

## **РЕЦЕНЗИЯ**

От доц. д-р Димитър Георгиев Николов, д.м.

Секция Нефрология, II Катедра Вътрешни болести, Медицински  
Университет Пловдив

На дисертационния труд на Д-р Искуи Мнацакан Еркянян за присъждане на НОС „Доктор“, област на висшето образование 7, здравеопазване и спорт, професионално направление -7.1-медицина, научна специалност 03.01.15-Нефрология, Медицински университет Пловдив

Заповед Р 1091/08.11.2024, Медицински Университет - Пловдив в изпълнение на член 30. ал. 3 от Правилника за прилагане на ЗРАСРБ

**Тема: „ИгА НЕФРОПАТИЯ – КЛИНИЧНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД“**

**Докторска програма по „Нефрология“**

**Автор: Д-р Искуи Мнацакан Еркянян**

**Научни ръководители: Доц д-р Едуард Тилкиян, дм**

**Проф д-р Илиян Дойков, дм**

Втора катедра Вътрешни болести, Секция нефрология Медицински  
Университет - Пловдив

## **1. Кратки биографични данни.**

През 2010 г. Д-р Искуи Еркянян завършва Медицински университет Пловдив

От 2010 г. е лекар в Клиника по Нефрология УМБАЛ „Каспела“ Пловдив

От 2015 г. има призната специалност по Нефрология и над 10 г. опит по специалността.

От 2018 г. е редовен асистент по Нефрология към МУ-Пловдив.

Член е на БЛС и БДН

Владее английски език.

Представеният комплект материали, Дисертационен труд и Автореферат е в съответствие със ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научна степен и заемане на академични длъжности в МУ – Пловдив.

**Обща характеристика на представения дисертационен труд.** Дисертационният труд е правилно структуриран, в обем от 113 машинописни страници, съдържа 10 основни таблици, всяка от които с различен брой допълнителни подзаглавия и 35 фигури и 8 микроскопски снимки. Библиографската справка обхваща общо 178 литературни източника, като 23 са от последните пет години. Номерацията им е по реда на цитиране в литературният обзор.

### **Актуалност на тематиката.**

Историята на IgA нефропатията /ИгАН/ се свързва с много известни имена - Heberden, Johann Schönlein и Eduard Henoch, френския патолог Jean Berger който през 1968г. разкрива патогенната роля на депозитите ИгА. нефропатията е най-честият първичен гломерулонефрит по цял свят и е една от водещите причини за бъбречна недостатъчност. Честота на заболяването се влияе от

различни фактори: Социално-икономически статус, генетична предекспозиция, етнически, географски, и други. Отбелязва се че при азиатски пациенти честотата на изява е по-висока и протичането на заболяването е по-агресивно.

Въпреки сериозните научни открития в областта на генетиката, епигенетиката и патогенезата на заболяването, както и новости в лечението на болестта, клиничното протичане е прогресиращо и голям процент от пациентите достигат краен стадий на бъбречно заболяване. Все още няма утвърдени от клиничната практика алгоритми, позволяващи своевременно откриване и лечение на заболяването. Често, диагнозата е закъсняла, което не позволява оптимален терапевтичен контрол и благоприятен изход от болестта.

Предвид на всичко това считам, че избраната от д-р Искуи Еркянян дисертационна тема е изключително актуална и съвременна.

#### **Структура на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е разработен върху 113 страници и е онагледен с 10 таблици, 35 фигури, и 8 микроскопски снимки. Структуриран е правилно, съответствие с общоприетите изисквания.

От представения **Литературен обзор** състоящ се от 178 източника, /176 на латиница и 2 на кирилица / повечето от които са в периода на последните пет години се вижда, че авторът познава в съвременното състояние на проблема. В него се представят съвременните познания относно епидемиологията, генетиката, роля на микро РНКи патофизиологичните аспекти на заболяването, хистопатологичните варианти и различните предложени до момента класификации Литературният обзор завършва обосновано с основни заключение от анализиранията научна литература.

Във връзка с литературните данни е определена и **целта на дисертацията**: *„Да се проучат клиничните, имунологични и патоморфологични критерии за диагноза и диференциална*

*диагноза на пациентите с ИгА нефропатия и тяхното значение за терапевтичния подход.“*

Целта е ясно и точни формулирана и напълно отговаря на поставената теза в заглавието на дисертационния труд.

За изпълнение на поставената цел, д-р Искуи Ерканян поставя **оптимален брой от 8 задачи:**

1. Да се проучи честотата на пациентите с ИгАН, диагнозата при които е уточнена с пункционна бъбречна биопсия.
2. Да се уточни честота на вторичните ИгАН.
3. Да се уточнят възможности за използването на други биомаркери в диагностиката и терапевтичния подход на ИгАН.
4. Да се проучи диагностично значение на нивата на серумен и тъканен IL-6, както и разликата при първични и вторични ИгАН.
5. Да се проучи връзката на патоморфологичните промени с клиничното представяне.
6. Да се проучи ролята на имунологичните изследвания за диагноза, проследяване на активността и терапията.
7. Да се проследи клиничното протичане на ИгАН в различните възрастови групи.
8. Да се дадат препоръки за терапевтично поведение при пациентите в зависимост от клиничното представяне, имунологичните и патоморфологични промени.

Задачите са конкретни, изпълними и отговарят на определената цел в дисертационния труд.

Методично научното изследване е **добре планирано.**

В него са включени **110 пациенти, 84 мъже и 26 жени**, с биопсично доказана ИгА нефропатия, лекувани в Клиниката по нефрология на УМБАЛ Каспела за период от 13 г. (2010-2023 г.). При всички пациенти е извършена пункционна бъбречна биопсия,

проведени са клинико - лабораторни изследвания на кръв и урина, имунологични изследвания - автоантитела и С3+С4 фракции на комплемента, изчислена е гломерулна филтрация, изследвани са нивата на интерлевкин 6.

Получените данни са анализирани с помощта на съвременни статистически методи с помощта на стандартни статистически пакети.

При **статистическата изследване** на получените данни са използвани статистическите програми IBM SPSS, версия 27 (2020), Minitab версия 19 (2020) и MedCalc, версия 20.008 (2021) чрез които е възможно и напълно достоверното обективизиране на получените резултати.

**Резултатите** са представени ясно и са добре онагледени с таблици и графики. Интерес представлява съчетанието на ИгА нефропатията с имунни артропатии, псориазис, хепатит В. Биопсичната находка е илюстрирана със собствени хистологични образи, вкл. от имунофлуоресцентно и конвенционално светлинномикроскопско изследване.

Оценена е ролята на интерлевкин 6, за които се доказва, че е висок за жените и че корелира с по-изразените тубуло-интерсициални възпалителни инфилтрати.

Д-р Еркян предства и основните терапевтични стратегии при болните с ИгА нефрит: 1.Терапия само с РААС инхибитор има при 11 пациента, всички от тях са с ниво на протеинурията под 500 мг/24ч; 1 на ХД. 2.Метилпреднизолон – пулс терапия е проведена при 82 пациента. 3.Циклофосфамид. 4.ММФ – 11. 5.Азатиоприн – 10. 6.Адваграф – 1.. 7.Будезонид – 24, от тях само 1 като иницираща терапия. 8.Дапаглифлозин получават 17 пациента.

За първи път в България дисертантката описва системно лечение на заболяването с Будезонид – при общо 24 пациенти. Лекувани за период между 3 и 20 месеца с добра поносимост.

Д-р Еркян извършва и оценка на ефекта на безглутеновата диета при изследваните пациенти и отчита добро повлияване на клиничните и лабораторните белези при проследените пациенти, като подчертава, че към започването на този диетичен режим пациентите са били без значима протеинурия, азотна задръжка или системни прояви. Тези данни поставят въпроса за значението на безглутеновата диета като допълнително средство за повлияване на леките форми на ИгА нефрит.

**Обсъждането** е изложено на 6 стр. и ясно подчертава значимостта на получените резултати на фона на данните в литературата до момента.

**Изводите** са общо 8 и напълно отговарят на поставените задачи:

1. При проведеното изследване се потвърждават данните, че ИгАН е най-честата гломерулопатия при пациенти до 60год. възраст с преимуществено засягане на мъжкия пол.

2. Резултатите показват сходен профил на светлинномикроскопски диагнози с тези в повечето големи проучвания, но и някои различия при имунофлуоресцентното изследване - нисък процент на отлагане на ИгГ и С4.

3. Повишени нива на серумни ИгА се доказват само при 2 пациента и не могат да бъдат диагностичен критерий.

4. Изследването на IL-6 показва сигнификантно по-високи серумни нива сред пациентите спрямо здрави контроли. Сравнението с хистологичните промени показва, че пациентите с по-високи нива на IL-6 демонстрират по-изразени нива на интерстициални инфилтрати, мезангиален хиперцелуларитет, както и по-високи нива на фиброза сравнено с пациенти с по-ниски нива.

5. Ефектът от провежданото лечение показва много добри резултати при пациенти със среден и висок риск, особено при ранна диагноза и започване на терапия.

6. При пациентите, лекувани с Будезонид се потвърждават данните от проведените до момента проучвания за добро повлияване на бъбречната функция. Нито един не е с доказан IBD и не се установяват позитивни антиглиадинови антитела.

7. Потвърждава се, че водеща бъбречна патология при Пс/ПсА е ИгАН

8. Терапията при ИгАН следва да се прецизира според водещата имунна причина, съответно първична или вторична.

Дисертантката представя общо 5 **приноса**, от които може би най-значими са оценката на нивата на интерлевкин 6 и връзката им с белезите за активност на ИгА нефрита и представеният терапевтичен опит с будезонид. Създаден е алгоритъм за ранна диагностика на ИгА нефрита и терапевтичните възможности в зависимост от патохистологичната находка и съпътстващите/подлежащите заболявания и състояния

Д-р Еркян представя три публикации във връзка с дисертационния труд, включително в индексирани в Scopus списания, както и две участия в научни форми.


Авторефератът е написан на правилен български език и съставен според общоприетите изисквания.

**Заключение:** Въз основа на гореизложеното, считам, че дисертационният труд на от Д-р Искуи Мнацакан Еркян представлява напълно завършена разработка. Научният труд е правилно построен, с точно подбрана методология, изпълнени задачи и достоверни научно-приложни резултати и отговаря на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ – Пловдив.

Поради това, **давам своята положителна оценка и убедено предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор” на от Д-р Искуи Мнацакан Еркян,**

докторант на самостоятелна подготовка по „Нефрология“ към Катедра  
„Вътрешни болести“, МУ – Пловдив.

Заличено на основание  
Чл.5 §1, б. „В“ Регламент (ЕС)2016/679

Доц. Д-р  Димитър Николов, д.м.

16.11.2024 г.