

РЕЦЕНЗИЯ

От доц. д-р Димитър Георгиев Николов, д. м.

Секция Нефрология, II Катедра Вътрешни болести, Медицински
Университет Пловдив

На Дисертационият труд на **д-р Красимира Атанасова Ашикова**, докторант на самостоятелна форма на обучение към Катедрата по Нефрология, хематология и гастроентерология, МУ-Плевен за придобиване на ОНС „Доктор“, Докторска програма „Нефрология“ област на висшето образование 7, здравеопазване и спорт, професионално направление -7.1-медицина, научна специалност 03.01.15-Нефрология,

На тема: **„АКТУАЛНИ АСПЕКТИ В ЛЕЧЕНИЕТО НА РЕНАЛНА АНЕМИЯ ПРИ БОЛНИ С ХРОНИЧНО БЪБРЕЧНО ЗАБОЛЯВАНЕ“**

Професионално направление 7.1 МЕДИЦИНА, Докторска програма „Нефрология“

Научен ръководител: Проф. д-р Бисер Борисов, д м

Рецензията е изготвена в съответствие със заповед на Ректора на МУ-Плевен № 3373 / 26.11.2024 г., нормативната уредба на Република България и Правилника на МУ-Плевен.

Кратка биографична справка.

Д-р Ашикова завършва МУ-Варна през 1985 г. със специалност „Медицина“ през 1985 г.

Има признати специалности по Вътрешни болести и Нефрология, работила е над 30 г. по специалностите Вътрешни болести и Нефрология

Има над 30 годишен опит в областта на извънбъбречното очистване при пациенти с бъбречна недостатъчност Има дългогодишен опит с пациенти имащи бъбречна анемия и нарушение на бъбречната функция. Има голям брой публикации и научни участия в тази област. Д-р Ашикова е член на редица научни и професионални организации като Българско научно дружество по нефрология, диализа и трансплантация, Българска Бъбречна Асоциация, Асоциация на работещите в диализа, Балканска асоциация по нефрология, диализа, трансплантация (BANTAO), Европейска асоциация по нефрология, диализа и трансплантация (EDTA-ERA), Български лекарски съюз.

Актуалност на дисертационния труд.

Дисертационният труд е по един важен проблем в съвременния свят.

Анемията е кардинален синдром при хора с хронично бъбречно заболяване. Тя оказва сериозно влияние върху качеството на живот, сърдечно-съдовия риск, психическия стрес и пр. Това налага търсене на различни подходи за идентифициране на високорисковите пациенти и търсене на нови фактори, оказващи влияние върху хода и лечението на анемичния синдром. Има неясноти относно резистентността на пациентите към противоанемичното лечение. В световен мащаб тревожно нараства броят на хората с наднормено телесно тегло, което поражда многобройни проблеми както в диагностиката, така и в индивидуалния подход към лечението на реналната анемия при тези пациенти. Различен е и отговорът на болните към лечението в различните стадии на хронично бъбречно заболяване. Нараства средната възраст на населението, респективно на болните с хронично бъбречно заболяване съответно и на подложените на заместително бъбречно лечение. Тези аргументи дават основание за провеждане на комплексно проучване на актуалните аспекти в лечението на реналната анемия, което да намери отговори на някои от многобройните неясноти в индивидуалния подход при всеки пациент. Поради това темата е актуална и представлява определен интерес както в нефрологичната практика, така и за по-широк кръг специалисти.

Структура на Дисертационния труд.

Дисертационният труд е разработен в съответствие с изискванията на нормативната уредба и отговаря на критериите за завършена научна работа. Обхваща 167 стандартни машинописни страници и включва следните раздели: въведение – 2 стр., литературен обзор – 50 стр., изводи от литературния обзор – 2 стр., цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 4 стр., резултати и обсъждане – 68стр., изводи – 1стр., приноси – 2стр., библиография – 27стр., Онагледен е с 36 таблици и 58 фигури. Библиографията включва 331 източника, от които 9 на кирилица и 322 на латиница. повечето от които от последните 10 години. Дисертационният труд е написан на литературен български език.

Във **въведението** д-р Ашикова представя проблема, свързан с голямото разпространение на хроничното бъбречно заболяване и свързаната с него ренална анемия, която е един от факторите за повишена заболеваемост и смъртност в при тези пациенти. Литературният обзор разкрива значимостта на проблемите, свързани с анемията от бъбречен произход и стратегиите за нейното лечение. Ясно е представена високата честота на реналната анемия при пациентите с хронично бъбречно заболяване, механизмите на нейното възникване и основните стратегии за нейното лечение .

Целта на Дисертационен труд е точно дефинира, а именно **да се изяснят актуалните аспекти в лечението на реналната анемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване.**

За постигането на тази цел, Дисертантката си поставя **5 задачи:**

1. Да се определи значението на Erythropoietin Resistance Index при лечение на ренална анемия ЕСА и да се характеризира връзката на реналната анемия със затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция.
2. Да се определи влиянието на инфекцията при пациенти с постоянен тунел катетър като траен съдов достъп за хемодиализа върху реналната анемия.
3. Да се определи връзката между лечението на РА и ВХПТ.
4. Да се направи оценка на конвертирането от краткодействащи към дългодействащи ЕСА и обратно при пациенти на диализа и без диализно лечение.

5. Да се направи характеристика на тенденцията за отговор към ЕСА при диализно болни в зависимост от това дали са получавали ЕСА или не преди включване на диализно лечение. Индивидуален и холистичен подход в лечението на реналната анемия (РА) при пациенти с ХБЗ на диализно лечение и в периода преди диализа.

Материали и методи. Д-р Ашикова описва групата изследвани пациенти: общо 2963 пациенти с хронично бъбречно заболяване в предиализен и диализен стадий, проследявани за период от до 20 години. в УМБАЛ „Света Анна” АД София и ДКЦ „Света Анна” ЕООД София и МБАЛ Монтана. Дисертацията е разработена върху данните на огромен брой пациенти с хронично бъбречно заболяване, като са използвани следните методи:

- Анамнеза и статус, включително. антропометрични данни.
- Стандартни кръвни изследвания: хемограма, биохимия, паратхормон и оценка на калциево-фосфорна обмяна,
- Йонограма, показатели на обмяната на желязото,
- Кръв за хемокултура при съмнение за бактериемия/сепсис,
- Оценка на Erythropoietin Resistance Index (ERI) при лечение на ренална анемия с Еритропоетин стимулиращи средства и оценка на връзката на реналната анемия със затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция,
- Статистическа обработка на данните със стандартен пакет Excel за Windows.

В главите за **Резултати** д-р Ашикова ясно представя получените данни, които са онагледени добре с 36 таблици и 58 фигури

Резултатите са представени ясно с цел даване на отговор на всяка една от поставените задачи, резултатите са свързани със съответните задачи.

Изводите са общо 7 и са формулирани по ясен начин – по съответните задачи:

1. Изчисляването на ERI и установяване на високи стойности е сигурно доказателство за наличие на резистентност и спестява скъпи изследвания.
2. ERI корелира с броя на хоспитализациите и е предиктор на смърт в краткосрочен аспект.
3. При жени със затлъстяване II ст. се открива зависимост между ИТМ и средното Хб ниво.
4. Потвърждава се връзката между ВХПТ и РА.

5. Комбинирането на медикаментите води до по-добро управление на калциево-фосфорен метаболизъм и качество на живот- с повишаване на Хб ниво.
6. Конвертиране лечението от един към друг вид ЕСА е безопасно, независимо каква е последователността.
7. Отчита се статистически достоверна разлика по отношение на средното Хб ниво; на средна доза ЕСА/кг тегло и на резистентността, при жени неполучавали ЕСА преди ХД спрямо мъже, неполучавали ЕСА преди ХД.

Д-р Ашикова представя **единадесет приноса**: 8 с оригинален и 3 с потвърдителен характер.

Представени са 5 публикации и 7 участия в научни изяви, свързани с настоящия дисертационен труд.

Заклучение: Въз основа на гореизложеното, считам, че дисертационният труд на д-р Ашикова представлява напълно завършена разработка с отлично научно качество и значимо практическо приложение. Научният труд е правилно построен, с точно подбрана методология, изпълнени задачи и достоверни научно-приложни резултати, които представляват оригинален принос и отговаря на изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за неговото прилагане и Правилника на МУ – Плевен.

Представеният научен труд показва, че д-р Ашикова притежава необходимите теоретични познания и професионални умения по научна специалност „Нефрология“, като ясно демонстрира качества и способности за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради това, **давам своята положителна оценка и убедено предлагам на почитаемото научно жури да присъди образователната и научна степен „Доктор“** на д-р Красимира Атанасова Ашикова, докторант на самостоятелна форма на обучение към Катедрата по Непрология, хематология и гастроентерология, МУ-Плевен.

Януари, 2025 г.

С уважение: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

доц. д-р Димитър Георгиев Николов, дм

R E C E N Z I Y

By Assoc. Dimitar Georgiev Nikolov, MD, PhD

Department of Nephrology, II Department of Internal Medicine, Medical
University of Plovdiv

The dissertation of **Dr. Krasimira Atanasova Ashikova**, PhD student at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, MU-Pleven for obtaining the degree of Doctor, Doctoral Program in Nephrology, field of higher education 7, Health and Sports, professional field -7.1 - Medicine, scientific specialty 03.01.15 - Nephrology,

On the topic: "**CURRENT ASPECTS IN THE TREATMENT OF RENAL ANEMIA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE**"

Professional field 7.1 MEDICINE, Doctoral program "Nephrology"

Supervisor: Prof. Biser Borisov, MD, PhD

The review has been prepared in accordance with Order of the Rector of MU-Pleven No. 3373 / 26.11.2024, the regulations of the Republic of Bulgaria and the Regulations of MU-Pleven.

Brief biographical information.

Dr. Ashikova graduated from MU-Varna in 1985 with a degree in Medicine in 1985.

She has recognized specialties in Internal Medicine and Nephrology, she has worked for over 30 years in the specialties of Internal Medicine and Nephrology

She has over 30 years of experience in the field of extrarenal cleansing in patients with renal insufficiency. She has many years of experience with patients with renal anemia and renal dysfunction. She has a large number of publications and scientific participations in this field. Dr. Ashikova is a member of a number of scientific and professional organizations such as the Bulgarian Scientific Society of Nephrology, Dialysis and Transplantation, Bulgarian Kidney Association, Association of Dialysis Workers, Balkan Association of Nephrology, Dialysis, Transplantation (BANTAO), European Association of Nephrology, Dialysis and Transplantation (EDTA-ERA), Bulgarian Medical Association.

Actuality of the dissertation.

The dissertation is on an important problem in the modern world.

Anemia is a cardinal syndrome in people with chronic kidney disease. It has a serious impact on the quality of life, cardiovascular risk, mental stress, etc. This requires the search for different approaches to identify high-risk patients and the search for new factors influencing the course and treatment of anemic syndrome. There are uncertainties about patients' resistance to anti-anemic treatment. Worldwide, the number of overweight people is alarmingly increasing, which raises numerous problems both in the diagnosis and in the individual approach to the treatment of renal anemia in these patients. The response of patients to treatment at different stages of chronic kidney disease is also different. The average age of the population, respectively of patients with chronic kidney disease, and of those undergoing renal replacement treatment, respectively, is increasing. These arguments give grounds for conducting a comprehensive study of the current aspects in the treatment of renal anemia, which will find answers to some of the numerous ambiguities in the individual approach for each patient. Therefore, the topic is relevant and is of particular interest both in nephrology practice and for a wider range of specialists.

Structure of the Dissertation.

The dissertation is developed in accordance with the requirements of the regulatory framework and meets the criteria for completed scientific work. It covers 167 standard typewritten pages and includes the following sections: introduction – 2 pages, literature review – 50 pages, conclusions from the literature review – 2 pages, purpose and objectives – 1 page, material and methods – 4 pages, results and discussion – 68 pages, conclusions – 1 page, contributions – 2 pages, bibliography – 27 pages, illustrated with 36 tables and 58 figures. The bibliography includes 331 sources, of which 9 are in Cyrillic and 322 in Latin. most of them from the last 10 years. The dissertation is written in literary Bulgarian.

In the **introduction** , Dr. Ashikova presents the problem related to the high prevalence of chronic kidney disease and related renal anemia, which is one of the factors for increased morbidity and mortality in these patients. The literature review reveals the significance of the problems related to anemia of renal origin and strategies for its treatment. the mechanisms of its occurrence and the main strategies for its treatment.

The purpose of the dissertation is precisely defined, namely **to clarify the current aspects in the treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease.**

To achieve this goal, the Dissertation sets itself **5 tasks:**

1. To determine the importance of the Erythropoietin Resistance Index in the treatment of renal anemia ECA and to characterize the relationship of renal anemia with obesity and the degree of impairment of renal function.
2. To determine the impact of infection in patients with permanent catheter tunnel as a permanent vascular access for hemodialysis on renal anemia.
3. To determine the relationship between the treatment of RA and VCP.
4. To assess the conversion from short-acting to long-acting ECAs and vice versa in dialysis and non-dialysis patients.
5. To characterize the tendency to respond to ESA in dialysis patients depending on whether they received ESA or not before the inclusion of dialysis treatment. Individual and holistic approach in the treatment of renal anemia (RA) in patients with CKD on dialysis treatment and in the period before dialysis.

Materials and methods. Dr. Ashikova describes the group of patients studied: a total of 2963 patients with chronic kidney disease in the predialysis and dialysis stages, followed for a period of up to 20 years.

- History and status, including. anthropometric data.
- Standard blood tests: hemogram, biochemistry, parathyroid hormone and assessment of calcium-phosphorus metabolism,
- Ionogram, indicators of iron metabolism,
- Blood for haemoculture in case of suspected bacteremia/sepsis,
- Evaluation of the Erythropoietin Resistance Index (ERI) in the treatment of renal anemia with Erythropoietin stimulants and assessment of the association of renal anemia with obesity and the extent of renal impairment,
- Statistical data processing with standard Excel for Windows.

In the chapters on **Results** , Dr. Ashikova clearly presents the data obtained, which are well illustrated with 36 tables and 58 figures

The results are presented clearly in order to give an answer to each of the tasks set, the results are related to the respective tasks.

The conclusions are a total of 7 and are formulated in a clear way – according to the relevant tasks:

1. The calculation of the ERI and the establishment of high values is a sure proof of the presence of resistance and saves expensive tests.
2. ERI correlates with the number of hospitalizations and is a predictor of death in the short term.
3. In women with obesity II degree. a correlation between BMI and the average Hb level was found.
4. The relationship between VCPT and PA is confirmed.
5. The combination of medications leads to better management of calcium-phosphorus metabolism and quality of life - with an increase in the level of Xb.
6. Converting treatment from one type of ESA to another is safe, no matter what the sequence is.
7. A statistically significant difference is reported in terms of the average Xb level; of mean dose of ECA/kg body weight and resistance in women who did not receive ESA before HD compared to men who did not receive ECA before CD.

Dr. Ashikova presents **eleven contributions**: 8 with original character and 3 with a confirmatory character.

5 publications and 7 participations in scientific events related to this dissertation are presented.

Conclusion: Based on the above, I believe that Dr. Ashikova's dissertation is a fully completed development with excellent scientific quality and significant practical application. The scientific work is properly constructed, with a precisely selected methodology, completed tasks and reliable scientific and applied results, which represent an original contribution and meet the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria, the Regulations for its implementation and the Regulations of MU – Pleven.

The presented scientific work shows that Dr. Ashikova has the necessary theoretical knowledge and professional skills in the scientific specialty "Nephrology", clearly demonstrating qualities and abilities for independent scientific research.

Therefore, **I give my positive assessment and confidently propose to the honorable scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor" to Dr. Krasimira Atanasova Ashikova**, PhD student of independent form of education at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Medical University - Pleven.

January, 2025

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

Ass. Dimitar Georgiev Nikolov, MD, PhD