

РЕЦЕНЗИЯ

от проф. д-р Борис Илиев Богов, д.м

Ръководител на Катедра по вътрешни болести,

към Медицински факултет на Медицински университет - София

на дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „доктор“, професионално направление 7.1. Медицина от област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, докторска програма по „**НЕФРОЛОГИЯ**“. Определен за член на Научно жури със заповед № P-1091/08. 11. 2024г. на Зам. Ректора по НИД на МУ- Пловдив и първо заседание на Научното жури от 12. 11. 2024 г. за изготвяне на „Рецензия“.

Автор: д-р Искуи Мнацакан Ерканян

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Втора Катедра по вътрешни болести на МУ – Пловдив

Тема: „ИгА нефропатия – клинични, имунологични и натоморфологични критерии за диагноза и терапевтичен подход“

Научен ръководител: доц. Едуард Тилкиян и проф. Илиан Дойков, МУ-Пловдив

1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с чл.70 (1) от Раздел I. Придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“ в МУ-Пловдив.

2. Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Искуи Мнацакан Ерканян завършва Медицински университет – Пловдив, с магистърска степен Медицина, през 2010 год. От 2010 год е назначена като лекар-ординатор в УМБАЛ „Каспела“, а от 2012 год. е зачислена за специализант по „Нефрология“. От 2016 год. е с призната специалност по клинична нефрология. След спечелен конкурс е назначена за лекар-асистент по нефрология към Втора Катедра по вътрешни болести на Медицински университет – Пловдив. От м. октомври 2010 год. и към момента работи в УМБАЛ „Каспела“.

Д-р Искуи Мнацакан Ерканян има 3 научни публикации свързани с темата на дисертационния труд, като едната е под печат и 2 участия в научни конгреси и конференции. Владее писмено и говоримо английски език, притежава добри комуникационни и презентационни умения, както и способност за ефективна работа в екип.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Представеният дисертационен труд е в обем 84 стандартни компютърни страници (1800 знака) и е онагледен с 12 таблици и 35 фигури. Литературната справка включва 178 литературни източника, от които само 2 на кирилица и 176 на латиница. Включва литературен обзор – 30 стр., цел и задачи на дисертационния труд – 2 стр., пациенти и методи на изследване – 9 стр., резултати – 34 стр., обсъждане – 5 стр., изводи и приноси – 2 стр. Авторефератът е построен според изискванията, като в него са представени всички резултати

и изводи от проведените изследвания. Дисертационният труд е написан на литературен български език.

Темата на дисертационният труд „ИгА нефропатия – клинични, имунологични и патоморфологични критерии за диагноза и терапевтичен подход” е актуална и значима, не само защото ИгА нефропатията е най-честият гломерулонефрит, който засяга предимно млади хора, а и защото често се свързва с лоша прогноза по отношение на преживяемостта на бъбрека и все още в световната литература се дискутира подбиране на оптимално поведение при тази патология.

3. Познание на проблема

Литературният обзор написан на 30 стр. съдържа общи данни относно разпространението, патогенезата както и ролята на микро РНК в патогенезата на заболяването. Обширният анализ показва, че авторът познава в детайли съвременното състояние на проблема „ИгА нефропатия“. В него подробно се представят съвременните познания относно генетиката, патофизиологичните аспекти на заболяването и най-съвременните хипотези, хистопатологичните варианти и различните предложени до момента класификации, както и най-оптималните терапевтични модели възприети в световната клинична практика. Д-р Еркарян представя в литературния обзор т.нар multi-hit механизъм за протичане на заболяването, включващ 4-те основни етапа, от HIT 1 до HIT 4. Загатва за пряката връзка между нерегулираната чревна асоциирана лимфоидна тъкан и проявата на заболяването, както и връзката между различните хранителни антигени и възникване на ИгА нефропатията. Патогенетичният механизъм на възникване на заболяването е онагледен и схематично, което прави проблема още по-разбираем. Иmunният механизъм е представен детайло, чрез описание на абнормното свързване между циркулиращи IgA1 и разтворимата форма на миелоидния IgA Fc α рецептор CD89, водещо до формирането на IgA1-sCD89 комплекси, които отлагайки се в мезангиума водят до гломерулна увреда (hit 4). Специално внимание е отделено и на аберантната гликолизация на IgA, която е в центъра на патогенезата на IgAN и на отложените в гломерулите IgA комплекси, които са преимуществено от клас IgA1 и то галактозо-дефицитни (galactose-deficient IgA1; Gd-IgA1). Обзорът продължава със значението на двата пътя на активиране на комплемента – алтернативния и лектиновия и значението на всеки един относно прогнозата на ИгА нефропатията и тежестта на протичане. Прави се намек и за ролята на генетичната предиспозиция за значението на единия или друг път на активиране. Не пропуснато в обзора и представянето на известни факти до момента, касаещи морфологичната диагностика, класификация, прогноза и лечение на ИгА гломерулонефрита според тежестта на протичане.

Литературният обзор завършва обосновано с основни заключения от анализирания научна литература.

5. Методика на изследването

Целта е ясно и точно формулирана и напълно отговаря на поставената теза в заглавието на дисертационния труд, а именно, да се проучат клиничните, имунологични и патоморфологични критерии за диагноза и диференциална диагноза на пациентите с ИгА нефропатия и тяхното значение за терапевтичния подход.

За изпълнение на поставената цел, д-р Еркарян поставя **оптимален брой задачи**, в които ясно и аргументирано са формулирани поставените проблеми. Задачите са конкретни, изпълними и отговарят на определената цел в дисертационния труд.

Проучването включва общо 110, които са проследени за период от 13 години, като при всичките диагнози е поставена хистоморфологично, чрез пункционна бъбречна биопсия (ПББ). Д-р Еркарян посочва показанията за провеждане на ПББ при всички проследени пациенти, групирайки ги по симптоми. Интересна подробност е, че хистологичните резултати

на проследените 103 пациенти са сравнени с хистологичните заключения на 1002 пациенти за същия период, пролежали в УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив.

Методично научното изследване е **добре планирано**. Представени са утвърдени включващи и изключващи критерии за контингента изследвани лица, които са достатъчно на брой, позволяващи да се направят достоверни изводи. Д-р Ерканян представя подробно описание на всички използвани в проучването методи, което показва доброто им познаване. Наред със стандартните лабораторни изследвания, докторантът използва в проучването и други най-съвременни имунологични тестове за определяне на серумната концентрация на биомаркерите ANA, dsDNA, anti-CCP, pANCA, cANCA, APLA2R, C3 и C4-комplement, антифосфолипидни и антикардиолипинови антитела, имуноглобулини, антиглиадинови Ат, леки вериги – капа и ламбда в серум и урина - правени по преценка на лекуващия екип и съответно са проследявани. При 39 пациенти с потвърдена диагноза ИгАГН и 29 здрави контролни лица са изследвани и серумните нива на IL-6, посредством ELISA метод. Гломерулната филтрация е изчислявана по формулата CKD-EPI / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration / за eGFR, разработена 2009г. и препоръчана от KDIGO 2013.

При **статистическата обработка** на получените резултати докторантът е използвал програма за биостатистическа обработка на данни: IBM SPSS Statistics for Windows, Version IBM SPSS, версия 27 (2020), Minitab версия 19 (2020) и MedCalc, версия 20.008 (2021). Те включват най-съвременните и използвани в биомедицинските изследвания статистически анализи, чрез които е възможно и напълно достоверното обективизиране на получените резултати. По-голямата част от данните са измерени по дихотомна (Има/Да- Няма/Не), номинална или ординална скала. Тези величини са представени в брой и проценти, а за установяване на статистически значими тенденции са използвани други известни методи, като:

- Теста на Фишер (Fisher's exact test) при дихотомните величини.
- Теста Хи-квадрат (Chi-square test) при наличие на повече от две категории.
- Резултатите са илюстрирани с кръгови, стълбовидни и линейни графики.

Използвани са още теста на Шапиро-Уилк (Shapiro-Wilk), със представяне на средноаритметична стойност и стандартното отклонение ($\pm SD$); т-тест за две независими извадки (independent-samples t-test) при сравняване на две групи; теста на Левин (Levine's test $p < 0.050$) еднофакторен вариационен анализ (one-way ANOVA); представяне на резултати и тенденции чрез графики на средните и индивидуалните стойности и 95% доверителен интервал (Individual value plots with the mean and 95% CI); средната тенденция представена чрез медианата и интерквартилния диапазон (IQR).

Всички анализи са проведени при допустимо ниво на грешка $\alpha = 5\%$ ($p < 0.05$). Резултатите са градиращи според статистическата значимост както следва: * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Резултатите от проведеното проучване, д-р Ерканян представя подробно на 38 стр. В началото, докторантът представя епидемиологичната и клинична характеристика на пациентите с ИгАГН, разпределението по пол и възраст, вкл. придружаващата патология, стадия на хроничното бъбречно заболяване при поставяне на диагнозата. При разпределение по отношение на изчислената гломерулна филтрация най-голяма е групата на пациентите със III ст. на ХБЗ. При проследяването на гломерулната филтрация се отчита покачване на средните стойности на 6ти и 12ти месец, но спад в стойности на 5та и 10та година. Това е по-изразено в групите с по-нисък клирънс при стартиране на заболяването.

Задълбочено е анализирана патоморфологичната характеристика на резултатите от ПББ на пациентите с ИгАН. Като най-чест хистологичен вариант в своето проучване сочи ОСГС, (58%). Мезангиопролиферативен – близо 24%, с минимални изменения-около 7% и полулунен – 4%.

При проведеното имунофлуоресцентно изследване на хистологичния материал отлагане на C1q се наблюдава при 15 от пациентите (15,6%), а отлагане на C4 – при 2ма, като дисертантката посочва, че то е винаги в комбинация с C1q. Отложения на C1q превалят основно при огнищно-сегментен вариант – при 13 от хистологиите.

Направена е оценка на факторите влияещи върху тежестта на заболяването при поставяне на диагнозата, както и оценка на факторите влияещи върху прогресията на болестта. Изключително съвременна и задълбочена е представената оценка на биомаркерите, асоциирани с патогенезата на болестта и тяхната диагностична и прогностична роля. При анализ на получените резултати от изследването на IL-6, д-р Еркянн намира статистически значимо по-високи серумни нива на IL-6 сред пациентите с ИгА ГН спрямо контролната група със средни стойности съответно 15.99 pg/mL и 8.54 pg/mL. Сравнявайки данните от нивата на IL-6 и някои морфологични белези от хистологиите при ПББ, като: брой склеротични гломерули, степен на мезангиална пролиферация, степен на увеличение на мезангиална матриксна субстанция и др., д-р Еркянн доказва, че при 75% пациентите с умерен и изразен възпалителен инфилтрат в интерстициума се наблюдаваха и по-високи нива на IL-6. Подробно са анализирани резултатите от ефективността при проведените терапевтични протоколи използвани при пациентите с ИгА ГН. Критично и с клиничен поглед, докторантката представя данните от лечението с различните терапевтични комбинации, използвани днес у нас. Важен извод, който прави е, че поддържащото лечение, извън провежданата имunosупресия, играе важна роля при терапията на ИгА ГН и, че RAAS инхибиторите заемат централно място в консервативното лечение на ИгА ГН. Добавянето на инхибитор на натриево-глюкозен котранспортер 2 (SGLT2), се оказва ефективен при намаляване на гломерулната хипертензия и хиперфилтрация, като по този начин намалява протеинурията и скоростта на спад на GFR.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

В глава „Обсъждане“, д-р Еркянн в обем от 5 страници прави прецизен анализ на получените резултати, съпоставяйки ги със съвременните литературни данни. С потвърдителен характер са данните от получените резултати относно възрастта на пациентите, по-високата честота сред мъжкия пол, средната стойност на протеинурия, периодът на проследяване, както и процентът болни, при които се наблюдава прогресията на болестта. Отново с потвърдителен характер са и данните от проведените бъбречни биопсии, които показват, че ИгА нефропатията е втората най-често срещана диагноза във възрастта 18-59 години. Резултатите при проследените пациенти показват сходен профил на клиничните характеристики с тези в повечето големи проучвания в развитите страни на Европа и САЩ (VALIGA, OXFORD). Потвърждава се установената тенденция по отношение на честота на макроскопска хематурия, интермитентна хематурия, честота на ОБУ.

С научно-приложен и потвърдителен характер са и заключенията относно получените резултати от изследването на IL-6, които показват статистически значимо по-високи серумни нива сред пациентите спрямо контролите, с тенденция средните нива при жените да бъдат по-високи от тези на мъжете. Това е в потвърждение на докладвани до момента данни в световни източници - Rostoker G и сътр от 1998год, Suzuki H и сътр, Yamada K, et al; Yuko Makit.

Интересен е погледът, който докторантката представя, относно прогресията на бъбречна увреда при пациентите с ИгАН, който варира значително сред различните популация и е огромно предизвикателство пред лекуващия, тъй като е изключително трудно да се предвиди при кои пациенти се очаква влошаване на ХБЗ, както и колко бързо това ще настъпи. Този коментар присъства при разграничаването на първични от вторични форми на ИгА нефрити, представяйки няколко клинични случаи на съчетание на ИгА Н и псориазис, ПсА и РА. С приложен характер е заключението, че разграничаването на първични от вторични ИгАН играе съществена роля в провеждането на лечението. За целта задълбочено се

анализират някои основни клинични и лабораторни параметри и тяхната връзка с прогресията на болестта. И отново с потвърдителен характер е заключението, че съпътстващата терапия с РААС и SGLT2 инхибитори допринася за удължаване на бъбречната преживяемост.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Във връзка с дисертационния труд д-р Ерканиян има 3 научни публикации свързани с темата на дисертационния труд, като едната от тях е под печат и 2 участия в научни конгреси и конференции.

9. Лично участие на докторанта(ката)

Направените 8 изводи, следват предварително зададените 8 задачи за изпълнение, за постигане на целта на дисертационния труд. От всичко, което е представено бих могъл да заключа, че всичко което е направено по отношение набиране, селектиране в групи и проследяване на пациентите по време на изследването е лично участие на дисертантката, както и анализите на получените резултати. Представените от д-р Ерканиян **Изводи** оптимално отразяват основните резултати от проучването. По-голямата част от тях са с потвърдителен характер.

Д-р Ерканиян отбелязва няколко **приноса**, които очертават достойнствата на представения дисертационен труд. Два от тях са особено ценни, това че за първи път у нас е изследвано ниво на П6 при пациенти с IgA нефропатия и се установяват корелации с хистологични и лабораторни промени, които са от полза за прецизиране на терапията и, че За първи път у нас се представят и резултати от най-съвременен терапевтичен режим с Budezopid.

10. Автореферат

Авторефератът е написан на литературен български език, ясно и точно и изцяло отразява основните параметри на дисертационния труд.

11. Критични забележки и препоръки

Нямам критични бележки относно представените за рецензиране дисертационен труд, автореферат и публикации, свързани с дисертационния труд.

12. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Моите препоръки към дисертанта са да продължи да работи в насока търсене на допълнителни фактори, които биха се свързали с патогенезата на заболяването и търсене на нови възможности за терапевтично повлияване на болестта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение мога да заявя, че представеният дисертационен труд напълно отговаря на **всички** изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и съответния Правилник на МУ - Пловдив. Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания на МУ – Пловдив. Дисертационният труд показва, че **д-р Искуи Мнацакан Ерканиян притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност „НЕФРОЛОГИЯ“ като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „ДОКТОР“** на д-р Искуи Мнацакан Ерканиян в докторска програма по „НЕФРОЛОГИЯ“.

1

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

20. 11. 2024 г.

Рецензент:


/Проф. Борис Богов д.м./