

## СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Галя Иванова Ганчева - Бойчева, д.м.

*Катедра „Инфекциозни болести, епидемиология, паразитология и тропическа медицина“, Медицински Университет-Плевен*

Председател на научно жури по Заповед № 3373 от 26.11.2024 г.

на Ректора на Медицински Университет-Плевен

**ОТНОСНО:** Процедура за придобиване на ОНС „Доктор“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт; професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма „Нефрология“ в Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“ към Факултет „Обществено здраве“ при МУ-Плевен.

На първото неписъствено заседание на научното жури, проведено на 05.12.2024 г. е решено да подготвя и представя становище и съм избрана за председател на научното жури. Докторантката д-р Красимира Атанасова Ашикова е представила всички изискуеми в ЗРАС и Правилника за неговото приложение при МУ-Плевен документи, съобразени с качествените и количествените критерии. Въз основа на предоставената ми авторска справка за съответствие с МНИ считам, че докторантката може да бъде допусната до публична защита пред НЖ. Нямам конфликт на интереси, нямам частен интерес и не съм свързано лице с кандидата в процедурата по смисъла на параграф първи, съответно т.2а, т.3 и т.5 от допълнителните разпоредби на ЗРАСРБ. Нямам доказано по законоустановения ред плагиатство в научните ми трудове и не съм освобождавана от академична длъжност на основание чл.35, ал.1, т.2 от ЗРАСРБ.

### 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 ренална анемия (РА) и бъбречна дисфункция. Представеният дисертационен труд представлява логичен резултат от нейните целенасочени проучвания в областта на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) и неговите усложнения, сред които РА заема централно място. 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. Притежава добра езикова подготовка и компютърни умения; отлични умения за работа с диализни машини и водоочистващи системи. В професионалната биография на д-р Ашикова съществен дял заема работата ѝ в клинични проучвания като Главен изследовател, а също и като Главен изследовател в Неинтервенционални постмаркетингови клинични проследявания.

На основание чл. 13 от ПРАС на МУ-Плевен, доклад от Ръководител Катедра „Нефрология, хематология и гастроентерология“ и решение на Факултетен съвет на ФМ, Протокол № 20 със Заповед № 3680/05.12.2022 г. на Ректора на МУ-Плевен, д-р Красимира Ашикова е зачислена в докторантура, самостоятелна форма на обучение в докторска програма по Нефрология с тема на дисертационния труд *„Актуални аспекти в лечението на ренална анемия при болни с хронично бъбречно заболяване“*; научен ръководител проф. д-р Бисер Кирилов Борисов, д.м. На основание чл. 33 (1), (2) и (3) от ПРАС на МУ-Плевен (от 2022 г.), доклад от Ръководител Катедра

„Нефрология, хематология и гастроентерология“ и решение на Факултетен съвет на ФМ, Протокол № 32 от 11.12.2023 г. със Заповед № 3777/11.12.2023 г. На Ректора на МУ-Плевен д-р Ашикова е отчислена с право на защита.

### **АКТУАЛНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Предоставеният ми дисертационен труд на тема: „*Актуални аспекти в лечението на ренална анемия при болни с хронично бъбречно заболяване*“ е актуален проблем поради следните обстоятелства: Анемията е кардинален синдром при хора с ХБЗ. Тя оказва сериозно влияние върху сърдечно-съдовия риск, психическия стрес и качеството на живот. Тъй като разпространението на РА се увеличава, свързаната с нея заболеваемост и съответно разходи за хората и за здравната система също се увеличават. 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 РА при тези пациенти. Различен е и отговорът на болните към лечението в различните стадии на ХБЗ, както и различията по пол. Нараства средната възраст на населението, респективно на болните с ХБЗ и на подложените на заместително бъбречно лечение, което има своите особености и рискове. Тези аргументи дават основание за провеждане на комплексно проучване на актуалните аспекти в лечението на РА, за да се намерят отговори на някои от многобройните неясноти в индивидуалния подход при всеки пациент.

### **СТРУКТУРА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Дисертационният труд е оформен в съответствие с нормативните изисквания и е представен на 167 страници, от които: въведение – 2 страници, литературен обзор – 50 стр., изводи от литературния обзор – 2 стр, цел и задачи – 1 стр., материал и методи – 4 стр., резултати и обсъждане – 68, изводи – 1, приноси – 2, библиография – 27. Онагледен е с 36 таблици и 58 фигури. Библиографията включва 331 източника, от които 9 на кирилица и 322 на латиница.

*Литературният обзор* е фокусиран към проблема, заложен в заглавието на научния труд. Водещи за разработването на дисертационния труд са ключови моменти в обзора: Резистентност при лечение на Реналната анемия; Ренална анемия и затлъстяване (Глава I.1.), Ренална анемия и инфекции при диализни пациенти с Постоянен Тунелизиран Катетър (ПТК) (Глава I.2.), Връзка между лечението на вторичния хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ) и реналната анемия (РА) (Глава I.3.), Конвертиране от краткодействащи еритропоедин стимулиращи агенти /КДЕСА/ към дългодействащи еритропоедин стимулиращи агенти (ДДЕСА) и обратно при пациенти на диализа и при пациенти без диализно лечение (Глава I.4.), 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 (Глава I.5.). Следват изводи от литературния обзор (Глава II.), въз основа на които д-р Ашикова реализира прехода към собствените си проучвания (Глава III.).

*Целта* на дисертационния труд е ясно и точно формулирана.

*Задачите* отговарят на поставената цел, стриктно следват последователността на проблемите, разгледани в литературния обзор и оформят етапите на реализация на научния труд.

*Дизайнът* на проучването е добре мотивиран и е единственият възможен предвид 20-годишния период, обхващащ проучването. Уточнени са обекта, мястото и времевия интервал на проучването. Клиничният материал обхваща огромен брой болни (2963), разпределен съобразно поставените задачи и описан много прецизно. Прилаганите методи са добре описани. Критериите за подбор на пациентите в различните групи съобразно поставените задачи, позволяват на автора да приложи аналитични и статистически методи, с които да отговори на въпросите, стоящи в основата на проучването.

*Резултатите* следват предварително набелязаните задачи. Те са ясни, информативни и добре онагледени. Поради многоаспектното проучване обсъждане на резултатите е правено към всеки раздел от тяхното представяне, което улеснява възприемането на информацията и директно препраща към съответните изводи, което дава възможност за по-лесно валидиране или отхвърляне. Приложените статистически методи са адекватни и напълно достатъчни за получаване на достоверни резултати, още повече че огромният клиничен материал свежда до минимум възможности за статистически грешки. Липсват видими белези за манипулиране на резултати.

*Изводите* (7 на брой) синтезират резултатите от поставените задачи.

*Библиографията* включва 331 литературни източника, 158 (48%) от които от последните 10 години. Използвана е литература на български (9 източника) и на английски език (322 източника).

## **ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

Предложените от докторантката осем оригинални и три с потвърдителен характер приноси са валидни и потвърждават актуалността на проблема. Проучването – мащабно като времеви период и като популационен обхват – ще бъде ценно както с отговорите на поставените въпроси по актуални проблеми на РА при пациенти с ХБЗ, така и в чисто практически аспект относно лечението и профилактиката на тази важна компонента от патологията на съответните пациенти.

Научните резултати от разработения дисертационен труд са публикувани в 5 пълнотекстови публикации, три от които в реферирани и индексирани база данни (Web of Science). Седем научни съобщения са представени на 4 форума, с което са популяризирани резултати от изследванията.

## **ОБОБЩЕНИЕ**

Дисертацията е напълно завършена и отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и ПРАС на МУ-Плевен за присъждане на ОНС „Доктор“. Авторефератът е разработен в съответствие с изискванията и добре онагледен. Не са ми известни данни за плагиатство.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Комплексната оценка на представената документация ми дава основание да дам своята **положителна оценка** и убедено да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Красимира Атанасова Ашикова образователната и научна степен „Доктор“.

16.12.2024 г.

Изготвила становище: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
/Проф. д-р Галя Ганчева - Бойчева, д.м./

## STATEMENT

by Prof. Dr. Galya Ivanova Gancheva - Boycheva, MD, PhD  
Department of Infectious Diseases, Epidemiology, Parasitology and Tropical Medicine,  
Medical University-Pleven  
Chairwoman of the Scientific Jury under Order No. 3373 of 26.11.2024 of the Rector of  
Medical University-Pleven

**REGARDING:** procedure for acquiring the educational and scientific degree "Doctor", field of higher education 7. Health care and sports; Professional direction 7.1. Medicine, in the Doctoral program "Nephrology" in the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology at the Faculty of "Medicine" at Medical University-Pleven.

At the first non-attendance meeting of the of the scientific jury, held on 05.12.2024, I was appointed to present a statement. I was elected as the chairwoman of the scientific jury. Doctoral student Dr. Krasimira Atanasova Ashikova, MD has submitted all the documents required. All the requirements of the procedure, including the nature of the submitted documents and materials, fully comply with the requirements of the Law on the Development of the Academic Staff in the Republic of Bulgaria and Regulations on the Terms and Conditions for acquisition of scientific degrees at the Medical University (MU) – Pleven. I have no scientific publications with the candidate. I declare that I have no conflict of interest with the candidate.

### BRIEF BIOGRAPHICAL REFERENCE

Dr. Ashikova was graduated from Medical University-Varna, Faculty of 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 and has vast experience in the field of extra-renal clearance in patients with renal failure and in patients with renal anaemia (RA) and varying degrees of renal dysfunction. The presented dissertation is a logical result of her focused studies in the field of chronic kidney disease (CKD) and its complications, among which RA occupies a central place. Dr. Ashikova has a large number of publications and scientific contributions in this field. She is a member 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 Union. She has good language training and computer skills; excellent skills for working with dialysis machines, water purification systems. In the professional biography of Dr. Ashikova, a significant share is occupied by her work in clinical studies as Principal Investigator, and also as Principal Investigator in Non-Interventional Post-Marketing Clinical Follow-ups.

On the basis of Art. 13 of the PRAS of MU-Pleven, report by the Head of the Department of Nephrology, Hematology and Gastroenterology and decision of the Faculty Council of the Faculty of Medicine (FM), Protocol No. 20 with Order No. 3680/05.12.2022 of the Rector of MU-Pleven, Dr. Krasimira Ashikova is enrolled in doctoral studies, an independent (free) form of study in a Doctoral program in Nephrology with topic of the dissertation "Current aspects in the treatment of renal anaemia in patients with chronic kidney disease". Research supervisor is Prof. Dr. Biser Kirilov Borisov, MD, PhD. On the basis of Art. 33 (1), (2) and (3) of the Regulations on the Terms and Conditions for acquisition of scientific degrees at the MU-Pleven (from 2022), report by the Head of the Department of Nephrology, Haematology and Gastroenterology and decision of the Faculty Council of the FM, Protocol No. 32 of 11.12. 2023 by Order No. 3777/11.12.2023 of the Rector of MU-Pleven, Dr. Ashikova, was appointed with the right of defence.

## RELEVANCE OF THE DISSERTATION

The thesis submitted to me on the topic: "*Current aspects in the treatment of renal anaemia in patients with chronic kidney disease*" is an actual problem due to the following circumstances: Anaemia is a cardinal syndrome in people with CKD. It has a serious impact on cardiovascular risk, mental stress and quality of life. As the prevalence of RA increases, so do the associated morbidity and costs to individuals and the healthcare system. This necessitates the search for different approaches to identify high-risk patients and the search for new factors influencing the course and treatment of the anaemic syndrome. There are uncertainties regarding patient resistance to anaemic treatment. There is an alarming increase in the number of overweight people in the world, which raises numerous problems both in diagnosis and in the individual approach to the treatment of RA in these patients. The patient's response to treatment is also different in the different stages of CKD, as well as gender differences. The average age of the population is increasing, respectively of patients with CKD and of patients undergoing renal replacement therapy, which has its own characteristics and risks. These arguments provide the basis for conducting a complex study of the current aspects in the treatment of RA and to answer some of the many uncertainties in the individual approach for each patient.

## STRUCTURE OF THE DISSERTATION

The dissertation is designed in accordance with the regulatory requirements and is presented on 167 pages, of which: introduction – 2 pages, literature review – 50 pages, conclusions from the literature review – 2 pages, goal and tasks – 1 page, material and methods – 4 pages, results and discussion – 68, conclusions – 1, contributions – 2, bibliography – 27. It is illustrated with 36 tables and 58 figures. The bibliography includes 331 sources, of which 9 are in Cyrillic and 322 are in Latin.

The literature review is focused on the problem posed in the title of the scientific work. Leading to the development of the dissertation work are key points in the overview: Resistance in the treatment of Renal Anaemia; Renal anaemia and obesity (Chapter I.1.), Renal anaemia and infections in dialysis patients with Indwelling Tunnelled Catheter (PTC) (Chapter I.2.), Relationship between treatment of secondary hyperparathyroidism (SHP) and renal anaemia (RA) ( Chapter I.3.), Conversion from short-acting erythropoietin-stimulating agents (KDESA) to long-acting erythropoietin-stimulating agents (DDESA) and vice versa in patients on dialysis and in patients without dialysis treatment (Chapter I.4.), Characterization of the response trend to ESAs in dialysis patients depending on whether they received ESAs or not before inclusion of dialysis treatment. Individual and holistic approach in the treatment of renal anaemia (RA) in CKD patients on dialysis treatment and in the pre-dialysis period (Chapter I.5.). The following are conclusions from the literature review (Chapter II.), on the basis of which Dr. Ashikova realized the transition to her own studies (Chapter III.).

The *purpose* of the dissertation is clearly and precisely formulated.

The *tasks* correspond to the set goal, strictly follow the sequence of the problems discussed in the literature review and shape the stages of realization of the scientific work.

The *study design* is well motivated and is the only one possible given the 20-year period covered by the study. The object, place and time interval of the study are specified. The clinical material covers a huge number of patients (2963), distributed according to the tasks and described very precisely. The applied methods are well described. The criteria for selecting the patients in the different groups according to the tasks set, allow the author to apply analytical and statistical methods to answer the questions underlying the study.

The *results* follow the predetermined tasks. They are clear, informative and well-illustrated. Due to the multifaceted study, a discussion of the results is made to each section of their presentation, which facilitates the perception of the information and directly refers to the relevant conclusions, which allows for easier validation or rejection. The applied

statistical methods are adequate and completely sufficient to obtain reliable results, especially since the huge clinical material minimizes possible statistical errors. There are no visible signs of manipulation of results.

The *conclusions* (7 in number) synthesize the results of the set tasks.

The *bibliography* includes 331 literary sources, 158 (48%) of which are from the last 10 years. Literature in Bulgarian (9 sources) and in English (322 sources) was used.

### **DISSERTATION CONTRIBUTIONS**

The eight original and three confirmative contributions proposed by the doctoral student are valid and confirm the relevance of the problem. The study – large-scale in terms of time period and in terms of population scope – will be valuable both with the answers to the questions rose about current problems of RA in patients with CKD, and in a purely practical aspect regarding the treatment and prevention of this important component of the pathology of the patients concerned.

The scientific results of the developed dissertation have been published in five full-text publications, three of which are in an indexed database (Web of Science). Seven scientific reports have been presented at four scientific meetings, with which research results have been popularized.

### **SUMMARY**

The dissertation is fully completed and meets all the requirements of the ŽRASRB, PPZRASRB and PRAS of MU-Pleven for the award of the ONS "Doctor". The abstract is developed in accordance with the requirements and well-illustrated. I am not aware of any plagiarism data.

### **CONCLUSION**

The complex assessment of the presented documentation gives me the reason to give my positive assessment and to confidently recommend to the respected Scientific Jury to award Dr. Krasimira Atanasova Ashikova the educational and scientific degree "Doctor".

16<sup>th</sup> December, 2024

Prepared the statement: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**  
Prof. Dr. Galya Ivanova Gancheva - Boycheva, MD, PhD