

СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Снежанка Томова Тишева- Господинова, дмн

**Ръководител на Катедра „Кардиология, пулмология и
ендокринология“**

МУ-Плевен

Началник на Клиника по кардиология, УМБАЛ „Георги Странски“, Плевен

Относно: дисертационния труд на д-р Елена Димитрова Борисова, на тема: **“ЗНАЧЕНИЕ НА БЪБРЕЧНОТО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ – КЛИНИЧНИ, ЛАБОРАТОРНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ”** за присъждане на ОНС „Доктор“ в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт“ по професионално направление 7.1. „Медицина“ в Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ на Медицински факултет при МУ-Плевен и научни ръководители:

Доц. Д-р Павлина Цветкова Николова, д. м.

Доц. Д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, д. м.

Съгласно решение на Академичния съвет на МУ-Плевен и Заповед № 3890 от 16.10.2025 г. на Ректора на МУ- Плевен, съм определена за член на Научно жури по процедурата за придобиване на ОНС „Доктор“.

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.

Структура на дисертацията: Представеният дисертационен труд съдържа 175 печатни страници. Структуриран е според изискванията за този тип научен труд.. Онагледен е с 58 фигури, 7 таблици. Цитирани са 345 автора, 10 на кирилица, 171 от всички са публикувани след 01.01.2016 г.

Представеният литературен обзор е във Ванкувърски стил, който прегледен. Важно е и познаването и използването на български източници. Авторефератът съдържа 57 печатни страници и отговаря на всички изисквания, като представя добре съдържанието на дисертационния труд. Докторантката е представила 3 публикации– 1 на английски език и 2 на български, свързани с тематиката на дисертационния труд .

Темата на дисертационния труд е много важна, актуална и значима, защото анализира факти и връзки между болестни процеси, касаещи хроничната обструктивна белодробна болест – ХОББ и хроничното бъбречно заболяване – ХБЗ. ХОББ и ХБЗ са едни от водещите причини за заболяемост и смъртност в световен мащаб. И двете заболявания са по-често срещани в напреднала възраст, а в последните десетилетия се отчита повишаване средната

продължителност на живота. Фокусът е върху най - значимите коморбидности, имаща влияние върху хода, екзацербациите и смъртността на пациентите с ХОББ и ХБЗ.

Целта на д-р Борисова е да проучи значението на бъбречното засягане при пациенти с ХОББ по отношение промените на основни клинични, лабораторни и имунологични показатели.

Представеният литературен обзор е 50 стр. и е изчерпателен и представлява нужната основа за разгръщането на научното проучване. Литературният обзор демонстрира детайлизираните и задълбочени познания на д-р Борисова както относно значимостта, патофизиологичните механизми, критериите за оценка на ХОББ и ХБЗ, така и относно патофизиологичните, клинични аспекти на тези болестни процеси и други коморбидности. Литературният обзор завършва с обобщаващ извод, който мотивира решението за реализиране на обстойно научно проучване под формата на дисертационен труд върху оценка на значението на бъбречното засягане при ХОББ.

За да постигне целта в проведеното проучване д-р Борисова си поставя 5 сно формулирани задачи:

- Да се проучи честотата на ХБЗ при пациенти с ХОББ.
- Да се проучи влиянието на ХБЗ върху клиничното протичане и тежестта на ХОББ.
 - Проследяване и оценка в динамика на белодробната функция при изследваните болни
 - Оценка на качеството на живот
 - Анализ на екзацербациите .
- Да се проучи значението на придружавщите заболявания за бъбречното засягане при пациенти с ХОББ.
- Да се проучат отклоненията при рутинни лабораторни показатели и някои имунологични биомаркери при изследваните групи болни с ХОББ с или без ХБЗ.
- Да се проследят в динамика основни инфламаторни биомаркери и лабораторни параметри.

Клиничният материал: Обект на проучването: 210 амбулаторни пациенти с известна ХОББ, на средна възраст $67,7 \pm 7,45$ години от които 63 са жени. Подробно са описани методите и алгоритмите на изследване. Клинични методи за диагностика и лечение – анамнеза и физикално изследване на пациента. информация от пациентите и медицинската документация за броя и тежестта на обострянията (екзацербации) на заболяването през последните дванадесет месеца, мониториране на SatO_2 с пулс-оксиметър

Клинична лаборатория - пълна кръвна картина (ПКК) и апаратно диференциално броене (ДКК), С реактивен протеин (CRP), пикочна киселина и серумен креатинин. Изчислена бше гломерулна филтрация (eGFR) по формулата MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и проследени за над 3-месечен период.

Според резултатите на eGFR, болните с ХОББ бяха разделени на две групи. Без ХБЗ – $\text{eGFR} > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ и с ХБЗ – $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Умело са прилагани статистически методи в системата Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Statgraphics plus, version 2.1 и EXCEL for Windows.

Резултатите са описани чрез таблици, графики и числови величини (относителен дял – структура; коефициенти за честота; средни стойности; корелационни коефициенти и др.)

Приложен е Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk тест за проверка разпределението на променливите величини (нормално или различно от нормалното разпределение). При анализа на резултатите са приложени параметричните тестове при:

Нормално разпределение за проверка на хипотези: Analysis of Variance (ANOVA) – LSD.

Непараметрични тестове при различно от нормалното разпределение за проверка на хипотези: chi-squares, тест на Pearson; Kruscal-Wallis тест; Man-Witney (Wilcoxon).

При динамичното проследяване на резултатите беше използван Student's t-test.

Стойност за $p < 0.05$ се приема за статистически значима.

Основните крайни резултати:

От изследвани общо 210 (двеста и десет) болни с ХОББ, при 73(35%) от тях се установяват клиничко-лабораторни данни, отговарящи на критериите на KDIGO за хронично бъбречно заболяване. Средната възраст на нашите болни е $67,7 \pm 7,45$ години. ХБЗ при болни с ХОББ се срещат по-често при възрастни > 65 години.

В проучване доминира мъжкият пол (70% от всички болни). При разпределянето на пациентите по възраст – под и над 65 години по пол, е установено, че ХБЗ при ХОББ се среща по-често при жени > 65 годишна възраст. Установените резултати, за разпространението на ХБЗ по пол, при пациенти с ХОББ се доближава до цитираните в световната литература данни за отношението на заболялите жени спрямо мъже.

Установена е статистически значима разлика между групите ХОББ с и без ХБЗ и наличие на заболяване от страна на ССС, като артериалната хипертония е с най-голямо значение. Пациентите с ХОББ и ХСБ са с по-високи стойности на серумния креатинин и по-ниски за eGFR, в сравнение с тези без ХСБ.

Болните с наднормено тегло и затлъстяване са с по-ниски стойности на eGFR в сравнение с тези с нормално телесно тегло. Относителният дял на болните със захарен диабет в групата с ХБЗ е по-висок (36,0%) в сравнение с тези със захарен диабет без ХБЗ (34,4%), но липсва статистически ($p > 0.05$) разлика. Тези резултати не съвпадат с данни публикувани в други доклади за ролята на захарния диабет за развитието на ХБЗ

В обсъждането авторката съпоставя резултатите си с тези от големи международни проучвания и регистри, което допълнително подсилва тяхната значимост.

Изводи: Д-р Борисова е формулира 5 извода, които добре систематизират подробното проучване. Изводите са добре формулирани и обобщават получените

резултати. Избран е подхода под всяка поставена задача да бъдат изредени съответните изводи. Д-р Борисова формулира и един важен извод, който е, че липсват достатъчно епидемиологични, клинични и лабораторни данни за директна, причинно-следствена връзка между ХОББ и ХБЗ.

Приноси: Представени са 7 конкретни оригинални приноса на дисертационния труд, които аз приемам , че имат важна клинична тежест.

Други 6 са с потвърдителен характер , но също имат своят клиничен принос за познаването на проблема в днешни дни.

Считам, че представеният дисертационен труд на тема „**ЗНАЧЕНИЕ НА БЪБРЕЧНОТО ЗАСЯГАНЕ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ – КЛИНИЧНИ, ЛАБОРАТОРНИ И ИМУНОЛОГИЧНИ ПАРАМЕТРИ**“ е прецизна разработка на д-р Елена Димитрова Борисова, която се отличава с оригиналност, аналитичност и клинична значимост. В дисертационния труд за първи път в България се анализира връзката бъбречно засягане и ХОББ. Трябва да се подчертае актуалността на избраната тема, както и задълбоченото познаване от автора на клиничните проучвания и публикуваната до момента литература по поставените въпроси.

Заклучение: На основание горепосочените аргументи оценявам настоящия научен труд положително и приканвам уважаемите членове на Научното жури да присъдят образователната и научна степен „Доктор“ на д-р Елена Димитрова Борисова.

12.12.2025г.

Гр. Плевен

Изготвил:

На основание чл.59 от ЗЗЛД

Проф. Снежанка Тишева, дмн

STATEMENT

By Prof. Snezhanka Tomova Tisheva, MD, PhD, DSc

Head of the Department of "Cardiology, Pulmonology and Endocrinology"

MU-Pleven

Head of the Department of Cardiology,

“Georgi Stranski” University Hospital, Pleven

Regarding: the dissertation work of Dr. Elena Dimitrova Borisova, on the topic: "IMPORTANCE OF RENAL INFECTION IN PATIENTS WITH COPD - CLINICAL, LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS" for the award of the ONS "Doctor" in the field of higher education 7. "Healthcare and Sports" in the professional field 7.1. "Medicine" in the Department of "Propaedeutics of Internal Medicine" of the Faculty of Medicine at the Medical University of Pleven and scientific supervisors:

Assoc. Prof. Dr. Pavlina Tsvetkova Nikolova, D. M.

Assoc. Prof. Dr. Milena Krasimirova Nikolova-Vlahova, D. M.

According to the decision of the Academic Council of the Medical University of Pleven and Order No. 3890 of 16.10.2025 of the Rector of the Medical University of Pleven, I have been appointed as a member of the Scientific Jury for the procedure for acquiring the ONS "Doctor".

The opinion has been prepared in accordance with the Law on the Development of the Academic Staff of the Republic of Bulgaria and the Regulations for the Application of this Law at the Medical University of Pleven. I have no conflict of interest with the author.

Structure of the dissertation: The presented dissertation work contains 175 printed pages. It is structured according to the requirements for this type of scientific work. It is illustrated with 58 figures, 7 tables. 345 authors are cited, 10 in Cyrillic, 171 of them were published after 01.01.2016.

The presented literature review is in Vancouver style, which is clear. Knowledge and use of Bulgarian sources are also important. The abstract contains 57 printed pages and meets all the requirements, presenting the content of the dissertation well. The doctoral student has presented 3 publications - 1 in English and 2 in Bulgarian, related to the topic of the dissertation.

The topic of the dissertation is very important, current and significant because it analyzes facts and connections between disease processes concerning chronic obstructive pulmonary disease - COPD and chronic kidney disease - CKD. COPD and CKD are among the leading causes of morbidity and mortality worldwide.

Both diseases are more common in older age, and in recent decades, the average age has increased life expectancy. The focus is on the most significant comorbidities that have an impact on the course, exacerbations and mortality of patients with COPD and CKD.

Dr. Borisova's goal is to study the significance of renal involvement

in patients with COPD in terms of changes in basic clinical, laboratory and immunological indicators.

The presented literature review is 50 pages long and is comprehensive and represents the necessary basis for the development of the scientific study. The literature review demonstrates the detailed and in-depth knowledge of Dr. Borisova both on the significance, pathophysiological mechanisms, and criteria for assessing COPD and CKD, as well as on the pathophysiological, clinical aspects of these disease processes and other comorbidities. The literature review ends with a summary conclusion that motivates the decision to implement a comprehensive scientific study in the form of a dissertation on the assessment of the significance of renal involvement in COPD.

To achieve the goal of the study, Dr. Borisova set herself 5 clearly formulated tasks:

- ☐ To study the frequency of CKD in patients with COPD.
- ☐ To study the influence of CKD on the clinical course and severity of COPD.
 - Monitoring and assessment of lung function in the studied patients in dynamics
 - Assessment of quality of life
 - Analysis of exacerbations.
- ☐ To study the importance of concomitant diseases for renal involvement in patients with COPD.
- ☐ To study deviations in routine laboratory indicators and some immunological biomarkers in the studied groups of patients with COPD with or without CKD.
- ☐ To follow up on the dynamics of basic inflammatory biomarkers and laboratory parameters.

Clinical material: Subject of the study: 210 outpatients with known COPD, average age 67.7 ± 7.45 years, of which 63 were women. The methods and algorithms of the study are described in detail. Clinical methods of diagnosis and treatment - anamnesis and physical examination of the patient. information from patients and medical documentation on the number and severity of exacerbations (exacerbations) of the disease over the past twelve months, monitoring of SatO₂ with a pulse oximeter

Clinical laboratory - complete blood count (CBC) and differential count (DCC), C-reactive protein (CRP), uric acid and serum creatinine. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) formula and followed for over a 3-month period.

According to the results of eGFR, patients with COPD were divided into two groups. Without CKD - eGFR > 60 mL/min/1.73 m² and with CKD - eGFR < 60 mL/min/1.73 m².

Statistical methods were skillfully applied in the Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Statgraphics plus, version 2.1 and EXCEL for Windows.

The results are described through tables, graphs and numerical values (relative share - structure; frequency coefficients; average values; correlation coefficients, etc.).

The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were applied to check the distribution of the variables (normal or different from the normal distribution). When analyzing the results, parametric tests were applied for:

Normal distribution for testing hypotheses: Analysis of Variance (ANOVA) - LSD.

Nonparametric tests for distribution different from the normal for testing hypotheses: chi-squares, Pearson test; Kruskal-Wallis test; Man-Whitney (Wilcoxon).

Student's t-test was used for dynamic tracking of the results.

A value of $p < 0.05$ is considered statistically significant.

Main final results:

Out of a total of 210 (two hundred and ten) patients with COPD studied, 73 (35%) of them had clinical and laboratory data that met the KDIGO criteria for chronic kidney disease. The average age of our patients was 67.7 ± 7.45 years. CKD in patients with COPD occurs more often in adults > 65 years.

In the study, the male gender dominates (70% of all patients). When distributing patients by age - under and over 65 years by gender, it was found that CKD in COPD occurs more often in women > 65 years of age. The results established for the prevalence of CKD by gender in patients with COPD are close to the data cited in the world literature on the ratio of sick women to men.

A statistically significant difference was found between the COPD groups with and without CKD and the presence of CVD disease, with arterial hypertension being of the greatest importance. Patients with COPD and CKD had higher serum creatinine values and lower eGFR values compared to those without CKD.

Overweight and obese patients had lower eGFR values compared to those with normal body weight. The relative proportion of patients with diabetes mellitus in the CKD group was higher (36.0%) compared to those with diabetes mellitus without CKD (34.4%), but there was no statistical ($p > 0.05$) difference. These results do not coincide with data published in other reports on the role of diabetes mellitus in the development of CKD

In the discussion, the author compares her results with those from large international studies and registries, which further strengthens their significance.

Conclusions: Dr. Borisova has formulated 5 conclusions that well systematize the detailed study. The conclusions are well formulated and summarize the results obtained. The approach chosen was to list the relevant conclusions under each task. Dr. Borisova also formulated an important conclusion, which is that there is a lack of sufficient epidemiological, clinical and laboratory data for a direct, causal relationship between COPD and CKD.

Contributions: 7 specific original contributions of the dissertation work are presented, which I assume have important clinical weight.

Another 6 are of a confirmatory nature, but also have their own clinical contribution to the knowledge of the problem today.

I believe that the presented dissertation on the topic "IMPORTANCE OF RENAL INFECTION IN PATIENTS WITH COPD - CLINICAL, LABORATORY AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS" is a precise development of Dr. Elena Dimitrova Borisova, which is distinguished by originality, analyticality and clinical significance. The dissertation analyzes the relationship between renal involvement and COPD for the first time in Bulgaria. The relevance of the chosen topic should be emphasized, as well as the author's in-depth knowledge of clinical studies and the literature published to date on the issues raised.

Conclusion: Based on the above arguments, I evaluate this scientific work positively and invite the esteemed members of the Scientific Jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Elena Dimitrova Borisova.

На основание чл.59 от ЗЗЛД

12.12.2025.

Prepared by:

Gr. Pleven

Prof. Snezhanka Tisheva,MD,PhD,DMSc