

**СТАНОВИЩЕ**  
от доц. д-р **ВАНЯ МИЛОШЕВА ЮРУКОВА, д. м.**  
**КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ**  
**СБАЛБ"СВ. СОФИЯ,, ЕАД**  
**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ- СОФИЯ**

За дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен 'доктор'

професионално направление 03. 01. 17 пневмология и фтизиатрия

докторска програма

**Автор:** Д-р Николай Христов Кючуков

**Форма на докторантурата:** задочна

**Катедра:** Катедра по Кардиология, Пулмология и Ендокринология, Факултет "Медицина", Медицински Университет, Плевен

**Тема:** КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ-ОЦЕНКА НА НУЖДИТЕ, ЕФЕКТА И РАЗХОДИТЕ

**Научен ръководител:** доц. д-р Явор Иванов, д.м., МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ ПЛЕВЕН

Д-р Николай Кючуков е роден на 9.6.1986 г. Средното си образование завършва през 2005 г. СОУ "Димчо Дебелянов", гр. Белене. Дипломира се по медицина с отличен успех през 2011 г. в МУ, Плевен.

От същата година работи като асистент в катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология" МУ, Плевен и е зачислен за редовна докторантура по Пневмология и фтизиатрия.

Представеният комплект материали на хартиен /електронен носител/ е в съответствие с Чл.42 (1) от Правилник на МУ Плевен/18.4.2011 г., Закон за развитието на академичния състав в Република България (обн. ДВ бр. 38 от 21.05.2010 г., изм. ДВ бр.81 от 15.10.2010 г., изм. ДВ бр. 101 от 28.12.2010 г.), Закон за Висшето образование в Република България. 3. Правилник за прилагане на закона за развитието на академичния състав в Република България (обн. ДВ бр. 75 от 24.09.2010 г., изм. ДВ бр. 19 от 08.03.2011 г) от 2 юни 2011г. и включва следните документи:

- Заявление от д-р Кючуков за допускане до защита
- автобиография в европейски формат с подпис на докторанта
- копие от диплома за висше образование №4277 на МУ, Плевен
- Доклад от Ръководителя на Катедра по Кардиология, Пулмология и ендокринология , Факултет "Медицина", Медицински Университет, Плевен за проведен конкурс за докторант по научна специалност белодробни болести
- Заповед № 3167/13.12.2011 г. за зачисляване в редовна докторантура в Катедрата по Катедра по Кардиология, Пулмология и ендокринология, Факултет "Медицина",
- Заповед №1129/28.06.2012 за промяна формата на докторантурата от редовна в задочна
- Заповед №155/27.01.2015 г. за удължаване на докторантурата за срок от 1 г.
- Индивидуален план
- Протокол от проведен изпит за докторонски минимум

- Доклад от Ръководителя на катедра "Кардиология, пулмология и ендокринология" МУ Плевен проф. д-р Тишева за апробация на дисертационния труд на д-р Николай Янев
- Протокол №14/21.10.2015 г. от проведен катерен съвет за допускане до вътрешна защита
- Протокол №16/7.12. 2015 г. от проведен катерен съвет за взимане на решение за отчисляване и допускане до вътрешна защита
- Доклад от проф. д-р Тишева за отчисляване с право на защита
- Заповед 2756 /10.12.2015 г. за отчисляване с право на защита считано от 7.12.2015 г.
- Дисертационен труд
- Автореферат
- списък на научните публикации несвързани с дисертацията, участия в научни образователни програми, награди свързани с научно-изследователската дейност

### **1. Актуалност на тематиката**

Дисертационният труд на д-р Николай Кючуков е посветен на един от най-актуалните проблеми не само в пулмологията, а в съвременната медицина ХОББ. ХОББ е сериозен глобален проблем със социална значимост, поради тенденцията за нарастване на смъртността. Научната разработка е по-специално върху продължителната домашна кислородотерапията на пациенти с ХДН при ХОББ.

Има категорични научни доказателства за нарастване честотата на заболяването, но в последните години са предстани данни за нарастване на преживяемостта поради подобренията в медицинския мениджмент и мониторинг на болестта. Стремещт за подобрието на качеството на живот и редуция размера на цената на здравните грижи води до развитие на терапията в домашни условия. ХОББ лимитира капацитета при усилие поради недостиг на въздух и хипоксемия, влошава качеството на живот и повишава смъртността. Домашното кислородолечение е едно от средствата за подобряване толеранса на физическо усилие, редуциране пулмоналното артериално налягане и пулмоналното артериално съпротивление, подобряване качеството на живот, повишаване дневната активност, намаляване на смъртността. Продължителното домашно кислородолечение намалява броя на хоспитализациите и при пациенти с добър комплайнс се наблюдава по-малка честота на хоспитализациите. Благоприятният ефект на кислородотерапията присъства не само при пациенти с тежка хипоксемия при покой изискващи продължително кислородолечение, но и при лека хипоксемия при пациенти, които развиват десатурация по време на усилие. За съжаление продължителна домашна кислородотерапия трудно се осъществява поради икономически причини и слабо придържане от страна на пациентите. В ЕС 10 страни имат национална стратегия за хронични белодробни заболявания, но у нас липсва стратегия за подобряване на грижите и осигуряване на достъп до домашно кислородолечение.

В тази връзка са насочени изследванията на д-р Кючуков за проучване на продължителна домашна кислородотерапия (ПДКТ) при пациенти с ХОББ.

Липсата на проучвания в България и недостатъчно проучвания в световната литература върху оценка на нуждите, ефекта и разходите за продължително домашно кислородолечение, дава основание на дисертанта да разгледа тези проблеми в своята разработка.

### **2. Структура на дисертацията**

Представеният материал е в обем 169 стр. Структурата е оформена по приетите правила. Включва литературен обзор 35 стр., цел и задачи- 1 стр., материал и методи -9 стр. резултати- 56 стр., в които включени 43 фигури и 14 табл., дискусия-22 стр., изводи и приноси 3 стр. Библиография е 158 източника, 8 на български език и 150 на латиница, 40 от които са за последните 10 г.

Приложена е анкетна карта за „Продължително проследяване на болни с ХОББ“.

### **3. Познаване на проблема**

Литературният обзор синтезира състоянието на научното знание към този момент. Много добре са представени историческите данни за кислородотерапията, обобщение на съвременните проучвания за ефектите на продължителната кислородотерапия, ефекта на

кислородотерапия върху хоспитализации, качеството на живот и физически капацитет, както и нежеланите ефекти от лечението с кислород. Детайлно са разгледани патофизиология на хипоксемия, критерии за провеждане на продължително домашно кислородолечение, апаратура и проследяване на пациенти. Разгледани са наличните данни в България. Изключително добро впечатление прави, че на края на научния обзор дисертанта формулира предпоставките за избора на темата, целта и основните задачи на това проучване в България.

#### **4. Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията**

Целта на дисертационния труд е ясно формулирана и за постигането и са поставени седем задачи. Задачите са с конкретен характер и способстват за осъществяване на целта и дават възможност за собствен принос в научното познание.

#### **5. Методика на изследването**

Проученият материал е голям. Включени са 150 хоспитализирани пациенти, на последователен принцип, от тях 111 пациенти са с тежка хипоксемия и 39 пациенти са с умерена хипоксемия. Продължително домашно кислородолечение е проведено при 38 пациенти. Анализирани е медицинската документация за проследяване на болни за периода 2012-2014 г.

Предмет на проучването са параметрите от обективната оценка на болните (ФИД, ЕКГ данни за кор пулмонале, скала за оценка на симптомите mMRC и CAT, скала за оценка на депресията), 17 показатели от лабораторните изследвания, генетични изследвания за носителство на Z или S алел, съпътстващата патология и реализираните разходи.

В проучването са използвани следните методи: социологически методи, анкетен метод, клинични методи- анамнеза и физикално изследване, антропометрия, функционално изследване на дишането, ЕКГ, клинична лаборатория, фармакоикономически методи и статистически методи.

Проучването е комплексно и съчетава описателно-срезово и проспективно кохортно наблюдение.

Проведено е от автора на разработката, но взимат участие и лекари и медицински сестри от Клиниката по пулмология и фтизиатрия –проф. д-р Стефан Тодоров”.

Избраната методика позволява постигане на поставената цел и отговаряне на задачи. Резултатите са обработени с софтуерен статистически пакет SPSS (V19.1) и Microsoft office 2007. Приложени са параметрични и непараметрични тестове. За моделиране на корелациите са използвани регресионни модели.

#### **6. Собствени резултати и дискусия**

Докладвани са конкретни резултати в седем глави, които съответстват на поставените задачи. Направена е идентификация и характеризирани на пациентите с ХОББ и хипоксемия чрез идентификация, демографска характеристика, рискови фактори, съпътстващи заболявания, ФИД, групиране по GOLD 2014, трудоспособност, терапия, лабораторни показатели, алфа1-антитипсинов дефицит. Изработен е електронен регистър с бази данни за идентификация и проследяване на проследяване на пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия в покой показани за продължително домашно кислородолечение. Направена е оценка на смъртността, хоспитализациите, симптомите за оценка на ХОББ и ефекта на кислородотерапия върху тях.

При анализ на пациентите с тежка хипоксемия получавали кислород не се откриват статистически значими разлики в групите по отношение на пол, възраст, рискови фактори, съпътстващи заболявания. Установяват се по-ниски ФИД показатели при пациенти на ПДКТ. Проучена е смъртността за период от 36 мес, която е изключително висока -51.4%. Най-висока е смъртността поради основно заболяване-52.6%.

При сравняване на двете групи по отношение на достъпа до ПДКТ се установява двойно по-голяма преживяемост в групата на лечение с кислородотерапия, като преживяемостта е по-голяма още първата година и темповете нарастват през втората и третата година. В края на проучването са преживели 65.8% от групата лекувани с ПДКТ и 39.7% от групата без ПДКТ, т.с рискът от смърт е 1.8 пъти по-висок в сравнение с пациентите на лечение с ПДКТ. Установява се сигнификантно по-нисък общ брой хоспитализации на пациенти с тежка

хипоксемия при ПДКТ, както и за 2012 г. и 2013 г. Аналогични са и резултатите по отношение на леглодните.

Проследен е ефекта на ПДКТ върху симптомите на ХОББ. Изследвани са факторите свързани с преживяемостта и смъртността - възраст, пол, белодробна функция, рискови фактори, ИТМ, степен на инвалидност, давност на ХОББ, коморбидност, хоспитализации, симптоми, лабораторни тестове. Направена е оценка на годишните разходи – директни, общи и за болнично лечение, необходими за лечение на пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия показани за ПДКТ.

Общите разходи за периода от 36 мес са високи и са изчислени на 1 214 451 лв, от тях за болнично лечение са 49.4%, а 50.6% са за медикаментозно лечение на стабилна ХОББ. Средно годишно за пациент са похарчени 3647 лв. Определена е цената на една хоспитализация на  $958 \pm 265$  лв, а на един леглоден -  $147 \pm 41$  лв. Не се установяват значими разлики в средната цена на леглоден и хоспитализация в двете групи според достъпа до ПДКТ, но поради по-високия брой хоспитализации в групата без ПДКТ се добавят значителни разходи от всяка следваща хоспитализация и се получава статистически значима разлика в годишните разходи за болнично лечение. Дисертантът установява, че ПДКТ довежда до спестяване средно на  $745 \pm 81$  лв. годишно или  $1654.90 \pm 381.77$  лв. за целия период.

Анализиран са факторите свързани със смъртността при пациенти с тежка хипоксемия и оказващи влияние върху разходите и се изработва стратегия за оптимизиране на медицинските грижи полагани за пациентите. Факторите, оказващи влияние върху разходите при пациенти с ХОББ и тежка хипоксия в покой са възраст, контрол на съпътстващи заболявания, инвалидност, честота на хоспитализации и достъп до ПДКТ.

В отделен раздел са характеризирани пациентите с умерена хипоксемия и е направено сравнение с пациентите с тежка хипоксемия. В групата с умерена хипоксемия смъртността се свързва с наличието на кор пулмонале ( $p < 0.01$ ). Дисертантът установява, че броя на хоспитализациите и/или броя на леглодните е статистически сигнификантно по-нисък в тази група в сравнение с групата пациенти с тежка хипоксемия с ПДКТ и тежка хипоксемия без ПДКТ.

Получените резултати са оригинални, с пряко приложение в клиничната практика.

Резултатите са добре интерпретирани в раздела обсъждане на резултатите и съпоставени са с тези на други автори. Структурата на дискусията следва точно реда на представяне на резултатите, написана е стегнато и точно. Дискусията показва възможностите на дисертанта да прави анализ на резултатите, да ги интерпретира и сравнява и да ги прилага умело в подкрепа на научната хипотеза.

## **7. Изводи, научни приноси и препоръки**

В представения труд е установено, че домашната кислородотерапия при пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия води до подобряване на симптомите, намаляване броя на хоспитализациите и подобряване на преживяемостта. На базата на получените резултати е установено, че факторите, свързани с повишена смъртност при пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия са напредналата възраст, инвалидност, наличие на хронично белодробно сърце, чести хоспитализации, ИТМ под 21, липса на достъп до ПДКТ.

Изпълнена е основната цел и е доказано, че продължителната домашна кислородотерапия при пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия е финасовно ефективна.

Разработен е алгоритъм за регистриране и изследване на факторите свързани с повишаване риска от хоспитализация, смъртност, повишени разходи, както и възможност за идентифициране на рискови пациенти и изработване на стратегия за подобряване на полагаемите грижи.

От направеното проучване са изведени 7 изводи, които обобщено отразяват получените резултати. Те са ясно формулирани и са резултат от точно изпълнение на поставените задачи.

Очертават се 4 оригинални приноси с научно-приложен характер:

1. Научният труд е първото проучване върху пациентите с ХОББ и тежка хипоксемия при показания за лечение с продължителна домашна кислородотерапия, в което се характеризира тази група пациенти, проучват се симптомите, хоспитализациите и смъртността.

2. За първи път се създава електронен регистър с база данни на пациенти показани за лечение с ПДКТ и стратегия за оптимизиране на медицинските грижи

3. Изработен е алгоритъм за проследяване и подобряване грижите за болните с ХОББ

4. Доказана е икономическата ефективност на ПДКТ при пациенти с ХОББ и тежка хипоксемия

Принос с потвърдителен характер е характеризиранието на пациенти с ХОББ и умерена хипоксемия и прогноза по отношение честота на хоспитализациите, преживяемост и смъртност.

#### **8. Преценка на публикациите и личния принос на докторанта**

Във връзка с дисертационния труд кандидатът има 4 публикации в национални периодични издания. Резултатите са представени в 4 доклада на 4 конгреса, от които 2 са български форума. 2 съобщения са докладвани на Годишните конгреси на ERS от д-р Кючуков. Публикувани са 4 резюмета в съответните сборници.

Критични бележки и препоръки:

1. Данните за фамилна обремененост (стр.53), професионални вредности (стр.54), пациенти с хронично белодробно сърце (стр.56), пациенти с тежка бронхиална абструпция (стр. 57), както и трудоспособност, разпределение и степен на инвалидизация (стр.60-61), проведена терапия (стр.61) и смъртност (стр. 103) са представени само като процент, липсва брой пациенти.

2. Динамиката на симптомите отчетени чрез САТ и mMRC са представени само като средна стойност за групата. Началните и крайни резултати на САТ и mMRC за всеки пациенти в групата пациенти с тежка хипоксемия и ПДКТ биха дали допълнителна информация при анализ на тяхната динамиката относно ползите от прилагане на ПДКТ.

Критичните бележки не намаляват стойността на дисертационния труд. Препоръка №2 би могла да послужи като идея за нова публикация върху този материал.

#### **9. Автореферат**

Авторефератът е направен според изискванията отразява основните раздели на дисертационния труд.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисертационният труд "КИСЛОРОДОТЕРАПИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ-ОЦЕНКА НА НУЖДИТЕ, ЕФЕКТА И РАЗХОДИТЕ" *съдържа научни, научно-приложни и приложни резултати, които представляват оригинален принос в науката* и отговарят на всички изисквания на Закона за развитие на академичния състав в Република България (ЗРАСРБ), Правилника за прилагане на ЗРАСРБ и Правилника на МУ - Плевен.

Представените материали и дисертационни резултати **напълно** съответстват на специфичните изисквания, приети във връзка с Правилника на МУ – Плевен за приложение на ЗРАСРБ.

Дисертационният труд показва, че докторанта Д-р Николай Христов Кючуков **притежава** задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност 03. 01. 17 пневмология и фтизиатрия, като **демонстрира** качества и умения за самостоятелно провеждане на научно изследване.

Поради гореизложеното, убедено давам своята **положителна оценка** за проведеното изследване, представено от рецензираните по-горе дисертационен труд, автореферат, постигнати резултати и приноси, и **предлагам на почитаемото научно жури да присъди**

**образователната и научна степен 'доктор'** на Д-р Николай Христов Кючуков в докторска програма по пневмология и фтизиатрия 03. 01. 17.

7.03.2016 г.

**Изготвил становището:**  
доц. д-р Ваня Милошева Юркова, д.м.

