

СТАНОВИЩЕ

*относно дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„Доктор“ по 7.1 Медицина (03.01.50) ”Педиатрия“*

Автор на дисертационния труд: Д-р Калин Йорданов Лисички, докторант на самостоятелна подготовка в Катедра „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“

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

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт; Професионално направление: 7.1 Медицина; Научна специалност: (03.01.50) ”Педиатрия“

Научни ръководители: Проф. д-р Стефан Недев Стефанов, дм и Доц. д-р Йорданка Георгиева Узунова, дм

Автор на становището: Проф. д-р Цветанка Цанкова Маринова, дм, дмн, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ (Заповед за състав на Научно жури на Ректора на СУ № РД-38-297/21.06.2022 г.)

Биографични данни за докторанта и академично развитие

Д-р Калин Йорданов Лисички е роден на 11.10.1958 г. Той е възпитаник на Медицинска академия, ВМИ – София (1978 г. - 1984 г.). Притежава дипломи за завършено висше образование по специалността *Медицина* (Рег. № 32985/12.09.1984 г.), за придобити специалности по *Педиатрия* (1991 г.) и по *Детска ревматология* (1997 г.). От 1987 до 2007 г. работи като асистент и главен асистент в Университетска детска болница – София, а от 2007 г. до момента е лекар и началник на Клиника по педиатрия (от 2013 г.) в УМБАЛ „Токуда“.

Д-р Калин Лисички е зачислен през 2021 г. за докторант на самостоятелна подготовка за придобиване на ОНС „Доктор“ в Катедра „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни

и кожни болести“, Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ по професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност (03.01.50) „Педиатрия“ със заповед на Ректора на СУ „Св. Климент Охридски“ № РД-20-1713/15.09.2021 г.

Данни за дисертацията

Характеристика на структурата на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан на 123 стандартни страници и включва: Увод; Литературен обзор; Цел и задачи; Материали и методи; Резултати; Обсъждане; Изводи; Приноси; Литература. Илюстриран е с 37 фигури и 8 таблици. В библиографския списък са цитирани 203 литературни източника, от които 2 на кирилица и 201 на латиница. Обемът на отделните части на дисертацията е добре балансиран.

Актуалност и значимост на дисертационния труд

Дисертационният труд е актуално, задълбочено и с безспорен приносен характер изследване. В него е анализиран *Синдрома на макрофагеална активация (СМА)* в детска възраст като комплекс от специфични патологични промени, включващи хиперинфламаторен отговор на организма към различни стимули с участието на имунокомпетентни клетки (главно макрофаги, CD8+ Т-лимфоцити, NK – клетки), техни рецептори и цитокини (предимно IL-1, IL-6, IL-18, TNF α , γ IFN). В дисертацията е направен задълбочен анализ на клиничните характеристики, лабораторните показатели и терапевтичните подходи при деца със СМА.

Получени са нови данни от докторанта относно патогенезата на СМА, трудностите за неговото диагностициране и лечение. Обсъдени са възможностите за развитие на хемофагоцитната лимфохистиоцитоза при някои автоимунни, малигнени и инфекциозни заболявания. Дисертационният труд има много съществена теоретична и научно-приложна стойност за педиатрията, имунологията и клетъчната биология.

Характеристика и оценка на съдържанието на дисертационния труд

Уводът включва задълбочен анализ на литературни данни и оригинални идеи за патогенезата, диагностичните маркери, симптомите и терапията на СМА.

Литературният обзор е изчерпателен (30 страници) и аналитичен. Той е доказателство за отличната осведоменост на д-р Лисички по темата на дисертацията. В обзора добросъвестно са обсъдени наличните литературни данни за СМА и основанията за неговото изучаване. Заключение на автора е, че СМА се среща както при деца, така и при възрастни, често протича тежко и нерядко има летален изход. Липсата на категорични отличителни клинични белези, характерни лабораторни промени и общоприета терапевтична схема за прилагане при СМА, са основание за докторанта да формулира целта и задачите на своето проучване.

Целта на дисертационния труд е да се направи комплексна характеристика на СМА чрез по-детайлно описание на пациенти в детска възраст, диагностицирани със СМА в България; да се анализират установените клинични и лабораторни промени; да се оценят приложения диагностичен подход и ефекта от проведеното лечение.

Задачите на проучването са осем. Те са правилно редактирани и успешно реализирани от докторанта: Да се извърши разпределение по пол и възраст; Да се направи опит за установяване на тригерите на основното заболяване; Да се представят клиничните характеристики на синдрома; Да се разгледат детайлно и да се оценят промените в лабораторните показатели при СМА; Да се анализира ефекта от приложените медикаменти за овладяване на клиничните промени при СМА; Да се анализира ефекта от приложените медикаменти върху промените в лабораторните показатели; Да се даде предложение за актуален диагностичен подход; Да се даде предложение за ефективна терапевтична стратегия.

Материали и методи

Разделът е представен на 6 страници и включва анализ на данните за 20 деца със СМА и контролна група деца. Те са диагностицирани, лекувани и проследени в общо четири болници на гр. София, гр. Пловдив и гр. Варна за периода от 2013 г. до 2019 г. Показателите, които са обект на анализ са

разпределени в четири групи с подгрупи, включително: 1. Разпределение по пол и възраст; 2. Разпределение според тригерите на СМА; 3. Оценка на клиничните симптоми на СМА; 4. Оценка на параклинични показатели като: Показатели от клинична лаборатория (Хематологични показатели; Маркери на възпалението; Биохимични показатели и други); Микробиологични тестове; Имунологични тестове; Генетичен анализ; Методи на образната диагностика; Костномозъчна пункция с оценка за налична хемофагоцитоза; Статистически анализ. При всички пациенти диагнозата СМА е поставена на основание на актуалните към момента диагностични критерии за това заболяване на PRINTO/EULAR/2016 г.

Методичният подход на докторанта е комплексен и адекватен на поставената цел. Заслужава внимание фактът, че д-р Лисички използва самостоятелно и много компетентно разнообразни и трудоемки методи за изследване.

Собствени резултати

Получените резултати (от 45 до 85 страница) са представени в пет раздела със следната последователност: 1. Разпределение по пол, възраст, тригери и клинични симптоми на СМА; 2. Представяне на резултати от лабораторни изследвания (Анализ на резултати от показатели за възпалителна активност и някои параметри от пълна кръвна картина, които имат отношение към СМА; Анализ на резултати от изследване на биохимични показатели; Костномозъчна пункция); 3. Представяне на резултати от обработката на данните за проведено лечение (Лечение с кортикостероид във високодозов режим и циклоспорин; Лечение на СМА с биологични агенти – анакинра); 4. Сравнителна оценка на стойностите на серумен феритин при СМА и при други заболявания, протичащи с висока възпалителна активност; 5. Оценка на промяната в стойностите на лабораторните показатели, които са включени в диагностичните критерии за СМА. Описанието на собствените резултати е задълбочено и изчерпателно. То доказва отличната методична и клинична подготовка на д-р Лисички, неговата старателност, добросъвестност и прецизност в работата. Резултатите са представени в логична последователност и много компетентно.

Получените данни са интересни и значими във фундаментален и научно-приложен план. Те имат съществено значение както за медицинската практика, така също и в областта на имунологията и клетъчната биология

В своята цялост, получените резултати са съществен принос към крайно оскъдните литературни данни за пациенти в детска възраст със СМА в България.

Обсъждането (от 86 до 101 страница) на представените резултати включва добре систематизирана информация за съществените характеристики на СМА, изследвани в клиничен, параклиничен и терапевтичен аспект. Стилът на автора свидетелства за умението му да съпоставя литературните данни, да анализира умело получените резултати и да прави мотивирани обобщения.

Илюстративният материал е достатъчен по обем за изпълнение на задачите на дисертационния труд. Приложените 37 фигури и 8 таблици са много компетентно изработени и интерпретирани. Те убедително подкрепят представените данни.

Формулираните изводи са 16 и отразяват много коректно получените резултати.

Приносите на дисертационния труд са три групи: Приноси с оригинален характер (шест); Приноси с приложен характер (два) и Приноси с потвърдителен характер (три). В дисертацията за първи път са описани и обобщени данните за деца, диагностицирани със СМА в България. Задълбочено са анализирани терапевтичните схеми, използвани за лечение на СМА в детска възраст. Представени са доказателства за положителния ефект от приложението на биологична терапия (например с анти-IL-1-рецепторни антагонисти), позволяваща клинично-лабораторен контрол на СМА.

Публикации и научни съобщения, тематично свързани с дисертационния труд

Д-р Калин Лисички е автор на 6 научни публикации в реферирани и индексирани списания (4 национални и 2 чуждестранни, на 5 от които той е първи автор), както и на 4 научни съобщения (докладвани от него на научни конгреси и конференции).

Авторефератът е изготвен в съответствие с нормативните изисквания. Той отразява достоверно най-съществените резултати и научните приноси на дисертационния труд.

Д-р Калин Лисички е трудолюбив, отговорен, добронамерен и толерантен колега. Той притежава много голям професионален опит в организирането и осъществяването на всички основни видове педиатрична, административна и учебна дейност, показва много добри комуникативни умения и способност за работа в екип.

Заключение

Представеният за рецензиране дисертационен труд е актуално по замисъл и много добросъвестно изработено в методично отношение клинично проучване, резултат от трудоемка и прецизно изпълнена изследователска работа. Получените данни са по подходящ начин представени, отлично документирани, компетентно дискутирани и имат оригинален приносен характер в областта на педиатрията, имунологията и клетъчната биология. Като обем и качество дисертационната работа напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение, с оглед присъждането на ОНС „Доктор“.

В заключение, значимостта и съществената научно-приложна стойност на рецензирания дисертационен труд „Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клинично-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност“ ми дават основание да го оценя положително и напълно убедено да предложа на уважаемите членове на Научното жури да присъдят на неговия автор д-р Калин Йорданов Лисички образователната и научна степен „Доктор“ по Научна специалност: 7.1. Медицина (03.01.50) ”Педиатрия“.

08. 08. 2022 г.

гр. София

Рецензент:
(Проф. д-р Ц. Маринова, дм, дмн)