

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Бисер Кирилов Борисов, д. м.,  
ръководител на Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“,  
зам.-декан на Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен,

относно дисертационният труд на д-р Гергана Василева Тодорова, за придобиването на образователна и научна степен „Доктор“, професионално направление 7.1 „Медицина“, докторска програма „Нефрология“, на тема: „АНЕМИЯТА И КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ НА ДИАЛИЗНО И КОНСЕРВАТИВНО ЛЕЧЕНИЕ“.

*Настоящата рецензия е изготвена на основание определянето ми за член на Научно жури със заповед №2913/26.9.2023 г. на Ректора на Медицински университет – Плевен, въз основа на решение на Академичния съвет на университета (Протокол №27 от 25.09.2023 г.) и решение на НЖ, на първото, неписъствено заседание (Протокол №1/04.10.2023 г.).*

**Кратки биографични данни:** д-р Гергана Василева Тодорова е завършила Медицински университет – Варна през 2015 г. (Диплома №003634/2015 г.). Работи в Клиника по нефрология и диализа на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ от 2015 г., до сега.

Има призната специалност по „Нефрология“ (Диплома №024115/2020 г.).

Владее писмено и говоримо руски, английски и френски език, притежава сертификати за признато овладяване на различни компютърни умения.

**Темата** на дисертационния труд е актуална. Броят на болните с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) показва неотклонна тенденция за нарастване и според някои данни, засяга над 12% от населението на света. Наличието на бъбречно заболяване се отразява негативно както върху качеството на живота на тези пациенти, така и върху неговата продължителност. Бъбречно-зависимата анемия е компенсаторен механизъм, свързан с биологичния смисъл за елгмгнгрането на крайните

продукти от обмяната на веществата. Възникнал като компенсаторен, анемичния синдром неусетно преминава във фактор, влошаващ качеството на живота на тези пациенти. Независимо от относително добрата адаптация на болните към бъбречно-зависимата анемия, тя неминуемо изисква заместително лечение и постигането на прицелни хемоглобинови нива.

**Представеният ми за рецензия дисертационен труд** е написан на 145 (сто четиредесет и пет) страници, съдържа 34 (тридесет и четири) фигури, 70 (седемдесет) таблици и 3 (три) диаграми. Той не е оформен според изискванията на действащият Български държавен стандарт (БДС) – липсва двустранно подравняване на редовете и разредка 1,5 между тях. Текстът съдържа средно 41 (четиредесет и един) реда на страница и 70 (седемдесет) символа на ред, включително интервалите.

Библиографската справка съдържа 385 литературни източника, пет от които са на кирилица, а останалите – на латиница. Въвеждането на цитираните източници в текста е по азбучен ред, но в представената глава „Книгопис“, източниците са въведени първо на латиница и след това на кирилица, като е използвана Ванкувърската система за представянето им.

**Литературният обзор** е достатъчен по обем, дава необходимата информация за проблемите свързани с анемията при пациенти с хроничното бъбречно заболяване и качеството на техния живот; написан е на 48 страници.

Изчерпателно са обсъдени всички елементи на еритроцитния синтез и неговите промени при пациенти с ХБЗ – вторичен железен дефицит, редуцирана еритропоезинова синтеза, възможности за увеличени кръвозагуби, както при пред-, така също и при диализно зависими болни.

Разглеждат се достатъчно подробно произвежданите и предлаганите на пазара еритропоезата стимулиращи агенти (ЕСА), като критично се обръща внимание на различните по тежест техни странични ефекти.

Отделно се обясняват различните тестови, оценъчни системи, за качеството на живота на болните, адаптирани към пациенти с ХБЗ. Видовете въпросници, достоверността на данните получени от тях, анализ на резултатите в различни географски региони, възрастови групи, коморбидности, са обяснени на 17 (седемнадесет ) страници.

Въз основа на изключително подробния и обстоен литературен обзор, дисертантката – д-р Гергана Василева Тодорова, заедно с нейния научен ръководител – проф. д-р Васил Величков Тодоров, д. м. н., си поставят **следната амбициозна цел:** *„Да се направи оценка на лечението на реналната анемия при пациенти с ХБЗ – в преддиализата и на диализно лечение, като се анализират данните относно социо-демографската структура на проучваните контингенти, основните заболявания, тежестта на ХБЗ, използваните ЕСА, ефективността на лечението и влиянието му върху качеството на живота.“*

За постигането на тази цел, д-р Гергана Тодорова извежда 8 (осем) **основни задачи** – демографска и социална характеристика на пациентите с ХБЗ, анализ на резултатите от лечението на реналната анемия при пациенти в преддиализен стадий на ХБЗ, на хемо- и перитонеално диализно лечение; оценка на качеството на живота на лекуваните болни в преддиализен стадий и на диализно лечение.

В проучването са обхванати общо 897 (осемстотин деведесет и седем) пациента, от които 642 (шестотин четиридесет и двама) в преддиализен стадий и 255 (двеста петдесет и пет) – на диализно лечение. Във втората група, с хемодиализа са лекувани 204 (двеста и четири), а с перитонеална диализа – общо 51 (петдесет и един) болни. Проучването е ретро- и проспективно, обхващащо периода от 2012 г. до 2021 г., проведено на територията на Клиника по нефрология и диализа, на УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр. Плевен.

Изследователският проект е одобрен от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при МУ – Плевен.

**Използваните методи** са: документален, клиничен, лабораторен и анкетен, както и съвременен статистически анализ.

*Значимостта на резултатите, изводите и заключенията са определени при ниво на значимост  $p < 0,05$ .*

Анкетното проучване е проведено с използването на специализирания, органоспецифичен въпросник KDQOL-SF-36™, одобрен от КЕНИД (Решение №685/2022 г.). Качеството на живота е проучено при общо 144 пациенти – 60 (шестдесет) – с ХБЗ G1-G4 и 84 (осемдесет и четири) на диализно лечение.

Обсъждането на получените резултатите е обективно и достатъчно критично, сравняващо собствените резултати на дисертантката с други такива, отразени в световната медицинска литература. Детайлно са обсъдени резултатите от лечението с различни ЕСА. Данните от проучването показват, че относителния дял на краткодействащи ЕСА е висок от този на препаратите с удължено действие, за разлика от обичайното разпределение в повечето европейски държави с добре развита здравна система.

По отношение на ефекта от еритропоетиновото лечение върху бъбречната функция, дисертантката установява статистически достоверни промени единствено при използването на алфа еритропоетин. Тази статистическа достоверност обаче няма значима практическа стойност, тъй като промените в абсолютните стойности не са толкова големи.

Всъщност, клиничните ни очаквания от употребата на ЕСА са не в посоката на значими подобрения в бъбречната функция, а в подобреното качество на живот на тези пациенти. Тези значими разлики – преди и след достигането на таргетните хемоглобинови нива, са достоверно установени,

математически доказани и осмислят изцяло проведеното сериозно проучване.

В резултат на коректното изпълнение на поставената цел и основни задачи, дисертантката представя **12 (дванадесет) извода**, логично изведени на базата на представените резултати.

**Научните приноси** на представения дисертационен труд са осем оригинални и осем потвърдителни. Броят на обхванатите в проучването пациенти в три обособени групи – преддиализни, лекувани с хемо- и с перитонеална диализа, както и използването на различни еритропоезата стимулиращи агенти е ново за България, а оценката на качеството на живота на тези болни, свързано с корекцията на анемичния им синдром, правят проучването особено актуално и изискващо публикуване на резултатите от него в западната медицинска периодика.

**Данните**, свързани с дисертационният труд са отразени в 3 (три) научни публикации в български научни списания и са изнесени на форуми като научни представяния.

Д-р Гергана Василева Тодорова демонстрира добро владение на теоритичните и практически постановки, за корекцията на анемичния синдром в различни стадии на ХБЗ, интерполира тези познания свободно, в светлината на данните от проучването на качеството на живота при тези пациенти и прави критични изводи на представените резултати.

Предвид гореизложеното, давам своята **положителна оценка** на дисертационния труд на д-р Гергана Василева Тодорова и приканвам останалите членове на Научното жури да ме подкрепят за присъждането и на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Нефрология“.

27.10.2023 г.

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

гр. Плевен

/доц. д-р Бисер К. Борисов, д. м./

## REVIEW

by Assoc. Prof. Biser Kirilov Borisov, MD, PhD

head of the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology,

Vice Dean of the Faculty of Medicine, Medical University - Pleven,

regarding the dissertation work of Dr. Gergana Vasileva Todorova, for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor", professional direction 7.1 "Medicine", doctoral program "Nephrology", on the topic: "ANEMIA AND THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY FAILURE ON DIALYSIS AND CONSERVATIVE TREATMENT".

*This review was prepared on the basis of my designation as a member of the Scientific Jury by order No. 2913/26.9.2023 of the Rector of the Medical University - Pleven, based on a decision of the Academic Council of the University (Protocol No. 27/25.09.2023) and decision of the SJ, at the first absentee meeting (Protocol No. 1/04.10.2023).*

**Brief biographical data:** Dr. Gergana Vasileva Todorova graduated from Medical University - Varna in 2015 (Diploma No. 003634/2015). She has been working at the Nephrology and Dialysis Clinic of UMHAT "Dr. Georgi Stranski" from 2015 until now.

She has a recognized specialty in "Nephrology" (Diploma No. 024115/2020).

She is fluent in written and spoken Russian, English and French, holds certificates for recognized mastery of various computer skills.

**The topic** of the dissertation is current. The number of patients with chronic kidney disease (CKD) shows an unwavering tendency to increase and, according to some data, affects more than 12% of the world's population. The presence of kidney disease negatively affects both the quality of life of these patients and its duration. Renal-dependent anemia is a compensatory mechanism dependent on renal function, related to the biological meaning of the elimination of metabolic end products. Occurring as a compensatory syndrome, the anemic syndrome imperceptibly turns into a factor that worsens the quality of life of these patients. Regardless of the relatively good adaptation of patients to kidney-dependent anemia, it inevitably requires replacement treatment and the achievement of target hemoglobin levels.

**The dissertation** is written on 145 (one hundred and forty-five) pages, contains 34 (thirty-four) figures, 70 (seventy) tables and 3 (three) diagrams. It is not designed according to the requirements of the current Bulgarian State Standard (BDS) - there is no double-sided alignment of the lines and a spacing of 1.5 between them. The text thus presented contains an average of 41 (forty-one) lines per page and 70 (seventy) line characters, including spaces.

**The bibliographic reference** contains 385 literary sources, five of which are in Cyrillic and the rest in English. The introduction of cited sources in the text is in alphabetical order, but in the presented chapter "Bibliography", the sources are entered first in English and then in Cyrillic, using the Vancouver system for their presentation.

**The literature review** is sufficient in volume, it provides the necessary information about the problems related to anemia in patients with chronic kidney disease and their quality of life; it is written in 48 pages.

All elements of erythrocyte synthesis and its changes in patients with CKD - secondary iron deficiency, reduced erythropoietin synthesis, possibilities of increased blood loss, both in pre- and also in dialysis-dependent patients - have been exhaustively discussed.

The produced and marketed erythropoiesis stimulating agents are examined in sufficient detail, paying critical attention to their side effects of varying severity.

The different test and assessment systems for the quality of life of patients adapted to patients with CKD are considered separately. The types of questionnaires, the reliability of the data obtained from them, analysis of the results in different geographical regions, age groups, comorbidities, are explained on 17 (seventeen) pages.

Based on the extremely detailed and extensive literature review, the doctoral student - Dr. Gergana Vasileva Todorova, together with her supervisor - Prof. Dr. Vasil Velichkov Todorov, MD, PhD, set the **following ambitious goal**: *"To evaluate the treatment of renal anemia in patients with CKD - in predialysis and dialysis treatment, analyzing the data on the socio-demographic structure of the studied contingents, the main diseases, the severity of CKD, the ESAs used, the effectiveness of the treatment and its impact on the quality of life."*

To achieve this goal, Dr. Gergana Todorova sets out 8 (eight) **main tasks** - demographic and social characteristics of patients with CKD, analysis of the results of the treatment of renal anemia in patients in the pre-dialysis stage of CKD, on



hemo- and peritoneal dialysis treatment; assessment of the quality of life of treated patients in the pre-dialysis stage and of dialysis treatment.

A total of 897 (eight hundred and ninety-seven) patients were included in the study, of which 642 (six hundred and forty-two) in the predialysis room and 255 (two hundred and fifty-five) – on dialysis treatment. In the second group, 204 (two hundred and four) patients were treated with hemodialysis, and a total of 51 (fifty-one) patients with peritoneal dialysis. The study is retro- and prospective, covering the period from 2012 to 2021, conducted on the territory of the Clinic for Nephrology and Dialysis, of the UMBAL "Dr. G. Stranski", Pleven.

The research project has been approved by the Research Ethics Committee at the MU – Pleven.

**The used methods** include: documentary, clinical, laboratory and survey, as well as modern statistical analysis.

*The significance of the results, findings and conclusions were determined at a significance level of  $p < 0.05$ .*

The survey was conducted using the specialized, organ-specific questionnaire KDQOL-SF-36™, approved by REC (Decision No. 685/2022). Quality of life was studied in a total of 144 patients - 60 (sixty) - with CKD G1-G4 and 84 (eighty-four) on dialysis.

The data from the obtained results are perfectly illustrated in 35 (thirty-five) tables and 48 (forty-eight) color figures with sufficient informativeness and resolution.

The discussion of the obtained results is objective and sufficiently critical, comparing the doctoral student's own results with other results reflected in the world medical literature. The results of treatment with different ESAs are discussed

in detail. The survey data show that the relative share of short-acting ESAs is higher than that of long-acting preparations, in contrast to the usual distribution in most European countries with a well-developed health network.

Regarding the effect of erythropoietin treatment on kidney function, the dissertation found statistically significant changes only with the use of alpha erythropoietin. However, this statistical confidence has no significant practical value, since the changes in absolute values are not that large.

In fact, our clinical expectations from the use of ESA are not in the direction of significant improvements in renal function, but in the improved quality of life of these patients. These significant differences - before and after reaching the target hemoglobin levels, are reliably established, mathematically proven and fully make sense of the serious research conducted.

As a result of the correct implementation of the set goal and main tasks, the dissertation student presents **12 (twelve) conclusions**, logically derived on the basis of the presented results.

**The scientific contributions** of the presented dissertation work are eight original and eight confirmatory. The number of patients included in the study in three separate groups - pre-dialysis, treated with hemo- and peritoneal dialysis, as well as the use of different erythropoiesis-stimulating agents is new for Bulgaria, and the assessment of the quality of life of these patients, related to the correction of the anemic their syndrome, make the study particularly relevant and requiring publication of its results in Western medical periodicals.

**The data** related to the dissertation work are reflected in 3 (three) scientific publications in Bulgarian scientific journals and were presented at forums as scientific presentations.

Dr. Gergana Vasileva Todorova demonstrates a good command of the theoretical and practical concepts for the correction of the anemic syndrome in various stages of CKD, interpolates this knowledge freely, in the light of the data from the study of the quality of life in these patients, and makes critical conclusions of the presented results.

In view of the above, I give my **positive assessment** to the dissertation work of Dr. Gergana Vasileva Todorova and invite the other members of the Scientific Jury to support me in awarding the ONS "Doctor" in the scientific specialty "Nephrology".

27.10.2023

Prepared the statement: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

Pleven

/Assoc. Prof. Biser K. Borisov, MD, PhD/