

СТАНОВИЩЕ

От: Доц. Д-р Милена Красимилова Николова-Влахова, дм
Относно: Дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ от Д-р Искуи Мнацакан
Ерканян на тема: **„ИГА НЕФРОПАТИЯ – КЛИНИЧНИ, ИМУНОЛОГИЧНИ И
ПАТОМОРФОЛОГИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА ДИАГНОЗА И ТЕРАПЕВТИЧЕН ПОДХОД“**

Докторска програма по „Нефрология“

Научни ръководители: Доц д-р Едуард Тилкиян, дм
Проф д-р Илиян Дойков, дм

Настоящото Становище е разработено в съответствие със ЗРАСРБ и съответния Правилник за неговото приложение на МУ-Пловдив.

Всички представени документи съответстват на нормативната уредба на Република България.

Кратка биографична справка

Д-р Искуи Ерканян завършва Медицински университет Пловдив през 2010 г. с отличен успех. Има призната специалност по Нефрология (от 2015 г.) и над 10 г. опит по специалността. Тя е сертифициран специалист за извършване на пункционна бъбречна биопсия, член на БЛС и БДН, има множество публикации в областта на нефрологията и участия в национални и международни конгреси в тази научна област. От 2018 г. е редовен асистент по Нефрология към МУ-Пловдив. Научните ѝ интереси са главно, но не само, в областта на имунните нефропатии, ехиграските методи на изследване и пункционната бъбречна биопсия. За своята подготовка и проучвания използва английски език.

Актуалност на научния труд

ИГА гломерулонефритът е най-честата имунна нефропатия в световен мащаб, без системно и насочено лечение показваща неотклонна прогресия към терминална бъбречна недостатъчност. Засегнати за пациенти от двата пола, от всички раси, като дебютът на болестта е най-често в млада възраст, поради което болестта добива все по-голяма социална значимост. Настоящият дисертационен труд представлява систематичен анализ на над 100 случая на биопсично доказана ИГА нефропатия, в рамките на дългогодишни и насочени проучвания и оценява клиничните, имунологичните и патоморфологичните белези на болестта и тяхното значение за терапевтичния оидход. Поради това, темата на дисертационния труд е особено актуална днес, когато разполагаме с все повече възможности за диагностика и лечение на това заболяване.

Структура на дисертационния труд

Представеният дисертационен труд е разработен върху 113 страници и е отлично онагледен с 10 таблици, 35 фигури, и 8 собствени микроскопски снимки. Структуриран е правилно, съответствие с общоприетите изисквания. Литературната справка е съставена от общо 178 литературни източника, както на кирилица, така и на латиница, по-голямата част от които са от последните 10 г.

Обзорът на литературните данни е представен на 31 стр. и разглежда съвременните познания за ИГА нефропатията. Подробно са разгледани патогенезата на първичната

ИгА нефропатия и ИгА-медираните бъбречни увреди при други заболявания и състояния. Особен интерес представлява частта за ролята на микроРНК в патогенезата на ИгА нефропатията. Представени са патологоанатомичните характеристики, диагностичните критерии и терапевтичните възможности при заболяването, както и резултатите от бъбречната трансплантация.

Целите и задачите са формулирани ясно и точно. Целта на настоящия дисертационен труд е „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 постигането на тази цел д-р Еркянн си поставя следните 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.

В проучването 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 по стандартен УЗ-асистиран метод е извършена пункционна бъбречна биопсия, проведени са клинично-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.

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.

Новаторски елемент в проучването е оценката на нивата на интерлевкин 6, за които се доказва, че са по-високи за жените и че корелират с по-изразените тубуло-интерстициални възпалителни инфилтрати.

Д-р Еркянн представя 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 – 54
- 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 Ерканян 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 забележима 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 преставено 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 гломерулосклероза при пациенти до 60 год. 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 антигладнови 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 назначими 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.

Библиографията включва над 170 източника, както на български, така и на английски език, повечето от които са от последните 10 г.

Д-р Ерканян представя три публикации във връзка с дисертационния труд, вкл. в индексирани в Scopus списания, както и две участия в научни форми, като резюмето от едното е публикувано в протурка към най-реномираното списание в областта на нефрологията – Nephrology, dialysis and transplantation.

Дисертационният труд е написан на хубав български език, без излишни заемки и чуждици, и е онагледен с достатъчен брой таблици и фигури. Единичните технически грешки по никакъв начин не омаловажават значимостта на работата.

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

Лични впечатления

Познавам д-р Ерканян от повече от 10 г. и на няколко пъти имах удоволствието да слушам нейни представяния на български научни форуми. При всеки контакт с нея впечатление ми е правила нейната целенасоченост и желанието да намери логично обяснение на всеки въпрос или находка.

В заключение, представеният от д-р Ерканян дисертационен труд е в напълно завършен вид и демонстрира резултатите от проследяването и лечението на достатъчен брой пациенти с ИГА нефропатия в един университетски център. Разработен е на базата на достатъчен клиничен и хистологичен материал, данните са обработени със съвременни статистически методи и представени ясно, вкл. онагледени с графики и таблици и собствен снимков материал от хистологично изследване на бъбречни биопсии. Изводите на дисертантката напълно отговарят на поставената цел и задачи на проучването. Дисертацията има несъмнени научни и практически приноси и на данните от нея се основават три публикации, вкл. в индексирани в Scopus списания. Дисертационният труд отговаря на всички изисквания на нормативната уредба на Република България за присъждане на ОНС „Доктор“. Всичко описано дотук ми дава основание да гласувам „ЗА“ присъждане на ОНС „Доктор“ на д-р Искуи Ерканян. Бих искала да препоръчам и на останалите членове на почитаемото жури да дадат положителен глас.

Ноември, 2024 г.

Суважение:

София

доц. д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, дм

