

РЕЦЕНЗИЯ

От: доц. д-р Милена Красиминова Николова-Влахова, дм

Клиника по Нефрология, УМБАЛ „Св.Ив.Рилски“, КВБ, МФ, МУ-София

Относно: Защита на Дисертационен труд на докторант на самостоятелна форма на обучение към Катедрата по Нефрология, хематологи и гастроентерология, МУ-Плевен, д-р Красимира Атанасова Ашикова, за придобиване на ОНС „Доктор“, Докторска програма „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, дм

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.

1. 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 и има огромен опит в областта на извънбъбречното очистване при пациенти с бъбречна недостатъчност и при пациенти с бъбречна анемия и разностепенно нарушение на бъбречната функция. Представеният дисертационен труд представлява логичен резултат от нейните целенасочени проучвания в областта на хроничното бъбречно заболяване и неговите усложнения, сред които реналната анемия заема централно място. Има голям брой публикации и научни участия в тази област.

2. Актуалност на дисертационния труд.

Дисертационният труд е по един наболял проблем в съвременния свят – все по-често доказваното хронично бъбречно заболяване, от което страда всеки десети възрастен индивид в индустриализирания свят, и едно от най-честите му и лечими усложнения – бъбречната анемия. Темата е актуална и представлява определен интерес както в нефрологичната практика, така и за по-широк кръг специалисти, вкл. интернисти, педиатри, хематолози и др.

3. Структура на Дисертационния труд.

Дисертационният труд е разработен в съответствие с всички изисквания на нормативната уредба на РБ и отговаря на всички критерии за завършена научна работа. Обхваща 167 стандартни машинописни страници и включва следните раздели: Въведение, Литературен обзор, вкл. изводи от него и обосновка на работата, Цели и Задачи, Материали и методи, Резултати и обсъждане, Изводи, Приноси, Публикации във връзка с темата на дисертантката и Библиография.

Особено приятно впечатление прави, че Библиографията включва над 300 литературни източника, както на български, така и на английски език, повечето от които от последните 10 г. Дисертационният труд е написан на хубав литературен български език, лесно четим и без излишни заемки и чуждици.

Във въведението д-р Ашикова представя на читателя проблема, свързан с голямото разпространение на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и свързаната с него ренална анемия, която е един от факторите за повишена заболяемост и смъртност в тази популация пациенти. Литературният обзор разкрива значимостта на проблемите, свързани с анемията от бъбречен произход и стратегиите за нейното лечение. Пред читателя ясно е представена високата честота на реналната анемия при пациентите с ХБЗ, механизмите на нейното възникване и основните стратегии за лечението ѝ. Дисертантката подчертава значението на самоподдържане на ХБЗ и взаимовръзката между нейните усложнения – анемията и бъбречната костна болест.

Д-р Ашикова ясно и точно дефинира Целта на настоящия Дисертационен труд: 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 ясно формулирани 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 краткочействащи 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.

В глава Материали и методи д-р Ашикова описва групата изследвани пациенти: общо 2963 пациенти с ХБЗ в преддиализен и диализен стадий, проследявани за период от до 20 г. 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 ХБЗ, като са използвани следните стандартизирани методи:

- Анамнеза и статус, вкл. 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 Еритропоедин 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 разумен брой таблици (36) и фигури (58).

Резултатите са представени ясно и в текста, 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 за читателя начин – по съответните задачи:

По задача 1:

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 предиктор на смърт в краткосрочен аспект.
3. При жени със затлъстяване II ст. се открива се зависимост между ИТМ и средното Хб ниво.

По задача 2:

4. Потвърждава се връзката между ВХПТ и РА.

По задача 3:

5. Комбинирането на медикаментите води до по-добро управление на калциево-фосфорен метаболизъм и качество на живот- с повишаване на Хб ниво.

По задача 4:

6. Конвертиране лечението от един към друг вид ЕСА е безопасно, независимо каква е последователността.

По задача 5:

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.

В глава Приноси 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.

Литературната справка съдържа над 300 източника, както на български, така и на английски език, повечето от които са от последните 10 г.

4. Обобщение.

Дисертацията е напълно завършена и отговаря на всички изисквания на нормативната база на Република България за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“, както и на правилника на МУ-Плевен.

Авторефератът е разработен в съответствие с изискванията и добре онагледен.

Не са ми известни данни за плагиатство. Нямам конфликт на интереси във връзка с настоящата рецензия.

5. В заключение, представеният Дисертационен труд е по актуална тема, разработен на базата на огромен клиничен материал, написан е на хубав и лесно четим български език, добре онагледен и отговаря на всички изисквания на нормативната уредба на страната и правилника на МУ-Плевен. Всичко казано дотук и отличните ми лични впечатления от д-р Ашикова ми дават основание на гласувам убедено „ЗА“ присъждане на ОНС „Доктор“ и да препоръчам на останалите членове на почитаемото научно жури да гласуват положително.

Декември, 2024 г.

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

София

доц. д-р Милена Кр. Николова-Влахова, дм

REVIEW

By: Assoc. Prof. Dr. Milena Krasimirova Nikolova-Vlahova, MD, PhD, Clinic of Nephrology, University Hospital "St. Ivan Rilski", Department of Internal Medicine, MF, Medical University, Sofia

On: Official defence of Dissertation of a free doctoral student at the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology, Pleven Medical University, Dr. Krasimira Atanasova Ashikova, for the acquisition of "Doctoral degree" (PhD), Doctoral Program "Nephrology"

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

Professional field 7.1 MEDICINE, Doctoral Program "Nephrology"

Scientific supervisor: Prof. Dr. Biser Borisov, MD

The review has been prepared in accordance with an 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.

1. Brief biographical information.

Dr. Ashikova graduated from MU-Varna in 1985 with a degree in Medicine in 1985. She has been recognized specialties in Internal Medicine and Nephrology, and she has worked for over 30 years in the field of Internal Medicine and Nephrology. She has vast experience in the field of dialysis methods in patients with renal failure and in patients with renal anemia and varying degrees of renal function impairment. The presented dissertation is a logical result of her targeted research in the field of chronic kidney disease and its complications, among which renal anemia occupies a central place. She has a large number of publications and scientific contributions in this field.

2. Relevance of the dissertation.

The dissertation focused on a serious problem in the modern world – the increasingly common chronic kidney disease, which affects every tenth adult in the industrialized world, and one of its most common and treatable complications – renal anemia. The topic is relevant and of particular interest both in nephrological practice and for a wider range of specialists, including internists, pediatricians, hematologists, etc.

3. Structure of the Dissertation.

The dissertation is developed in accordance with all the requirements of the regulatory framework of the Republic of Bulgaria and meets all the criteria for a complete scientific work. It covers 167 standard typewritten pages and includes the following sections: Introduction, Literature review, incl. conclusions from it and justification of the work, Goals and Objectives, Materials and Methods, Results and Discussion, Conclusions, Contributions, Publications related to the topic of the dissertation and Bibliography.

A particularly pleasant impression is that the Bibliography includes over 300 literary sources, both in Bulgarian and English, most of which are from the last 10 years.

The dissertation is written in good literary Bulgarian, easy to read and without unnecessary borrowings and foreign words. In the introduction, Dr. Ashikova presents to the reader the problem associated with the high prevalence of chronic kidney disease (CKD) and the associated renal anemia, which is one of the factors for increased morbidity and mortality in this patient population.

The literature review reveals the significance of the problems associated with anemia of renal origin and the strategies for its treatment. The reader is clearly presented with the high frequency of renal anemia in patients with CKD, the mechanisms of its occurrence and the main strategies for its treatment. The dissertation emphasizes the importance of self-maintenance of CKD and the relationship between its complications - anemia and renal bone disease.

Dr. Ashikova clearly and precisely defines the Purpose of this Dissertation: to clarify current aspects in the treatment of renal anemia in patients with chronic kidney disease.

To achieve this goal, the Dissertation Candidate sets herself 5 clearly formulated tasks:

1. To evaluate the significance of Erythropoietin Resistance Index in the treatment of renal anemia ESA and to characterize the relationship of renal anemia with obesity and the degree of renal function impairment.
2. To evaluate the impact of infection in patients with a permanent tunnel catheter as a permanent vascular access for hemodialysis on renal anemia.
3. To evaluate the relationship between the treatment of RA and VHPT.
4. To assess the conversion from short-acting to long-acting ESAs and vice versa in patients on dialysis and without dialysis treatment.
5. To characterize the trend for response to ESA in dialysis patients depending on whether they received ESA or not before starting dialysis treatment. Individual and holistic approach to the treatment of renal anemia (RA) in patients with CKD on dialysis treatment and in the pre-dialysis period.

In the section Materials and Methods, Dr. Ashikova describes the group of patients studied: a total of 2963 patients with CKD in the predialysis and dialysis stages, followed up for a period of up to 20 years at the University Hospital "St. Anna" AD Sofia and the Clinical Center "St. Anna" EOOD Sofia and the Montana Hospital.

The dissertation was developed on the data of a huge number of patients with CKD, using the following standardized methods:

- Anamnesis and status, incl. anthropometric data.
- Standard blood tests: hemogram, biochemistry, parathormone and assessment of calcium-phosphorus metabolism,
- Ionogram, parameters of iron metabolism,
- Blood for blood culture in case of suspected bacteremia/sepsis,
- Assessment of Erythropoietin Resistance Index (ERI) in the treatment of renal anemia with Erythropoietin stimulating agents and assessment of the relationship of renal anemia with obesity and the degree of renal function impairment,
- Statistical data processing with standard Excel package for Windows.

In the section Results, Dr. Ashikova clearly presents the obtained data, which are well illustrated with a reasonable number of tables (36) and figures (58). The results are also presented clearly in the text, in order to provide an answer to each of the tasks set, the results are related to the relevant tasks.

There are 7 conclusions in total and are formulated in a way that is clear to the reader - according to the relevant tasks:

On task 1:

1. Calculating ERI and establishing high values is reliable evidence 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 stage II, a relationship is found between BMI and the average Hb level.

On task 2:

4. The relationship between VHPT and RA is confirmed.

On task 3:

5. Combining medications leads to better management of calcium-phosphorus metabolism and quality of life - with an increase in Hb level.

On task 4:

6. Converting treatment from one type of ESA to another is safe, regardless of the sequence.

On task 5:

7. A statistically significant difference is reported in terms of the average Hb level; the average dose of ESA/kg body weight and resistance, in women who did not receive ESA before HD compared to men who did not receive ESA before HD.

In the Contributions chapter, Dr. Ashikova presents eleven contributions: 8 original and 3 confirmatory.

Overall, 5 publications and 7 participations in scientific events related to the present dissertation are presented.

The literature review contains over 300 sources, both in Bulgarian and English, most of which are from the last 10 years.

4. Summary.

The dissertation is completed and meets all the requirements of the regulatory framework of the Republic of Bulgaria for the "Doctoral degree" (PhD), as well as the regulations of MU-Pleven.

The abstract is developed in accordance with the requirements and well-illustrated.

I am not aware of any plagiarism. I have no conflict of interest in connection with this review.

5. In conclusion, the presented Dissertation is on a current topic, developed on the basis of a vast amount of clinical material, written in good and easy-to-read Bulgarian, well-illustrated and meets all the requirements of the country's regulatory framework and the regulations of MU-Pleven. Everything stated so far and my excellent personal impressions of Dr. Ashikova give me reason to vote confidently "FOR" the award of the "Doctoral degree" (PhD) and to recommend to the other members of the esteemed scientific jury to vote positively.

December, 2024

Sofia

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

Assoc. Prof. Dr. Milena Kr. Nikolova-Vlahova, MD, PhD