

До
Председателя на Научното жури,
назначено със Заповед №РД-38-297/21.06.2022
на Ректора на Софийски университет „Св. Климент Охридски“

СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Добрин Н. Константинов, дм,
Началник Клиника по детска клинична хематология и онкология, УМБАЛ „Царица
Йоанна-ИСУЛ“, София, Професор, Катедра Педиатрия, МФ, МУ – София,
външен член на Научното жури,
за дисертационен труд на тема:
**„Синдром на макрофагеална активация в детска възраст – анализ на клинично-
лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната
ефективност“**

за присъждане на образователната и научна степен „ДОКТОР“
на д-р Калин Йорданов Лисички,
свободен докторант по докторска програма 7.1. Медицина (03.01.50) „Педиатрия“
при Катедра „Вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология,
педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести“, Медицински факултет,
СУ „Климент Охридски“.

Биографични данни

Д-р Калин Йорданов Лисички е роден в София през 1958 год. Средно образование завършва през 1976 год. През 1984 година се дипломира с отличен успех като лекар във ВМИ, МА, София. От 1984 до 1987 година е лекар-педиатър в Районна болница - гр. Дупница. В периода 1987-2007 год. последователно е бил асистент, старши асистент и главен асистент в Клиниката по детска ревматология към Научния институт по педиатрия, МА, София, (понастоящем - СБАЛДБ, София). От 2007 до 2013 год. работи като лекар-ординатор в МБАЛ Токуда, Клиника по

педиатрия, а след 2013 год. до момента е началник на същата клиника.

Придобива специалност по детски болести през 1991 год. и втора, по детска ревматология, през 1997 год.

През целия период на лекарската си кариера д-р Лисички има активна лечебно-диагностична, преподавателска и научно-изследователска ангажираност.

Значимост на темата.

Темата на дисертационния труд **„Синдром на макрофагеална активация (СМА) в детска възраст – анализ на клинично-лабораторните промени, оценка на диагностичния подход и терапевтичната ефективност“** е неоспоримо значима и актуална, предвид животозастрашаващия характер на СМА, трудностите при разпознаването му в ежедневната педиатрична практика и необходимостта от широк спектър на диференциално диагностично търсене, с реален риск от висока смъртност сред засегнатите деца при забавена диагноза и ненавременно или неадекватно лечение.

Структура на дисертационния труд.

Представеният дисертационен труд съдържа 123 стандартни машинописни страници. Уводът и литературният обзор са изложени на 30 стр.; цел, задачи, материали и методи заемат 10 страници; резултати - 41 страници, обсъждане, изводи и приноси - 20 стр; литературни източници - 20 стр.

В изложението са включени 37 фигури и 8 таблици.

Във връзка с дисертационния труд д-р Лисички има 6 публикации, от които 4 в българския специализиран печат и 2 в чуждестранни списания. В пет от шестте публикации е първи автор. Като първи автор е в 4 участия по темата на дисертацията в конгреси и конференции у нас.

Литературен обзор е обстоен. Съдържа 203 литературни източника, от които 2 на кирилица и 201 на латиница, като над 16% са публикувани в последните 5 години и преобладаващата част - в последните 15 години. Самият обзор е структуриран тематично, в направления, които позволяват изясняването на същността на СМА. В дълбочина са разгледани различните характеристики на лимфохистиоцитния модел. Самостоятелен преглед е направен на информацията за серумния феритин с неговата биологична същност и обосноваването възможност да бъде надежден маркер за оценка при изявиени възпалителни процеси, в това

число и при СМА. Разгледани и коментирани са различните диагностични критерии и клинични прояви и предлаганите комбинации от тях за поставяне на диагнозата. Различните лечебните подходи са застъпени широко. Обобщенията направени в края на обзора са добра база за изграждане на плана на дисертационния труд.

Цел и задачи.

Целта на настоящия труд, формулирана от дисертанта е да се опишат детайлно пациенти със синдром на макрофагеална активация в детска възраст в България, да се анализират установените клинични и лабораторни промени и да се оценят приложеният диагностичен подход и ефектът от проведеното лечение. Така представена, целта е ясна, но включва и част от задачите за постигането ѝ. Самите задачи, осем на брой, са съобразени с главните целеви насоки и включват разпределяне на пациентите по пол и възраст, разграничаване на тригерите на основното заболяване, представяне на данни за клиничните характеристики и лабораторните показатели, оценка на динамиката в промените им, както и анализ на ефекта от приложените медикаменти при тяхното овладяване. В допълнение авторът си поставя задачи да предложи съвременен диагностичен подход и ефективна терапевтична стратегия при СМА.

Материал и методи.

Анализирани са данни на 20 деца със синдром на макрофагеална активация, диагностицирани и лекувани в периода от 2013г до 2019г., като е включен контингент от звеното, в което работи дисертанта - Детска клиника, „Аджибадем Сити Клиник Болница Токуда“ - гр. София, както и пациенти от основни за България специализирани педиатрични структури, сред които, Клиника по детска ревматология към УМБАЛДБ „Проф. Иван Митев“ – гр, София, Детска клиника към УМБАЛ „Св. Георги“ – гр. Пловдив и Детска клиника към УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна.

При всички пациенти диагнозата СМА е поставена, в съответствие с актуалните към момента диагностични критерии за това заболяване на EULAR/ACR от 2016 год., а именно:

Наличие на:

- Фебрилитет

- Феритин > 684 ng/ml
- и поне два от показателите:
- Тромбоцити < 181x10⁹/l
 - ASAT > 48 UI/l
 - Триглицериди >1,76 mmol/l
 - Фибриноген <3,6 g/l

Пациентите са старателно описани в няколко, съобразени с изпълнение на задачите групи, като: разпределение по пол и възраст; според тригерите на синдрома на макрофагеална активация (тук са включени случаи с ювенилен идиопатичен артрит, дерматомиозит и инфекциозно провокиран СМА); по клинична изява (фебрилитет, обриви, лимфаденомегалия, прояви от страна на ЦНС); по параклинични резултати - хематологични показатели, маркери на възпалението, биохимични показатели, феритин, коагулационен статус, микробиологични тестове, образната диагностика, резултати от костномозъчна аспирационна биопсия. Към основните критерии на EULAR/ACR от 2016 год., дисертантът прилага и такива, общовалидни за Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза. Всички клинични и лабораторни параметри са оценявани многократно, както при поставяне на диагнозата, така и в периода на лечение и наблюдение.

Подходът на д-р Лисички за включване на контролна група от 21 пациенти е оригинален. Това позволява сравнение и изводи по редица параметри при основната група и при деца с други заболявания, протичащи с изразен инфламаторен клинично-лабораторен синдром и с диагностични критерии, различни от общоприетите за СМА.

Терапията на проследените пациенти стартира с кортикостероид – метилпреднизолон в пулсови дози в три последователни дни. При отчитане ефекта върху контрола на заболяването, е включван, при необходимост и допълнителен медикамент (циклоспорин, интравенозни имуноглобулини, етопозид или анти-интерлевкин 1 антитяло). За оценката на терапевтичните резултати пациентите са разделени на подгрупи, съответно – само с високодозов кортикостероид, в комбинация или не с циклоспорин и с добавен трети медикамент.

Отчитайки ограничения брой наблюдавани пациенти при обработката на резултатите, авторът удачно прибегва към използването на статистически подходи с фокус към малки групи пациенти. Съответно, е заложено на описателен диагностичен анализ, Fisher exact test, ROC-анализ за оценка на специфичността и

чувствителността на съотношението феритин/СУЕ, анализ на разликата в средни величини ANOVA t-test, оценка на нивото на значимост на определени емпирични характеристики.

Резултати и обсъждане.

Резултатите от разработката си д-р Лисички представя в систематизиран вид и с надлежно онагледяване във фигури и таблици. Редът на изложението следва поставените цел и задачи и всяка група резултати е съпроводена с коментар на автора. Тук проличава личното отношение на дисертанта и споделеният му собствен клиничен опит. Д-р Лисички проследява препоръчваните в научната литература и практика и актуални към момента диагностични критерии за СМА, като болшинството получени от него резултати потвърждават публикуваните данни. Същевременно, авторът предлага и убедителна своя теза при оценка значимостта на някои параметри и приложимостта им в практиката. Така например, изхождайки от информацията в литературния си обзор и на базата на собствените резултати, специално внимание д-р Лисички отделя на серумния феритин, като определящ маркер с водеща роля при диагнозата и проследяването на случаите с СМА. Разглеждайки в детайли ролята на феритина, дисертантът ползва сравнително проучване на контролна група със заболявания с висока възпалителна активност с пациентите диагностицирани за СМА. Авторът предлага като надежден и лесно достъпен лабораторен показател съотношението феритин / СУЕ. На база съобщения в литературата и на получените от него резултати, дисертантът прави оценка на чувствителността и специфичността на съотношението феритин / СУЕ и отчита впечатляваща (100%) сензитивност и специфичност при случаите със СМА.

Д-р Лисички систематизира и наблюденията си за динамичното повлияване на лабораторните показатели от терапията. Данните са прецизно регистрирани, като съобразно отделните терапевтични подходи и клиничен ход, те са проследявани в продължителен времеви диапазон. Авторът описва и първи за страната ни опит с приложение на анти-IL-1-рецепторен антагонист при две от децата. Д-р Лисички демонстрира висока компетентност в обсъждането на резултатите. Интерпретациите му са убедителни и свидетелстват за зрялост на изграден клиницист, владеещ методите за научно търсене и анализ.

Изведените от автора изводи са ясно формулирани, базират се на реално постигнати резултатите и дават отговори на поставените цел и задачи в

разработката.

Въпреки ограничения клиничен материал, разработката на д-р Лисички оправдано претендира за приноси в областта на СМА. Най-съществените приноси за българската педиатрична практика са изчерпателното описание на характеристиките на регистрираните в страната пациенти с анализ на лечебния подход при тях и предложението за въвеждане на съотношението феритин / СУЕ като бърз и ефективен метод за диференциране на СМА от не-СМА пациенти.

Автореферат.

Предложеният Автореферат е написан на 50 страници и по форма и съдържание отговаря напълно на изискванията и дава ясна и пълна представа за същността на дисертационния труд.

Препоръки.

Оформлението на дисертационния труд – структурно, езиково и графично, заслужава много добра оценка. Нямам съществени забележки, които биха повлияли личната ми положителна оценка на дисертационния труд.

В заключение на основание на изложеното по-горе, считам че дисертационният труд отговаря напълно на всички изисквания на нормативната уредба и бих убедено препоръчал на уважаемото Научно жури да присъди на Д-р Калин Йорданов Лисички научната и образователна степен „Доктор“.

Подпис:

