

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Валентин Христофоров Икономов, д. м. н.

относно дисертационен труд на тема: **„Възможности за корекция на някои отклонения на калциево-фосфатния метаболизъм и костната обмяна при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност“**,

за придобиване на образователната и научна степен „Доктор”, по научната специалност „Нефрология”, в област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, 7.1. Медицина.

Докторант: **д-р Милена Янкова Стоименова**, Катедра по нефрология, хематология и гастроентерология при Факултет по медицина на Медицински университет – Плевен.

Научен ръководител: Проф. д-р Васил Тодоров д. м. н.

Актуалност на темата

Хроничната бъбречна недостатъчност (ХБН) става все по-значим проблем за съвременната медицина поради непрекъснатото увеличаване на броя на болните. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са основен фактор за рисковият здравен профил на пациентите с ХБН. Възникват рано в хода на бъбречната дисфункция и постепенно се утежняват с нейната прогресия. Затова непрекъснатото мониториране на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм, постоянният анализ на клинично-лабораторните отклонения и комплексната терапия, при съществуващите резерви за тяхното подобряване остават все още неразрешен проблем.

В аспекта на изложеното темата на дисертационния труд е напълно актуална.

Структура на дисертацията

Дисертационният труд съдържа 162 страници, от които: увод, цел и задачи – 2 страници, литературен обзор – 50 страници, материал и методи – 5 страници, собствени проучвания – 56 страници, обсъждане – 23 страници, заключение и изводи – 3 страници, приноси – 2 страници, библиография – 16 страници. Библиографията включва 284 източника, от които 7 – на кирилица и 277 – на латиница.

Дисертацията е структурирана правилно, съобразно общоприетите изисквания. Онагледена е отлично с 35 таблици и 48 фигури.

В **литературния обзор** е систематизирана основната информация касаеща ХБН и нарушенията на калциево-фосфатната обмяна от последните няколко десетилетия. Обзорът е структуриран много добре и сам по себе си може да бъде ценен източник на информация.

Целта на дисертационния труд е формулирана правилно – да се направи комплексна оценка на нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм и възможностите за корекция на някои от характеризиращите ги показатели при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5D) в реалната клинична практика.

Поставените **задачи** са пет, формулирани са правилно и като цяло осигуряват изпълнението на целта на дисертацията.

Обект на проучването са 145 пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) в стадий 5D, на хемодиализно лечение (ХДЛ), при които са анализирани нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм (МОКМ).

За обосноваване на стойността на научния анализ са използвани множество статистически **методи** (вкл. компютърни програми), като е определена достоверността на много голям брой от получените резултати.

Собствените проучвания са проведени в множество направления. Направен е демографски анализ на пациентите, анализ на етиологията на ХБЗ, анализ на съпътстващите заболявания и усложненията, на най-важните параметри и елементи на ХДЛ. Анализирани са подробно стойностите на основните лабораторни показатели на нарушенията на МОКМ – калций, фосфор, калциево-фосфатно производство, алкална фосфатаза, паратхормон (ПТХ), 25(ОН)витамин D, магнезий и корелацията им с възрастта. Отделено е специално внимание на костната болест и извънкостните калцификати. След подробно описание на използването на медикаментите за профилактика и лечение на МОКМ: витамин D рецепторни активатори (калцитриол, парикалцитол), фосфатни уловители (калциев карбонат, севеламер хидрохлорид/карбонат), калцимитетици (синакалцет), е направен подробен анализ и сравнение на промените в лабораторните показатели, характеризиращи ефективността на цялостната, по правило комбинирана терапия.

Направените **изводи** са пет и обобщават най-важните резултати: Различните диализни популации, съобразно възрастта, основното бъбречно заболяване, диализното лечение и други фактори имат специфична характеристика, влияеща върху изневата и терапията на нарушенията на МОКМ; серумните фосфати, ПТХ, вит. D са сигнификантно по-ниски при диализните пациенти на възраст над 65 години; възрастта над 65 години корелира отрицателно с нивата на серумните фосфати, ПТХ и 25(OH)D; пациентите на възраст над 65 години изискват по-ниски дози активен витамин D, фосфатните уловители и калцимитетиците, като постигат по-добри резултати в контрола на биохимичните показатели на МОКМ; отчитат се добри резултати от мониторирането на нарушенията в МОКМ и комплексния подход в терапията, при увеличаване употребата на несъдържащи калций фосфатни уловители и калцимитетици, но и проблеми в контрола на хиперфосфатемията и високообменната костна болест.

Посочени са три оригинални и четири потвърдителски приноса, които са напълно обосновани и съвсем правилно са изведени от резултатите на дисертационния труд.

Публикациите, свързани с дисертацията са три, в български списания, като една от тях е на английски език. Има едно участие с доклад в научен форум и участие в два научни проекта, финансирани от МУ-Плевен.

Авторефератът е написан съобразно изискванията и отразява много добре структурата и съдържанието на дисертационния труд.

Не намирам данни за плагиатство.

В заключение – дисертационният труд „Възможности за корекция на някои отклонения на калциево-фосфатния метаболизъм и костната обмяна при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност“ на д-р Милена Янкова Стоименова има необходимите качества и отговаря на изискванията за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“ по научната специалност „Нефрология“.

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

10 октомври 2023 г.

Проф. д-р Валентин Икономов, д. м. н.

STATEMENT

by Prof. Dr. Valentin Hristoforov Ikonov, DSc

About dissertation on topic: "**Possibilities for correction of some abnormalities of calcium-phosphate and bone metabolism in patients with chronic renal failure** "

for awarding the educational and scientific degree "Doctor", in the scientific specialty "Nephrology", in the field of Higher education 7. Medicine and sports, 7.1. Medicine.

Doctoral student: **Dr. Milena Yankova Stoimenova** in the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Medical University – Pleven.

Scientific supervisor: Prof. Vasil Todorov, DSc

Relevance of the theme

Chronic renal failure (CRF) is becoming an increasingly important problem for modern medicine due to the continuous growth in the number of patients. Disturbances in mineral and bone metabolism are a major factor for the risk health profile of patients with CRF. They occur early in the course of renal dysfunction and gradually worsen with its progression. Therefore, continuous monitoring of disorders of mineral and bone metabolism, constant analysis of clinical-laboratory deviations and complex therapy, with the existing reserves for their improvement, remain an unsolved problem.

In terms of the above, the topic of the dissertation is completely relevant.

Structure of the dissertation work

The dissertation contains 162 pages, of which: introduction, aim and objectives - 2 pages; literature review - 50 pages; material and methods - 5 pages; own results - 56 pages; discussion - 23 pages; conclusions - 3 pages; contributions - 2 pages; references - 16 pages. The list of references includes 284 sources, of which 7 are in Cyrillic and 277 - in the Latin.

The dissertation is structured correctly, according to generally accepted requirements. It is well illustrated with 35 tables and 48 figures.

The **literature review** systematizes the basic information regarding CKD and disorders of calcium-phosphate metabolism from the last few decades. The overview is structured very well and can be a valuable source of information itself.

The **aim** of the dissertation work is correctly formulated - to make a complex assessment of the disorders of mineral and bone metabolism and the possibilities for correction of some of

their characteristic indicators in patients with chronic kidney failure (chronic kidney disease stage 5D) in real clinical practice.

The study objectives are five. They are formulated correctly and in general ensure the fulfillment of the purpose of the dissertation.

The object of the study were 145 patients with chronic kidney disease in stage 5D, on hemodialysis treatment (HD), in whom the disorders of mineral and bone metabolism were analyzed.

Multiple statistical methods (including computer programs) were used to substantiate the value of the scientific analysis, and the reliability of a very large number of the results obtained has been determined.

The dissertation includes research in many directions: demographic analysis of the patients, analysis of the etiology of CKD, analysis of concomitant diseases and complications, and of the most important parameters and elements of HD. The values of the main laboratory indicators for disorders of mineral and bone metabolism - calcium, phosphorus, calcium-phosphate product, alkaline phosphatase, parathormone (PTH), 25(OH) vitamin D, magnesium and their correlation with age were analyzed in detail. Special attention is given to bone disease and extraosseous calcifications. After a detailed description of the use of medications for the prevention and treatment of MBD: vitamin D receptor activators (calcitriol, paricalcitol), phosphate binders (calcium carbonate, sevelamer hydrochloride/carbonate), calcimimetics (cinacalcet), a detailed analysis and comparison of changes in the laboratory indicators characterizing the effectiveness of the overall, as a rule, combined therapy was made.

The conclusions are five and summarize the most important results: the different dialysis populations, according to age, underlying kidney disease, dialysis treatment and other factors have a specific characteristic influencing the manifestation and therapy of mineral and bone disorders; serum phosphates, PTH, vit. D were significantly lower in dialysis patients older than 65 years; age over 65 correlates negatively with serum phosphate, PTH and 25(OH)D levels; patients over 65 years of age require lower doses of active vitamin D, phosphate binders and calcimimetics, achieving better results in the control of biochemical indicators of MBD; good results are reported from the monitoring of disorders in mineral and bone metabolism and the complex approach in therapy, with increasing use of non-calcium

phosphate binders and calcimimetics, but also problems in the control of hyperphosphatemia and high-metabolism bone disease.

Three original and four affirmative contributions are indicated, which are well-founded and quite correctly deduced from the results of the dissertation work.

Dr. Yankova has three publications related to the dissertation in Bulgarian magazines, one of them being in English. She also has one participation with a report in a scientific forum and participation in two scientific projects financed by MU-Pleven.

The abstract is written according to the requirements and reflects very well the structure and content of the dissertation work.

I find no plagiarism data.

In conclusion - the dissertation work " Possibilities for correction of some abnormalities of calcium-phosphate and bone metabolism in patients with chronic renal failure " of Dr. Milena Yankova Stoimenova has the necessary qualities and meets the requirements for awarding the educational and scientific degree "Doctor" in the scientific specialty "Nephrology".

10 October 2023

На основание чл. 59 от ЗЗЛД

Prof. Dr. Valentin Ikonov, DSc