



До Председателя на научно жури,

назначено със Заповед №2681/24.06.2024 г.

на Ректора на Тракийския Университет, гр. Стара Загора

за провеждане на конкурс за придобиване на ОНС „Доктор“

## РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Боряна Емануилова Аврамова, дм,

от Катедрата по педиатрия на Медицински университет – София,

по конкурса за придобиване на ОНС «Доктор» в област на висше образование 7. "Здравеопазване и спорт", по професионално направление 7.1 Медицина и научна специалност „Педиатрия“ на д-р Анелия Венелинова Василева, докторант на самостоятелна подготовка, на тема „Гастроинтестинално увреждане при болестта на Шонлайн-Хенох – съвременни възможности за диагноза, клинично и терапевтично поведение“.

**Форма на докторантурата:** самостоятелна подготовка

**Научен ръководител:** Проф. Д-р Петранка Илиева Чакърва, дм

### 1. Общо представяне на процедурата и докторанта

Представеният комплект материали на хартиен/електронен носител е в съответствие с Правилника за условията и процедурите за придобиване на образователни и научни степени и заемане на академични длъжности в Тракийския университет, гр. Стара Загора, и включва следните документи:

- Молба до ректора на Тракийския университет, гр. Стара Загора за разкриване на процедурата за защита;
- Заповед за зачисляване – копие;
- Протокол от заседание на разширения катедрен съвет на катедра Педиатрия за предварително обсъждане на дисертационния труд;

- Протокол на НС за отчисляване с право на защита;
- Заявление до декана на МФ на Тракийския университет, гр. Стара Загора за допускане до публична защита на дисертационния труд;
- Протоколи за издържани изпити по индивидуалния учебен план;
- Диплома за висше образование-копие;
- Творческа автобиография;
- Списък на публикациите с подпис на кандидата;
- Автореферат;
- Публикации, свързани с дисертацията;
- Дисертационен труд (подвързан);
- Декларация за оригиналност
- Информационни карти на български и на английски езици;
- Справка от Централна библиотека на Тракийския университет;

Д-р Анелия Венелинова Василева е български гражданин, родена на 31.05.1993 г. Завършила е висшето си образование по медицина в Медицинския факултет на Тракийския университет, гр. Стара Загора през 2018 г.

От 1.03.2019 г. е асистент по педиатрия в катедрата по педиатрия на Медицинския факултет на Тракийския Университет, гр. Стара Загора, а от 12.10.2019 г. работи като лекар – ординатор в Клиника по педиатрия на УМБАЛ „Проф. Д-р Стоян Киркович“, Ст. Загора. От 01.07.2020 г. е лекар-специализант по детска нефрология и хемодиализа към същата клиника. От 04.07.2022 г. е докторант в самостоятелна форма на обучение към Катедрата по педиатрия на МФ на Тракийския Университет, гр. Стара Загора.

Има завършени курсове за квалификация в България и чужбина по дейности свързани с детската нефрология и педиатрия.

Дисертационният труд е написан на 112 стандартни страници и включва 12 таблици, 72 фигури и 2 приложения. Библиографската справка съдържа 151 заглавия, от които 5 на кирилица и 146 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита на заседание на разширения катедрен съвет на катедра Педиатрия на МФ на Тракийския университет, гр. Стара Загора.

## 2. Рецензуия на дисертационния труд

### **Актуалност на научната тема**

Избраната научна тема е посветена на съвременните възможности за диагноза, на клиничните прояви и терапевтичните възможности на гастроинтестиналното увреждане при болестта на Шонлайн - Хенох. Засягането на гастроинтестиналния тракт води до най-сериозните усложнения на заболяването като масивно гастроинтестинално кървене, инфаркт на червата, перфорация, инвагинация, перитонит и др. Хирургични интервенции при гастроинтестиналните усложнения се извършват в 5-12% от пациентите със синдрома, а при рецидиви на заболяването този процент достига до 30%. Следователно, в клиничната практика има остра нужда от точни маркери за обективизиране на степента на засягане на гастроинтестиналния тракт, с цел избягване на инвазивни процедури като ендоскопия или лапаротомия.

Доказано е, че има двупосочна връзка между системата на възпаление и коагулацията. Активирането на възпалението би могло да доведе до активиране на коагулационната система. Факторът на фон Вилебранд може да се използва като специфичен маркер на съдовото увреждане и активността на заболяването. Повишени стойности на vWF:Ag, освободен от ендотела могат да се наблюдават при настъпващо съдово увреждане. Неговите нива се нормализират, когато пациентите са в ремисия и остават повишени при продължаващи симптоми. Оценката на vWF:Ag и RiCOF могат да служат като достоверни тестове за мониториране на болестната активност. Фактор XIII, фибринстабилизиращият фактор, значително намалява по време на острата фаза на заболяването и също е може да бъде прогностичен показател.

Гастроинтестиналните прояви при болестта на Шонлайн-Хенох са свързани с оток на лигавицата и интрамурален кръвоизлив. Когато те са доминиращи или предхождат кожните лезии, клиничната картина може да имитира редица заболявания с клиника на

остър хирургичен корем. В тези случаи дебелината на чревната стена (над 1,5см) може да бъде разграничаващ фактор между неопластичен или възпалителен процес.

Ултразвуковата диагностика се оказва ефективна като скрининг от първа линия при деца със стомашно-чревни симптоми. Ехографският образ показва отграничени хипоехогенни до анехогенни зони във форма на „полумесец“, задебелени чревни стени, нарушена стратификация и феномен на кокардата, подчертаващ интрамуралното кървене и оток. Ултразвуковото изследване помага за изключване на остър хирургичен корем и установяване на правилна диагноза, дори при липсата на типични кожни лезии. Серийните ехографии дават възможност да се отчита прогресия и намаляване в динамика на задебеляването на тънкочревната стена, възстановяването на стратификацията, повторната поява на перисталтика и визуализацията на тънкочревните гънки.

Промяната в стратегията на диагностичния подход и лечението на заболяването цели и предотвратяване на страничните ефекти, причинени от конвенционалната кортикостероидна терапия (метаболитен синдром, артериална хипертония, нарушен глюкозен толеранс и наднормено телесно тегло), стероидната зависимост и рецидивите. Интравенозните или перорални стероиди при тежките клинични случаи, както и възможността за приложение на високи дози интравенозен имуноглобулин, азатиоприн, циклоспорин, циклофосфамид, дипиридабол и рекомбинантен фактор XIII са също терапевтична опция.

Извършеното клинично изследване и предлаганата промяна в общоприетия до момента диагностично-терапевтичен подход е с цел намаляване на случаите с тежки хирургични усложнения и рецидиви. Представеният дисертационен труд е опит за подробно проучване на използваните досега и възможните нови имунологични и биохимични маркери за диагноза на гастроинтестиналното засягане, както и на ехографското мониториране на промените в чревната лигавица, с цел прецизиране на терапевтичното поведение при тези пациенти. Темата е актуална, в контекста на диагностичните и терапевтични възможности на съвременната медицина. Резултатите от проучването ще имат практическо значение за лечението и проследяването на пациентите, и са принос към българската медицинска литература.

### **Оценка на литературния обзор**

Литературният обзор е достатъчно подробен, оформен е по правилата и базиран на достатъчно цитирани източници. Проследена е подробно „българската история“ в

изучаването на това заболяване, с цитирани български литературни източници. Структурата на обзора корелира с поставените цел и задачи като е акцентирано върху гастроинтестиналното засягане от болестта, каквато е и темата на дисертацията. В края на литературния обзор са изложени предпоставките за научното изследване на дисертационния труд.

### **Цел и задачи**

Целта на дисертационния труд е да се определят биохимично-имунологичните маркери при засягане на гастроинтестиналния тракт при болестта на Шонлайн – Хенох и мониторинга на ехографските промени в тънкочревната стена, с цел прецизиране на терапевтичното поведение и редуциране на нуждата от инвазивни хирургични процедури. Тя е точно формулирана.

За осъществяването и са поставени 6 задачи, които са добре формулирани, степенувани по важност и добре подредени, като етапите в проучването следват тяхното изпълнение.

### **Раздел „Материали и методи“**

Представеното проучване е върху 69 пациенти, разделени в 2 групи – ретроспективно и проспективно наблюдавани и оценени. Първата група включва 39, а втората 30 пациенти. Пациентите са достатъчно на брой за статистическа обработка на данните с достоверност на резултатите.

Използваните методи са подробно и добре описани, включително и използваните статистически методи за анализ. Те са разделени в няколко групи – клинични, включващи клиничен скор за оценка на физикалния статус на пациентите; лабораторни - определяне на нивата на фибриноген, IgA, AST, C3, C4, D-dimer, CRP и на някои коагулационни фактори- ф.XIII и vWF:Ag; и ехографска оценка на гастро-интестиналното засягане, вкл. критериите за това.

### **Раздел „Собствени резултати и обсъждане“**

Получените, след статистическия анализ на данните, резултати са описани подробно в глава „Собствени резултати и обсъждане“. Те са обособени в подраздели, които следват разделянето на пациентите в подгрупи, както и задачите на

дисертационния труд, и във всеки от тях са представени резултатите за пациентите. Те са подкрепени с много графики и фигури, което е голям плюс за проучването.

Най-важните резултати от това проучване са:

1. Нивата на фон Вилебранд фактора са насочващи за очаквани начални промени в тънкочревната стена и респ., изява на коремна болка. Те се явяват прецизен предиктор за необходимост от ехографско изследване

2. Иновативното диагностично изследване, базиращо се на промените в нивата на vWF:Ag и фактор XIII, паралелно с ехографското изследване на тънкочревната стена, е авангарден подход за прецизиране началото, продължителността и дозовият режим на кортикостероидната терапия

3. Най-рискови пациенти са тези, при които се установяват рецидиви. Несъмнено най-утежняващ фактор е асоциирането на болестта на Шонлайн-Хенох с Ковид-19 инфекцията.

4. Рискови са и пациенти, при които са negliжирани резултатите от изследването на коагулационните фактори vWF:Ag и ф. XIII, както и ехографските промени в тънкочревната стена; при които не е провеждано патогенетично лечение, което е довело до протрахиране на коремната болка и до последващи хирургични усложнения от страна на гастроинтестиналния тракт.

5. При пациенти, при които кожният обрив е с тенденция за затихване и обостряне, липсват клинични симптоми за засягане на гастроинтестиналния тракт, но при наличие на начални промени в стратификацията и дебелината на тънкочревната стена, е необходимо да се започне лечение с кортикостероиди.

6. При болни, при които има само кожен обрив няма промени от останалите лабораторни и ехографски изследвания и няма индикация за започване на кортикостероидно лечение.

7. Възрастта над 7 г. при поставяне на диагнозата е свързана с 6.4 пъти по-голям риск от рецидив.

8. Според получените резултати, над 10 пъти е по-вероятно пациенти с клиничен скор над 3 да имат и абдоминална форма на заболяването. При тях вероятността за хоспитализация над 6 дни е 6 пъти по-висока.

9. Абдоминалната форма е 6 пъти по-често срещана при деца на възраст над 4 год., и при нея вероятността стойностите на фибриногена да надвишават 3.56 g/L, а на CRP да са > 5.8 mg/dL е 4.6 пъти по-висока.

10. Абдоминалната форма е над 6 пъти по-рядко срещана при децата, при които трункусът не е засегнат от кожния обрив и над 17 пъти по-вероятна при пациенти с ехографски данни за нарушена стратификация на тънкочревната стена.

#### **Раздел „Обсъждане“ и изводи**

Обсъждането на резултатите е много подробно и добре направено, но отново не е в отделен раздел, а заедно с резултатите, което нарушава структурата и по-доброто възприемане на резултатите и тяхното значение. Добра направена е съпоставката с данните от литературата.

Изведени са 6 изводи в съответствие с получените данни, които отговарят на поставената цел и задачи.

#### **Приноси на дисертационния труд**

Като цяло, дисертационният труд има значим принос в обогатяването на познанията ни за новите методи за диагноза, за съвременно лечение и проследяване на пациентите с гастроинтестинални нарушения при болестта на Шонлайн-Хенох.

Дисертантът е посочил 7 приноси, от които 3 с оригинален, 2 с потвърдителен и 2 с практически характер. Приемам всички посочени приноси и значимостта им за медицинската практика. Препоръчвам на кандидата да продължи проучването на съвременните проблеми, свързани с диагностиката и лечението на пациентите с абдоминална форма на болестта на Шонлайн-Хенох, както и на усложненията от нея и възможностите за предотвратяването им. Препоръчвам му да създаде алгоритъм, подходящ за българските условия, който би улеснил работата на всички педиатри, нефролози и хематолози, участващи в тези дейности, с цел стандартизирано поведение и подобряване на резултатите от лечението на тази група пациенти.

Дисертационният труд е самостоятелна разработка с висока научна стойност и практическа значимост.

### **Публикационна активност**

Резултатите от изследователската работа на д-р Василева са отразени в 5 публикации – 2 статии и 3 доклада на български и международни конференции. Едната статия е публикувана в международно реферирано и индексирано издание с импакт-фактор. Тя представя и 1 цитиране според справката от Централната библиотека на Тракийския университет. Във всички публикации и съобщения д-р Василева е първи автор, доказателство, че дисертационният труд е нейно лично дело.

**Авторефератът** е представен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

### **3. Заключение**

В заключение, считам, че представеният дисертационен труд е актуален, със съществено теоретично и практическо значение за педиатрията, съдържа научни и приложни резултати, които представляват оригинален принос за диагностицирането и лечението на един от най-често срещаните васкулити в детска възраст. По структура, съдържание и обем отговаря на критериите и правилника за условията и процедурите за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“ в Тракийския университет, гр. Стара Загора.

Дисертационният труд показва, че д-р Анелия Василева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научната специалност Педиатрия и демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно изследване.

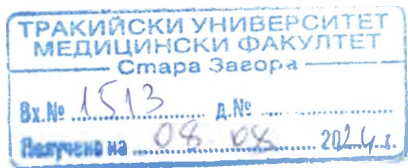
Поради гореизложеното, убедено давам своята положителна оценка за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд и автореферат, и предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „доктор“ на Д-р Анелия Венелинова Василева.

6.08.2024

**Изготвил рецензията:**

/доц. д-р Боряна Емануилова Аврамова/





To the Chair of the Scientific Jury,  
appointed by Order No 2681/24.06.2024

of the Rector of the University of Thrace, Stara Zagora

on holding a competition for the acquisition of the degree of Doctor of Medicine

## REVIEW

by Assoc. Prof. Dr. Boryana Emanuilova Avramova, PhD,  
from the Department of Pediatrics, Medical University - Sofia,

in the field of higher education 7. "Health and Sport", in the professional field 7.1 Medicine and scientific specialty "Paediatrics" of Dr. Anelia Venelinova Vassileva, PhD student in independent training, on the topic "Gastrointestinal damage in Schonlein-Henoch disease - modern possibilities for diagnosis, clinical and therapeutic management".

**Form of the PhD:** independent training

**Scientific supervisor:** Prof. Dr. Petranka Ilieva Chakurova, PhD

1. General presentation of the procedure and the PhD student

The submitted set of materials on paper/electronic media is in accordance with the Regulations on the Conditions and Procedures for the Acquisition of Educational and Scientific Degrees and the Occupation of Academic Positions at the University of Thrace, Sofia. It includes the following documents:

- Application to the Rector of the University of Thrace, Stara Zagora for disclosure of the procedure for protection;
- Enrolment order - copy;
- Protocol from the meeting of the extended departmental council of the Department of Paediatrics for preliminary discussion of the thesis;
- Protocol from the SC on disqualification with the right to protection;

- Application to the Dean of the Faculty Medicine of the University of Thrace, Stara Zagora for admission to public defense of the dissertation;

- Reports of exams on the individual study plan;

- Higher education diploma - copy;

- Autobiography;

- List of publications signed by the applicant;

- Abstract;

- List of publications related to the dissertation;

- Dissertation (bound);

- Declaration of originality

- Information document in Bulgarian and English;

- Reference from the Central Library of the University of Thrace;

Dr. Anelia Venelinova Vassileva is a Bulgarian citizen, born on 31.05.1993. She graduated from Stara Zagora Medical University in 2018.

Since 1.03.2019 she is an assistant professor of paediatrics at the Department of Paediatrics, Faculty of Medicine, University of Thrace, Sofia. Since 12.10.2019 she has been working as a resident at the Department of Pediatrics of the University Hospital. Since 01.07.2020 she has been specialized in pediatric nephrology and hemodialysis unit at the same Department. Since 04.07.2022. she is a PhD student in independent form of training at the Department of Pediatrics of the Faculty of Medicine of the University of Thrace, Stara Zagora.

He has completed qualification courses in Bulgaria and abroad in activities related to Paediatric nephrology and Paediatrics.

The dissertation is written in 112 standard pages and includes 12 tables, 72 figures and 2 appendices. The bibliographic reference contains 151 titles, of which 5 in Cyrillic and 146 in Latin.

The dissertation was discussed, approved and directed for public defense at the meeting of the extended departmental council of the Department of Pediatrics of the Faculty of Medicine of the University of Thrace, Stara Zagora.

## 2. Review of the dissertation

### **Relevance of the scientific topic**

The selected scientific topic is devoted to the current diagnostic possibilities, clinical manifestations and therapeutic options of gastrointestinal damage in Schonlein-Henoch disease. Gastrointestinal involvement leads to the most serious complications of the disease such as massive gastrointestinal bleeding, intestinal infarction, perforation, intussusception, peritonitis, etc. Surgical interventions for gastrointestinal complications are performed in 5-12% of patients with the syndrome, and in recurrences of the disease this percentage reaches 30%. Therefore, in clinical practice, there is an acute need for accurate markers to objectify the extent of gastrointestinal involvement in order to avoid invasive procedures such as endoscopy or laparotomy.

It has been shown that there is a bidirectional relationship between the system of inflammation and coagulation. Activation of inflammation could lead to activation of the coagulation system. Von Willebrand factor can be used as a specific marker of vascular injury and disease activity. Elevated levels of vWF:Ag released from the endothelium can be observed when vascular injury is occurring. Its levels normalize when patients are in remission and remain elevated with ongoing symptoms. Assessment of vWF:Ag and RiCOF can serve as reliable tests for monitoring disease activity. Factor XIII, the fibrin-stabilizing factor, decreases significantly during the acute phase of the disease and may also be a prognostic indicator.

Gastrointestinal manifestations in Schonlein-Henoch disease are associated with mucosal edema and intramural hemorrhage. When these are dominant or precede cutaneous lesions, the clinical picture may mimic a number of diseases with a clinic of acute surgical abdomen. In these cases, the thickness of the intestinal wall (over 1.5 cm) can be a distinguishing factor between a neoplastic or inflammatory process. Ultrasonography appears to be effective as a first-line screening modality in children with gastrointestinal symptoms. Ultrasonographic imaging shows demarcated hypoechoic to anechoic areas in a "crescent" shape, thickened intestinal walls, disturbed stratification, and a "cocarda" phenomenon highlighting intramural bleeding and edema. Ultrasound examination helps to exclude acute surgical abdomen and establish a correct diagnosis, even in the absence of

typical skin lesions. Serial ultrasonography makes it possible to report progression and reduction in the dynamics of small bowel wall thickening, restoration of stratification, reappearance of peristalsis, and visualization of small bowel folds.

The change in diagnostic approach and treatment strategy also aims to prevent side effects caused by conventional corticosteroid therapy (metabolic syndrome, arterial hypertension, impaired glucose tolerance and excess body weight), steroid dependence and relapses. Intravenous or oral steroids in severe clinical cases, as well as the possibility of administering high doses of intravenous immunoglobulins, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, dipyridamole and recombinant factor XIII are also therapeutic options.

The clinical study performed and the proposed change in the currently accepted diagnostic and therapeutic approach is aimed at reducing cases with severe surgical complications and recurrences. The present thesis is an attempt to study in detail the immunological and biochemical markers used so far and possible new ones for the diagnosis of gastrointestinal involvement, as well as the ultrasonographic monitoring of changes in the intestinal mucosa, in order to refine the therapeutic management of these patients. The topic is interesting, in the context of the diagnostic and therapeutic possibilities of modern medicine. The results of the study will have practical relevance for the treatment and follow-up of patients, and are a contribution to the Bulgarian medical literature.

#### **Evaluation of the literature review**

The literature review is sufficiently detailed, organized according to the rules and based on sufficient cited sources. The "Bulgarian history" in the study of this disease is traced in detail, with Bulgarian literature sources cited. The structure of the review correlates with the stated aim and objectives, focusing on the gastrointestinal involvement of the disease, which is the topic of the thesis. At the end of the literature review, the background for the dissertation research is outlined.

#### **Aim and objectives**

The aim of this thesis is to determine the biochemical-immunological markers of gastrointestinal tract involvement in Schonlein-Henoch disease and to monitor the ultrasonographic changes in the small intestinal wall in order to refine the therapeutic management and reduce the need for invasive surgical procedures. It is precisely formulated.

For its implementation, 6 tasks have been set, which are well formulated, prioritized and well ordered, and the stages in the study follow their implementation.

### **Section "Materials and Methods"**

The present study is on 69 patients divided into 2 groups - retrospectively and prospectively observed and evaluated. The first group included 39 and the second 30 patients. Patients were sufficient in number for statistical processing of data with reliability of results.

The methods used are detailed and well described, including the statistical methods used for analysis. They are divided into several groups-clinical, including clinical scoring to assess the physical status of patients; laboratory, determining levels of fibrinogen, IgA, AST, C3, C4, D-dimer, CRP and some coagulation factors- u.XIII and vWF:Ag; and ultrasonographic assessment of gastrointestinal involvement, including criteria for this.

### **"Results and discussion" section**

The results obtained after the statistical analysis of the data are described in detail in the chapter "Results and discussion". They are divided into subsections that follow the division of patients into subgroups, as well as the dissertation objectives, and in each subsection the results for the patients are presented. They are supported by many graphs and figures, which is a big plus for the study.

The most important results of this study are:

1. Von Willebrand factor levels are indicative of expected initial changes in the small intestinal wall and, consequently, manifestation of abdominal pain. They are an accurate predictor of the need for ultrasonographic examination
2. Innovative diagnostic testing based on changes in vWF:Ag and factor XIII levels, together with ultrasonographic examination of the small bowel wall, is a cutting-edge approach for refining the initiation, duration, and dose regimen of steroid therapy
3. The highest risk patients are those who have relapses. Undoubtedly, the most aggravating factor is the association of Schönlein-Henoch disease with Covid-19 infection.
4. Patients with neglected results of vWF:Ag and u coagulation factors testing are also at risk. Also the patients with changes of the level of Factor XIII, as well as ultrasonographic changes in the small intestinal wall; in whom pathogenetic treatment was not carried out, which

led to abdominal pain protraction and to subsequent surgical complications on the part of the gastrointestinal tract.

5. In patients in whom the skin rash tends to subside and exacerbate, without clinical symptoms of involvement of the gastrointestinal tract, but with presence of initial changes in the stratification and thickness of the small intestinal wall, it is necessary to start a treatment with corticosteroids.

6. In patients who have only a skin rash, without changes from the other laboratory and ultrasonographic tests, there is no indication to start corticosteroid treatment.

7. Age older than 7 years at diagnosis was associated with a 6.4-fold greater risk of recurrence.

8. According to the results, patients with a clinical score of more than 3 are more than 10 times more likely to have an abdominal form of the disease. They were 6 times more likely to be hospitalized over 6 days.

9. The abdominal form is 6 times more common in children older than 4 years, and is 4.6 times more likely to have fibrinogen values exceeding 3.56 g/L and CRP > 5.8 mg/dL.

10. The abdominal form is over 6 times less common in children in whom the truncus is unaffected by the skin rash and over 17 times more likely in patients with ultrasonographic evidence of abnormal small bowel wall stratification.

### **Discussion and conclusions section**

The discussion of the results is very detailed and well done, but again not in a separate section, but along with the results, which breaks the structure and better perception of the results and their meaning. The comparison with the literature data is well done.

Six conclusions are drawn in accordance with the data obtained, which meet the stated aim and objectives.

### **Contributions of the thesis**

Overall, this dissertation makes a significant contribution to our knowledge of new methods for the diagnosis, contemporary treatment and follow-up of patients with gastrointestinal disorders in Shonlein-Henoch disease.

Dr. Vasileva has indicated 7 contributions, of which 3 are original, 2 confirmatory and 2 practical. I accept all the contributions and their relevance to medical practice. I recommend the candidate to continue the study of contemporary problems related to the diagnosis and treatment of patients with the abdominal form of Schonlein-Henoch disease, as well as its complications and the possibilities of their prevention. I recommend her to create an algorithm suitable for Bulgaria, which would facilitate the work of all pediatricians, nephrologists and hematologists involved in these activities, in order to standardize management and improve the results of the treatment of this group of patients.

The dissertation is an independent work of high scientific value and practical significance.

### **Publication activity**

The results of Dr. Vassileva's research work are reflected in 5 publications - 2 articles and 3 papers at Bulgarian and international conferences. One article was published in the internationally refereed and indexed journal with impact factor. She also presents 1 citation according to the reference from the Central Library of the University of Thrace. In all publications and communications, Dr. Vassileva is a first author, proof that the dissertation is her personal work.

**The abstract** is presented as required and reflects the main results achieved in the thesis.

### **3. Conclusion**

In conclusion, I believe that the presented dissertation is up-to-date, with significant theoretical and practical relevance for Pediatrics, contains scientific and applied results that represent an original contribution to the diagnosis and treatment of one of the most common vasculitis in childhood. In terms of structure, content and volume, it meets the criteria and the regulations for the conditions and procedures for the acquisition of the educational and scientific degree "Doctor" at the University of Thrace, Sofia.

The dissertation work shows that Dr. Anelia Vassileva possesses in-depth theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty of Pediatrics and demonstrates ability for independent scientific research.

Because of the above, I confidently give my positive assessment of the research presented by the above reviewed dissertation and abstract, and propose to the honorable

scientific jury to award the degree of Doctor of Education and Science to Dr. Anelia Venelinova Vassileva.

6.08.2024

Reviewer:

*/Assoc. Prof. Dr. Boryana Avramova/*