

## СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Снежанка Томова Тишева, д.м.н.

Ръководител на Катедра „Кардиология, пулмология и ендокринология“

МУ - Плевен, Началник на Клиника по кардиология,

УМБАЛ „Георги Странски“, Плевен

**Относно:** дисертационен труд на тема: **Тема „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 редовен докторант към Катедрата по нефрология, хематология и гастроентерология при МУ-Плевен

**За** присъждане на образователна и научна степен „Доктор“, Област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, Професионално направление 7.1. „Медицина“, Докторска програма „Нефрология“

Научен ръководител: Проф. д-р Васил Величков Годоров, 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. Становището е изготвено в съответствие със Закона за развитието на академичния състав на Република България и Правилника за приложение на този закон в Медицински Университет – Плевен. Нямам конфликт на интереси с автора.

**I. 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 резултати – 55 страници, обсъждане 23 страници, заключение и изводи – 3 страници, приноси – 2 страници, библиография – 16 страници. Онагледен е с 35 таблици и 48 фигури. Библиографията включва 284 източника, от които 7 – на кирилица и 277 – на латиница.

Авторефератът съдържа 64 печатни страници и отговаря на всички изисквания, като представя добре съдържанието на дисертационния труд. Докторантката е представила три публикации – 1 на английски език и 2 на български - статиите са свързани с тематиката на дисертационния труд .

**Темата** на дисертационния труд е много важна, актуална и значима в сферата не само на нефрологията, но и в областта на интерната. Нарушенията в минералната обмяна и костния метаболизъм са основен фактор за рисковият здравен профил на пациентите с хронично бъбречно заболяване. Възникващи рано с нарушаването на бъбречната функция, те са почти универсални в стадия на хроничната бъбречна недостатъчност. Определени

като част от сложен клиничен синдром хиперкалциемията, хиперфосфатемията, вторичният хиперпаратиреоидизъм, реналната остео дистрофия и извънскелетните съдови калцификати са асоциирани с неблагоприятни здравни събития и изход в диализната популация пациенти.

**Целта** на д-р Янкова е да 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.

**Задачите** са 5 - правилно структурирани и позволяващи логичното разгръщане на дисертационния труд. 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.

**Представеният литературен обзор** е изчерпателен и представлява нужната основа за разгръщането на научното проучване. Литературният обзор е подробен. Дисертантът аналитично разглежда информацията в него и въз основа на нея определя и целта на разработката. Всичко това демонстрира детайлизираните и задълбочени познания на д-р Янкова по проблема .

**Клиничният материал** - Изследването е проведено в Клиниката по нефрология и диализа на УМБАЛ „д-р Г. Странски“ – Плевен и обхваща 5-годишен период от 01.01.2017 г. до 31.12.2021 г.

Проучването е едноцентрово, продължително, амбиспективно. Анализирани са данните, касаещи нарушенията на минералната обмяна и костния метаболизъм на 145 пациента с хронично бъбречно заболяване в стадий 5D, на хемодиализно лечение (ХЛ). Всички пациенти са на възраст над 18 години, провели са поне три месеца диализно лечение и имат поне еднократно изследване на показателите на минералната обмяна и костния метаболизъм.

Изготвена е анкетна карта, одобрена от Комисията по етика на към МУ - Плевен. Работата с документалните данни е извършвана от главния изследовател и е контролирана от Научния ръководител.

Използвани са клинични, лабораторни и съответни на задачите статистически методи.

**СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ** - Анализирани са демографските данни, направена е характеристика на нарушенията в костния метаболизъм при ХБЗ в стадий 5D.

Анализиран е ефектът 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.

**Изводи:** Авторката е извела 5 основни извода, които обобщават, че при различните диализни популации има специфична характеристика, влияеща върху изявата и терапията на нарушенията на костния метаболизъм при ХБЗ – 5D. Важен 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. K1 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.

**Приноси:** Представени са 3 оригинални за страната конкретни приноса на дисертационния труд, които аз приемам, че имат важно клинично значение.

Обособени са 4 други с потвърдителен характер, които са важни за научния и клиничен опит в съвременното лечение.

Докторантката е работила върху два тематични проекта, свързани с дисертационния труд.

**II. ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** На основание горесцитираните факти, считам, че представеният дисертационен труд на тема „**ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА КОРЕКЦИЯ НА НИКОИ ОТКЛОНЕНИЯ НА КАЛЦИЕВО-ФОСФАТНИЯ МЕТАБОЛИЗЪМ И КОСТНАТА ОБМЯНА ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**“

“ е авторска разработка на д-р **Милена Янкова**, която се отличава с оригиналност, аналитичност и клинична значимост. Резултатите на кандидатката са несъмнен принос към научната литература в сферата на нефрологията и вътрешните болести на територията на

страната . Докторантката показва, че може да провежда самостоятелно комплексни научни проучвания.

**Изложените аргументи са база да оценя настоящия научен труд положително и убедено приканвам уважаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Милена Янкова Стоименова.**

23.10.2023 г.

Гр. Плевен

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

**Проф. Снежанка Тишева, д.м.н.**

## STATEMENT

by

Prof. Dr. Snejanka Tomova Tisheva. DSc

Head of Department of Cardiology, Pulmonology and Endocrinology“,

Medical University – Pleven

Head of Clinic of Cardiology, University Hospital “Dr. G. Stranski”- Pleven

Subject: Dissertation on a topic “Possibilities for correction of some abnormalities of calcium-phosphate and bone metabolism in patients with chronic renal failure”, of Dr. Milena Yankova Stoimenova, full-time doctoral student at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology at Medical University – Pleven

for awarding the educational and scientific degree “Doctor”, in the field of Higher education 7. Medicine and sports, professional direction 7.1. Medicine, Doctoral program "Nephrology"

Scientific supervisor: Prof. Vasil Todorov, 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 awarding the educational and scientific degree "Doctor" of Dr. Milena Yankova Stoimenova.

The opinion was prepared in accordance with the Law on the development of the academic staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for the implementation of this law at the Medical University - Pleven. I have no conflict of interest with the author.

**I. STRUCTURE OF THE DISSERTATION:** The dissertation contains 162 pages, of which: introduction, aim and objectives - 2 pages; literature review - 50 pages; material and methods - 5 pages; own results - 55 pages; discussion - 23 pages; conclusions - 3 pages; contributions - 2 pages; references - 16 pages. It is illustrated with 35 tables and 48 figures. The list of references includes 284 sources, of which 7 are in Cyrillic and 277 - in the Latin alphabet.

The abstract contains 64 printed pages and meets all requirements, presenting well the content of the dissertation work. The doctoral student presented three publications - 1 in English and 2 in Bulgarian - the articles are related to the subject of the PhD thesis.

**The topic** of the dissertation is very important, relevant and significant not only in the field of Nephrology, but also in the field of Internal Medicine. Disturbances in mineral and bone metabolism are a major factor in the risk health profile of patients with chronic kidney disease. Occurring early with the impairment of renal function, they are almost universal in the stage of chronic renal failure. Defined as part of a complex clinical syndrome, hypercalcemia, hyperphosphatemia, secondary hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, and extraskeletal vascular calcifications are associated with adverse health events and outcome in the dialysis patient population.

**The aim** of Dr. Yankova is to make a comprehensive assessment of the disorders of mineral and bone metabolism and the possibilities for correction of some of its characteristic indicators in patients with chronic kidney failure (chronic kidney disease stage 5D) in real clinical practice.

**The objectives** are five - correctly structured and allowing the logical unfolding of the dissertation work. They include a study of the peculiarities in the characteristics of dialysis patients with regard to the clinical-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 modern recommendations and to determine reserves and new opportunities for therapeutic management of bone metabolism.

**The presented literature review** is comprehensive and represents the necessary basis for the deployment of the scientific study. The literature review is detailed. The Dissertant examines the information analytically and, based on it, determines the purpose of the scientific work. All this demonstrates Dr. Yankova's detailed and in-depth knowledge of the problem .

**Study object.** - The study was conducted at the Clinic of Nephrology and Dialysis of Dr Georgi Stranski University Hospital – Pleven and it covered five years period, from 01.01.2017 to 31.12.2021.

The study was single-centre, longitudinal, and ambispective. Data regarding mineral and bone metabolism disorders of 145 patients with stage 5D chronic kidney disease on hemodialysis were analyzed. All patients were over 18 years of age, had had at least three months of dialysis treatment, and had at least one parameter studied.

A questionnaire was prepared and approved by the Ethics Committee of the Pleven University of Medical Sciences. The work with the documentary data is carried out by the principal investigator and is supervised by the Scientific Supervisor.

Clinical, laboratory and appropriate for the tasks statistical methods were used.

**OWN RESEARCH** - The demographic data were analyzed, and a characterization of the disorders of bone metabolism in CKD stage 5D was made. The effect of treatment with calcitriol, paricalcitol, with phosphate binders - calcium carbonate, with 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.

**Conclusions:** The author draws 5 main conclusions, which summarize that in different dialysis populations there is a specific characteristic affecting the manifestation and therapy of bone metabolism and mineral disorders in CKD - 5D. An important conclusion is that these disorders are age-dependent, the levels of many indicators of bone turnover being 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 reports good results in the monitoring of disorders in mineral and bone metabolism, in the complex approach in therapy, in increasing the use of non-calcium containing phosphate-lowering medications 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 metabolism are in monitoring and therapy of 25(OH)D deficiency, optimization of hyperphosphatemia, improvement of patient collaboration, therapy of bone disease with the aim of reducing fracture risk and treatment with vitamin K1 to improve bone health and cardiovascular risk. From a practical point of view, based on the study data, it is proposed creation of a registry of dialysis patients to monitoring indicators, especially those related to morbidity and mortality.

**Contributions:** Three original and country-specific contributions of the dissertation work are presented, which I accept as having clinical importance.

Four other contributions of a confirmatory nature are single out. They are important to the scientific and clinical experience of modern treatment.

The doctoral student worked on two scientific projects on topics related to the dissertation work.

**II. CONCLUSION:** Based on the facts cited above, I consider that the presented dissertation work on the topic "**POSSIBILITIES FOR CORRECTION OF SOME DEVIATIONS OF CALCIUM-PHOSPHATE METABOLISM AND BONE METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE**"

is the author's work of Dr. Milena Yankova, which stands out as an original and analytical work with clinical significance. The candidate's results are an undoubted contribution to the scientific literature in the field of Nephrology and Internal Medicine in the country. The doctoral student shows that she can independently conduct complex scientific studies.

**The presented arguments are the basis for evaluating the present scientific work positively and I confidently invite the respected members of the Scientific Jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Milena Yankova Stoimenova.**

23 Oct 2023

Pleven

**На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
**Prof. Snezanka Tisheva, DSc**