



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН
ул. “Св. Климент Охридски” 1, гр. Плевен 5800

До Председателя на научното жури
Назначено със Заповед № 3373/26.11.24г.
на МУ- Плевен

С Т А Н О В И Щ Е

от доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм
Началник на Клиника по клинична хематология,
УМБАЛ „д-р Георги Странски“ - Плевен

Относно: Дисертационен труд на тема „Актуални аспекти в лечението на ренална анемия при болни с хронично бъбречно заболяване“ разработен от д-р Красимира Атанасова Ашикова, УМБАЛ „Света Анна“ АД София, за получаване на ОНС „Доктор“, област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, докторска програма “Нефрология“.

Научен ръководител: проф. д-р Бисер Борисов, дм

На основание Правилника за условия и процедури по придобиване на ОНС и заемане на академични длъжности в МУ- Плевен, както и въз основа решение на Научния съвет (протокол № 40 от 25.11.2024г), е издадена заповед 3373/26.11.24г., съгласно която съм определена за вътрешен член на научното жури. На проведеното първо заседание съм предложена и избрана да изготвя становище. Всички етапи на Процедурата са спазени и съобразени с изискванията на ЗРАС в Р. България и Правилника за прилагането му в МУ- Плевен. Представени са следните документи:

- Дисертационен труд- електронен носител
- Автореферат- електронен носител
- Авторска справка на публикации, доклади и постер, свързани с дисертацията - електронен носител
- Автобиография- електронен носител

Представяне на докторанта.

Д-р Красимира Атанасова Ашикова се дипломира като лекар към ВМИ гр. Варна през 1985г. През 1993г. успешно придобива специалността вътрешни болести, шест години по-късно и клиничната специалност нефрология. Професионалната ѝ кариера започва на 13.12.1985г. като лекар ординатор в Отдел комунална хигиена към ХЕИ - Ловеч. От 4.04.1988г. до 31 август 2003г. работи като лекар ординатор в Отделение по хемодиализа в Многопрофилна болница „Проф. д-р Параскев Стоянов“ гр. Ловеч. На 1.09. 2003г. започва а от юни 2024г. е началник на гореспоменатата болнична структура. Владее три езика писмено и говоримо. Член е на наши и европейски лекарски съсловни организации.

Структура на дисертационната разработка.

Дисертационният труд е написан на 162 печатни страници, от които: въведение – 2 страници, литературен обзор – 51, изводи от литературния обзор-2 стр, цел и задачи- 1стр. материал и методи – 4 стр., резултати и обсъждане – 66, изводи – 1, приноси – 2, библиография – 26. Онагледен е с 36 таблици и 58 фигури. Библиографията включва 331 източника, от които 9 – на кирилица и 322 – на латиница.

Актуалност на тематиката на дисертационния труд.

Анемията е част от характерните за хроничната бъбречна недостатъчност усложнения, чиято тежест с напредване на заболяването прогресивно се задълбочава и води до редица други увреждания и влошено качество на живот. В основата на патогенетичния механизъм на анемията от ренален произход на този етап се предполагат: нарушено производство на ендогенен еритропоетин, абсолютен и/или релативен железен дефицит. В тази връзка заместителната терапия с рекомбинантен еритропоетин и железни препарати са неразделна част от терапевтичния алгоритъм за лечението на реналната анемия. Успеваемостта на лечението зависи от множество фактори, някои от тях недобре проучени към настоящия момент. Идентифицирането на високорисковите пациенти с хронично бъбречно заболяване и откриването на нови фактори, оказващи влияние върху хода и лечението на анемичния синдром прави темата на дисертационния труд актуална.

Въведението на научната разработка обхваща нерешените проблеми свързани с диагностиката и лечението на анемията при пациенти с хронично бъбречно заболяване, провеждащи консервативно и/или диализно лечение. Съдържанието на този раздел показва

добрата информираност на дисертанта относно сложните патофизиологични механизми водещи до възникване на ренална анемия, както и множеството фактори, които биха могли да компрометират заместителната терапия с еритропоетинови агонисти.

Литературният обзор е написан на 51 печатни страници, структурирани в пет части. В отделните раздели изчерпателно са представени фактори, за които се счита че имат пряка или косвена връзка за развитието на хипореактивност към използваните в клиничната практика еритропоетинови стимулиращи агенти. Подробно са описани последствията и рисковете свързани с развитието на еритропоетинова резистентност.

Целта на дисертационния труд е „Да се изяснят актуалните аспекти в лечението на реналната анемия при пациенти с хронично бъбречно заболяване“. За постигане на набелязаната цел д-р Ашикова е формулирала 5 изпълними задачи.

1. Да се определи значението на Erythropoietin Resistance Index при лечение на ренална анемия с ЕСА и да се характеризира връзката на реналната анемия (РА) със затлъстяването и степента на увреждане на бъбречната функция.

2. Да се определи влиянието на инфекцията при пациенти с постоянен тунелизиран катетър като траен съдов достъп за хемодиализа върху РА.

3. Да се определи връзката между лечението на РА и вторичния хиперпаратиреоидизъм.

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 РА при пациенти с ХБЗ на диализно лечение и в периода преди диализа.

Изпълнението на изброените задачи са лично дело на дисертанта.

Материали и методи: В проучването са включени общо 2963 пациента за 20-годишен период на наблюдение. Предвид внушителния брой пациенти и времевата рамка, дисертантът е използвал гъвкав дизайн на кохортното проучване. Приложените изследователски методи, които д-р Ашикова е използвала са адекватни на поставените задачи.

Разделът „**Резултати и обсъждане**“ е написан на 66 страници, онагледен е със съответните фигури и таблици и следва поставените задачи. Някои от получените резултати

са съпоставени с докладваните в литературата данни. Описателната част свързана с индекса за еритропоетинова резистентност (ERI) и неговото изчисляване би могло да се отнесе към раздела изследователски методи. Хроничният тубулоинтерстициален нефрит е посочен за най-честа причина водеща до краен стадий на бъбречно заболяване и хемодиализа. Доказана е връзка между ERI, коморбидитет и затлъстяването, което през последните години се превръща в проблем от световен мащаб.

По задача 2 логически е потърсена връзка между инфекциите, асоциирани с постоянния тунелизиран катетър, мерките за превенция на инфекциите и анемията, която в случая е с комплексна генеза. На практика в диализните звена съществуват утвърдени протоколи и стриктното им спазване от медицинския персонал и пациентите би могло да доведе до значително редуциране на риска от инфекция, респективно намалени разходи за лечение и медицински грижи. Продължителното проследяване на тази група пациенти от интердисциплинарен екип, както дисертантът е подчертал, води до поддържане на стабилни клинични и параклинични показатели, което рефлектира в подобро качество на живот.

В дисертационната разработка също така е оценена ролята на вторичния хиперпаратиреоидизъм за развитието на ренална анемия. Анализът на данните е потвърдил ползата от комплексното лечение на ХБЗ с ХД, ЕСА, калцимитетици, VDRA, вит Д3, фосфороуловители, ХДР. Намирам за уместно описанието на методиката по обработка на пробите за изследване на интактен паратхормон да фигурира като част от раздела „материали и методи“.

По задача 4, с цел оценка на ефекта от замяната на кратко действащ еритропоетинов препарат с дългодействащ, и обратния вариант, пациентите са разделени на три групи. Резултатите от проучването са потвърдили безопасността от подобно конвертиране, независимо от избраната последователност на еритропоетин стимулация агент.

Доказана е „разлика в средното ниво на хемоглобина, средната доза ЕСА/кг тегло и на резистентността при жени, които не са получавали ЕСА преди ХД спрямо мъжете, които не са получавали ЕСА преди ХД“.

Изводите следват поставените задачи и обобщават получените в дисертационния труд резултати.

Приносите са разделени в две групи, по-голямата част от тях са с оригинален характер.

Библиографията включва 331 източника, от които 9 на кирилица и 322 на латиница.

Авторефератът е изготвен съобразно изискванията и съответства на дисертационния труд.

Нямам критични бележки по дисертационната разработка, с изключение на някои стилови неточности. Препоръките са споменати към съответните раздели.

Представени са 3 публикации, 6 доклада и един постер, свързани с темата на научната разработка.

В заключение, представеният дисертационен труд на д-р Красимира Атанасова Ашикова е свързан с актуални проблеми в областта на нефрологията и отговаря на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Р.България и Правилника за неговото приложение в МУ- Плевен за присъждане на ОНС „доктор“. Предвид дългогодишния труд на дисертанта, броят включени в проучването пациенти и гъвкавият начин на формиране на групите, както и не на последно място посочените приноси, убедено давам своята положителна оценка на д-р Красимира Ашикова и предлагам на членовете на уважаемото Научно жури да гласуват „за“ присъждането на образователната и научната степен „ доктор“ на д-р Красимира Ашикова по специалност „ Нефрология“.

гр. Плевен

13/ Януари/25г.

Изготвил становището: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

доц. д-р. Ваня Славчева Попова дм



MEDICAL UNIVERSITY OF PLEVEN
1 "St. Kliment Ohridski" Str., Pleven 5800

To the Chairperson of the Scientific Jury
Appointed by Order No. 3373/26.11.2024
of MU-Pleven

S T A T E M E N T

by assoc. prof. Vanya Slavcheva Popova, MD, Ph.D
Head of the Clinical Hematology Clinic,
UMHAT "Dr. Georgi Stranski" - Pleven

Regarding: Dissertation titled "Current Aspects in the Treatment of Renal Anemia in Patients with Chronic Kidney Disease," authored by Dr. Krasimira Atanasova Ashikova, UMHAT "St. Anna" AD Sofia, submitted for the degree of "Doctor" in the field of higher education 7. Health and Sports, professional direction 7.1. Medicine, doctoral program "Nephrology."

Scientific Advisor: Prof. Biser Borisov, MD, Ph.D

Pursuant to the Regulations for the Conditions and Procedures for Obtaining the Educational and Scientific Degree and Holding Academic Positions at MU-Pleven, and based on the decision of the Scientific Council (Protocol No. 40 from 25.11.2024), Order No. 3373/26.11.2024 was issued, appointing me as an internal member of the scientific jury. During the first meeting, I was proposed and elected to prepare an opinion. All stages of the procedure comply with the requirements of the Bulgarian Academic Staff Development Act and the corresponding regulations at MU-Pleven. The following documents were submitted:

- Dissertation (electronic format)
- Abstract (electronic format)
- Author's reference for publications, reports, and a poster related to the dissertation (electronic format)
- Curriculum Vitae (electronic format)

Presentation of the Doctoral Candidate

Dr. Krasimira Atanasova Ashikova graduated as a physician from the Medical University of Varna in 1985. In 1993, she successfully obtained a specialty in Internal Medicine, followed six years later

by a clinical specialty in Nephrology. Her professional career began on December 13, 1985, as a resident physician in the Department of Community Hygiene at the Regional Health Inspectorate (RHI) in Lovech. From April 4, 1988, to August 31, 2003, she worked as a resident physician in the Hemodialysis Department of the Multidisciplinary Hospital "Prof. Dr. Paraskev Stoyanov" in Lovech. On September 1, 2003, she joined the Dialysis Treatment Department of the University Multiprofile Hospital for Active Treatment (UMHAT) "St. Anna" AD in Sofia, where she successively held the positions of resident physician, senior physician, deputy head of the department, and head of the department. Since June 2024, she has been serving as the head of this hospital unit. She is fluent in three languages, both written and spoken, and is a member of national and European medical professional organizations.

Structure of the Dissertation

The dissertation consists of 162 pages, including: Introduction – 2 pages, Literature Review – 51 pages, Conclusions from the Literature Review – 2 pages, Aim and Objectives – 1 page, Materials and Methods – 4 pages, Results and Discussion – 66 pages, Conclusions – 1 page, Contributions – 2 pages, and References – 26 pages. The work is illustrated with 36 tables and 58 figures. The bibliography includes 331 sources, of which 9 are in Cyrillic and 322 in Latin script.

Relevance of the Dissertation Topic

Anemia is one of the characteristic complications of chronic kidney disease (CKD), which progressively worsens with disease progression, leading to other health issues and reduced quality of life. The pathogenesis of renal anemia is currently believed to involve impaired endogenous erythropoietin production and absolute and/or relative iron deficiency. Consequently, replacement therapy with recombinant erythropoietin and iron supplements is an integral part of the therapeutic algorithm for renal anemia. Treatment success depends on numerous factors, some of which remain poorly studied. Identifying high-risk CKD patients and discovering new factors influencing anemia's course and treatment make the dissertation topic highly relevant. The introduction addresses unresolved issues related to diagnosing and treating anemia in CKD patients undergoing conservative and/or dialysis treatment. This section demonstrates the doctoral candidate's thorough understanding of the complex pathophysiological mechanisms underlying renal anemia and the numerous factors that may compromise erythropoietin agonist therapy.

Literature Review

The literature review spans 51 pages, structured into five sections. It comprehensively discusses factors directly or indirectly associated with the development of hyporesponsiveness to erythropoietin-stimulating agents (ESAs) used in clinical practice. The consequences and risks of erythropoietin resistance are described in detail.

Aim and Objectives

The dissertation's aim is to elucidate current aspects of treating renal anemia in CKD patients. To achieve this, Dr. Ashikova formulated five specific objectives:

1. To determine the significance of the Erythropoietin Resistance Index (ERI) in treating renal anemia with ESAs and characterize the relationship between renal anemia, obesity, and kidney function impairment.
2. To evaluate the impact of infections in patients with permanent tunneled catheters as a vascular access for hemodialysis on renal anemia.
3. To assess the relationship between renal anemia treatment and secondary hyperparathyroidism.
4. To evaluate the conversion from short-acting to long-acting ESAs and vice versa in dialysis and non-dialysis patients.
5. To characterize ESA response trends in dialysis patients based on prior ESA administration before initiating dialysis.

Materials and Methods

The study included 2,963 patients over a 20-year observation period. Given the large sample size and time frame, the doctoral candidate employed a flexible cohort study design. The applied research methods are appropriate for the objectives set.

Results and Discussion

This section spans 66 pages, illustrated with relevant figures and tables, and aligns with the stated objectives. Some results are compared with data reported in the literature. For instance, the descriptive section on ERI calculation could be included in the research methods section. Chronic tubulointerstitial nephritis is identified as the most common cause of end-stage renal disease and hemodialysis. A relationship between ERI, comorbidities, and obesity, a growing global issue, is established.

The second objective logically examines the relationship between infections associated with permanent tunneled catheters, infection prevention measures, and anemia's complex genesis. Adhering to established protocols in dialysis units can significantly reduce infection risks, leading to decreased treatment costs and improved patient outcomes.

The role of secondary hyperparathyroidism in renal anemia development is also evaluated. Data analysis confirms the benefits of comprehensive CKD treatment with HD, ESAs, calcimimetics, VDRAs, vitamin D3, phosphate binders, and HDF. Descriptions of sample processing methods for intact parathyroid hormone analysis should be included in the materials and methods section.

For the fourth objective, patients were divided into three groups to assess the effects of switching between short- and long-acting ESAs. The findings confirm the safety of such conversions, regardless of ESA sequence.

Conclusions and Contributions

The conclusions align with the objectives and summarize the dissertation's results. The contributions are divided into two groups, most of which are original. The bibliography includes 331 sources, with 9 in Cyrillic and 322 in Latin script. The abstract complies with the requirements and corresponds to the dissertation.

Final Evaluation

The dissertation addresses current issues in nephrology and meets the requirements of the Bulgarian Academic Staff Development Act and MU-Pleven's regulations for awarding the "Doctor" degree. Given the extensive research, patient cohort, and methodological rigor, I confidently provide a positive assessment and recommend awarding Dr. Krasimira Ashikova the degree of "Doctor" in Nephrology.

Pleven

Prepared by **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

January 13, 2025

assoc. prof. Vanya Slavcheva Popova, MD, Ph.D