

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. д-р Боряна Делийска, д. м. н.

На дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор”

на д-р Милена Янкова Стоименова

редовен докторант към Катедрата по нефрология, хематология и
гастроентерология при МУ-Плевен

Тема „Възможности за корекция на някои отклонения на калциево-фосфатния
метаболизъм и костната обмяна при пациенти с хронична бъбречна
недостатъчност“,

в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, 7.1. Медицина,
докторска програма „Нефрология“

Научен ръководител: проф. Васил Тодоров, д. м. н.

Със Заповед на Ректора на МУ Плевен № 2915/26.9.23 съм определена за член на научното жури за защита на научния труд за придобиване на ОНС „Доктор“ на д-р Милена Янкова Стоименова.

Кратки биографични данни

Д-р Милена Янкова Стоименова завършва медицина в МУ-Плевен през 1997 г. Има 2 специалности по вътрешни болести и по нефрология. От 1998 г до 2019 г. е асистент към Катедра по нефрология, хематология и гастроентерология, а от 2019 г. е докторант в сектор „Нефрология“. Отлично говори английски и френски език.

Дисертационен трудът е обсъден, приет и насочен от разширен Катедрен съвет при Катедрата по нефрология, хематология и гастроентерология за публична защита.

Анализ на дисертационния труд

Темата е актуална, тъй като нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм настъпват рано при начално влошаване на бъбречната функция и са основен рисков фактор за преживяемостта на болните. Предоставеният ми за рецензия дисертационен труд съдържа 162 страници. Литературният обзор е въз основа на 284 източника, от които 7 са на кирилица и 277 на латиница. Дисертантът аналитично разглежда информацията в тях и въз основа на нея определя и целта на разработката, а именно да се направи комплексна оценка на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за корекция на някои

от характеризиращите я показатели при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5D) в реалната клинична практика.

Във връзка с целта са определени за разработване 5 задачи, които включват проучване на особеностите в характеристиката при диализни пациенти по отношение на клинично-лабораторния профил на минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за лечението им, значението на възрастта под и над 65 години като фактор, определящ различията в костния метаболизъм и нарушенията при диализно болни, влиянието на възрастта върху ефекта от лечение, резултатите да се съпоставят със съвременните препоръки и да се определят резервите и нови възможности за терапевтично повлияване на костния метаболизъм. Проучването е едноцентрично, продължително, амбиспективно. Анализирани са минералната обмяна и костния метаболизъм на 145 пациента с ХБЗ в стадий 5D, на хемодиализно лечение. Използваните методи отговаря на целта и задачите на дисертацията. Използваните 8 съвременни статистически методи дават основание за достоверност на получените резултати.

Анализирани са демографските данни, направена е характеристика на нарушенията в костния метаболизъм при ХБЗ в стадий 5D. Анализирани са ефектите от лечение с калцитриол, парикалцитол, с фосфатни уловители - калциев карбонат, със севеламер хидрохлорид/карбонат, със синакалцет и са обобщени данните от терапевтичните резултати. Разработката завършва със задълбочен анализ на резултатите и съпоставянето им с литературните данни. Въз основа на това д-р Стоименова формулира и 5 основни извода, които включват, че при различните диализни популации има специфична характеристика, влияеща върху изявата и терапията на нарушенията на костния метаболизъм при ХБЗ – 5D. Особено интересен е изводът, че тези нарушения са възрастово зависими, като нивата на много показатели за костната обмяна са значимо по-ниски при диализните пациенти над 65 години, в сравнение с по-младите пациенти, като тази възраст негативно корелира с някои параметри. Терапията също е различна според възрастта, като болните над 65 години изискват по-ниски дози активен витамин D, фосфоуловители и калцимитетици, като се постигат по-добри резултати в контрола на биохимичните показатели. При сравнение с данните от други автори, дисертантката отчита добри резултати в мониторирането на нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм, в комплексния подход в терапията, в

увеличаване употребата на несъдържащи калций фосфатни уловители и калцимитетици, но и по-изразени проблеми с контрола на хиперфосфатемията и високообменната костна болест. Тя обобщава, че възможните резерви за подобряване на нарушенията в калциевата обмяна са в мониторирането и терапията на дефицита на 25(OH)D, оптимизиране на хиперфосфатемията, подобряване колаборативността на болните, терапия на костната болест с цел намаляване на фрактурния риск и лечение с вит. К1 за подобряване на костното здраве и сърдечно-съдовия риск. От практическа гледна точка, въз основа на данните от разработката, се предлага създаване на регистър на диализните пациенти за проследяване на показатели, особено тези, свързани със заболяемостта и смъртността.

Приносите са разделени на оригинални и с потвърдителен характер. Оригиначните включват, че за първи път в страната е проведено продължително 5 годишно наблюдение на диализни болни по отношение на костната болест с комплексен анализ и оценка на нарушенията в калциево-фосфорната обмяна, костния метаболизъм и съдовата калцификация. Особено интересни са приносите, които също за първи път се описват в страната, по отношение на възрастовите различия в калциево-фосфорната обмяна и възможностите за лечението ѝ. Не ми е известно до момента да е разработван проблемът за значението на колаборативността на болните с ТХБН по отношение на лечение на костната болест, което има съществена практическа стойност. Проучването е особено важно, защото достоверно отразява реалната клинична практика, сравнена със световните препоръки. С потвърдителен характер са приносите за различията в страните, в демографската характеристика, диализната терапия, локални политики и практики, които оказват влияние върху клиничната и биохимичната характеристика на нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм, върху терапевтичното поведение и постигнатите резултати. Потвърждава се, че въпреки използване на еднакви средства, постигането на терапевтичните цели е различно при пациентите под и над 65 години като постигането на препоръчаните от световните правила стойности на показателите на костния метаболизъм при диализно болни е по-лесно постижимо при болните над 65 години.

Дисертацията е отлично онагледена с 35 таблици и 48 фигури.

Авторефератът е написан с ясен и точен стил и отразява напълно основните части на дисертацията.

Не са ми известни данни за плагиатство.

Д-р Стоименова има 3 публикации по темата, две от тях в списание, реферирано в Скопус, една от тях е на английски език. Тя предоставя и списък от 1 доклад изнесен на научен форум и участие в 2 научни проекта по темата.

Въз основа на гореизложеното приемам, че дисертационният труд на д-р Милена Янкова Стоименова отговаря напълно на изискванията за присъждане на ОНС „Доктор” по нефрология и предлагам на уважаемите членове на научното жури да гласуват положително.

10 окт. 2023

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Проф. д-р Боряна Делийска, д. м. н.

REVIEW

by Prof. Dr. Boryana Deliyska, MD, DSc,

of a dissertation for awarding the educational and scientific degree “Doctor”,

of Dr. Milena Yankova Stoimenova,

Doctoral student in the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology,
Medical University – Pleven

Topic "Possibilities for correction of some abnormalities of calcium-phosphate and bone metabolism in patients with chronic renal failure",

in the field of Higher education 7. Medicine and sports, 7.1. Medicine, PhD program
"Nephrology"

Scientific supervisor: Prof. Vasil Todorov, MD, DSc

By order No 2915/26.09.2023 of the Rector of Medical University -Pleven, I have been appointed as a member of the scientific jury for the defense of dissertation work for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" of Dr. Milena Yankova Stoimenova.

Brief biographical data

Dr. Milena Yankova Stoimenova graduated in medicine in Medical University -Pleven in 1997. She has 2 recognized specialties in Internal medicine and Nephrology. From 1998 to 2019, she was an assistant at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, and from 2019 she was a doctoral student in the Department of Nephrology. Dr. Yankova speaks English and French very well.

The dissertation work was discussed, accepted and directed by an extended Departmental Council at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology for public defense.

Dissertation analysis

The topic is current, because disturbances in mineral and bone metabolism occur early in the initial deterioration of kidney function and are a major risk factor for the survival of the patients. The dissertation submitted to me for review contains 162 pages. The

literature review is based on 284 sources, of which 7 are in Cyrillic and 277 in Latin. The doctoral student examines analytically the information in them and, based on it, determines the purpose of the research, namely to make a complex assessment of the disorders of mineral and bone metabolism and the possibilities of correcting some of its characteristic indicators in patients with chronic renal failure (chronic kidney disease stage 5D) in real clinical practice.

In connection with the goal, five tasks were defined for development, which include the study of the peculiarities of the characteristics of dialysis patients in relation to the clinical and laboratory profile of mineral and bone metabolism and the possibilities for their treatment, the importance of age under and over 65 years as a factor, determining the differences in bone metabolism and disorders in dialysis patients, the influence of age on the effect of treatment, to compare the results with contemporary recommendations and to determine reserves and new opportunities for therapeutic management of bone metabolism. The study was single-center, long-term, ambispective. The mineral and bone metabolism of 145 patients with CKD stage 5D, on hemodialysis treatment were analyzed. The methods used correspond to the aim and objectives of the dissertation. The 8 modern statistical methods used give grounds for the reliability of the obtained results. The demographic data were analyzed, and a characterization of bone metabolism disorders in CKD stage 5D was made. The effect of treatment with calcitriol, paricalcitol, with phosphate binders - calcium carbonate, sevelamer hydrochloride/carbonate, with cinacalcet was analyzed and the data from the therapeutic results were summarized. The work ends with a thorough analysis of the results and their comparison with the literature data. Based on this, Dr. Stoimenova also formulated 5 main conclusions, which include that different dialysis populations have specific characteristics influencing the presentation and therapy of mineral and bone disorders in stage 5D of CKD. Particularly interesting is the conclusion that these disorders are age-dependent, as the levels of many indicators of bone turnover are significantly lower in dialysis patients over 65 years of age, compared to younger patients, and this age negatively correlates with some parameters. Therapy also differs according to age, with patients over 65 requiring lower doses of active vitamin D, phosphate binders, and calcimimetics, achieving better results in controlling biochemical parameters. When compared with the data from other authors, the doctoral student reported good results in the monitoring of MBD, in the complex

approach in therapy, in increasing use of non-calcium phosphate binders and calcimimetics, but also more pronounced problems with the control of hyperphosphatemia and high turnover bone disease. She summarizes that possible reserves for improvement of disorders of calcium phosphate and bone metabolism are in monitoring and therapy of 25(OH)D deficiency, optimization of hyperphosphatemia, improvement of patient's collaboration, therapy of bone disease with the aim of reducing fracture risk and treatment with vit. K1 to improve bone health and cardiovascular risk. From a practical point of view, based on the scientific work data, it is proposed to create a registry of dialysis patients to monitor indicators, especially those related to morbidity and mortality.

Contributions are divided into original and affirmative in nature. The original contribution includes that, for the first time in the country, a long-term 5-year observation study of dialysis patients regarding bone disease was conducted with a complex analysis and evaluation of disorders in calcium-phosphorus and bone metabolism and vascular calcification. Particularly interesting are the contributions, which are also being described for the first time in the country, regarding age dependent differences in calcium-phosphate metabolism and the possibilities for its treatment. I am not aware that the problem of the importance of the collaboration of patients with ESRD in relation to the treatment of bone disease, which has an essential practical value, has been developed so far. The study is particularly important because it faithfully reflects real clinical practice compared to global recommendations. Of a confirmatory nature are the contributions on the differences in the countries, in the demographic characteristics, dialysis therapy, local policies and practices, which have an impact on the clinical and biochemical characteristics of mineral and bone disorders, on the therapeutic behavior and the results obtained. It is confirmed that, despite the use of the same means, the achievement of the therapeutic goals is different for patients under and over 65 years of age, as the achievement of the values of bone metabolism indicators recommended by the world rules in dialysis patients is easier in patients over 65 years of age.

The dissertation is well illustrated with 35 tables and 48 figures.

The abstract is written in a clear and precise style and fully reflects the main parts of the dissertation.

I am not aware of any plagiarism data.

Dr. Stoimenova has 3 publications on the subject, two of them in a journal referenced in Scopus and 1 in English. She also provides a list of 1 report presented at a scientific forum and participation in 2 scientific projects on the subject.

Based on the above, I accept that the dissertation work of Dr. Milena Yankova Stoimenova fully meets the requirements for awarding the educational science degree "Doctor" in Nephrology and I suggest the respected members of the scientific jury to vote positively.

10 Oct. 2023

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Dr. Boryana Deliyiska, DSc