

## Рецензия

От професор д-р Искра П. Алтънкова, д.м.н.

Катедра по "Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести", Медицински факултет, СУ „Климент Охридски“.

за дисертационен труд на тема: Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клинично-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност“

на д-р Калин Йорданов Лисички, докторант на свободна доктурантура.  
за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по 7.1. Медицина, научната специалност “Педиатрия“.

Рецензията е изготвена според изискванията на Закона за развитието на академичните кадри и Правилника на СУ „Св. Климент Охридски“ за приложението му

### Оценка на актуалността на темата

В последните десетилетия се отчита увеличаване честотата на имуномедиирани заболявания, а и появата на нови. Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза е комплексно патологично състояние, характеризиращо се с хиперинфламаторен отговор към различни стимули, който в повечето случаи води до тежки и често фатални последици. Този синдром може да бъде обусловен от генни мутации на перфорин-зависимия цитолиза на NK и CD8+ T-лимфоцити, но и като идиопатична и/или вторично в рамките на други заболявания – най-често автоимунни и малигнени, както и при редица инфекции. Съвременният термин, който описва този процес е Синдромът на макрофагеална активация (СМА). Той се среща както при възрастни, така и при деца. В основата на СМА стои нарушена взаимовръзка между макрофаги и T-лимфоцити, което води до възникване на неконтролируема пролиферация на свръхактивирани макрофаги, цитотоксични T- и NK лимфоцити, които отделят свръхмерно количество проинфламаторни цитокини. И последваща генерализирана органна дисфункция, често завършваща с фатален край. Това състояние е известно и като „цитокинова буря“.

Синдромът на макрофагелна активация е изключително рядко заболяване, което се диагностицира трудно. Установени са общи черти в развитието и протичането на СМА като генетична предиспозиция, имунна дисрегулация и автодеструкция, но те не могат да обяснят някои различия в проявите на заболяването, както и недостатъчната ефективност на терапевтичните схеми. Това поддържа необходимостта от нови и задълбочени научни изследвания и клинични проучвания.

Настоящата дисертация се занимава с характеризирание и прецизиране на диагностиката и терапията на СМА в детската възраст и сред българските деца. Затова смятам, че дисертационният труд е актуален, навременен и много полезен за клиничната практика.

### **Оценка на дисертационния труд**

Дисертационният труд е написан на 123 стандартни страници и е онагледен с 37 фигури и 8 таблици. Библиографската справка съдържа 203 литературни източника, от които 2 са на български и 201 са на чуждестранни медицински екипи.

Дисертацията е структурирана по общоприетия модел: литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, собствени резултати и обсъждане в оптимално съотношение. Формулирани са 16 извода и 11 научни приноси. Работата е онагледена добре с 8 таблици и 37 фигури. Трудът е написан на много добър, компетентен и разбираем научен български език. Във връзка с дисертацията са публикувани 6 научни статии (2 в международни и 4 в български списания) и работата е популяризирана сред научната общност с 4 доклада на научни форуми у нас.

Дисертацията започва с обстоен, но целенасочен **литературен обзор**, осветляващ множество аспекти на аберантната макрофажна активация и клиничните заболявания, свързани с нея. Главни центрове на обзора са: патогенеза на СМА, генетични особености, други заболявания, бактерии и вируси като възможни тригери на СМА, феритинът като възлов участник в СМА, диагностични критерии и др. Освен обективното им представяне, авторът критично ги осмисля. Изтъкват се нерешените към момента проблеми и се обосновава научно целта и задачите на дисертационния труд. Това говори за безспорната лична компетентност на докторанта, но и за опита на неговите научни ръководители. Считаю, че горните факти доказват задълбочената образователна компетентност на докторанта не само в областта на педиатрията, но и в клиничната имунология и в частност детската ревматология.

**Целта** на дисертационния труд е да се опишат детайлно пациентите в детска възраст със синдром на макрофагеална активация в България; да се анализират установените клинични и лабораторни промени; да се оцени приложението на диагностичен подход и ефекта от проведеното лечение. За изпълнението на целта са формулирани следните **задачи**:

1. Да се извърши разпределение по пол и възраст.
2. Да се направи опит за установяване на тригерите на основното заболяване.
3. Да се представят клиничните характеристики на синдрома
4. Да се разгледат детайлно и да се оценят промените в лабораторните показатели при синдрома на макрофагеална активация
5. Да се анализира ефекта от приложените медикаменти за овладяване на клиничните промени при синдрома на макрофагеална активация
6. Да се анализира ефекта от приложените медикаменти върху промените в лабораторните показатели
7. Да се даде предложение за актуален диагностичен подход
8. Да се даде предложение за ефективна терапевтична стратегия

## **Материали и методи**

Като клиничен материал са включени 20 деца с СМА, диагностицирани, лекувани и проследени във водещите педиатрични клиници на страната за периода 2013 – 2019 г. За диагнозата са използвани валидните към настоящия момент диагностични критерии на PRINTO/EULAR от 2016 год. При всички пациенти е снета анамнеза и е изследван физикален статус, съобразно с общоприетите правила в педиатричната практика. Това оценяване е извършвано при всяко дете многократно – при постъпването в болница, в хода на болничния престъй, както и в следхоспитализационния период. Анализирани са и една група деца с други, не-СМА заболявания, в качеството на контролна група за чувствителност и специфичност на показателя съотношение феритин / СУЕ в контекста на СМА.

Всички посочени клинични и лабораторни параметри са оценявани многократно при пациентите – както при поставяне на диагнозата, така и в последващия период на лечение. Използван е много широк набор от хематологични, биохимични и други клинично-лабораторни показатели. Всички лабораторни и образни изследвания са провеждани в сертифицирани лаборатории, чрез използването на автоматични

хематологични и биохимични анализатори и съответните за възраст а референтни стойности, без възможност за мануална корекция на получените данни.

След поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация, съобразно възприетите критерии, при всички пациенти е започнато лечение. Първоначалният избор на медикамент е кортикостероид – метилпреднизолон в пулсови дози – 30 mg/kg/ден в три последователни дни. В зависимост от ефекта върху контрола на заболяването при някои пациенти е провеждано и лечение с други медикаменти: циклоспорин, интравенозни имуноглобулини, биологичен агент – анти интерлевкин 1 рецепторен антагонист – кинерет, Етопозид.

Специално внимание е обърнато на диагностичната стойност на серумния феритин като диагнозо диференциращ между СМА и други тежки възпалителни заболявания.

За тази цел е използвана и контролна група с не-СМЕ диагнози. Всички първични данни са адекватно обработени статистически и са представени в графичен и текстови формати.

### **Оценка на получените резултати**

Получените собствени клинични и лабораторни данни, които са подложени на анализ са групирани в съответствие с поставените задачи и са изложени в този ред. Всички резултати са представени под формата на таблици и/или графики, както от съответните детайлни обяснения. Възприетата структура на изложение е прегледна и информативна. Допуснати са, обаче, и повторения. При изложението на терапевтичните резултати това е донякъде променено и възприемането им е затруднено. Всички получени резултати и анализи са подробно обсъдени и обобщени в глава „Обсъждане“. Резултатите от дисертационния труд са представени в **16 извода**, които са доста подробно формулирани и в голяма степен отговарят на задачите на труда. Видно е, че най-често СМЕ при децата 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 (микоплазмена, Epstein–Barr вирус и Parvovirus B19) или други автоимунни 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. Доказва се, че серумният феритин е с изключително значение при СМЕ в детската възраст. Той има особена тежест както при поставяне на диагнозата СМА, така и за проследяване на хода на заболяването и ефекта от провежданото лечение. Предложеното съотношение феритин / СУЕ е полезен, ефективен и бърз метод за диференциране на СМА от други възпалителни и автоимунни заболявания.

Поставянето на диагнозата СМА изисква своевременно започване на лечение високодозов кортикостероид в комбинация или не с циклоспорин и биологични медикаменти от последно поколение.

## **Оценка на приносите**

В дисертацията са самооценени 3 групи научни приноси, които аз приемам, но бих обобщила по следния начин.

### **Приноси с оригинален характер**

1. За първи път в България се описват и обобщават данните на български деца, диагностицирани със синдром на макрофагеална активация. Установени са провокиращите фактори, отговорни за възникване на СМА в детската възраст.
2. Характеризирано е възрастовото, половото разпределение и клиничните прояви на СМА сред българските деца.
3. Дефинирано е диагностичното значение на промените в лабораторните показатели при децата, диагностицирани със СМА, както и тяхната спонтанна или терапевтична динамика с различни терапевтични схеми.
4. Цялостно и задълбочено е проучена ролята на серумния феритин в детската възраст и специално при деца със СМА. Предложен е допълнителен показател съотношение СУЕ / феритин с максимална чувствителност и специфичност за диагноза на СМА при деца, който сполучливо допълва модела на феритиновата значимост при СМЕ в детската възраст.
5. Анализират се ефективността на терапевтичните схеми, които се прилагат за лечение на СМА в детска възраст.

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърждава се, че промените в лабораторните показатели, възприети към момента от PRINTO/EULAR като диагностични критерии, са валидни като такива и за СМА в детската възраст.
2. Потвърждава се, че промените в стойностите на ЛДХ, D-димери, общ белтък и албумин също имат висока диагностична стойност при деца със СМА.
3. Потвърждава се, че терапевтичната схема, включваща високодозов кортикостероид (метилпреднизолон 30 mg/kg/ден или друг кортикостероиден медикамент в еквивалентна доза) в комбинация или не с циклоспорин на този етап няма съществена алтернатива. Потвърди се значимостта и перспективата за използване на биологични агенти в лечението на СМА.

#### **Приноси с приложен характер**

1. Предлага се използването на съотношението феритин / СУЕ като бърз и ефективен метод за диференциране на СМА от неСМА пациенти
2. Описани са личния опит и алгоритъма на приложение на биологична терапия с анти-IL-1-рецепторни антагонисти, както и ефективността му при български деца с СМА.

#### **Критични бележки и препоръки към дисертационния труд:**

Аз нямам съществени бележки, свързани със замисъла на дисертационния труд, методологията, получените резултати и научни приноси. Критични бележки имам към техническото оформление на някои фигури – надписи и единици на осите, легендите, липса на обяснения под фигурите и др. На някои места информацията в таблици, фигури и текст се препокрива.

#### **Кратки биографични данни за кандидата**

Д-р Калин Лисички завършва медицина през 1984 г. в Медицинска Академия, София с отличен успех. Веднага започва работа като педиатър, а от 1987 г става асистент в Клиниката по детска ревматология към Университетската детска болница (НИП, впоследствие СБАЛДБ), където се развива успешно като преподавател и лекар педиатър. Има 2 медицински специалности- педиатрия и детска ревматология и няколко допълнителни квалификации. От 2013 год. работи в Клиника по педиатрия, УМБАЛ Токуда и към момента – е неин началник. Има 43 научни публикации и доклади в над 30 научни форума в България и 1 в чужбина.

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

## **Заключение:**

Дисертационният труд отразява широката медицинска компетентност на д-р Калин Лисички като дългогодишен педиатър и преподавател но и вкусът му към научно-приложни проучвания и медицинска практика в граничната област между педиатрия, клинична имунология и нови терапевтични подходи, целящи разшифроване на ключови диагностични и терапевтични аспекти на СМА. Смятам, че успешно е изпълнена както образователната, така и научната част на тази докторска програма по „Педиатрия“. Оценявам високо по достойнство дисертационния труд – неговата актуалност и концепция, използваните съвременни методи, получените резултати, приносите и научните публикации, свързани с работата. Смятам, че те напълно отговарят на изискванията на Закона за развитие на академичните кадри и Правилника за приложението му. Затова убедено препоръчвам на уважаемото Научното жури да гласува положително за присъждане на образователната и научна степен “Доктор” на д-р Калин Лисички и с удоволствие ще гласувам **ЗА**.

15. 08. 2022 г.

Рецензент:

Проф. д-р Искра Алтънкова, дмн