

Зд. №: 55/31.07.18г.

РЕЦЕНЗИЯ

от

Проф. д-р Емил Паскалев, д.м.н.

Медицински Университет – София, МФ

Клиничен център по нефрология

на дисертационен труд на д-р ВАСИЛ ВЕНЦИСЛАВОВ ВАСИЛЕВ

за присъждане на НОС „Доктор”, област на висшето образование 7.
здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1 - медицина,
научна специалност „Нефрология”

Медицински университет - София

Клиничен център по нефрология

**Тема: АВТОАНТИТЕЛА СРЕЩУ КОМПОНЕНТИ НА КОМПЛЕМЕНТА ПРИ
ПАЦИЕНТИ С ЛУПУСНА НЕФРОПАТИЯ**

Научен ръководител: Доц. д-р Валентин Йорданов Лазаров, д.м.

Биографични данни

Д-р В. Василев е роден през 1979г., през 2004г. завършва висше образование по специалност „Медицина” в Медицински Университет – София, МФ. От 15.04.2005. започва работа като лекар-ординатор в Клиника по нефрология на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, София, а от 01.03.2007г. е лекар-асистент в същата клиника. През 2012г. завършва следдипломна специализация и придобива специалност по нефрология. В своята работа като лекар е утвърден като

добър специалист с внимателно отношение към колеги и пациенти и с афинитет към научна дейност. От ноември 2015г. е докторант на самостоятелна подготовка в Клиничен център по нефрология, Медицински Университет – София.

Анализ на дисертационния труд

Д-р В. Василев представя за обсъждане и оценка дисертационен труд с обем от 359 стандартни страници, онагледен със 172 фигури и 64 таблици. При оформяне на кнгописа са използвани 158 литературни източника, от които 5 на кирилица и 153 на латиница. Големият обем на дисертацията е логично следствие на спецификата и сложността на проблематиката на всяко многообразно заболяване, каквото е и системният лупус.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за официална защита на редовно заседание на Катедрен съвет на Клиничен център по нефрология на МУ – София, МФ.

Литературният обзор е обширен и подредено разглежда аспектите на системния лупус, разглеждани в дисертационния труд. Установяването на автоантитела срещу компонентите на комплементната каскада при пациентите със системен лупус, от които най-проучено е антитялото срещу С1q, показва, че система на комплемента може да бъде обект на автоимунна агресия при СЛЕ. Данните за наличие на генетични дефекти на компоненти на комплемента при большинството от случаите на унаследено предразположение за развитие на СЛЕ са основание за много допълнителни изследвания на патогенетичната роля на придобитите дефекти на комплементната система, значима част от които се предизвикват от антикомплементните автоантитела. Все още остават неизяснени ролята и значението на автоантителата срещу някои други компоненти на комплементната каскада, което е обект на настоящия труд. Съвременната диагностика и адекватното проследяване на заболяването с цел ефективно лечение налагат комплексно изучаване на връзката на антикомплементния автоимунитет с етиологията, патогенезата, основните клинико-лабораторни, имунологични, хистологични и прогностични признания на ЛН. Така логично се оформя темата и основната цел на дисертацията - да се проучи значението на авто-

антителата срещу компоненти на каскадата на комплемента за комплексната диагностична оценка при пациенти с лупусна нефропатия. За нейното постигане дисертантът си е поставил шест ясно формулирани задачи. В проучването са включени 97 пациенти с биопсично доказана ЛН, диагностицирани, лекувани и наблюдавани в клиниката, където работи авторът. Използваните методи за комплексна оценка на пациентите са точни, съвременни и подложени на обстоен и всеобхватен статистически анализ. Използването на контролни групи и изследвания прави сигурни получените резултати. Дизайнът на изследването има голяма значимост. Той включва проспективно едноцентрово кроссекционно изследване, включващо пациенти с диагностициран СЛЕ и ЛН ($N=97$) с проучване на зависимости между клинични, лабораторни, имунологични и хистологични аспекти на ЛН и антискомплémentните автоантитела, както и лонгитудинално кохортно изследване на пациентите със СЛЕ и ЛН, в хода на което са проучени 301 преби за период от 129 месеца и са обследвани динамични зависимости между промените в клинико-лабораторните и стандартните имунологични параметри и антискомплémentните автоантитела. Получени и оценени са голям брой данни, от които са напавени следните основни изводи:

1. Честотата на повече от автоантителата срещу компонентите на каскадата на комплемента при пациентите с ЛН е значима: anti-C1q при 18,6% като в динамика се позитивират при 55,6%; anti-C1r при 9,5% като в динамика се позитивират при 45,2%; anti-C1s при 8,1% като в динамика се позитивират в 54,8%; anti-C4 при 31,1% като в динамика се позитивират в 59,5% и anti-C3 при 25,7% като в динамика се позитивират при 57,1% от пациентите с ЛН. Това доказва изследваните антитела като динамична популация в автоимунната характеристика при пациентите с ЛН.

2. Липсват значими връзки между нивата на автоантителата срещу компонентите на комплемента с пола, възрастта и давността на ЛН, като единствено при anti-C3 е налице намаление на нивата с възрастта на пациентите.

3. Значима корелация на протеинурията и наличието на активен уринен седимент като рутинни маркери за оценка активността на ЛН съществува с anti-C1q и anti-C3, като липсват с anti-C1r, anti-C1s и anti-C4.

4. Значима корелация на рутинни маркери за имунологична активност на СЛЕ и ЛН, а именно хипокомплементемията за C4, хипокомплементемията за C3, както и нивото на anti-dsDNA съществува с anti-C1q, anti-C3 и anti-C4, като липсва с anti-C1r и anti-C1s.
5. Значима корелация на хистологичния клас ЛН съществува с anti-C1q и anti-C3 (най-високи нива на тези антитела се установяват при IV клас ЛН).
6. Значима корелация на активна ЛН съществува с anti-C1q, anti-C3 и anti-C4, като липсва такава с anti-C1s и anti-C1r.
7. Значима корелация на динамиката на лабораторните маркери за оценка активността на ЛН е налице само с anti-C1q, докато с останалите антисыворотки антикомплектни автоантитела липсва.
8. Значими динамични връзки на някои рутинни маркери за имунологична активност на ЛН съществуват с anti-C1q, anti-C3 и anti-C4, докато такива връзки липсват с anti-C1r и anti-C1s, което прави anti-C1q, anti-C3 и anti-C4 възможни маркери за проследяване имунологичната активност на ЛН.
9. За диагностични предиктори за активиране на ЛН биха могли да бъдат използвани anti-C1q, anti-C3, anti-C4, както и anti-C1s, като съществено прогностично значение на anti-C1r не се установява.
10. Относително повлияване на нивата на anti-C1q при пациентите с ЛН се установи при приложение на дву- и трикомпонентни имунопатогенетични терапевтични схеми в сравнение с повлияването от монотерапия. Налице е значимо повлияване в хода на терапията на нивата на anti-C4, което не зависи от вида на приложената терапевтична схема, но липсва повлияване на нивата на anti-C3, anti-C1r и anti-C1s от лечението.

Големият масив от данни и резултати, както и наравените основни зводи логично водят до значимост и съответни приноси.

ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. За първи път у нас са определени наличието и честотата на антисъпротивителите anti-C1r, anti-C1s, anti-C4, anti-C3 при пациенти с ЛН.
2. За първи път у нас комплексно са проучени връзките на антисъпротивителите anti-C1r, anti-C1s, anti-C4, anti-C3 с маркери за лабораторна, имунологична и хистологична активност при ЛН.
3. За първи път у нас е проучена диагностичната стойност на антисъпротивителите anti-C1r, anti-C1s, anti-C4 и anti-C3 сред пациенти с ЛН.
4. За първи път у нас е проучена прогностичната стойност на антисъпротивителите anti-C1r, anti-C1s, anti-C4 и anti-C3 при пациенти с ЛН.
5. За първи път е проучена диагностичната стойност на комбинации от антисъпротивителите за активност на ЛН и хистологичния му клас.
6. Чрез проучване наличието на антисъпротивителите anti-C1r, anti-C1s, anti-C4 и anti-C3 и техните връзки с останалите лабораторни, имунологични и хистологични параметри за ЛН се демонстрира ролята на придобитите дефекти на класическия и алтернативния път на каскадата на комплемента за развитие на ЛН.

Всички тези приноси имат научно-теоретичен и/или научно-практичен характер. Наред с тези приноси дисертантът посочва и приноси с потвърдителен характер.

Представените публикациите във връзка с дисертационния труд са 3, от които една в чуждестранно списание с висок IF.

Представеният автореферат е написан ясно в логична последователност на резултатите и изводите от тях, добре онагледен с достатъчно таблици и фигури и изцяло отразява същността на задачите и постигнатата цел. Той съдържа точна информация за научното жури, датата, мястото и времето на публичната защита, както и достъпността за разглеждане на материалите по защитата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въз основа на посочените характеристики на дисертационния труд на д-р Васил Венциславов Василев мога да направя извода, че той представлява напълно завършена разработка с висока научна значимост и практическо прило-

жение. Дисертационният труд дава отговор на много теоритични и клинични проблеми на характеристиката на системния лупус. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за прилагането му и Правилника на МУ-София за придобиване на НОС „Доктор“ по научна специалност „Нефрология“ и препоръчвам на уважаемите членове на Научното жури да дадът положителна оценка на дисертационния труд.

София

19.07.2018г.

/п/

Проф. д-р Е. Паскалев, дмн

