ОНС „Доктор“

от проф. Иван Олегович Литвиненко, д.м., Катедра по педиатрия при Медицински университет – София, Началник детска неврологична клиника при СБАЛДБ „проф. Иван Митев“ – София

Адрес за контакти: 1309 София, ж.к. Св. Троица бл. 150 вх. А ап. 1,

GSM 0888592015, e-mail: i.o.litvinenko@gmil.com

Назначен за член на НЖ със заповед № РД 38-279/21.06.2022 год. , съгласно чл. 4, ал.2 от Закона за развитие на академичния състав в Република България, решение на ФС на Медицински факултет от 11.05.2022 год. , протокол № 104, във връзка със защитата на д-р Калин Йорданов Лисички – свободен докторант по професионално направление/докторска програма 7.1. медицина (педиатрия), за присъждане на образователна и научна степен „ДОКТОР“. Професионално направление: 7.1 Медицина (03.01.50) ”Педиатрия“.

Автор на доктората: Д-р Калин Йорданов Лисички

Форма на докторантурата: свободна

Катедра: „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“ при Софийски университет „Св. Климент охридски“, Медицински факултет.

Тема: „СИНДРОМ НА МАКРОФАГЕАЛНА АКТИВАЦИЯ В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ – АНАЛИЗ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНИТЕ ПРОМЕНИ, ОЦЕНКА НА ДИАГНОСТИЧНИЯ ПОДХОД И ТЕРАПЕВТИЧНАТА ЕФЕКТИВНОСТ“

Научни ръководители: проф. д-р Стефан Недев Стефанов, д.м., доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, д.м.

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Правилник на Софийски университет „Св. Климент охридски“. и включва следните документи: 1. автобиография; 2. диплома за висше образование и приложението към нея; 3. дисертационен труд; 4. автореферат; 5. отпечатани научни трудове, свързани с дисертационния труд; 6. декларация за авторство; 7. справка за съответствие с националните минимални изисквания за ОНС «доктор» за съответната научна област;

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Калин Лисички е роден на 11.10.1958 год. През 1984 г. завършва МУ – София. След успешно положен изпит през 1991 г. придобива специалност Педиатрия, а през 1997 г. - Детска ревматология. Започва кариерата си като лекар-педиатър 1984-1987 год. в Районна болница гр. Дупница. От 1987-2007 год. след конкурс е назначена за асистент, старши асистент, главен асистент в Университетска детска болница, Клиника по детска ревматология. В периода 2007-2013 год. е лекар в МБАЛ Токуда, Клиника по педиатрия. От 2013 год. - до момента е началник на Клиника по педиатрия, УМБАЛ Токуда. През 2002 год. придобива сертификат по абдоминална ехография, а през 2001 год. — сертификат по здравен мениджмънт. През 1997 год. преминава двумесечен курс във Франция по програма TEMPUS. Специалните му професионални умения включват и ставна ехография и ставни пункции. Владее английски и руски език.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Синдромът на макрофагеална активация (СМА) е сериозно състояние с възможни тежки последици (смъртност движеща се в границите от 8% до 40% според различните автори), поради което представлява интерес за редица изследователи. Работи се в посока както за изясняване на детайлните механизми в патогенезата на заболяването, така и в посока определяне на точни диагностични критерии, на базата на клиничните проявления на СМА и анализ на определени лабораторни маркери. Поставянето на диагнозата СМА е основание за започване на своевременно лечение, целящо потискане на хиперинфламаторното състояние и поставянето му под траен контрол. Лечебните схеми включват високодозовите режими с кортикостероиди и циклоспорин. Освен тях са правени опити с интравенозни имуноглобулини, антитимоцитен глобулин, етопозид, ритуксимаб, с променлив успех. Разработваните през последните години модерни терапевтични стратегии, включващи биологични агенти намират своето място и при лечението на СМА. Данните от проведените до момента проучвания от приложението на биологична терапия дават окуражаващи резултати. СМА се среща както при възрастни, така и при деца. Основна характеристика на това патологично състояние е, че е с тежко протичане и нередко завършва с летален изход. Липсата на категорични отличителни клинични белези и характерни лабораторни промени го правят още по-голямо предизвикателство. Няма

сигурна и общоприета терапевтична схема, която да гарантира добър изход от заболяването. Това дава основание проблемът да се изучава все по-детайлно, да се анализират максимален брой пациенти, за да се изработят възможно най-точните диагностични критерии и да се прилагат най-ефективните терапевтични стратегии. Колкото по-рано се постави диагнозата и колкото по-бързо и своевременно се започне лечението, толкова по-голям е шансът за добър изход от синдрома на макрофагеална активация.

4. Познаване на проблема

На базата на изложеното по-горе, отразено в обзорната част на дисертацията, давайки си сметка за очерталите се неизяснени моменти и противоречиви данни в литературата, докторантът логично извежда целта на настоящия труд - **да опише детайлно пациентите в детска възраст със синдром на макрофагеална активация в България; да анализира установените клинични и лабораторни промени; да оцени приложения диагностичен подход и ефекта от проведеното лечение.** За изпълнението на посочената цел са решени следните задачи: 1. Извършено е разпределение по пол и възраст; 2. Направен е опит за установяване на тригерите на основното заболяване; 3. Представят се клиничните характеристики на синдрома; 4. Разглеждат се детайлно и се оценят промените в лабораторните показатели при СМА; 5. Анализира се ефекта от приложените медикаменти за овладяване на клиничните промени при СМА; 6. Анализира се ефекта от приложените медикаменти върху промените в лабораторните показатели; 7. Дава се предложение за актуален диагностичен подход; 8. Предлага се ефективна терапевтична стратегия.

5. Материал и методика на изследването

Избраната методика на изследване позволява осъществяване на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите от дисертационния труд. В настоящия труд са включени и анализирани данните на 20 деца със СМА, диагностицирани, лекувани и проследени в детска клиника на „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“ - София, Клиника по детска ревматология към СБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – София, детска клиника към университетска многопрофилна болница за активно лечение „Св. Георги“ – гр. Пловдив и детска клиника към университетска многопрофилна болница за активно лечение - гр. Варна. Така на практика е обобщен опита по този проблем от цялата страна, нещо което не се случва често и заслужава

адмирации. Оформя се значима група, с това иначе рядко заболяване, а по този начин резултатите добиват по-голяма стойност и правят значим дисертационния труд. Децата са диагностицирани и лекувани за СМА в периода от 2013 г. До 2019 г. При всички е извършен анализ на клиничните прояви, лабораторните показатели, образната диагностика, костномозъчната пункция. Всички посочени клинични и лабораторни параметри са оценявани многократно при пациентите – както при поставяне на диагнозата, така и в последвалия период на лечение. След поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация, съобразно посочените по-горе критерии, при всички пациенти е започнато лечение. Оценено е влиянието на проведеното лечение върху промяната в серумните нива на феритин и върху дните, които са били необходими за проследяване на клиничното състояние на децата и промените в техните лабораторни показатели. Специално внимание е обърнато на диагностичната стойност на серумния феритин. Оценена е диагностичната стойност на съотношението феритин/СУЕ при двете групи пациенти - тези с основна диагноза СМА и тези от контролна група деца с други основни не СМА заболявания; изследвана е чувствителността и специфичността на съотношението феритин/СУЕ в контекста на СМА.

Всички резултати са представени под формата на таблици и/или графики, придружени от съответните детайлни обяснения относно изследваните параметри.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е в обем от 123 стандартни машинописни страници и е онагледен с 37 фигури и 8 таблици. Библиографската справка съдържа 203 литературни източника, от които 2 са на български автори и 201 са на латиница, преобладаващата част са от последните 10 години. Извършена е огромна по обем работа. Обхванатите общо 20 пациента със СМА са диагностицирани и наблюдавани във водещите клиники от цяла България.

С настоящия дисертационен труд за първи път в България се са обобщени пациенти със СМА от страната - описани и категоризирани са клиничните и лабораторни характеристики и ефекта от провежданото лечение. За поставяне на диагнозата са използвани валидните към настоящия момент диагностични критерии на PRINTO/EULAR от 2016 год. Тъй като се касае за рядко заболяване при обработката е използван пакет за статистическа обработка на данни от малка група пациенти и

проведените анализи са извършен от професионален специалист по статистика и обработка на медицински данни.

СМА най-често е усложнение на други подлежащи заболявания заслужава да бъде проучвано, тъй като започва внезапно, протича тежко, трудно се повлиява от лечение и в голяма степен застрашава живота на пациентите. Чрез анализа на представените данни става видно, че най-често се развива на фона на системната форма на ювенилен артрит, но се оказва, че СМА може да се изяви и в хода на някои инфекции или други аутоимунни заболявания. Клиничната симптоматика включва обикновено фебрилитет в съчетание с обривен синдром, лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия, представени в различна степен. От промените в лабораторните показатели, с най-голямо диагностично значение е хиперферитинемията. Освен на включените като диагностични критерии лабораторни параметри трябва да се обърща особено внимание на промените в стойностите на ЛДХ, общ белтък и серумен албумин, както и на D-димерите. Диагнозата СМА изисква своевременно започване на лечение. Обичайно инициалната терапия е с високодозов кортикостероид, в комбинация или не с циклоспорин. При липса на достатъчен ефект трябва да се обмислят допълнителни лечебни схеми с медикаменти от втора линия; при случаи, които трудно и непълно се повлияват от стандартното лечение, е уместно да се прилага лечение с биологични агенти (анти IL-1-антагонисти). Световният и в частност българският, макар и малък опит с приложението на биологична терапия показват, че успешното лечение на това тежко заболяване най-вероятно ще се развива в тази посока.

На базата на получените резултати след подробно обсъждане на всеки един от тях, сравняване с литературните данни и подлагане на задълбочен анализ, са оформени 16 извода. Те са в отговор и съзвучие на поставена цел и задачи и са добре аргументирани. Приемам направените изводи. От особена важност са изводите: 3^{-ти} - Че децата с инфекциозно провокиран СМА се проследяват два пъти по-дълго време, докато стабилизират състоянието си, което предполага по-бавно възстановяване и нужда от по-продължително лечение; 7^{-ми} - Изчакването за покриване на всички диагностични критерии за СМА може да доведе до фатално забавяне на диагнозата; 8^{-ми} - Серумният феритин е лабораторен маркер с изключително значение. Той има особена тежест както при поставяне на диагнозата СМА, така и за проследяване хода на заболяването и ефекта от провежданото лечение. Стойности над 600 ng/ml са в полза на синдром на макрофагеална активация; 9^{-ти} - 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; 15^{-ти} - Самостоятелното приложение на повече от 3 пулс терапии с метилпреднизолон няма статистически значим ефект по отношение на протичането на СМА; и 16^{-ти} - 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.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Изцяло приемам и очертаните от дисертанта научни приноси с оригинален и потвърдителен характер. Между тях от тези с оригинален характер бих отличил това, че

- *За първи път в България се описват и обобщават данните на пациентите, диагностицирани със синдром на макрофагална активация в детска възраст.*
- *Анализират се и се предоставят данните за промените в лабораторните показатели при децата, диагностицирани със СМА и се определя тяхното диагностично значение.*
- *Сравняват се и се анализират промените в стойностите на феритин при СМА и не СМА пациенти.*

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторанта е приложил 6 публикации, от които две в научно издание реферирано и индексирано в световноизвестни база данни с научна информация - списание Педиатрия и 2 в международни издания с impact factor - Journal of biogeneric science and research с impact factor 0.071 и Journal of Rheumatology с impact factor 4.666, както и 4 доклад на национални медицински форуми. Публикациите отразяват резултати от дисертационния труд.

9. Лично участие на докторантката

Смятам, че е несъмнено личното участие на докторанта в проведеното дисертационно изследване, и формулираните приноси и получени резултати, са основно негова лична заслуга. В полза на несъмнения личен принос на докторанта е и това, че е или първи или последен автор в публикациите и съобщенията.

10. Авторефератът е направен според изискванията, и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

11. Критични забележки и препоръки

По съществува на работата нямам критични забележки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд съдържа научни, научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на Софийски университет „Св. Климент охридски“.

Дисертационният труд показва, че докторантът притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност педиатрия, като демонстрира качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено в рамките на дисертационния труд, неговия автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото Научно жури да присъди образователната и научна степен ‘доктор’** на Д-р Калин Йорданов Лисички.

01.08.2022 год.

Рецензент:

Проф. И.Литвиненко, д.м.