

**СТАНОВИЩЕ**

**От доц. Др Силвия Николаева Генова, дм**

**на дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “доктор”**

**Утвърден със заповед №Р-1091/08.11.2024г.**

Катедра по „Обща и клинична патология“, МУ Пловдив, МФ;

Бул. „В. Априлов“15А, 4001, Пловдив

Тел. 0887 198 557, [svetla.nikolaeva@pu-burgas.bg](mailto:svetla.nikolaeva@pu-burgas.bg)

Докторант: Д-р Искуи Мнацакан Ерканян

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Втора Катедра Вътрешни болести; Секция Нефрология

Клиника по Нефрология, УМБАЛ “Каспела” - Пловдив; МУ Пловдив;

Тема: ИГА НЕФРОПАТИЯ – КЛИНИЧНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ  
КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД

Професионално направление: 7.1 „МЕДИЦИНА”

Докторска програма: “Нефрология”

Научни ръководители: Доц.д-р Едуард Тилкиян, д.м.

Проф. Д-р Илиян Дойков, д.м.

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл.115 (1) от Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Пловдив; Правилник на МУ-Пловдив от 2021 г. и включва всички необходими документи.

Дисертационният труд съдържа 113 страници и е онагледен с 10 таблици, 35 фигури, 8 микроскопски снимки. Докторантката е приложила 3 публикации реферирани в международна база данни по темата на дисертацията и две участия в научни конгреси и конференции.

Д-р Искуи Мнацакан Ерканян се дипломира като магистър по медицина в МУ-Пловдив през 2010 г., придобива специалност по нефрология 2016 г. Работи в Клиниката по Нефрология на УМБАЛ “Каспела” Пловдив от 10.2010 г. Асистент по Нефрология към МУ Пловдив, Втора катедра Вътрешни болести от 01.2018г. Добро ниво на английски език.

## 2. Оценка за личното участие на докторанта в дисертационния труд:

Темата на дисертационния труд е актуална и не повтаря други проучвания във връзка с ИгА НЕФРОПАТИЯ – КЛИНИЧНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД.

ИгА нефропатията е най-честата форма на първична гломерулопатия, която се представя с различни клинични и патоморфологични прояви и води до Хронична Бъбречна Болест (ХББ), както и до краен стадий на ХББ. Честотата на заболяването варира в различните райони на света, като в Европа е 2.53 на 10 000 души - от 1.14 в Испания до 5.98 в Литва. Измененията на светлинна микроскопия могат да бъдат много изменчиви, но определящо е значението на имунофлуоресцентната находка. Засяга по-често млади хора, с голяма вариабилност в клиничното протичане, като някои пациенти могат да са асимптомни и само с незначителни уринни аномалии, което предопределя късното им диагностициране. В много от случаите, IgA нефропатията е прогресиращо заболяване, асоциирано с протеинурия, артериална хипертония и бъбречно увреждане, като около 30%–40% от пациентите прогресират до бъбречна недостатъчност за 20–30 години, независимо от прилаганото лечение. Въпреки направените нови открития през последните години, все още съществуват нерешени въпроси, относно патогенезата на заболяването и се търсят нови терапевтични стратегии за оптимизиране на клиничните резултати.

В предвид на това считам, че темата на дисертационния труд е изключително съвременна и актуална, с важно научно-практическо значение и представените резултати ще хвърлят допълнително светлина върху някои от нерешените все още проблеми при IgA нефропатията.

Докторантката показва обстойно познаване на състоянието на проблема и използва творчески литературния материал, като прави литературен обзор върху 32 страници, който включва епидемиология, патогенеза, морфология, рискови фактори и генетична предизпозиция на IgA нефропатията (ИгАН). ИгАН е мезангиално пролиферативен гломерулонефрит и се характеризира с дифузни мезангиални отложения на ИгА. Познат е още като болест на Берже. Подробно са разгледани ИгА отложенията – диагноза чрез имунофлуоресцентно изледване на материали от Бъбречна Биопсия (ББ). Обяснен е патогенетичният механизъм чрез т.нар multi-hit механизъм, включващ 4 основни етапа. За нагледно изясняване на патогенезата на ИгА нефропатията, ролята на IL6 и Т лимфоцитите са приложени 4 схеми и един снимков материал от имунофлуоресценция. Описани са клиничния ход и прогнозата на заболяването и е обсъдена широката диференциална диагноза с други заболявания имащи подобни симптоми. Направена е връзка на ИгА нефропатията като изява на бъбречна увреда при пациенти с псориазис. Обсъдена е ролята на микроРНК в патогенезата на ИгАН. Разгледана е терапията при ИгАН, както и възможните изходи при трансплантирани пациенти. Лечението е систематизирано и онагледено в табличен вид, като са представени и новите и експериментални терапии при ИгАН включващи селективни инхибитори на фактор В, моноклонално антитяло срещу MBL-свързана серин-протеаза 2, протеазни инхибитори и др., което показва, че др. Ерканян

обстойно познава проблема в бъбречната патология, като се стреми да прилага новостите при терапията на пациентите.

От литературния обзор докторантката прави 5 извода, като констатира, че липсват достатъчни клинични проучвания, относно ролята на лабораторните биомаркери, като важни предиктори на заболяването, повишаващи диагностичната надеждност. Липсват утвърдени схеми за оптимален терапевтичен алгоритъм при отделните хистологични варианти, нивото на гломерулната филтрация при поставяне на диагнозата, интерстициалните промени, темпа на влошаване на бъбречната функция и др.

Въз основа на обзора и изводите е формулирана и целта на изследването, а също и задачите:

Целта е формулирана ясно и точно. Задачите са съобразени с целите на проучването.

Задачи 1 и 2 целят да се проучи честотата на пациентите с ИгАН, и честотата на вторичните ИгАН., които в случая биха могли да се обединят в една задача.

Задача 3: да се уточнят възможностите за използването на биомаркери и генетични изследвания в диагностиката и терапевтичния подход на ИгАН. Значението на нивата на серумен и тъканен IL-6.

Задачи 5-8 целят да се проучи връзката на патоморфологичните промени, ролята на имунологичните изследвания и проследяване на терапията.

#### **От методите:**

В проучването са включени 110 болни, на възраст над 18 год, лекувани в Клиниката по Нефрология на УМБАЛ “Каспела“ за периода април 2010 – Ноември 2023г. Броят на пациентите е достатъчен за статистическа обработка на данни и за извеждане на статистически достоверни резултати. При всички пациенти диагнозата е уточнена чрез пункционна бъбречна биопсия. Определени са показания и противопоказания за извършване на Пункционна Бъбречна Биопсия (ПББ). Подробно са анализирани и използваните лабораторни изследвания - хематологични, биохимични и имунологични. Изследван е IL-6 в серума на 39 пациента. Гломерулната филтрация е изчислявана по формулата СКD-EPI / Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration / за eGFR, разработена 2009г. и препоръчана от KDIGO 2013.

#### **Статистически методи**

Статистическата обработка на данните е извършена чрез статистическия пакет за анализ на данните. Използвани са статистическите програми IBM SPSS, версия 27 (2020), Minitab версия 19 (2020) и MedCalc, версия 20.008 (2021). Резултатите са илюстрирани чрез графики на разсейването с регресионната линия (scatter plots with fitted regression line) и графики на площта под кривата (AUC). Използвани са непараметрични тестове, рангова корелация и др. Като статистически достоверни са приемани стойностите на ниво на значимост на нулевата хипотеза  $p < 0,05$ .

Трябва да се отбележи изключително добрата и подробна статистическа обработка на материалите, което дава достоверност на получените резултати, напълно отговарящи на поставената цел и даващи възможност за статистическа обработка. Резултатите са представени в обобщен вид в таблици и са илюстрирани с подходящи графики: тип бокс плот и стълбовидни графики. Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

### **Резултати:**

Получените резултати от собствените проучвания, д-р Ерканян представя много точно, с ясно обособени тенденции и основни изводи от това. Честота на ИгАН, потвърдена чрез ПББ е 10% от всички извършени биопсии за 10 годишния период или общо 110 пациенти. 100 пациента са разпределени в 4 групи по отношение на протеинурията. Подробно е анализирана и групата на по-възрастните пациенти, като 21 от тях /20%/ са над 60 год. възраст. Прави впечатление, че с висок креатинин при поставяне на диагнозата са 54,3 % от болните, а 3 от тях са започнали хемодиализа преди провеждане на ПББ. Това още веднъж потвърждава тезата за късното диагностициране на ИгА нефропатията, поради вариабилността и инсуфициентната клинична изява, както и липсата на клиничен опит от страна на лекарите в доболничната помощ.

Резултатите от представеното проучване показват, че ИгА нефропатията е втората най-често срещана диагноза във възрастта 18-59 години, отстъпваща единствено на Огнищна и Сегментна Гломерулосклероза (ОГС), но последната група е доста хетерогенна и не следва да се разглежда като отделна нозологична единица. Проучването показва, че позасегнати са мъжете 82 срещу 27 случая жени. При пациентите над 60 год. ИгА нефропатията е едва на 7-мо място сред гломерулната патология, като честота още повече намалява за случаите на първичен ИгА гломерулонефрит. Резултатите са описани ясно и точно, като са използвани графични и таблични форми.

Д-р Ерканян подробно анализира биопсичните резултати и изтъква отчетените разлики в сравнение с някои от общоприетите постулати, като значително ниската честота на IgG отлаганията и C4 фракцията на комплемента. Повишени нива на серумни ИгА се доказват само при двама пациенти. Резултатите с най-значим принос в проучването са тези на IL-6, който е със сигнификантно по-високи серумни нива сред пациентите спрямо здравите 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. От резултатите е направен и извод, че терапията при ИгАН следва да се прецизира според водещата имунна причина, съответно първична или вторична. Снимковият хистологичен и имунофлуоресцентен доказателствен материал е с много високо качество.

Представените резултати подробно отразяват и прилагания терапевтичен подход при отделните пациенти в зависимост изразеността на патологията, наличието на полулуния, протеинурията и артериалната хипертония, а също и нивото на гломерулната филтрация, съпътстващата патология и др. За първи път у нас, Д-р Ерканян прилага съвременно лечение с Budezonid при пациенти с ИгА нефропатия и аналитично отчита получените резултати. Проследяване на пациентите, лекувани с Будезонид е представено в табличен вид, което веднага дава яснота за постигнатите резултати.

Обсъждане по всяка една от задачите:

В глава Обсъждане докторантът критично анализира данните от своето научно изследване, сравнявайки ги с тези на други автори от достъпната медицинска литература, като са използвани 176 източника на латиница и 2 източника на български език. Резултатите отразяват заложените задачи и тяхното изпълнение е коректно и точно, по-голяма част от обсъждането е изнесено в глава резултати. Представените Изводи са 8 и оптимално отразяват основните резултати от проучването.

### **Приноси:**

Като **приноси** на дисертационния си труд, д-р И.Ерканян отбелязва, че за първи път у нас се прави аналитична оценка на хистологичните промени при голяма група пациенти с ИгА нефропатия и се изтъкват установени различия с общоприетите данни от литературата. Съществен принос е и приложението за първи път у нас на най-съвременен терапевтичен режим с Budezonid при тези пациенти и отчетените първи резултати. За първи път у нас е изследвано нивото на IL6 при пациенти с IgA нефропатия и се установяват корелации с хистологични и лабораторни промени, които са от съществено значение за последващата терапия.

Важни *приноси с научно-приложен* характер са и представеният алгоритъм, относно възможностите за ранна диагноза на пациентите с ИгА нефропатия, предлагания различен терапевтичен подход при отделните пациенти в зависимост от момента на диагностициране на заболяването, особеностите на патоанатомичната находка и съпътстващата патология.

### **Автореферат**

Авторефератът е изработен на 67 страници според изискванията и включва основни части на дисертационния труд, необходимия обем таблици, фигури и снимки. Съдържанието на автореферата дава отлична представа за цялостния дисертационен труд и отразява основните резултати, изводи и приноси.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В Заключение, д-р Искуи Ерканян представя дисертационен труд по изключително актуален и значим проблем в областта на клиничната нефрология. Научният труд е правилно построен, с точно подбрана методология, изпълнени задачи и достоверни научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос и **отговарят на изискванията на**

**Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за неговото прилагане (ЗРАСРБ) и Правилника на МУ – Пловдив.** Представеният научен труд показва, че д-р И.Ерканян притежава необходимите теоретични познания и професионални умения по научна специалност „Нефрология“, като ясно демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно изследване. Представените материали и дисертационни резултати съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Пловдив за приложение на ЗРАСРБ.

Въз основа на гореизложеното считам, че дисертацията на д-р Искуи Мнацакан Ерканян представлява напълно завършен научен труд и давам своята **положителна оценка** като гласувам **‘За’ присъждане на ОНС „доктор“** на д-р Искуи Мнацакан Ерканян. **Призовавам останалите членове на почитаемото научно жури също да гласуват положително.**

27.11.2024

Гр. Пловдив

Изготвил становището: ...

Доц. д-р Силвия Николаева-Генова, д.м.

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