

**СОФИЙСКИ УНИВЕРСИТЕТ „СВ. КЛИМЕНТ ОХРИДСКИ“
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

**КАТЕДРА „ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ, ФАРМАКОЛОГИЯ И
КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ, ПЕДИАТРИЯ,
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ, ИНФЕКЦИОЗНИ И КОЖНИ БОЛЕСТИ“**

Д-р Калин Йорданов Лисички

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

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд за присъждане на образователна
и научна степен „Доктор“

Професионално направление: 7.1 Медицина (03.01.50)
”Педиатрия“

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

София, 2022

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 чуждестранни медицински екипи.

Дисертационния труд е насочен за публична защита след представяне и обсъждане на факултетен съвет на катедра по „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“ към Софийски университет „Климент Охридски“, гр. София.

Откритото заседание на Научното жури за защита на дисертационния труд ще се състои на 08. септември 2022 г. от 14.00 часа в Аулата на УМБАЛ „Лозенец“, 4 ет., ул. „Козяк“ № 1, гр. София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
I. Увод.....	5
II. Цел и задачи.....	6
III. Материали и методи.....	7
IV. Резултати.....	11
1. Разпределение по пол, възраст, тригери и клинични симптоми на синдром на макрофагеална активация.....	11
2. Представяне на резултати от лабораторни изследвания....	15
2.1. Анализ на резултати от показатели за възпалителна активност и някои параметри от пълна кръвна картина, които имат отношение към СМА.....	15
2.2. Анализ на резултати от изследване на биохимични показатели.....	20
2.3. Костномозъчна пункция.....	32
3. Представяне на резултати от обработката на данните за проведено лечение	32
3.1. Лечение с кортикостероид във високодозов режим и циклоспорин.....	32
3.2. Лечение на синдром на макрофагеална активация с биологични агенти – анакинра.....	40
4. Сравнителна оценка на стойностите на серумен феритин при СМА и при други заболявания, протичащи с висока възпалителна активност.....	44
5. Оценка на промяната в стойностите на лабораторните показатели, които са включени в диагностичните критерии за синдром на макрофагеална активация.....	45
V. Заключение.....	47
VI. Изводи.....	47
VII. Приноси.....	49
VIII. Списък на публикации и участия в научни форуми със съобщения във връзка с темата на дисертационния труд.....	50

Използвани съкращения

СМА – синдром на макрофагеална активация
ЮИА – ювенилен идиопатичен артрит
СУЕ – скорост на утаяване на еритроцитите
ХФЛХ – хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина
РНК – рибонуклеинова киселина
АСАТ – аспартат аминотрансфераза
АЛАТ – аланин аминотрансфераза
ЛДХ – лактат дехидрогеназа
ЦНС – централна нервна система
ДИК – дисеминирана интравазална коагулация
IL – интерлевкин
CD – cluster of differentiation
TNF α – tumor necrosis factor α
 γ IFN – γ interferon
NK – natural killer
LPS – lipopolysaccharide
NF- κ B – nuclear factor κ B
Th2 – T-helper 2
EBV – Epstein-Barr virus
CMV – cytomegalovirus
PCR – polymerase chain reaction
HLA – human leukocyte antigen
VLDL – very-low-density lipoprotein
HDL - high density lipoprotein
PRINTO – Paediatric Rheumatology International Trials Organisation
EULAR - European League Against Rheumatism
IVIG – intravenous immunoglobulin
IgG – immunoglobulin G
ATG – anti-thymocyte globulin

I. УВОД

Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза е комплексно патологично състояние, характеризиращо се с хиперинфламаторен отговор на човешкия организъм към различни стимули, който в повечето случаи води до тежки и често фатални последици. Този синдром може да бъде обусловен от хомозиготни или хетерозиготни мутации в гените на перфорин-зависимия път на цитолизата, като по този начин се засягат както вродения /чрез НК-клетките/, така и придобития имунен отговор /чрез CD8 + Т-лимфоцити/. Тук се включват вариантите на фамилната хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Това състояние обаче може да се развие и като идиопатична и/или вторична хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, в рамките на редица други заболявания – най-често автоимунни и малигнени заболявания, както и редица инфекции. Възприетият термин, който описва този сложен патологичен процес е синдромът на макрофагеална активация /СМА/. В основата на СМА стои нарушена взаимовръзка между макрофаги и Т – лимфоцити, което води до възникване на неконтролируема пролиферация на свръхактивирани макрофаги, цитотоксични Т-лимфоцити, НК – клетки, които отделят свръхмерно количество проинфламаторни цитокини. Това състояние е известно като „цитокинова буря“. Тя стои в основата на последваща генерализирана органна дисфункция, често завършваща с фатален край.

Клиничните прояви при синдрома на макрофагеална активация включват най-често изразена фебрилна реакция, лимфаденомегалия, хепатоспленомегалия и обривен синдром – все белези, наподобяващи септично състояние, поради което най-често в диференциално диагностичен план се обсъжда развитие на сепсис. При провеждане на лабораторни изследвания най-често се установява панцитопения, трансaminaзна активност, хиперферитинемия и развитие на синдром на дисеминирана интравазална коагулация. Както се вижда нито клиничните симптоми, нито лабораторните промени са специфични за СМА. В тази връзка са създадени работни групи, чиято цел е изработването на диагностични критерии за заболяването, които да улеснят поставянето на правилната диагноза. Понастоящем диагнозата СМА се поставя въз основа на фебрилно състояние, хиперферитинемия над 684 ng/ml в съчетание с високи стойности на АСАТ /над 48 U/l/ и триглицериди /над 1,76 mmol/l/ и ниски нива на тромбоцити /под $181 \times 10^9/l$ / и фибриноген /под 3,6 g/l/. Редица други клинични и лабораторни параметри обаче имат отношение към заболяването и са от полза при поставяне на диагнозата.

Тъй като синдромът на макрофагеална активация е сериозно състояние с възможни тежки последици, то представлява интерес за редица изследователи. Работи се в посока както за изясняване на детайлните механизми в патогенезата на заболяването, така и в посока поставяне на

максимално точни диагностични критерии, използвайки клиничните проявления на СМА и анализ на променените лабораторни маркери.

Поставянето на диагнозата синдром на макрофагеална активация изисква започване на своевременно лечение, с което се цели потискане на хиперинфламаторното състояние и поставянето му под траен контрол. В тази връзка основно място в лечебните схеми заемат високодозовите режими с кортикостероиди и приложението на циклоспорин. Освен тях са правени опити за повлияване на състоянието и с други медикаменти – интравенозни имуноглобулини, антитимоцитен глобулин, етопозид, ритуксимаб, с променлив успех. Разработваните през последните години нови и модерни терапевтични стратегии, включващи приложението на т. нар. биологични агенти намират своето място и в лечението на СМА. Това са главно молекули, насочени към инактивиране на основни цитокини, имащи пряко участие в патогенезата на СМА, като IL-1 и IL-6. Данните от проведените до момента проучвания от приложението на биологична терапия за повлияване на СМА дават много окуражаващи резултати.

Синдромът на макрофагеална активация се среща както при възрастни, така и при деца. Основна характеристика на това патологично състояние е, че когато възникне, по правило е с тежко протичане и нерядко завършва с летален изход. Липсата на категорични отличителни клинични белези и характерни лабораторни промени го правят още по-голямо предизвикателство. Трябва да се отбележи, че 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.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия дисертационен труд е 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 е необходимо да се решат 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 макрофагална активация

5. Да се анализира ефекта от приложените медикаменти за овладяване на

клиничните промени при синдрома на макрофагална 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

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

В настоящия дисертационен труд са включени и анализирани данните на 20 деца със синдром на макрофагална активация. Те са диагностицирани, лекувани и проследени в следните болнични звена: детска клиника на „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“ - гр. София, клиника по детска ревматология към университетска многопрофилна болница за активно лечение по детски болести „Проф. Иван Митев“ – гр. 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.

Всички включени в настоящото проучване деца са диагностицирани и лекувани за синдром на макрофагална активация за периода от 2013г до 2019г. Показателите, които са подложени на анализ са разпределени в следните групи:

1. Разпределение по пол и възраст
2. Разпределение според тригерите на синдрома на макрофагална активация – оценка

на клинични и лабораторни симптоми на подлежащо основно заболяване; микробиологични и имунологични тестове за доказване на инфекциозни причинители като тригери на СМА.

3. Оценка на клиничните симптоми на СМА – при всички пациенти е снета анамнеза и

е изследван физикален статус съобразно общоприетите пропедевтични правила в педиатричната практика. Това оценяване е извършвано при всяко дете многократно – при постъпването в болница, в хода на болничния престой, както и в следхоспитализационния период. Основните клинични параметри, които са обект на настоящото изследване са:

- 3.1. Фебрилитет – начална изява, вид на температурната крива;
- 3.2. Обриви – начална изява, вид, локализация на обривните лезии
- 3.3. Лимфаденомегалия – начална изява, локализация на уголемените лимфни

възли, палпаторна характеристика.

- 3.4. Наличие на хепатомегалия

3.5. Наличие на спленомегалия

3.6. Прояви от страна на централната нервна система – дезориентираност,

раздразнителност, гърчова симптоматика, кома

4. Оценка на параклинични показатели

4.1. Показатели от клинична лаборатория

4.1.1. Хематологични показатели – пълна кръвна картина – брой на левкоцити, тромбоцити, хемоглобин, диференциална формула.

4.1.2. Маркери на възпалението – скорост на утаяване на еритроцитите, С-реактивен протеин, прокалцитонин

4.1.3. Биохимични показатели

4.1.3.1. – трансаминази, цитозолни ензими – АСАТ, АЛАТ, ЛДХ

4.1.3.2. – общ белтък, албумин

4.1.3.3. – холестерол, триглицериди

4.1.4. Феритин

4.1.5. Коагулационни маркери

4.1.5.1. фибриноген

4.1.5.2. D-димери

4.2. Микробиологични тестове

4.2.1. Урокултура

4.2.2. Хемокултура

4.2.3. Имунологични тестове за инфекциозни причинители - ИгМ антители за: *Mycoplasma pneumoniae*, Epstein - Barr вирус капсиден антиген, *Pavovirus B19*

4.2.3. Генетичен анализ – PCR /polymerase chain reaction/ за EBV в лимфоцити

4.3. Методи на образната диагностика

4.3.1. Конвенционална рентгенова графия – на гръден кош

4.3.2. Ядреномагнитен резонанс на ЦНС

4.3.3. Ултразвуково изследване на коремни органи, сърдечни структури и плевра

4.4. Костномозъчна пункция – оценка за налична хемофагоцитоза

При всички пациенти е приета диагноза синдром на макрофагелна активация съобразно актуалните към момента диагностични критерии за това заболяване на EULAR/ACR от 2016 год.

➤ Фебрилитет

➤ Феритин > 684 ng/ml и поне два от следните:

➤ Тромбоцити < $181 \times 10^9/l$

➤ АСАТ > 48 UI/l

➤ Триглицериди > 1,76 mmol/l

➤ Фибриноген <3,6 g/l

Всички посочени клинични и лабораторни параметри са оценявани многократно при пациентите – както при поставяне на диагнозата, така и в последвалия период на лечение. Всички лабораторни и образни изследвания са провеждани в сертифицирани лаборатории, чрез използването на автоматични хематологични и биохимични анализатори, без възможност за мануална корекция на получените данни.

След поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация, съобразно посочените по-горе 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 – антитяло – кинерет
- Етопозид

Пациентите са разделени на подгрупи в зависимост от лечебните режими – кортикостероид във високодозов режим, в комбинация или не с циклоспорин, добавяне на трети медикамент. Дозите на посочените медикаменти и дозовите режими ще бъдат детайлно коментирани в раздел „Резултати“. В отделно изложение е съобщен опитът от приложението на биологична терапия с анти- IL-1-рецепторен антагонист при две от децата със СМА.

При всички деца е оценен времевия интервал за проследяване на определени лабораторни показатели, които са важни диагностични маркери при заболяването:

1. Серумен феритин
2. Тромбоцитен брой
3. Аспартат аминотрансфераза
4. Фибриноген
5. Триглицериди

Направен е опит да се оцени 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.

Това е лабораторен показател, който се увеличава и при други патологични състояния, но се смята, че стойности над 500-600 ng/ml отдиференцират синдрома на макрофагеална активация от тях. По тази причина в

настоящото проучване е включена група от деца с други заболявания, които протичат с изразен клинично-лабораторен синдром на възпаление:

- Септичен артрит
- Системен лупус еритематозус
- Болест на Kawasaki
- Бактериална пневмония
- Парапневмоничен плеврален излив
- Остър среден гноен отит
- Остър аденоидит
- Остър бактериален тонзилит
- Остър пиелонефрит

Тези пациенти, които са 21 на брой, са диагностицирани и лекувани в детска клиника на „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“, гр. София. При тях диагнозата на основното заболяване е поставена въз основа на общоприетите диагностични изисквания и съответните параклинични изследвания. При всички пациенти е изследван серумният феритин в началото на основното заболяване. Тези стойности са сравнявани със стойностите му при пациентите със синдром на макрофагеална активация при поставяне на диагнозата, оценени са вида и силата на корелацията и нейното значение.

В опита си да намерят максимално точни и обективни диагностични критерии за синдром на макрофагеална активация, авторските колективи, работещи в тази област проверяват чувствителността и специфичността на съотношението феритин/СУЕ. Получените данни сочат, че то е много добър диагностичен маркер за СМА. В тази връзка се прецени, че ще се направи оценка на диагностичната стойност на съотношението феритин/СУЕ при двете групи пациенти, включени в настоящото проучване - тези с основна диагноза СМА и тези от контролна група деца с други основни неСМА 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.

Използвани статистически методи

Синдромът на макрофагеална активация е изключително рядко заболяване, което се диагностицира трудно. По този повод групата на изследваните пациенти е малка. Направен е опит да се съберат максимален брой деца с тази диагноза и да се анализират максимално достоверно резултатите от техните клинични и лабораторни изследвания. Поради това 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.

Статистическите обработки са направени със SPSS 13.0. Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака, обобщаващи показатели – относителен дял, средна аритметична, медиана.

Проведен е също така диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка в променливи, измервани на слаби скали. Този анализ е извършен с помощта на хи-квадрат метода. Изчислявани са „точни” емпирични показатели на Фишер (Fisher exact test) за взимане на решение за тествания ефект.

ROC анализ е използван за оценка на специфичността и чувствителността на изградена алтернативна диагноза, включваща показателите серумен феритин и СУЕ, представени като съотношение феритин/СУЕ.

Извършен е анализ на разликата в средни величини, като статистическата значимост на проявените разлики са тествани с помощта на модели за тестване на средна разлика (ANOVA, t-test). Резултатите от тези модели са засичани с приложени непараметрични аналози, като целта е да се елиминира евентуално влияние от неспазвана на изискванията на параметричните модели и в същото време да се използва максимално силен, параметричен статистически метод.

За оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики се използват базираните на предположения относно разпределението на тестваните признаци нива. Като гранична стойност за равнището на значимост се приема 0.05, освен ако не е изрично отбелязана друга стойност. Съответните оценки за значимостта на определена емпирична характеристика на гореописаните тестове се сравнява с тази гранична стойност от 0.05. Ако тя е по-малка от 0.05, тествания ефект се приема за статистически значим, ако е по-голяма от 0.05, тествания ефект се приема за статистически незначим.

IV. РЕЗУЛТАТИ

В настоящия дисертационен труд са представени и анализирани резултатите на 20 деца със синдром на макрофагеална активация. За поставяне на диагнозата са използвани валидните към настоящия момент диагностични критерии на PRINTO/EULAR от 2016 год.

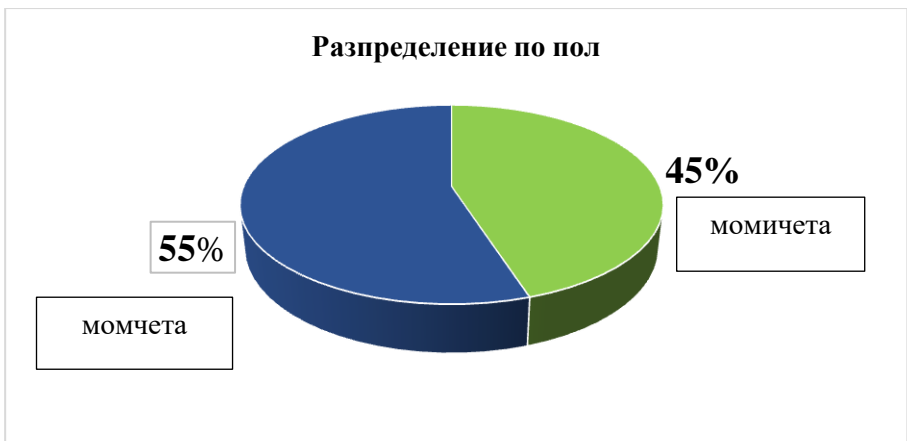
Диагностични критерии за СМА, PRINTO 2016г.

Фебрилитет и серумен феритин > 684 ng/ml
Тромбоцити $\leq 181 \times 10^9 /L$
Аспартат аминотрансфераза >48 U/L
Триглицериди > 1.76 mmol/l
Фибриноген $\leq 3,60$ g/l

Табл. 1 Диагностични критерии за СМА, PRINTO/EULAR от 2016г.

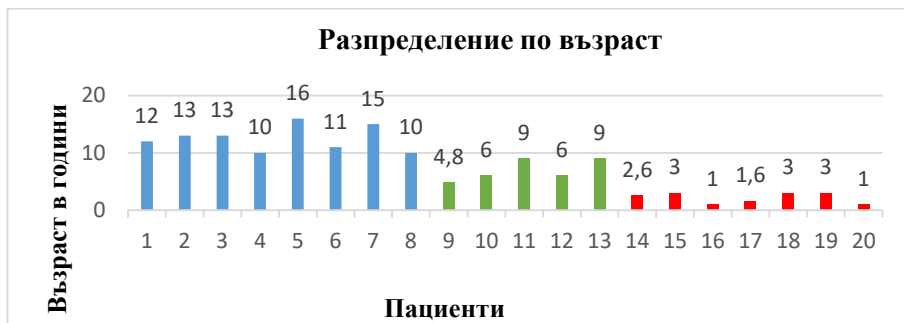
1. Разпределение по пол, възраст, тригери и клинични симптоми на синдром на макрофагеална активация

Разпределението по пол е както следва: 45% от децата са момичета /n=9/, а 55% /n=11/ са момчета.



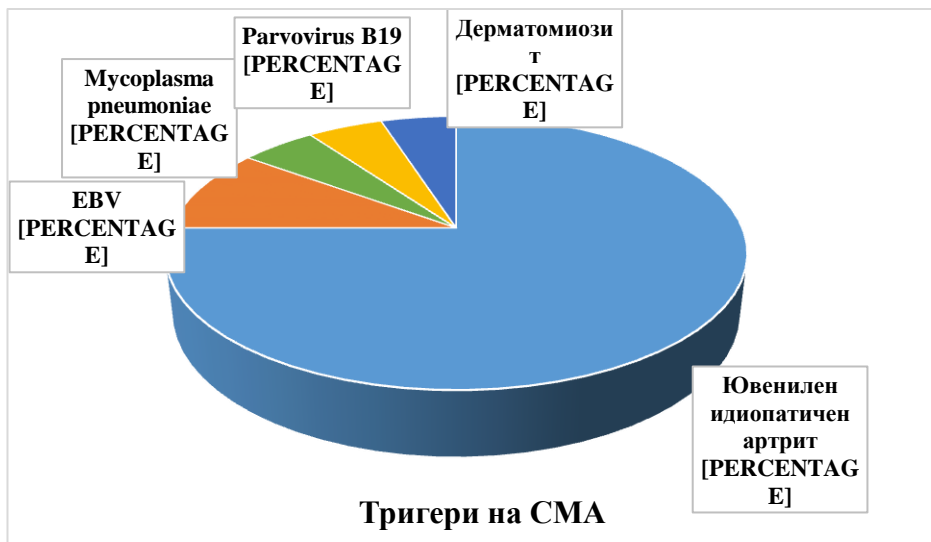
Фиг. 1 Разпределение по пол

При разпределението по възраст се установи, че най – малкото дете, диагностицирано със синдром на макрофагеална активация е на 11 месечна възраст, а най – голямото на 16-годишна възраст. Средната възраст е 7,4 години; 40% /n=8/от децата са на възраст от 10 до 16 години, 25% /n=5/от децата са на възраст между 4 и 9 години, а 35% /n=7/от децата са под 3 годишна възраст.



Фиг. 2 Разпределение по възраст в години

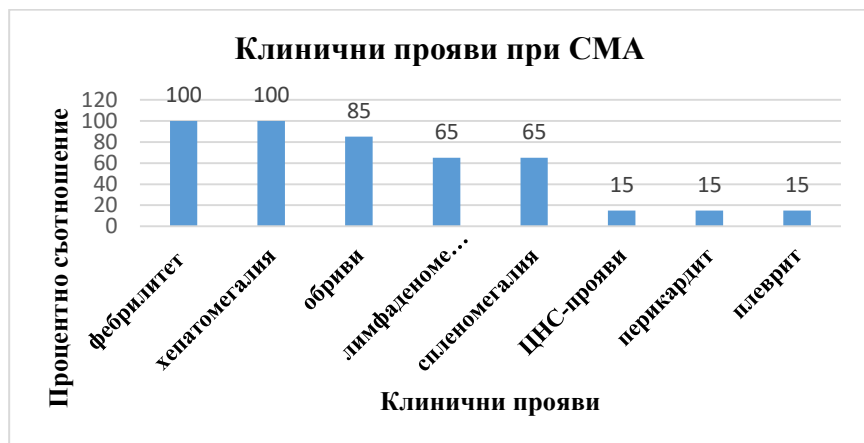
При поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация възниква въпросът за тригерите на това тежко заболяване. При анализа на пациентите, включени в настоящото проучване се установиха следните резултати: при 75% /n=15/ от децата СМА възниква в рамките на ювенилен идиопатичен артрит, при 5% /n=1/ се установи дерматомиозит, а при останалите 20% - инфекциозни отключващи фактори както следва: при 10% /n=2/ инфекция с Epstein – Barr вирус, при 5% /n=1/ инфекция с *Mycoplasma pneumoniae*, 5% /n=1/ инфекция с Parvovirus B19.



Фиг. 3 Тригери на синдром на макрофагеална активация

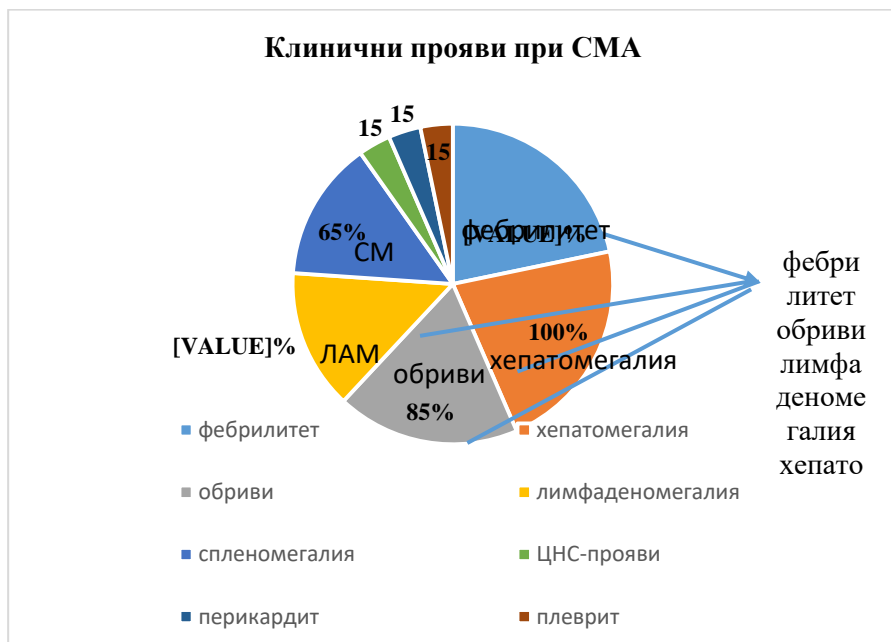
При обработката на данните от клиничните прояви при поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация при изследваните деца се установиха следните резултати: с фебрилитет са 100% /n=20/ от децата,

с хепатомегалия – 100% /n=20/, с обриви са 85% /n=17/, с периферна лимфаденомегалия – 65% /n=13/, със спленомегалия – 65% /n=13/, с прояви от страна на ЦНС – 15% /n=3/, с перикардит – 15% /n=3/ и плеврит – 15% /n=3/.



Фиг. 4 Клинични прояви при синдром на макрофагеална активация

При 60% /n=12/ от пациентите при поставяне на диагнозата има едновременно фебрилитет, обриви, лимфаденомегалия и хепатомегалия.



Фиг. 5 Клинични прояви при СМА – процентно съотношение

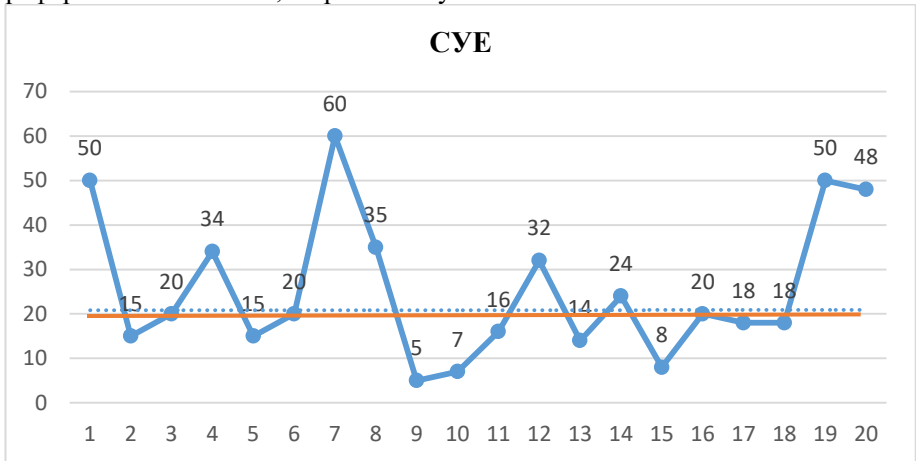
Представянето на клиничните симптоми е следното:

- Фебрилитетът е ремитиращ и е установен при поставяне на диагнозата СМА при всичките 20 деца;
- обривният синдром е представен с различни обривни лезии при различните пациенти – от генерализиран еритем, еритемни макули, папули, петехии, екхимози и суфузии;
- периферната лимфаденомегалия е от генерализирана до изолирано двустранно засягане на шийна група лимфни възли, аксиларни и/или ингвинални лимфни възли;
- ЦНС прояви се установяват при три от децата - под формата на количествени промени в съзнанието, гърчове, като при едно от тези деца чрез проведен ядрено-магнитен резонанс на ЦНС е установена и мозъчна хеморагия;
- засягане на перикарда се открива при три от децата чрез ехокардиография под формата на малки перикардни изливи;
- засягане на плеврата е установено при трима от пациентите отново чрез ултразвуково изследване под формата на малки плеврални изливи, неналагащи инвазивни терапевтични процедури за тяхното повлияване.

2. Представяне на резултати от лабораторни изследвания

2.1. Анализ на резултати от показатели за възпалителна активност и някои параметри от пълна кръвна картина, които имат отношение към СМА

Изследването на СУЕ при поставяне на диагнозата СМА показва измерени стойности от 5 mm/h до 60 mm/h; средната стойност е 25 mm/h; най-много деца са със СУЕ 20 mm/h; при 60% от пациентите СУЕ е в референтни стойности, а при 40% е увеличена.



Фиг. 6 Стойности на СУЕ в mm/h при поставяне на диагнозата

При изследване на С-реактивен протеин най-ниската измерена стойност е 5.99 mg/l, а най-високата е 266.1 mg/l; средната аритметична стойност е 78,4 mg/l; медиана – 53.6 mg/l. При всичките 20 деца /100%/ С-реактивният протеин е в повишени стойности.



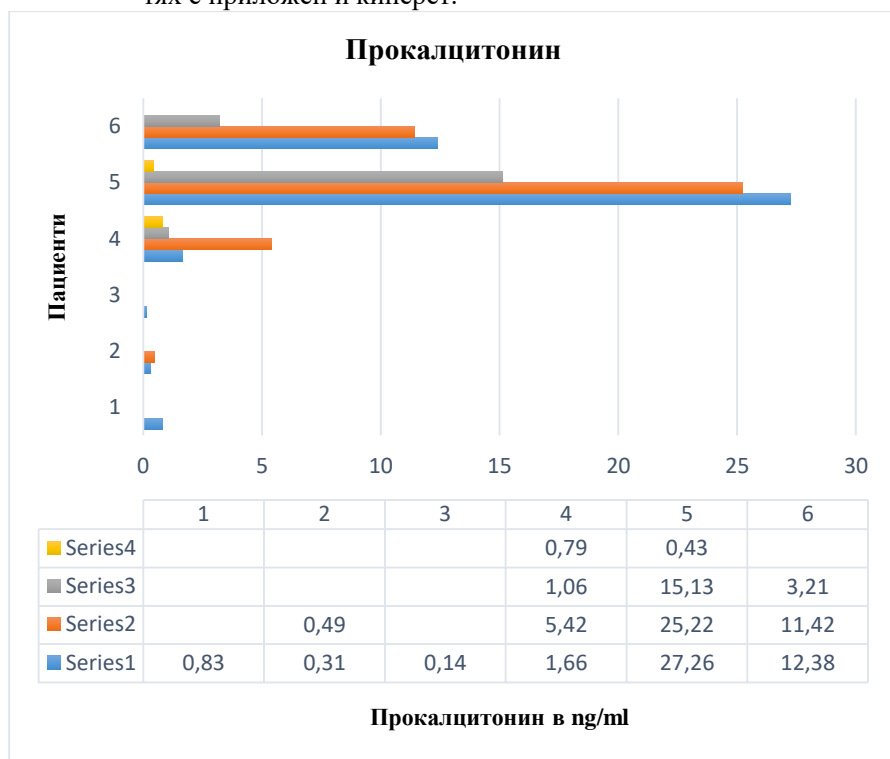
Фиг. 7 Стойности на С-реактивен протеин

При изследването на хемоглобина се установи, че най-ниската измерена стойност е 74 g/l, най-високата е 155 g/l; средната аритметична стойност е 104.5 g/l; медиана 103.5 g/l. В процентно съотношение резултатите показват, че 15% от децата са с нормален хемоглобин, 75% са с хемоглобин под нормата и само 10% са с хемоглобиново съдържание над референтната горна граница.

При 6 от пациентите е изследван прокалцитонин. От анализа на получените данни се оказва, че при всички деца този маркер е в повишени стойности /при референтни стойности 0-0,05 ng/ml/. Най – ниската измерена стойност е 0.14 ng/ml, а най-високата – 27.26 ng/ml. Средната аритметична стойност за прокалцитонин е 7.05 ng/ml. По – детайлното разглеждане на промените в тази група пациенти е следното:

- Провокиращ фактор
 - 3 от децата развиват СМА на базата на ювенилен идиопатичен артрит – при тях прокалцитонинът е в стойности от 0,31 ng/ml до 27.26 ng/ml;
 - при останалите 3 от децата тригер са инфекциозни причинители /EBV и Parvovirus B19/ - при тях прокалцитонинът е в стойности от 0.14 ng/ml до 12,38 ng/ml.
- Феритин
 - стойностите му варират от 695.5 ng/ml до 15 061 ng/ml, но при повечето от децата е в порядъка на 1400 ng/ml до 2500 ng/ml.

- при 5 от тези деца настъпва възстановяване на стойностите на феритин под 150 ng/ml; само при едно от децата не се наблюдава нормализиране на серумния феритин.
 - Периодът за възстановяване на феритин под 150 ng/ml варира от 20 до 186 дни, но най – често това се случва в рамките на 20-21-25 дни.
- Проведено лечение
- при 3 от децата е проведено лечение само с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден - едно дете с три пулсови дози, две от децата с 4 пулсови дози;
 - при останалите 3 деца е добавен и циклоспорин, а при едно от тях е приложен и кинерет.



Фиг. 8 Стойности на прокалцитонин в ng/ml при пациенти със СМА

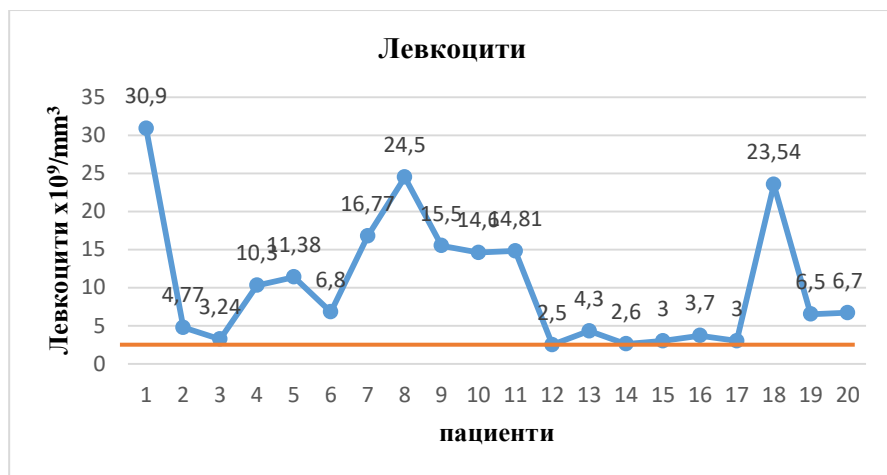
Резултатите от изследването на левкоцитния брой показват, че най-ниската измерена стойност е $2.5 \times 10^9/l$, а най – високата - $30.9 \times 10^9/l$; средната аритметична стойност е $10.5 \times 10^9/l$; при изследването на кумулативния процент се оказва, че 40% от децата са с левкоцитен брой под $4.77 \times 10^9/l$. При 25% от децата левкоцитите са в нормални стойности, при

35% са в стойности под $4.5 \times 10^9/l$, а при 40% са над горната референтна граница.

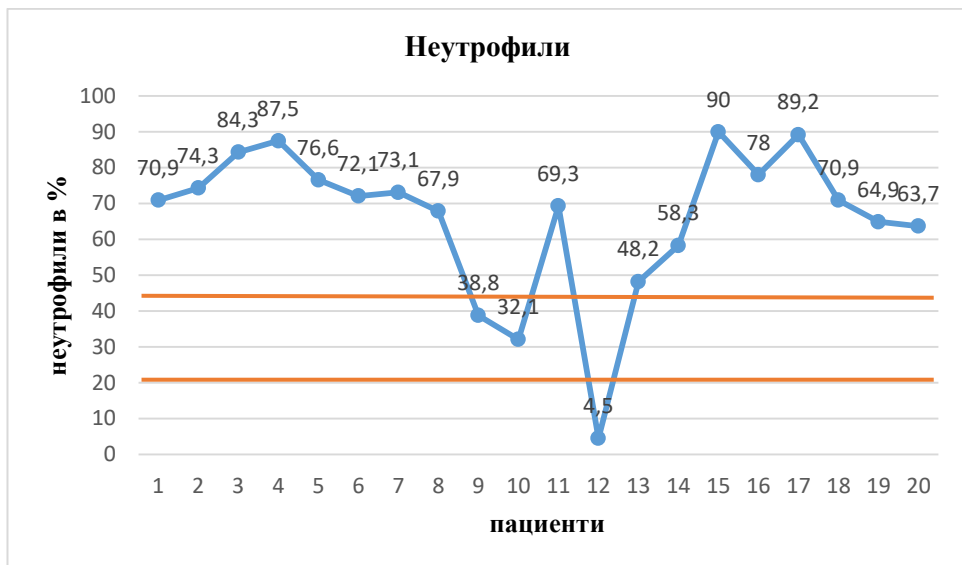
При изследването на диференциалната формула се установи, че при 80% от децата се наблюдава неутрофилия, при 10% неутрофилите са в нормални стойности. Средната аритметична стойност на процентното отношение на неутрофилния брой е 65,7%, като медианата на този показател е 70,9% от общия левкоцитен брой.



Фиг. 9 Стойности на хемоглобин в g/l



Фиг. 10 Стойности на левкоцити $\times 10^9/l$



Фиг. 11 Неутрофилен брой – процентно отношение от общия левкоцен брой

При изследването на тромбоцитния брой най-ниската установена стойност е $23 \times 10^9/l$, а най-високата $358 \times 10^9/l$; средната аритметична стойност на този показател е $147 \times 10^9/l$; медианата е $133 \times 10^9/l$.



Фиг. 12 Тромбоцитен брой $\times 10^9/l$. Като нормална стойност е отчетена тази над $181 \times 10^9/l$.

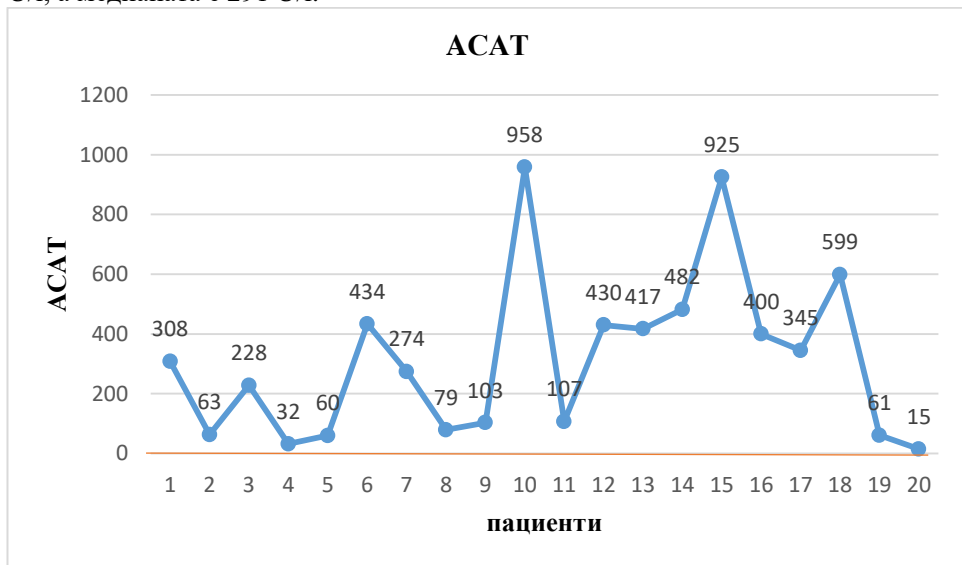
Тромбоцитния брой е един от диагностичните критерии, поради което като нормална стойност в настоящото проучване е отчетен тромбоцитен брой над $181 \times 10^9/l$. В тази връзка при поставяне на диагнозата СМА само 30% от децата са били с тромбоцити над тази стойност, а 70% от децата са отчетени с нисък тромбоцитен брой /под $181 \times 10^9/l$. При изследването на кумулативния процент за тромбоцитите се установи, че 70% от децата са с тромбоцити от $23 \times 10^9/l$ до $176 \times 10^9/l$, а 75% са с тромбоцити от $23 \times 10^9/l$ до $188 \times 10^9/l$.

2.2. Анализ на резултати от изследване на биохимични показатели

В настоящото проучване са представени резултатите от изследването на някои биохимични показатели, които имат отношение към поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация.

При обработката на резултатите от изследването на АСАТ, АЛАТ и ЛДХ се получават следните резултати:

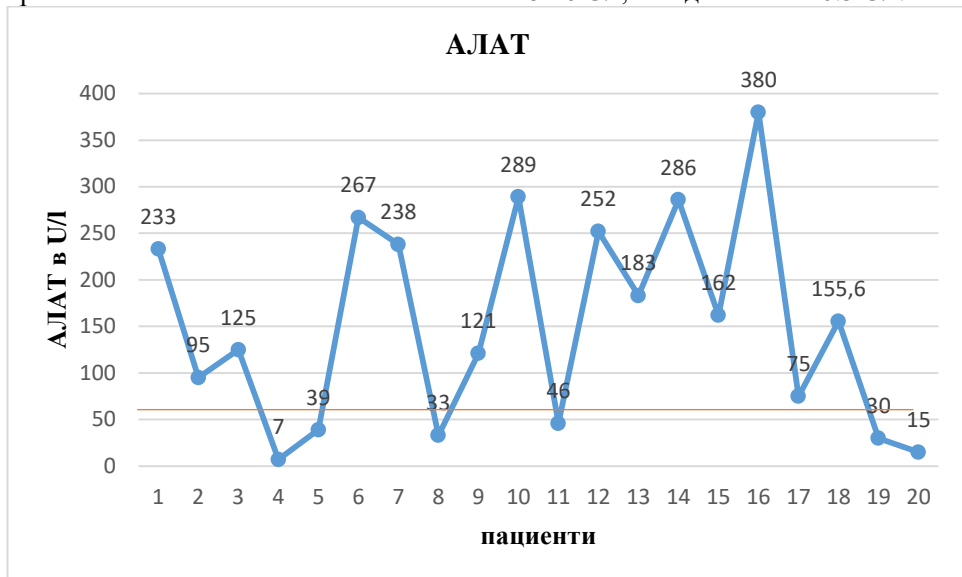
➤ АСАТ – при 90% /n=18/ от децата стойностите на АСАТ са над нормата и само при 10% от пациентите /n=2/ АСАТ е в референтни граници за възрастта. Най-ниската измерена стойност е 15 U/l, а най-високата е 958 U/l; средната аритметична стойност на този показател е 316 U/l, а медианата е 291 U/l.



Фиг. 13 Стойности на АСАТ в U/l – като горна референтна стойност е определена 48 U/l

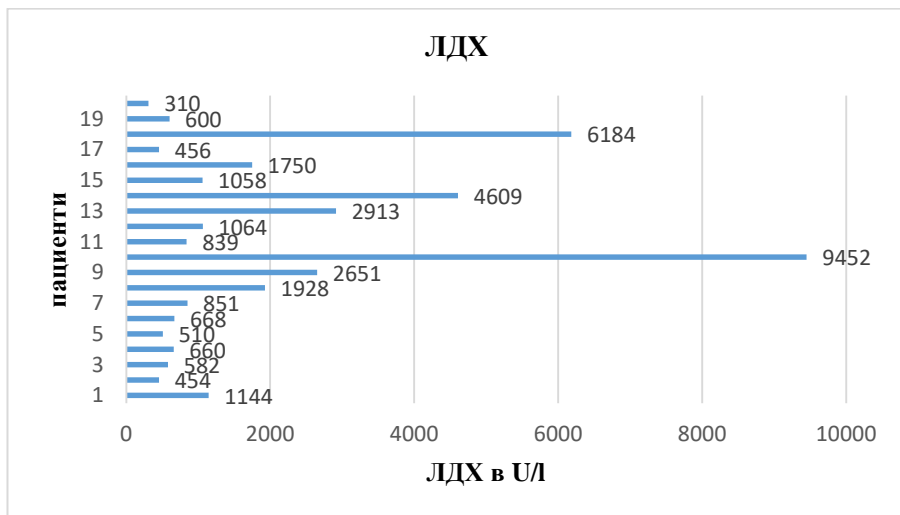
Тъй като АСАТ е един от диагностичните критерии за СМА, стойностите над 48 U/l са отчетени като повишени, поради което при пациентите, включени в настоящото проучване тази стойност е взета като горна референтна граница, над която резултатът се смята за повишен.

➤ АЛТ – при изследването на АЛТ 70% /n=14/ от децата са с повишени стойности, 30% /n=14/ са с нормални стойности на АЛТ; най-ниската измерена стойност е 7 U/l, а най-високата е 380 U/l; средната аритметична стойност за този показател е 151.6 U/l, а медианта е 140.3 U/l.



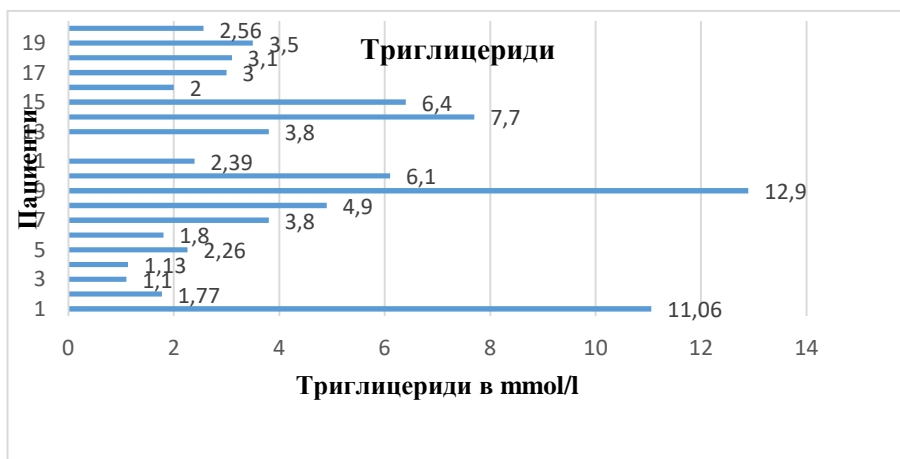
Фиг.14 Стойности на АЛТ в U/l

➤ ЛДХ – при изследването на този показател се оказва, че 95% /n=19/ от децата са с повишени стойности и само 5% /n=1/ са с ЛДХ в рамките на нормата. Най-ниската измерена стойност е 454 U/l, а най-високата е 9452 U/l; Средната аритметична стойност е 2019.6 U/l, а медианата е 1058.0 U/l. При проследяването на кумулативния процент за този показател става видно, че 57% от децата са със стойности на ЛДХ в рамките на 454 U/l до 1064 U/l, а 78% от пациентите са със стойност от 454 U/l до 2651 U/l.



Фиг. 15 Стойности на ЛДХ в У/Л

➤ Триглицериди - изследвани са триглицериди при 19 от децата като резултатите са следните: при 25% /n=5/ от децата този показател е в нормални стойности, а в 70% /n=14/ триглицеридите са увеличени; най-ниската измерена стойност е 1,1 mmol/l, а най-високата е 12,9 mmol/l; средната аритметична стойност е 4,3 mmol/l, а медианата е 3,1 mmol/l. Тъй като триглицеридите са диагностичен критерий като повишени са отчетени стойностите над 1,76 mmol/l.



Фиг. 16 Стойности на триглицериди в mmol/L

- Холестерол; билирубин – общ и директна фракция; общ белтък и албумин

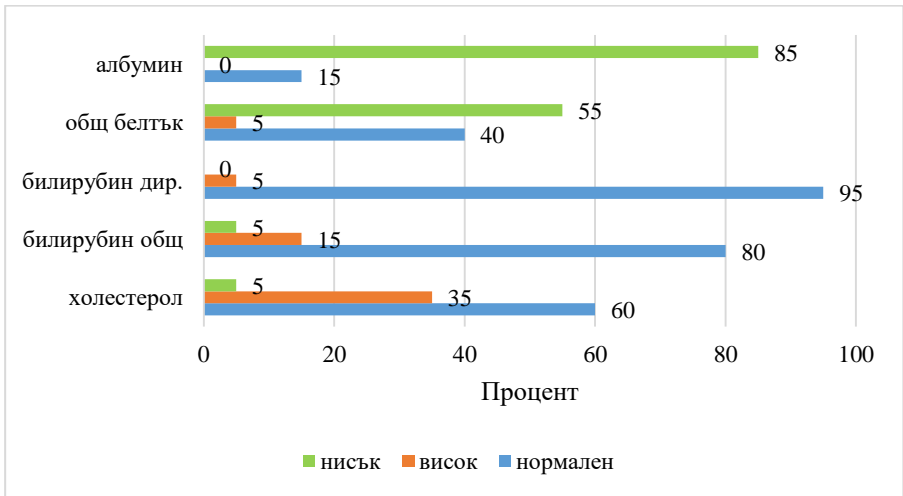
При изследването на общия холестерол се получават следните резултати: 60% /n=12/ от децата са с нормални стойности, 5% /n=1/ са с нисък общ холестерол и 35% /n=7/ са със стойности над горната референтна граница. Най-ниската измерена стойност е 2,94 mmol/l, най – високата е 6,64 mmol/l; средната аритметична стойност е 5,1 mmol/l, а медианата е 5,0 mmol/l.

Резултатите от изследването на общия билирубин са следните: 80% /n=16/ от децата са с нормални стойности, при 15% /n=3/ е увеличен и само при едно дете /5%/ общият билирубин е под долната референтна граница. Най-ниската измерена стойност е 3,3 $\mu\text{mol/l}$, а най-високата – 155,3 $\mu\text{mol/l}$; средната аритметична на този показател е 21 $\mu\text{mol/l}$, а медианата е 12,6 $\mu\text{mol/l}$; при проследяването на кумулативния процент се установява, че 90% от изследваните деца са с общ билирубин от 3,3 $\mu\text{mol/l}$ до 42,5 $\mu\text{mol/l}$.

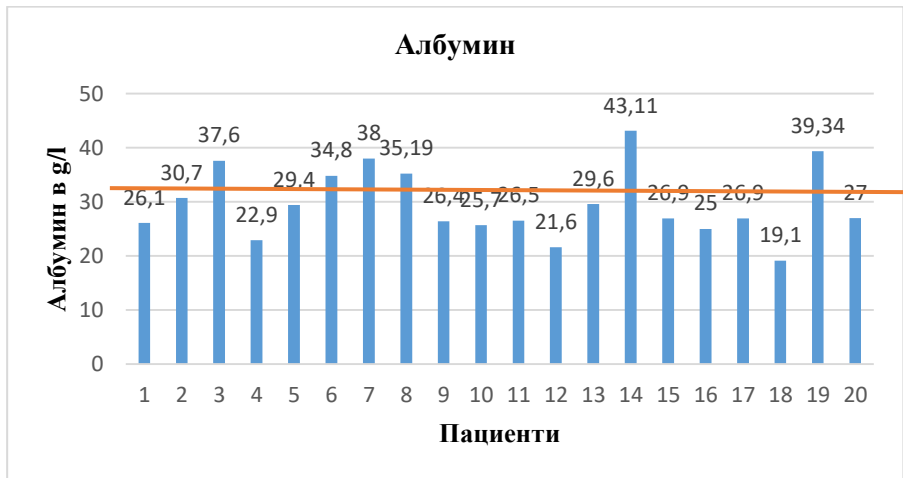
При изследване на директната фракция на билирубина се установява, че 95% /n=19/ от пациентите са с нормална такава и само при 1% /n=1/ е повишена. Най – ниската измерена стойност е 2,3 $\mu\text{mol/l}$, а най – високата – 14,8 $\mu\text{mol/l}$; средната аритметична стойност е 11,2 $\mu\text{mol/l}$, а медианата на този показател е 4,8 $\mu\text{mol/l}$.

Резултатите от изследването на общия белтък са: 40% /n=8/ от децата са с общ белтък в референтни стойности, 55% /n=11/ от пациентите са с нисък общ белтък, при 5% /n=1/ е увеличен. Най – ниската измерена стойност е 42 g/l, а най-високата 77 g/l; средната аритметична стойност е 55,4 g/l, а медианата е 52,1 g/l. При проследяването на кумулативния процент за този показател се установява, че 55% от децата са с общ белтък от 42 g/l до 53,1 g/l.

Резултатите от изследването на серумния албумин са следните: при 85% /n=17/ от децата са с хипоалбуминемия и само 15% /n=3/ са с албумин в нормални граници. Най-ниската измерена стойност за този показател е 19,1 g/l, а най-високата – 43,11 g/l; средната аритметична стойност е 29,6 g/l, а медианата е 27 g/l. Проследяването на кумулативния процент за серумен албумин показва, че 80% от децата са със стойности от 19,1 g/l до 35,19 g/l.

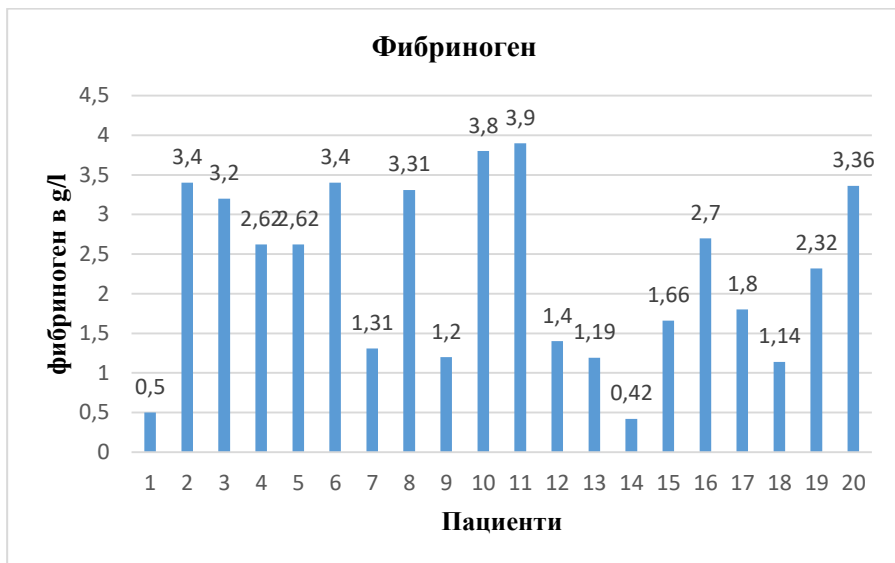


Фиг. 17 Процентно отношение на нормални, високи и ниски стойности на посочените показатели – албумин, общ белтък, билирубин – директна и обща фракция, холестерол



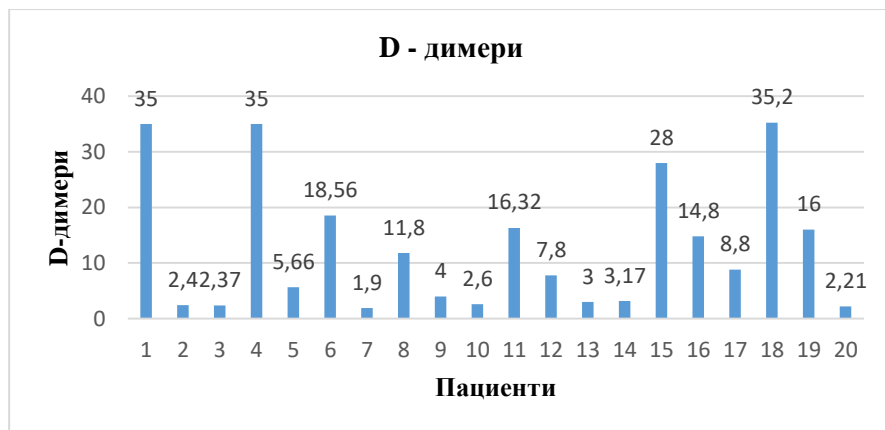
Фиг. 18 Серумен албумин в g/l

➤ Фибриноген - този показател е един от диагностичните критерии. В тази връзка като патологични се приемат стойности по-ниски от 3,6 g/l. Изследването на този параметър при нашите пациенти показва следните резултати: 90% /n=18/ от децата са с ниски стойности /под 3,6 g/l/ и само при 10% /n=2/ фибриногенът е нормален. Най – ниската измерена стойност е 0,42 g/l, а най – високата е 3,9 g/l; средната аритметична стойност за този показател е 2,3 g/l, а медианата е 2,5 g/l.



Фиг. 19 Стойности на фибриноген в g/l

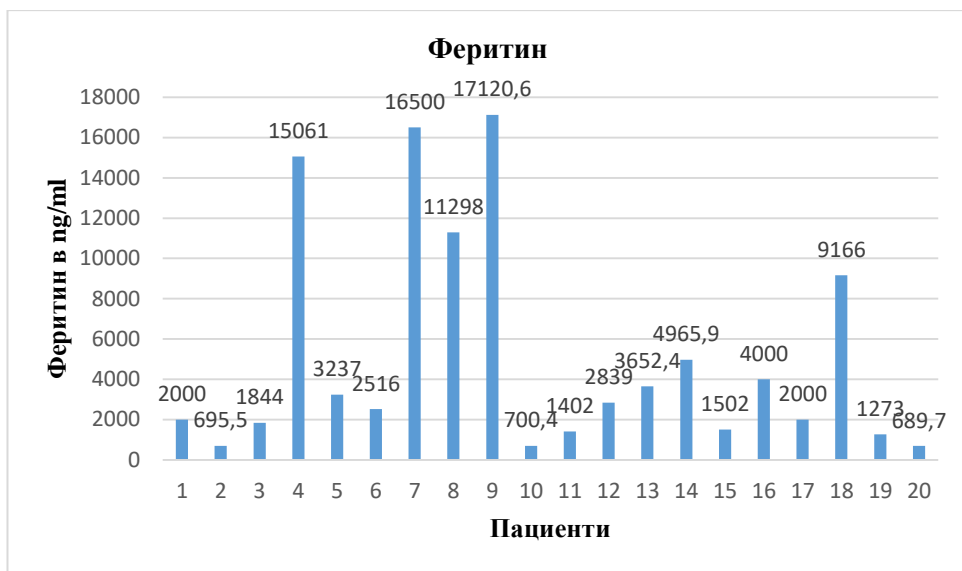
➤ D-димери – изследването на този показател показва, че при 100% от пациентите е в стойности над референтните като при някои от тях е екстремно висок. Най – ниската измерена стойност за този показател е 1,9 $\mu\text{g/ml}$, а най-високата е над 35,2 $\mu\text{g/ml}$; средната аритметична стойност е 12,7 $\mu\text{g/ml}$, а медианата е 8,3 $\mu\text{g/ml}$. При проследяването на кумулативния процент за този показател се установи, че 50% от децата са с D-димери от 1,9 до 7,8 $\mu\text{g/ml}$, а 75 % от пациентите са със стойности от 1,9 до 16,32 $\mu\text{g/ml}$.



Фиг. 20 Стойности на D-димери

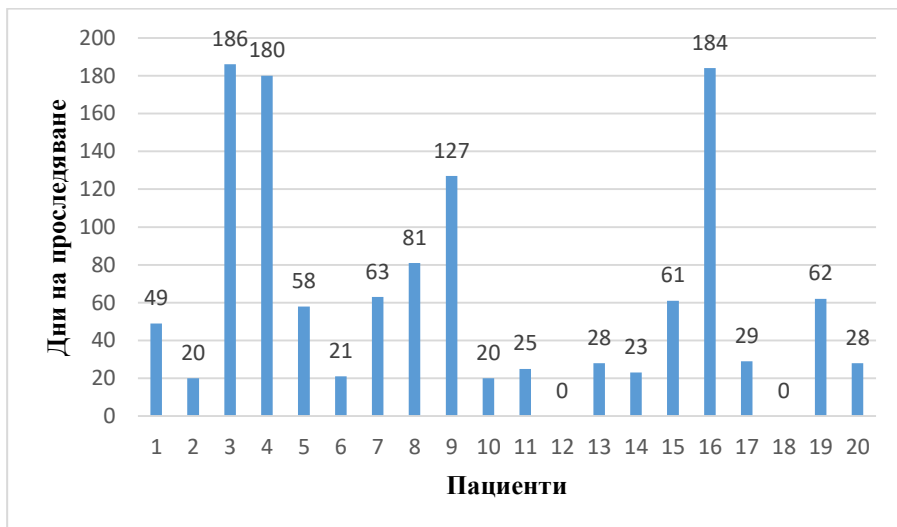
➤ Феритин – този показател е ключов маркер при поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация и е много важен от гледна точка на проследяване на ефекта от терапията и евентуалното стабилизиране на състоянието на пациента. По тази причина той е разгледан в няколко аспекта, които ще бъдат представени в раздел „Резултати“.

Изследването на серумния феритин при поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация при пациентите, включени в настоящото проучване показва, че при всичките 20 деца /т.е. при 100%/ са установени високи стойности. Тъй като е диагностичен лабораторен показател, според критериите на PRINTO за повишени се приемат стойности над 684 ng/ml. Най – ниската измерена стойност е 695.5 ng/ml, а най-високата 17 120 ng/ml; средната аритметична стойност е 5099.9 ng/ml, като при повечето от пациентите първоначалните стойности на феритин се движат в границите от 2000 ng/ml до 4965.9 ng/ml.



Фиг. 21 Стойности на феритин в ng/ml при поставяне на диагнозата СМА

Поради важноста на този показател той е проследен във времето при всички деца. Минималният срок на проследяване е 20 дни, а максималният е 186 дни; средната аритметична стойност на дните на проследяване на серумния феритин е 69,17.

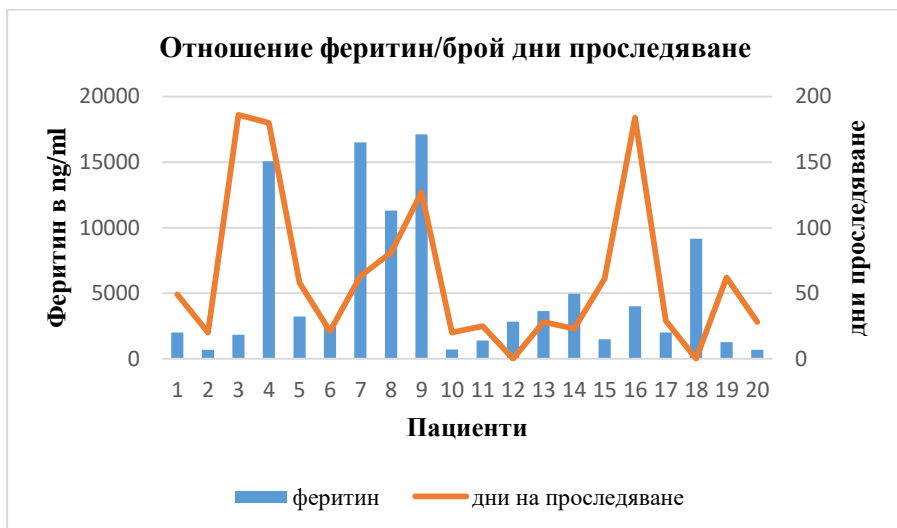


Фиг. 22 Брой дни на проследяване на серумния феритин

Проследяването на пациентите е преустановено при следните състояния:

- възстановяване на нормални стойности на серумния феритин и стабилизиране на общото състояние,
- стабилизиране на общото състояние при задържащи се високи стойности на този показател, но в граници значително по-ниски от първоначално установените;
- третата възможност за спиране на проследяването е настъпване на летален изход – в настоящото проучване има две деца, с настъпил exitus letalis, поради което те са изключени от обработката на показателя „дни за проследяване“, а в графиката са посочени със знак „нула“.

При обработката на данните на всички пациенти се установи, че първоначалните стойности на серумния феритин, колкото и високи да са те нямат отношение към скоростта на възстановяването на този показател. Пациенти, при които инициалната стойност на феритин е значително над 4000 – 5000 ng/ml са имали по-кратко време на проследяване, отколкото пациенти с инициална стойност около или под 2000 ng/ml.



Фиг. 23 Отношение феритин при поставяне на диагнозата СМА и дни проследяване

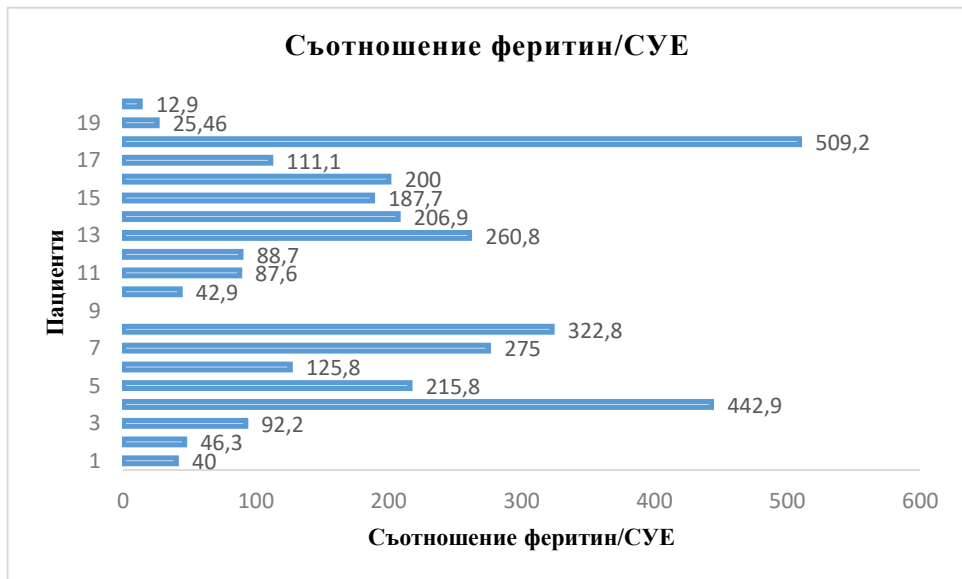
За целият срок на проследяване при отделните пациенти е отчетено при колко от тях е настъпило нормализиране на стойностите на феритин и при колко той е останал повишен, но не в екстремно високите стойности при поставяне на диагнозата. Резултатите показват, че при 40% от децата феритинът спада под 150 ng/ml, което е общоприетата горна референтна граница за този показател, а при 60% от пациентите остава над 150 ng/ml към крайния срок за проследяване за всеки пациент.

Показател	Брой пациенти	%
Нормализиране на феритин (<=150 ng/ml)	8	40%
Без нормализиране	12	60%
Общо	20	100%

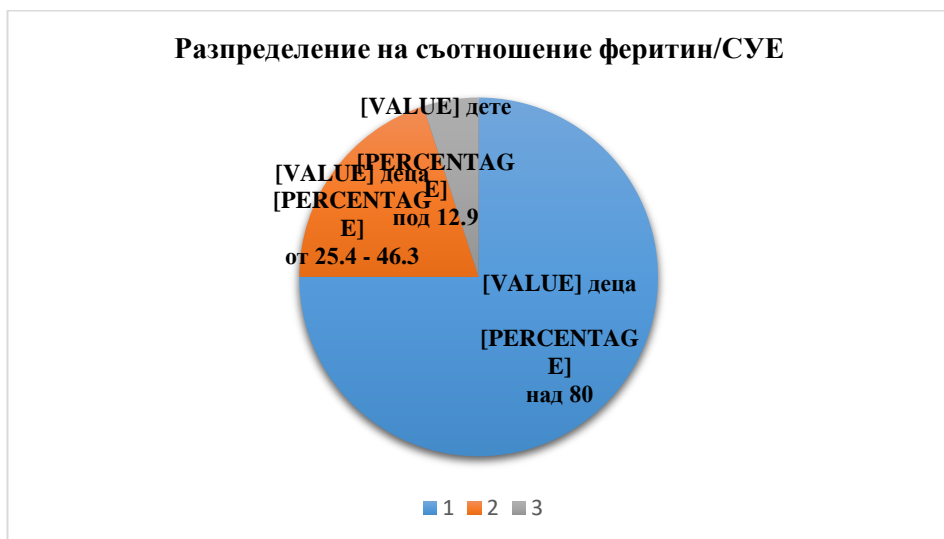
Табл. 2 Стойности на серумния феритин към крайния срок за проследяване на всеки пациент

Прецени се, че е уместно да се изчисли съотношението феритин в ng/ml към СУЕ в mm/h и за пациентите, включени в настоящото проучване. Резултатите са следните: най-ниската стойност е 12,9, но тя е само при едно дете; следващата по големина стойност е 25,46; най-високата стойност е 3424,1; средната аритметична стойност е 335,9. Ако изключим единичната много висока стойност на това съотношение /3424,1/ тази средна аритметична стойност се получава 175,5. При по-детайлното

разглеждане на данните за това съотношение става видно, че 75% от децата /n=15/ то е в стойности над 80 при поставяне на диагнозата СМА; при 20% от децата /n=4/ е в стойности между 25.46 и 46.3 и само при 5% /n=1/ стойността е 12.9.

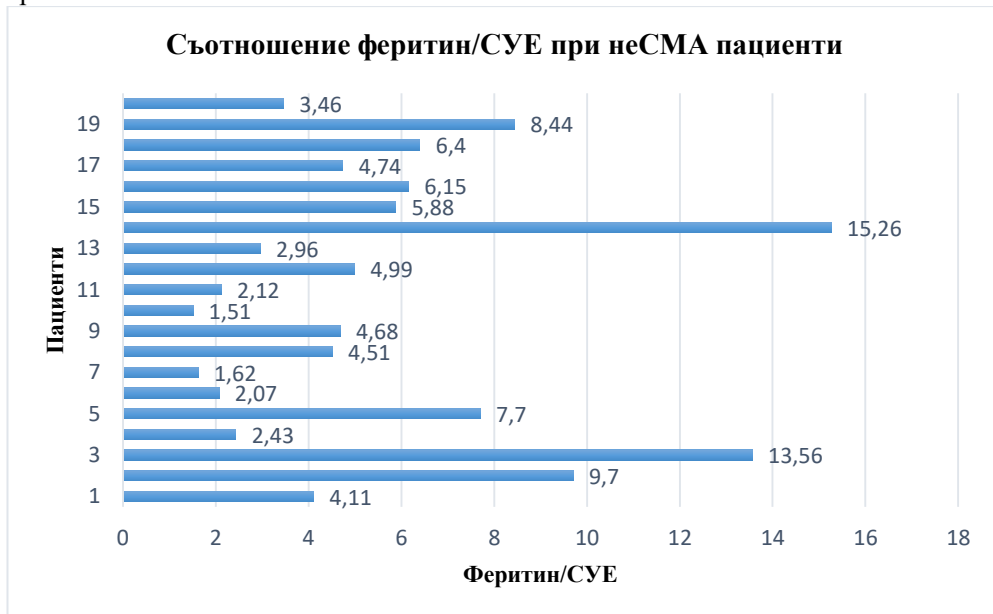


Фиг. 24 Съотношение феритин/СУЕ при поставяне на диагнозата СМА/феритин в ng/ml, СУЕ в mm/h



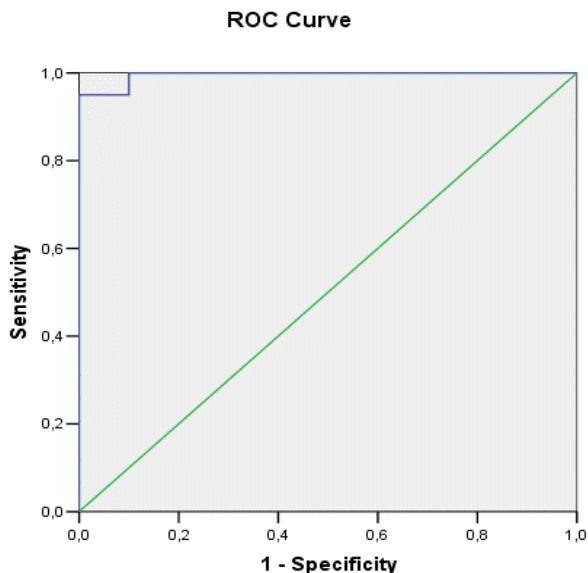
Фиг. 25 Разпределение на съотношението феритин/СУЕ сред децата със СМА при поставяне на диагнозата

В настоящото проучване е включена контролна група пациенти, които са с други основни заболявания, протичащи с изразен клиничко-лабораторен синдром на възпаление. При тях е изследвано серумното ниво на феритин и е сравнено с това при децата със синдром на макрофагеална активация. Резултатите от тези данни са анализирани по-долу в изложението. Тук тази контролна група пациенти ще бъде разглеждана в контекста на съотношението феритин/СУЕ. От обработката на получените данни се установи, че стойността на това съотношение е в рамките от 1.51 като най-нисък резултат до 15.26 като най-висок резултат. Средната аритметична стойност е 5.61.



Фиг. 26 Съотношение феритин/СУЕ при контролна група пациенти, които са с други основни /неСМА/ заболявания

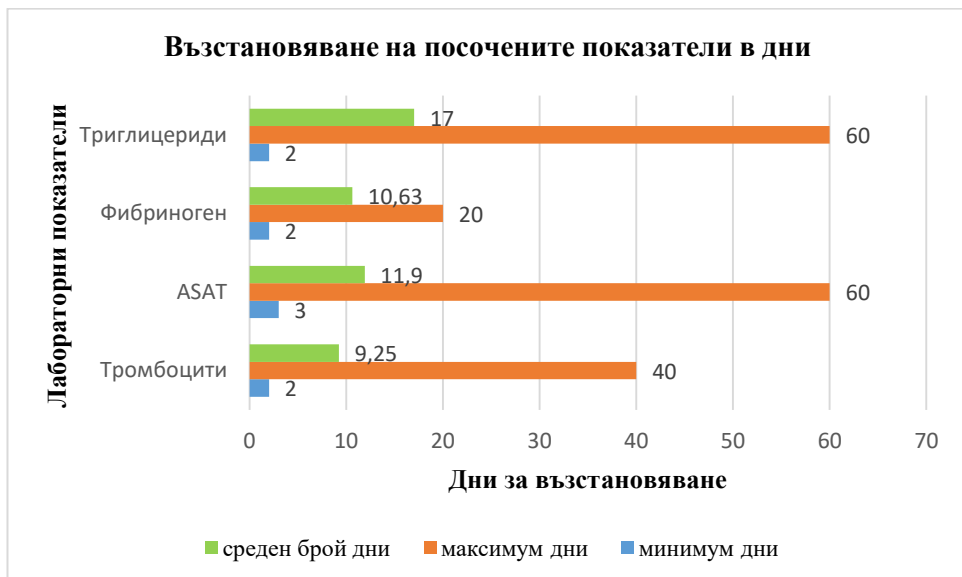
Чрез методите на статистическия анализ се определи чувствителността и специфичността на съотношението феритин/СУЕ при пациентите със синдром на макрофагеална активация. Резултатите от обработката на данните на децата със СМА и на тези от контролната група пациенти с неСМА-диагнози показват, че при стойност на съотношението феритин/СУЕ равна или по-висока от 11,3 тестът има 100% чувствителност и 100% специфичност. Силата на тези резултати се потвърждава чрез провеждането на ROC анализ.



Фиг.27 ROC анализ за чувствителност и специфичност на съотношението феритн/СУЕ в контекста на синдром на макрофагеална активация при деца

Тъй като освен феритин като лабораторни диагностични критерии за синдром на макрофагеална активация е прието да се отчитат и стойностите на тромбоцити, АСАТ, фибриноген и триглицериди. За тях също е проследено за какъв период от време /в дни/ се възстановяват от променени в нормални стойности.

- Тромбоцити – минималният срок за възстановяване на тромбоцити над $181 \times 10^9/l$ е 2 дни, максималният – 40 дни; средно-аритметичната стойност на този показател е 9,25 дни.
- АСАТ – минималният срок за възстановяване на АСАТ под 48 U/l е 3 дни, а максималният е 60 дни; средно-аритметичната стойност е 11,9 дни.
- Фибриноген – минималният срок за възстановяване на фибриноген над 3,6 g/l е 2 дни, а максималният е 20 дни; средно-аритметичната стойност за този показател е 10,63 дни.
- Триглицериди - минималният срок за възстановяване на триглицериди под 1,76 mmol/l е 2 дни, а максималният е 60 дни; средно-аритметичната стойност за този показател е 17 дни.



Фиг. 28 Дни за възстановяване на тромбоцитен брой, АСАТ, фибриноген и триглицериди в стойности, обявени за патологични в контекста на СМА

2.3. Костномозъчна пункция

При 7 от децата /35%/ е проведена костномозъчна пункция. Резултатите показват, че само при едно дете се установяват промени в костния мозък, отговарящи на хемофагоцитоза. При всички останали пациенти, на които е проведена миелограма не са установени патологични костномозъчни промени. Тези 7 деца, на които е проведена костно-мозъчна пункция имат и следните допълващи резултати:

- Начални стойности на феритин – средната стойност на инициалния феритин при тях е 6853.38 ng/ml; най-ниската стойност е 690.7 ng/ml, а най – високата – над 16 500 ng/ml; при детето с установена хемофагоцитоза в костния мозък стойността на инициалния феритин е 15 061 ng/ml.
- От децата в тази група само при едно се възстановява нормален феритин /под 150 ng/ml/ за срока на проследяване за СМА;
- Срокът за проследяване на децата в тази група е средно 56,14 дни; най – краткият срок е 25 дни, а най-дългият е 63 дни.

3. Представяне на резултати от обработката на данните за проведено лечение

3.1. Лечение с кортикостероид във високодозов режим и циклоспорин

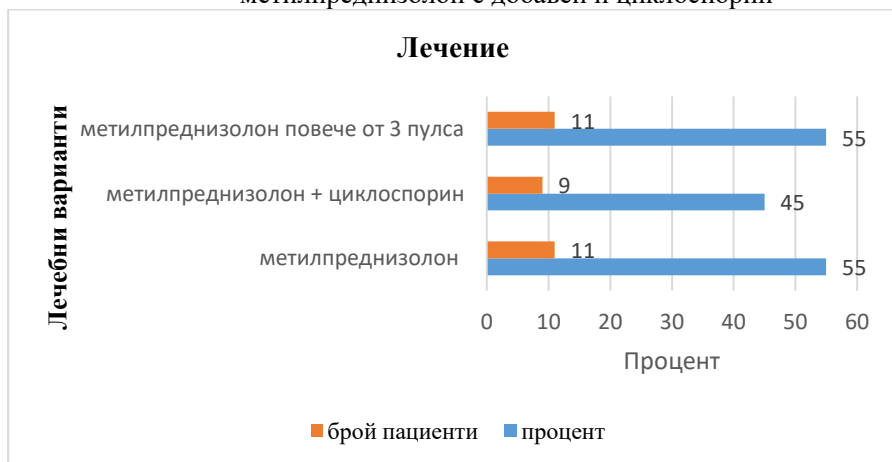
Обработени са данните от проведеното лечение при всичките 20 деца, включени в настоящото проучване. При статистическата

обработка на наличната извадка понякога се получават резултати с ниска значимост, но причината за това е малкият брой налични пациенти в детска възраст, диагностицирани със синдром на макрофагеална активация, а не липсата на действителна значимост на получените резултати; по тази причина е дискутирана тенденцията за промяна на получения резултат, при евентуална по-голяма група от пациенти.

При всички деца, включени в настоящия дисертационен труд, в момента на поставяне на диагнозата СМА е започнато лечение с кортикостероид във високодозов режим – 30 mg/kg/ден; при някои пациенти поради неповлияване на клиничния ход на заболяването и/или задържане на промените в лабораторните показатели, най-вече на хиперферитинемията е включено лечение с циклоспорин.

Разпределението на групите пациенти по отношение на терапията е следното:

- При 55% от децата /n=11/ лечението е представено само от метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден венозно
- При 45% от децата /n=9/ е проведена комбинация от метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден венозно и циклоспорин в доза от 2-5 mg/kg/ден перорално
- При 55% от децата /n=11/ са проведени повече от три /от четири до осем/ пулса с метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден; при 9 от тези 11 деца освен метилпреднизолон е добавен и циклоспорин



Фиг. 29 Лечебни варианти при децата със СМА

Децата, които са получили само метилпреднизолон в пулсова доза /30 mg/kg/ден/ разпределението е както следва:

- при шест от тях са проведени по три апликации високодозиран кортикостероид,

- при пет от децата са проведени по 4 приложения кортикостероид в пулсова доза;

По отношение на промяната на стойностите феритина в тази група при 4 от децата е настъпило възстановяване на нормален феритин /под 150 ng/ml/; при пет от децата феритинът е между 150 ng/ml и 719 ng/ml и при две деца настъпва летален изход.

	Феритин под 150 ng/ml	Феритин от 151 ng/ml до 719 ng/ml	Летален изход
3 пулса КС	2	4	0
4 пулса КС	2	1	2
Общо деца	4	5	2

Табл. 3 Разпределение на децата в групата, която е получила само метилпреднизолон в пулсова доза 30 mg/kg/ден – от 3 до 4 приложения и отношението спрямо промяната в стойностите на серумния феритин

В групата на децата /n=9/, които са получили освен метилпреднизолон във високодозов режим и циклоспорин се установява следното:

- при три от тях са проведени 3 приложения кортикостероид във висока доза,
- при всички останали 6 деца пулсовете са от четири /n=1/, пет /n=4/ и 8 /n=1/ приложения.

При пет от пациентите в тази група не е настъпило нормализиране на феритина, а при четири от тях в края на срока на проследяване феритинът спада под 150 ng/ml, но е важно да се уточни, че при три от тези 4 деца е проведено и допълнително лечение с трети медикамент /интравенозни имуноглобулини, етопозид, кинерет/.

	Феритин под 150 ng/ml	Феритин от 151 ng/ml до 900 ng/ml
3 пулса КС + неорал	1	2
4 пулса КС + неорал	1 /+ кинерет/	0
5 пулса КС + неорал	1 /+ етопозид/	3
8 пулса КС + неорал	1 /+ IVIG/	0
Общо деца	4	5

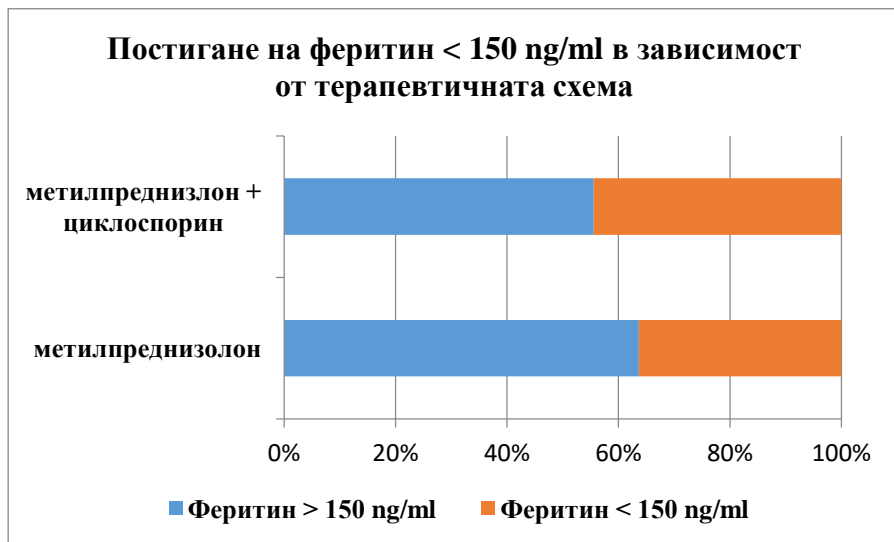
Табл. 4 Разпределение на децата в групата, която е получила метилпреднизолон в пулсова доза 30 mg/kg/ден – от три до осем приложения в комбинация с циклоспорин и представяне на отношението спрямо промяната в стойностите на серумния феритин

При статистическата обработка между двете групи пациенти – тези, които са получили само метилпреднизолон във високодозов режим и тези, които са получили освен метилпреднизолон в пулсова доза и циклоспорин са проследени два показателя – нормализиране на феритин /под 150 ng/ml/ и брой дни за проследяване на феритин. Получените резултати са следните:

- при 4 от децата /36%/, които са получили само метилпреднизолон в пулсова доза и при 4 /44%/ от децата в групата с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден в комбинация с циклоспорин е постигнато *нормализиране на серумния феритин* под 150 ng/ml;

- при 7 от децата /63.63%/ в групата само с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден и при 5 от децата /55%/ в групата метилпреднизолон 30 mg/kg/ден в комбинация с циклоспорин *не е постигнато нормализиране на феритин*, т.е. той е в стойности над 150 ng/ml.

Въз основа на статистическото сравнение между двете групи пациенти се установява, че различните терапевтични подходи нямат значим ефект върху постигането на нормален серумен феритин /под 150 ng/ml/, но дните за постигането на нормален феритин се влияят от това дали е прилаган циклоспорин.



Фиг. 30 Постигане на феритин под 150 ng/ml при децата със СМА в зависимост от вида на терапевтичната схема

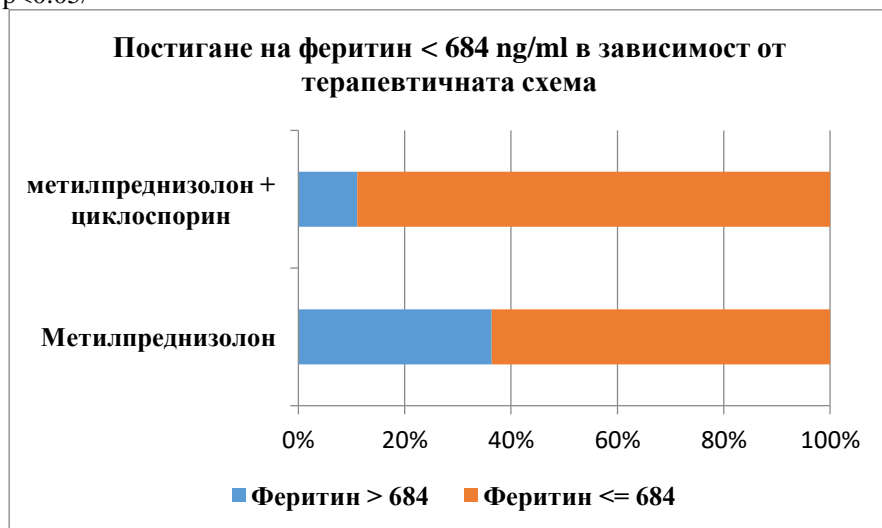
Тъй като нивото на серумния феритин е един от най-важните диагностични критерии за синдрома на макрофагеална активация се прецени, че пациентите в настоящото проучване ще бъдат разгледани и

според стойността от 684 ng/ml, която е приета за гранична стойност, над която е налице хиперферитинемия в контекста на СМА. Децата отново са разделени на две основни групи – такива, които са получили само метилпреднизолон в пулсова доза и такива, които са получили комбинация от метилпреднизолон в пулсова доза и циклоспорин. При обработката на данните се установява следното:

- при 15 от всички деца /75%/ е постигнато спадане на серумния феритин под 684 ng/ml; от тях 7 са получили само метилпреднизолон 30 mg/kg/ден, а 8 са получили комбинация от метилпреднизолон 30 mg/kg/ден и циклоспорин;

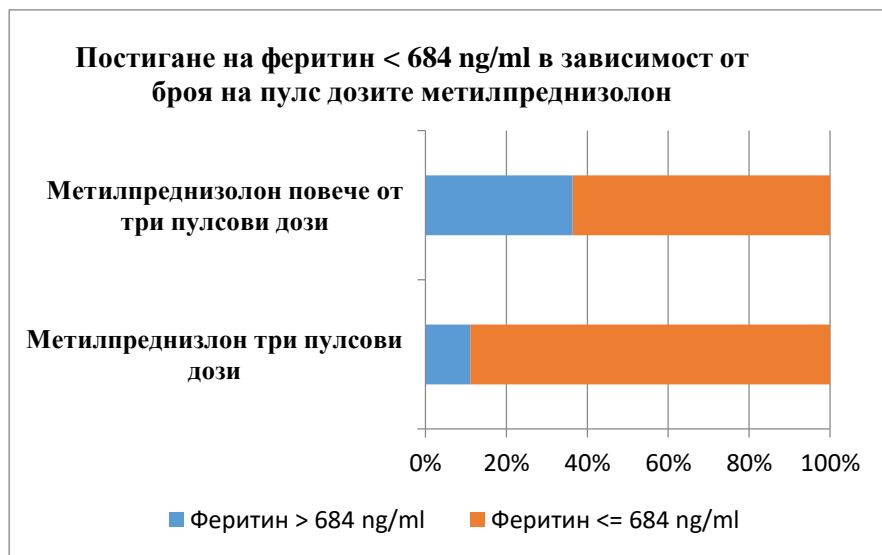
- при 5 от децата /25%/ нивото на серумния феритин е останало над 684 ng/ml, като 4 от тях са получили само метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден и едно от тях попада в групата метилпреднизолон 30 mg/kg /ден и циклоспорин.

При обработката на данните вътре в самите групи се установява, че при 89% от децата в групата с метилпреднизолон и циклоспорин настъпва спадане на серумния феритин под 684 ng/ml, докато в групата на тези само с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден това стабилизиране настъпва при 63,6% от децата. Погледнато формално статистически значим ефект не се наблюдава, но това е поради малката група пациенти, които са налице за обработка на данните; важно е да се отбележи обаче, че е налице тенденция за положителния ефект от добавянето на циклоспорин към лечението с метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден; при евентуална по-голяма група пациенти този ефект би се превърнал в статистически значима величина / $p < 0.05$ /



Фиг. 31 Постигане на феритин под 684 ng/ml при пациентите със СМА в зависимост от вида на терапевтичната схема / $p = 0,194$ /

Пациентите със СМА са разделени на две групи и според броя на курсовете с високодозов метилпреднизолон – такива, които са получили само по три пулсови дози и такива, при които са приложени повече от 3 приложения метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден. Направи се сравнителен анализ за влиянието на този терапевтичен модел по отношение на спадането на серумния феритин под 684 ng/ml. Установи се, че в първата група деца, които са получили само по три пулса метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден при 89% /n=8/ се постига феритин под 684 ng/ml и при 11% /n=1/ остава над 684 ng/ml. Във втората група деца, които са получили повече от три пулсови дози метилпреднизолон разпределението е както следва: при 64% /n=7/ се постига феритин под 684 ng/ml и при 36% /n=4/ остава над 684 ng/ml. Този сравнителен анализ показва, че самостоятелното прилагане на повече от три пулса метилпреднизолон не повлиява нормализирането на серумния феритин.

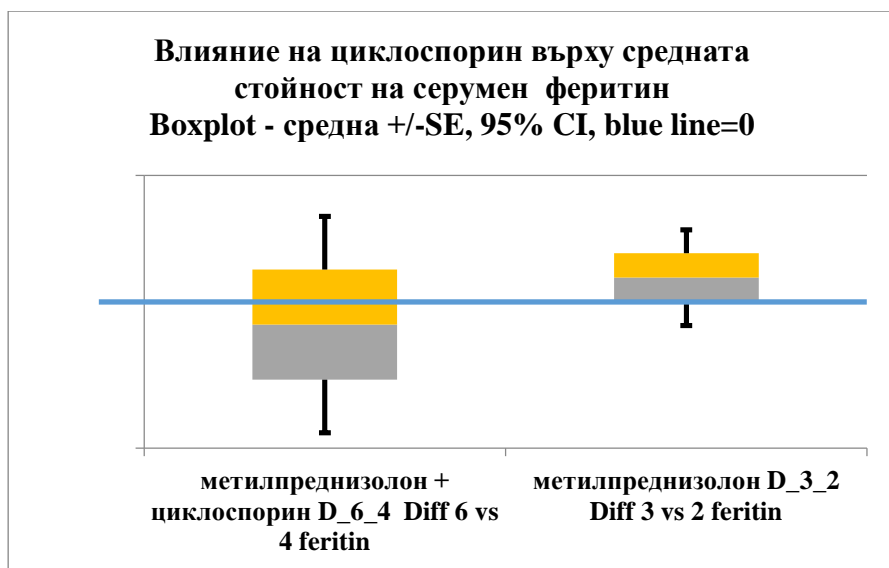


Фиг. 32 Постигане на серумен феритин под 684 ng/ml в зависимост от броя на пулсовите дози метилпреднизолон /р 0,194/

В тази връзка се направи опит да се оцени ефекта от добавянето на циклоспорин към високодозовата терапия с кортикостероид по още един начин. Установи се, че пациентите, които са получили по три приложения на метилпреднизолон 30 mg/kg/ден са общо 9 на брой /45% от всички пациенти/. При 8 от тях /40% от всички пациенти/ е настъпило спадане на серумния феритин под 684 ng/ml. Останалите 60% от пациентите са

продължили да получават още пулсове с кортикостероид във висока доза и/или е добавен циклоспорин към лечението.

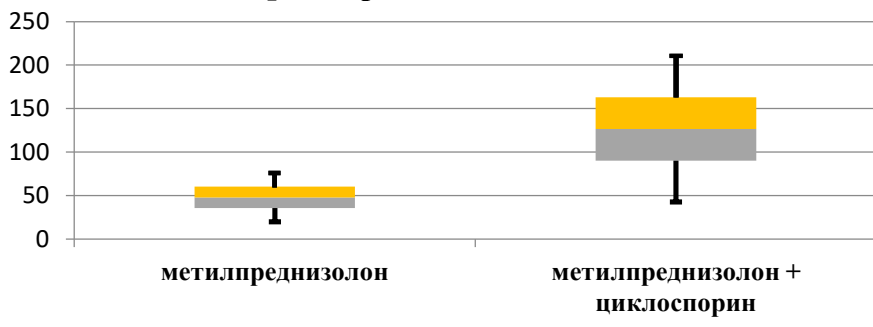
Направена е оценка в промяната на нивото на серумния феритин при пациентите, които след третата апликация на метилпреднизолон 30 mg/kg/ден са продължили с кортикостероидното лечение и тези, при които е добавен циклоспорин. При обработката на данните се установява, че след добавяне на циклоспорин се получава негативна средна стойност, което означава, че лечението с циклоспорин е довело до статистически значимо понижени на серумния феритин, докато в групата, която остава само с метилпреднизолон след третия пулс тази средна стойност е с положителен знак, което означава, че спадането на феритина е незначимо.



Фиг. 33 Влияние на добавянето на циклоспорин към терапевтичната схема с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден по отношение на спадане на серумните нива на феритин

Пациентите, които попадат в групата, лекувана с метилпреднизолон 30 mg/kg/ден в комбинация с циклоспорин показват и статистически значимо по-висок брой дни за проследяване / $p=0.04$ /, спрямо тези, които са получили само метилпреднизолон в доза 30 mg/kg/ден. Причината за това може да бъде обяснена с факта, че циклоспорин се добавя при по-тежките случаи, при които няма ефект от първоначалните апликации на високодозов кортикостероид и съответно се изисква по-дълъг период за възстановяване на общото състояние и променените лабораторни показатели.

**Дни за клиничко-лабораторно проследяване при
СМА в зависимост от лечебната схема
Boxplot - средна +/-SE, 95% CI**



Фиг. 34 Дни на клиничко-лабораторно проследяване на децата със СМА в зависимост от вида на лечебната схема

В настоящото проучване се постави за цел да се направи сравнителен анализ на данните на пациентите, които развиват СМА провокиран от инфекциозен агент и на тези, които разгръщат СМА в рамките на системна форма на ювенилен идиопатичен артрит. Резултатите са следните:

- пациентите с тригер инфекциозен агент са 4 на брой /20%. При тях стойностите на феритин варират от долногранични за СМА 684 ng/ml до 15 061 ng/ml, средно 4747,75 ng/ml; при пациентите със СМА в рамките на системна форма на ЮИА тази средна стойност за феритин е 5211,53 ng/ml.

- при трима от пациентите с инфекциозно провокиран СМА се достига до възстановяване на нормален феритин /под 150 ng/ml/, при едно дете е 497 ng/ml - остава над 150 ng/ml, но под лабораторната норма за СМА /684 ng/ml/. При пациентите със СМА в рамките на системна форма на ЮИА 6 нормализират феритин под 150 ng/ml, при 6 от децата е в стойности между 150 ng/ml и 684 ng/ml и само при две деца остава над 684 ng/ml.

- периодът за възстановяване на нормални стойности на феритин е 20 – 25 дни /при две от децата/ до 180 – 186 дни при другите двама пациенти с инфекциозно провокиран СМА; средно този период е 102,75 дни, докато в групата деца със СМА на фона на системна форма на ЮИА средно този времеви интервал е 60,14 дни.

- по отношение на проведеното лечение данните показват, че при две от децата в групата на инфекциозно провокиран СМА са били необходими по три пулсови дози кортикостероид, след което се

регистрира нормализиране на общото състояние и на променените лабораторни показатели, а при останалите две деца са проведени съответно три при едното и четири пулса с кортикостероид при другото, добавен е циклоспорин, като към тази комбинирана терапия е проведено и допълнително приложение на IVIG при едното и биологична терапия с анти IL-1-рецепторен антагонист при другото дете. В групата със СМА в рамките на ЮИА при 5 от децата се е наложило приложение на трети медикамент /IVIG, кинерет, етопозид, роактемра/.

3.2. Лечение на синдром на макрофагеална активация с биологични агенти – анакинра

Поставянето на диагнозата синдром на макрофагеална активация изисква бързо и своевременно започване на лечение. Общоприето в световен мащаб е инициращата терапия да бъде с високодозов интравенозен курс с кортикостероид като самостоятелно приложение или в комбинация с циклоспорин. Все по-голямо значение обаче придобива използването в лечебните схеми на т. нар. биологични агенти, които обикновено са молекули, насочени към, ключови от патогенетична гледна точка, цитокини. В контекста на синдрома на макрофагеална активация такъв медикамент е анти-IL 1-рецепторен антагонист /анти-Интерлевкин-1-рецепторен антагонист/ - анакинра /кинерет/.

При две от децата в настоящото проучване е прилагана терапия с анти IL 1 – рецепторен антагонист. От гледна точка на статистическата обработка на данните от това лечение е ясно, че поради малкия брой пациенти, на които е приложено не може да се направи извод със статистическа значимост; прецени се обаче, че е важно да се опишат данните за тези две деца, тъй като този вид терапия за първи път се прилага в България и то на пациенти в педиатрична възраст. За по-голяма яснота и разграничаване на резултатите на двете деца, за краткост в изложението по-долу ще фигурират като „Пациент №1“ и „Пациент №2“.

- *Данни за пол, възраст, тригери и клинични симптоми*

Пациент №1 и пациент №2 са от женски пол;

Пациент №1 е на 13 години, а пациент №2 е на 15 години;

Като провокиращ фактор за синдром на макрофагеална активация при пациент №1 се установи инфекция с *Mycoplasma pneumoniae*. При пациент №2 СМА се развива в рамките на системна форма на ювенилен идиопатичен артрит.

И при двете деца клиничната симптоматика е представена от фебрилитет, обривен синдром, генерализирана лимфаденомегалия, хепатомегалия и спленомегалия.

- *Данни от лабораторни изследвания*

- Някои показатели на пълна кръвна картина и показатели за възпалителна активност

При пациент №1 се установи хемоглобин 142 g/l, левкоцити $3,24 \times 10^9/l$, неутрофили – 84,3%, тромбоцити $89 \times 10^9/l$;

При пациент №2 се установи хемоглобин 108 g/l, левкоцити $3,7 \times 10^9/l$, неутрофили – 78%, тромбоцити $176 \times 10^9/l$;

И при двете деца СУЕ е 20 mm/h; С-реактивен протеин – 30 mg/l при пациент №1 и 18 mg/l при Пациент №2;

- Биохимични показатели

При пациент №1 се установи АСАТ 228 U/l, АЛАТ 125 U/l, ЛДХ 582 U/l, триглицериди – 1,1 mmol/l, общ белтък – 63,7 g/l, албумин – 37,6 g/l, фибриноген – 3,2 g/l, D-димери 2,37 $\mu\text{g/ml}$.

При пациент №2 се установи АСАТ 400 U/l, АЛАТ 380 U/l, ЛДХ 1750 U/l, триглицериди – 2 mmol/l, общ белтък – 46 g/l, албумин – 25 g/l, фибриноген – 2,7 g/l, D-димери 14,8 $\mu\text{g/ml}$.

- Феритин

При пациент №1 първоначалната стойност на серумния феритин е 1844 ng/ml и тя е най-високата от всички последващи изследвани проби за феритин за периода на проследяване;

При пациент №2 първоначалната стойност на серумния феритин е 4000 ng/ml; впоследствие, за периода на проследяване на заболяването стойностите на феритин достигат до 10 500 ng/ml;

• *Лечение*

И при двете деца въз основа на посочените клинични и лабораторни данни е поставена диагноза синдром на макрофагеална активация. Започнато е лечение с:

- високодозиран интравенозен кортикостероид – 30 mg/kg/ден – при пациент №1 са проведени общо 4 пулса, а при пациент №2 – 5 пулса;
- Циклоспорин – и при двете деца е добавен циклоспорин – 2 mg/kg/ден перорално
- При пациент №2 е проведена и апликация на IVIG в доза 2 g/kg

• *Проследяване на промените лабораторните показатели*

Проследена е промяната на горепосочените лабораторни показатели, които са включени като диагностични критерии за синдром на макрофагеална активация според PRINTO/EULAR от 2016г.

- Тромбоцитен брой

При пациент №1 най-ниската стойност за този показател е $55 \times 10^9/l$; възстановяване на тромбоцитен брой над $181 \times 10^9/l$ настъпва на 18-ия ден;

При пациент №2 най-ниската стойност за този показател е $104 \times 10^9/l$; възстановяване на тромбоцитен брой над $181 \times 10^9/l$ настъпва на 10-ия ден;

- АСАТ

При пациент №1 най-високата стойност за този показател е 228 U/l; възстановяване на АСАТ под 48 U/l настъпва на 6-ия ден;

При пациент №2 най-високата стойност за този показател е 420 U/l; възстановяване на АСАТ под 48 U/l настъпва на 15-ия ден;

- Фибриноген

При пациент №1 най-ниската стойност на този показател е 2,4 g/l; възстановяване на този показател над 3,6 g/l настъпва на 20-ия ден;

При пациент №2 най-ниската стойност на този показател е 3,1 g/l; възстановяване на този показател над 3,6 g/l настъпва на 14-ия ден;

- Триглицериди

При пациент №1 най-високата стойност на този показател е 2,8 mmol/l; възстановяване на този показател под 1,76 mmol/l настъпва на 18-ия ден;

При пациент №2 най-високата стойност на този показател е 3,58 mmol/l; възстановяване на този показател под 1,76 mmol/l настъпва на 60-ия ден;

• Феритин

При пациент №1 и при пациент №2 на фона на започнатото лечение с високодозирани пулсове с кортикостероид и циклоспорин настъпва стабилизиране на клиничното състояние и нормализиране на повечето променени лабораторни показатели, както е посочено по-горе в изложението; и при двете деца обаче, 2 ½ месеца след диагностицирането на СМА, се задържат високи стойности на серумния феритин, на фона на продължаваща терапия с кортикостероид в доза 1,5 mg/kg/ден в комбинация с циклоспорин 2 mg/kg/ден; това състояние се определя като субклиничен синдром на макрофагеална активация;

Преценено е, че и при двете момичета ще се добави лечение с биологичен агент – анти IL 1-рецепторен антагонист /кинерет/ в доза 100 mg/ден s.c. При проследяването се установи, че 3 ½ месеца след включване на биологичната терапия настъпи нормализиране на серумното ниво на феритин /под 150 ng/ml/, което позволи да се спре лечението с циклоспорин и да се намали и в крайна сметка да се преустанови и лечението с кортикостероид.

Показатели	Пациент №1	Пациент №2
Пол	момиче	момиче
Възраст	13 години	15 години
Отключващ фактор	Mycoplasma pneumoniae	Ювенилен идиопатичен артрит – системна форма
Клинични симптоми:		
- Фебрилитет	+	+
- Обриви	+	+

- Лимфаденомегалия	+	+
- Хепатомегалия	+	+
- Спленомегалия	+	+
Лабораторни показатели		
- ПКК		
Хемоглобин g/l	142	108
Левкоцити $\times 10^9/l$	3,24	3,7
неутрофили %	84,3	78
тромбоцити $\times 10^9/l$	89	176
- СУЕ mm/h	20	20
- С-реактивен протеин g/l	30.34	18
Биохимични показатели		
- АСАТ U/l	228	400
- АЛАТ U/l	125	380
- ЛДХ U/l	582	1750
- Триглицериди mmol/l	1.1	2
- Общ белтък g/l	63,7	46
- Албумин g/l	37,6	25
- Фибриноген g/l	3,2	2,7
- D-димери $\mu\text{g/ml}$	2,37	14,8
Феритин ng/ml	1844	4000
Лечение		
- Кортикостероид 30 mg/kg/ден	4 пулса	5 пулса
- Циклоспорин 2 mg/kg/ден	+	+
- IVIG	-	+
- Биологичен агент /Кинерет 100 mg/ден/	+	+
Проследяване		
Възстановяване в дни на:		
Тромбоцити над $181 \times 10^9/l$	18	10
АСАТ под 48 U/l	6	15
Фибриноген над 3,6 g/l	20	14
Триглицериди mmol/l	18	60
Феритин ng/ml	186	184

Табл. 5 Сравнително представяне на клинични, лабораторни параметри, данни за лечение и възстановяване в дни на променените лабораторни критерии за СМА при двете деца, при които е приложена терапия с анти IL-1-рецепторен антагонист

4. Сравнителна оценка на стойностите на серумен феритин при СМА и при други заболявания, протичащи с висока възпалителна активност

В настоящата научна разработка се оценява значимостта на серумния феритин при поставяне на диагнозата синдром на макрофагеална активация. В тази връзка се сформира група от пациенти с други заболявания, протичащи обикновено с изразен лабораторен синдром на възпаление, при които се изследва ниво на серумен феритин. Получените стойности са сравнени със стойностите на феритина в групата на децата, диагностицирани със синдром на макрофагеална активация.

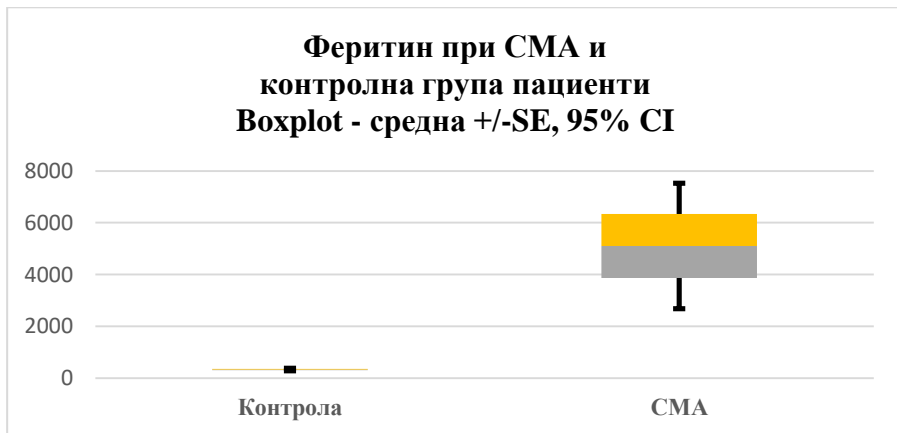
Контролната група включва 21 деца със следните заболявания: пневмония – 4 деца, плеврит и пневмония – 4 деца, остър пиелонефрит – 3 деца, остър тонзилит – 2 деца, остър аденоидит и остър гноен среден отит – 1 дете, болест на Kawasaki - 3 деца, системен лупус еритематозус – 2 деца, септичен артрит – 2 деца. При всички деца в тази група основното заболяване е диагностицирано въз основа на клинични симптоми, лабораторни и параклинични критерии, възприети като меродавни към настоящия момент. При всички деца, без изключение, е установена висока възпалителна активност от лабораторните показатели, изследван е и серумният феритин. Получените резултати показват, че най-ниската измерена стойност на феритин е 154.6 ng/ml, а най-високата – 514.1 ng/ml. Разпределението по нозологични единици е както следва:

Диагноза	Феритин в ng/ml
пневмония	493.8
пневмония	340.8
пневмония	470.9
пневмония	384.4
Плеврит + пневмония	291
Плеврит + пневмония	281.1
Плеврит + пневмония	263.9
Плеврит + пневмония	308.8
Остър пиелонефрит	154.6
Остър пиелонефрит	212
Остър пиелонефрит	261
Остър тонзилит	243.1
Остър тонзилит	399.8
Остър среден отит и аденоидит	189.9
Септичен артрит	549
Септичен артрит	489.8
Болест на Kawasaki	246.5

Болест на Kawasaki		243.1
Болест на Kawasaki		234.1
Системен еритематозус	лупус	514.1
Системен еритематозус	лупус	305.4
Септичен артрит		549
Септичен артрит		489.8

Табл. 6 Стойности на серумния феритин в ng/ml при различните нозологични единици в контролната група

Стойностите на феритин в посочената контролна група пациенти е сравнена с първоначалната стойност на феритина на децата, при които е поставена диагнозата синдром на макрофагеална активация. Резултатите от този сравнителен анализ показват, че има значима разлика в средната стойност между двете посочени групи / $p < 0.05$ /. Тази стойност е 15.57, т.е. с толкова пъти стойността на феритин в групата пациенти със СМА е по-висока от стойността му в контролната група пациенти. Разликата е толкова голяма и значима, че на посочената графика не се визуализират добре стойностите на контролната група пациенти.



Фиг. 35 Сравнителен анализ между стойностите на феритин при пациенти със СМА и контролна група /деча с други неСМА-заболявания/. Разликата е голяма и значима / $p < 0,001$ /

5. *Оценка на промяната в стойностите на лабораторните показатели, които са включени в диагностичните критерии за синдром на макрофагеална активация*

Според валидните към настоящия момент диагностични критерии на PRINTO/EULAR от 2016 год., лабораторните показатели, които се взимат предвид при поставяне на диагнозата СМА са: феритин, тромбоцитен брой, АСАТ, триглицериди и фибриноген. При пациентите, които са включени в настоящото проучване е направен следния анализ – оценено е какъв процент от децата стартират заболяването с нормални стойности на съответния показател и как се променя този процент в края на заболяването. Получени са следните резултати:

➤ *Тромбоцитен брой*

65% от децата /n=13/ при поставяне на диагнозата имат тромбоцитен брой над $181 \times 10^9/l$;

90% от децата /n=18/ в края на проследяването имат тромбоцитен брой над $181 \times 10^9/l$. /p = 0,05/

➤ *АСАТ*

35% от децата /n=7/ при поставяне на диагнозата имат АСАТ в рамките на референтната стойност за СМА

85% от децата /n=17/ в края на проследяването имат нормални стойности на АСАТ /p = 0.04/

➤ *Триглицериди*

45% от пациентите / n=9/ имат триглицериди в рамките нормалната стойност при поставяне на диагнозата

90% от пациентите /n=18/ са нормални стойности на триглицериди в края на проследяването; /p = 0.002/

➤ *Фибриноген*

55% от децата /n=11/ стартират заболяването с нормални стойности на фибриноген

90% от децата /n=18/ са с нормален фибриноген в края на проследяването за СМА. /p = 0.01/

➤ *Феритин*

100% от децата са с повишени стойности на серумния феритин – значително над 684 ng/ml

75% /n=15/ са с феритин под 684 ng/ml в края на проследяването за СМА

Имайки предвид посочените лабораторни показатели е оценено каква част от пациентите стартират заболяването с едновременно променени лабораторни показатели и каква част се задържат с такива промени в края на проследяването. Резултатите са следните:

➤ 65% от децата /n=13/ при поставяне на диагнозата

синдром на макрофагеална активация имат променени едновременно феритин, тромбоцитен брой, АСАТ, триглицериди и фибриноген; при останалите 35% от децата тези показатели се променят в хода на заболяването; /p = 0.06/

Този анализ показва, че малко повече от половината от децата със синдром на макрофагеална активация изпълняват едновременно всички критерии за поставяне на диагнозата. При проследяването им в хода на заболяването се установява, че тези лабораторни показатели се променят и отговарят на посочените от PRINTO/EULAR, но във времеви период, който е различен при всяко дете.

V. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С настоящият дисертационен труд се прави опит да се анализират и обобщят наличните клинични и лабораторни данни, свързани със синдрома на макрофагеална активация в детска възраст. Това състояние, възникващо най-често като 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 /микоплазмена, Epshtein–Barг 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 обръща особено внимание на промените в стойностите на ЛДХ, общ белтък и серумен албумин, както и на D-димерите. Поставянето на диагнозата СМА изисква своевременно започване на лечение. Обичайно инициалната терапия е с високодозов кортикостероид в комбинация или не с циклоспорин. При липса на достатъчен терапевтичен ефект трябва да се обмислят допълнителни лечебни схеми с медикаменти от втора линия; при затегнато протичащите случаи, които трудно и непълно се повлияват от „стандартното лечение“ с кортикостероид и циклоспорин, е уместно да се прилага лечение с биологични агенти /анти IL-1-антагонисти/. Световният и в частност нашият, 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.

VI. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите, получени от обработката на данните на пациентите, включени в настоящия дисертационен труд могат да се направят следните изводи:

1. Синдромът на макрофагеална активация в детска възраст засяга всички възрастови групи. При заболяването няма изразена полово предилекция, наблюдава се лек превес на мъжкия пол.
2. Заболяването се развива най-често на фона на системна форма на ювенилен идиопатичен артрит. Редица инфекциозни агенти /*Mycoplasma pneumoniae*, Epshtein – Ваг вирус, Parvovirus B19/ също са част от тригерите на СМА.
3. Пациентите с инфекциозно провокиран СМА не се отличават съществено от тези, които развиват СМА в хода на системна форма на ЮИА по отношение на инициалните стойности на серумния феритин, вероятността за неговото нормализиране и вида на провежданата лечебна схема. Установява се само, 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.
4. Най-честите клинични прояви на СМА са фебрилитет, обривен синдром, хепатомегалия и лимфаденомегалия. Тези, както и останалите симптоми /спленомегалия, прояви от страна на ЦНС, хеморагична диатеза, засягане на перикард и плевра/ могат да се развият на всеки етап от заболяването.
5. Пациентите със синдром на макрофагеална активация в детска възраст имат умерено изразен клинично-лабораторен синдром на възпаление и лек, до умерено изразен, анемичен синдром.
6. При почти всички пациенти се установяват промени във възприетите като диагностични критерии лабораторни показатели: повишени стойности на феритин, АСАТ, триглицериди и ниски стойности на тромбоцити и фибриноген. Към тези показатели е уместно да се добавят повишените стойности на ЛДХ, D-димери и ниските стойности на общ белтък и серумен албумин, тъй като те се установяват при 100% от болелите деца.
7. Изчакването за покриване на всички диагностични критерии за СМА може да доведе до фатално забавяне на диагнозата.
8. 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. 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.

10. Съотношението феритин/СУЕ е от съществено значение за ранната диагноза на субклиничен СМА, при който СУЕ може да е нормална.
11. Прокалцитонинът не е надежден маркер за разграничаване на СМА от тежка бактериална инфекция, респ. сепсис.
12. Проследяването на променените лабораторни показатели, възприети като диагностични критерии показва, че най-късно се нормализира/стабилизира серумния феритин /приблизително 2 месеца след началото на СМА/; за останалите показатели /тромбоцитен брой, АСАТ, триглицериди, фибриноген/ този интервал е значително по-кратък и варира средно от 9 до 17 дни.
13. Терапията с високодозов кортикостероид /метилпреднизолон 30 mg/kg/ден/ е задължителна при пациентите със СМА. В повечето случаи добавянето на циклоспорин води до стабилизиране на състоянието и до спадане на стойностите на серумния феритин под приетата диагностична граница от 684 ng/ml.
14. В нашите случаи при приложение на циклоспорин не се наблюдава т. нар. „феномен на изключването“.
15. Самостоятелното приложение на повече от 3 пулстерапии с метилпреднизолон няма статистически значим ефект по отношение на протичането на СМА.
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

VI. ПРИНОСИ

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България се описват и обобщават данните на пациентите, диагностицирани със синдром на макрофагеална активация в детска възраст
2. Предоставят се данни за възрастовото и половото разпределение при заболяването и се установяват провокиращите фактори за СМА.
3. Анализират се данните за клиничните прояви на СМА в детска възраст
4. Анализират се и се предоставят данните за промените в лабораторните показатели при децата, диагностицирани със СМА и се определя тяхното диагностично значение.

5. Сравняват се и се анализират промените в стойностите на феритин при СМА и неСМА пациенти.
6. Анализират се терапевтичните схеми, които се използват за лечение на синдромът на макрофагеална активация в детска възраст

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. Описва се и се анализира ефекта от приложението на биологична терапия с анти-IL-1-рецепторни антагонисти

Приноси с потвърдителен характер

1. Доказаха се промени във всички лабораторни показатели възприети към момента от PRINTO/EULAR като диагностични критерии за СМА
2. Доказаха се промени и в стойностите на ЛДХ, D-димери, общ белтък и албумин, които също имат висока диагностична стойност в контекста на СМА
3. 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. В бъдещ план се възлагат големи надежди относно използването на биологични агенти в лечението на СМА

VIII. ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ СЪС СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Синдром на макрофагеална активация в детска възраст - основни характеристики, диагностичен и терапевтичен подход. К. Лисички, В. Кендерова. Педиатрия, 2019, 4, 7-10.
2. Алергия към кортикостероиди при синдром на макрофагеална активация - два клинични случая и преглед на литературата. К. Лисички, В. Кендерова. Педиатрия, 2020, 2, 40-44.
3. Синдром на макрофагеална активация в детска възраст. К. Лисички, В. Кендерова. Практическа педиатрия, 2020, 5, 6-9.
4. Синдром на макрофагеална активация, провокиран от инфекция с *Mycoplasma pneumoniae* в детска възраст. Клиничен случай. К. Лисички, В. Кендерова. Практическа педиатрия, 2020, 5, 10-12.
5. Macrophage Activation Syndrome: A Report of a Case Triggered by *Mycoplasma Pneumoniae* Infection in Childhood. Lisichki K, Kenderova V, Ganeva M, Stefanov St. Journal of Biogeneric Science and Research <https://dx.doi.org/10.46718/JBGSR.2020.05.000136>
6. Margarita Ganeva, Stefan Stefanov, Albena Telcharova-Mihaylovska, Katya Temelkova, Dimitrina Mihaylova, Kalin Lisichki. (2021) Macrophage Activation Syndrome in a Girl with Juvenile Dermatomyositis. J Rheumatol Arthritis 1: 1-9.

Участия в конгреси и конференции

1. Синдром на макрофагеална активация в детската ревматология. К. Лисички. XIII конгрес по педиатрия, Несебър, 28-31.05.2015 год.
2. Синдром на макрофагеална активация при системна форма на юношески идиопатичен артрит. К. Лисички. Конференция по спешна педиатрия, Пета национална конференция по спешна педиатрия, Хисаря, 23-25.10.2015 год.
3. Синдром на макрофагеална активация-много причини, едно лице. К. Лисички. V-та Великотърновска национална конференция за педиатри, неонатолози и общопрактикуващи лекари „От симптома към диагнозата – клинични случаи”, Велико Търново, 15-17.03.2019 год.
4. Синдром на макрофагеална активация - актуални проблеми. К. Лисички. V национална педиатрична конференция „Профилактика, диагностика и терапия в детско-юношеската възраст. Невъзможното вчера, възможно днес”. Несебър, 24-27.1.09.2020 год.