

РЕЦЕНЗИЯ

Върху дисертационния труд на д-р Илия Илиев Крачунов, асистент към Катедрата по Кардиология, Пулмология и Ендокринология при Медицински Университет – Плевен на тема „Екзацербации при болни с хронична обструктивна белодробна болест – характеристика, протичане, прогноза” за получаване на научната и образователна степен „Доктор”

Рецензент: Доц. д-р Владимир Асенов Ходжев, дм – доцент към Секция Пулмология, I^{ва} Катедра по вътрешни болести, Медицински Университет – Пловдив

I. Техническо описание на дисертационния труд

Дисертацията на д-р Илия Крачунов е написана на 199 страници. Структурното разпределение включва: Литературен обзор – 37 стр.; Цел и задачи – 1 стр.; Материал и методи – 5 стр.; Собствени проучвания – общо 89 стр., представени в 6 раздела (глави):

- Да се характеризират пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации – 24 стр.;
- Да се определи влиянието на рисковите фактори от демографската и екологичната експозиция върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербации при пациенти с ХОББ – 16 стр.;
- Да се анализират клиничните симптоми, лабораторните показатели и поддържащата терапия при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ – 11 стр.;
- Да се характеризира лечението на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ – 5 стр.;
- Да се характеризират екзацербациите довели до рехоспитализация в деветдесет дневен срок – 15 стр.;

- Да се определи прогнозата на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ и да се идентифицират факторите, които влияят върху нея – 18 стр.

Обсъждане – 21 стр.; Изводи – 2 стр.; Приноси – 1 стр.; Литература – 21 стр; Приложения към дисертацията – 16 стр. Съотношението Обзорна част/Собствени резултати се приближава към оптималното съотношение е 1 : 3.

Дисертацията съдържа 73 фигури и 25 таблици. Онагледяването е добро.

Към дисертацията е представена под формата на приложение анкетна карта за продължително проследяване на болни с ХОББ, която съдържа 83 въпроса.

II. Значимост и актуалност на разработвания проблем

Значимостта на проучвания от дисертанта проблем се определя от следните няколко фактора:

- Глобалната болестност от ХОББ се оценява на ~ 10%;
- През 2020 г. се очаква ХОББ да е третата причина за смърт по света след исхемичните сърдечни заболявания и церебро-васкуларните заболявания;
- Екзацербациите са важни събития в естествения ход на ХОББ. Честите екзацербации се свързват с по-бърз спад на белодробната функция, повишено локално и системно възпаление, по-ниско качество на живот, намален физически капацитет и повишена смъртност

Актуалността произтича от липсата на комплексни представителни мащабни клиничко-епидемиологични проучвания върху екзацербациите на ХОББ в България.

III. Разбор-преценка на дисертационния труд

1. Литературният обзор заема \approx 19% от дисертационния труд. Съставен е от 5 глави, в които обстойно са разгледани съвременните клиничко-епидемиологични данни за екзацербации на ХОББ. Първата глава е въведение към проблема, втората разглежда дефинициите на екзацербациите, третата – епидемиологични данни, четвъртата – исторически данни и петата съвременни данни за екзацербациите на ХОББ. В обзора накратко са разгледани почти всички основни публикации, касаещи посочените по-горе проблеми. Независимо от тази широка обхватност, той е написан стегнато и пестеливо. Обзорът завършва с 7 извода, т.е. обзорът е осмислен и са изведени основните предпоставки за поставената цел.

Целта и задачите на дисертацията (6 на брой) са ясни и конкретно представени, но е налице известно припокриване между целта и задачите.

2. Материал, методики и дизайн на проучването. Проученият материал е голям. Той включва общо 465 хоспитализирани и амбулаторни пациенти. Анализирани са 465 анкетни карти, 612 спирометрии, 405 въпросника за диспнея, симптоми свързани с оценката на ХОББ, наличие на придружаващи заболявания, 157 проби от атмосферен въздух и температура на околната среда и 384 кръвни и серумни проби за биомаркери.

Проучването е проведено в “Клиника по пневмология и фтизиатрия - Проф. д-р Стефан Тодоров” при “УМБАЛ - Д-р Георги Странски” ЕАД, Плевен и амбулаторна групова практика на специалисти по белодробни болести ГПСМП „Астма Център“ ООД – Плевен, като са изследвани както хоспитализирани, така и амбулаторни пациенти. Периодът на проучване е 36 месеца - от 01 януари 2012 до 31 декември 2014 г.

В проучването са използвани разнообразни по характер и специфика методики:

- Социологически методи – проучване на документация
- Клинични методи за диагноза и лечение – анамнеза; физикално изследване на пациентите

- Други методи на диагностика – антропометрия, спирометрия, лабораторни изследвания и проби от атмосферен въздух и температура на околната среда
- Епидемиологични методи (анкетен метод)
- Статистически методи

3. Собствените резултати са представени в 6 глави. Те заемат ≈ 45% от обема на дисертацията. В тях са анализирани подробно получените данни на дисертанта относно:

Глава I

а) структура на пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации. Пациентите са разпределени в следните групи въз основа на броя екзацербации (умерено тежки и тежки) на ХОББ през 2012г.: Група 1 - пациенти с две и повече екзацербации 10.75% (n= 50); Група 2 -пациенти с една екзацербация 35.91% (n=167); Група 3 - пациенти с 0 екзацербации 53.30% (n= 248). Установява се, че приблизително половината болни с ХОББ са екзацербирани.

б) влияние на рисковите фактори за екзацербации:

- Съпътстващи заболявания - в групите на „честите екзацербатори“, спрямо групата на неекзацербаторите, се установява значимо по-голям дял пациенти с: ХСБ, ЗСН, посттуберкуозна пневмофиброза, други белодробни заболявания, гастроинтестинални и нефрологични заболявания.
- Задух (mMRC) - наблюдава се тенденция за намаляване на дела пациенти с много симптоми от група 1 (пациенти с две и повече екзацербации) към група 3 (пациенти с 0 екзацербации) но тази разлика не достига статистическа значимост.
- Ограничение на въздушния поток - средните стойности на ФЕО₁ (% от предвиденото) са сигнификантно по-ниски при екзацербирани спрямо неекзацербирани пациенти с ХОББ.
- Групиране според GOLD 2011 (A,B,C,D) – рискът за поне една умерено тежка или тежка екзацербация в рамките на една година

е значително по-висок за пациентите от високорисковите групи (С и D) спрямо нискорисковите (А и В).

- Групиране в група D според GOLD 2011 (D₁, D₂, D₃) - пациентите с чести екзацербации в предходната година (група D₁) имат значително по-висока честота на екзацербациите спрямо тези без екзацербации (група D₃).

в) структура на екзацербаторите за период от 3 г. [стабилност на Група 1 (чести екзацербатори) - пациенти с две и повече екзацербации; Група 2 - пациенти с една екзацербация и Група 3 - пациенти с 0 екзацербации (неекзацербатори)]. Установява се, че фенотипът „неекзацербатори“ е стабилен във времето, а фенотипът „чести екзацербатори“ не е стабилен във времето.

г) анализ на смъртността. Пациентите с чести екзацербации имат 1.82 пъти по-висок риск да починат в тригодишен период в сравнение с пациенти без екзацербации, $p = 0.02$

В обобщение глава първа на резултатите разкрива основните рискови фактори за екзацербации на ХОББ в Плевенски регион, който може да се използва като извадка за България, а именно съпътстващи заболявания, тежест на ограничението на въздушния поток, групи по GOLD 2011. Установяването на стабилността на различните фенотипи екзацербатори и неекзацербатори е важно с оглед терапевтичните решения при ХОББ. Честите екзацербатори имат почти 2 пъти по-висок риск да починат в тригодишен период в сравнение с пациенти без екзацербации.

Глава II

а) екологична експозиция.

- Взаимодействие между ФПЧ₁₀ и други атмосферни замърсители - установява се сигнификантна корелация между средноседмичните нива на ФПЧ₁₀ и нивата на NO, NO₂, SO₂.
- Взаимодействие между атмосферните замърсители и температурата на околната среда - открива се сигнификантна обратна връзка между средноседмичната температура и средноседмичните нива на замърсителите NO, NO₂, SO₂, ФПЧ₁₀.
- Влияние на атмосферните замърсители и температурата на околната среда върху честотата на екзацербации на ХОББ -

седмичната честота на екзацербациите на ХОББ се намира в сигнификантна права връзка със средноседмичните нива на: ФПЧ_{10} ; NO ; SO_2 и годишния сезон, и обратна с температурата на околната среда.

- Изготвяне на предиктивни модел - въз основа на връзките между нивата на ФПЧ_{10} , температурата и седмичният брой екзацербации на ХОББ са изготвени модели за предвиждане честотата на умерено тежки и тежки екзацербации при пациенти с ХОББ.

В обобщение глава втора на резултатите разкрива влиянието на атмосферните замърсители, температурата на околната среда и годишния сезон върху честотата на екзацербациите на ХОББ.

Глава III

а) клинични симптоми и физикални признаци при умерено тежки и тежки екзацербации.

- Скорост на развитие на симптомите на екзацербация - времето от появата на симптоми до регистрация на екзацербацията варира от 0 до 60 дни - медианна стойност е 7 дни. В първата седмица помощ търсят 59.55% от пациентите, през втората седмица - 22.74%, а след повече от две седмици - 17.71%. Пациентите посетили лекар поради екзацербация повече от две седмици след началото на симптомите са със сигнификантно повишен риск от тежка екзацербация спрямо тези посетили лекар в първата седмица.
- Клинични симптоми при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ - открива се сигнификантно значима разлика сред пациенти с тежки и умерено тежки екзацербации по отношение на следните клинични симптоми: *болки в гърдите, задух в покой, задух при физическо усилие и кръвохрак*. Средният брой симптоми на пациент в групата на умерено тежките екзацербации (2.36 ± 0.91) е сигнификантно по-малък от средният брой симптоми в групата на тежките екзацербации (2.97 ± 0.92).

б) характеристика на лабораторните показатели при тежки екзацербации на ХОББ.

- Анемия - общо при 53.10% от тежките екзацербации се регистрира анемия.
- Възпалителни маркери и поддържаща терапия. Откриват се сигнификантно по-високи нива на CRP сред пациенти без ИКС в поддържащата си терапия спрямо тези с ИКС. Не се наблюдава значима разлика в стойностите на левкоцитите и фибриногена.

Глава IV

Направена е оценка на лечението и болничния престой на болни с умерено-тежки и тежки екзацербации на ХОББ.

Глава V

а) до 90-ти ден след изписване, рехоспитализация се наблюдава при 11.17% (n=45) от тежките екзацербации.

Направен е анализ на демографската характеристика, симптомите, лабораторните показатели, сезонността, поддържащата терапия, клиничната характеристика, придружаващите заболявания и смъртността при пациенти с екзацербации довели до рехоспитализация в 90 дневен срок.

Глава VI

а) прогноза на умерено тежките екзацербации. От 282 умерено тежки екзацербации в рамките на 1 година, 6.03% (n=17) са завършили със смърт.

б) прогноза на тежките екзацербации. От 403 тежки екзацербации, 19.85% (n=80) са завършили със смърт в рамките на 1 година.

в) при екзацербации протекли със стойности на хемоглобина под 105 g/l относителният риск за неблагоприятна прогноза за една година е повишен 2.79 пъти спрямо екзацербациите с по-високи стойности на хемоглобина, $p < 0.0001$.

г) при екзацербации протекли със стойности на фибриногена над 4.55 g/l относителният риск за неблагоприятна прогноза е 2.69 пъти по-висок спрямо тези с по-ниски нива, $p = 0.0001$.

д) екзацербации протекли с нива на CRP над 12.35 g/l, имат 2.39 пъти ($p=0.005$) по-висок риск за смърт в рамките на една година, спрямо тези с по-ниски нива на CRP.

В обобщение глава шеста на резултатите разкрива, че тежките екзацербации имат приблизително три пъти по-висок риск за смърт спрямо умерено-тежките екзацербации в рамките на 1 година. Ниски стойности на хемоглобина и високи такива на фибриногена и CRP са предиктори за по-висок риск за смърт.

В таблици 5, 6 и 11 са констатирани малки неточности, които бяха коригирани от дисертанта.

4) Обсъждането заема 11% от дисертационния труд. Структурата на дискусията следва точно реда на представяне на резултатите. В същото време искам да подчертая, че многобройните данни биха могли да бъдат анализирани по-систематизирано и стегнато, като на преден план да бъдат изведени най-важните резултати.

Изводите са 9 на брой. Изводите напълно точно и обобщено отразяват получените данни.

Книгописът на дисертационния труд съдържа 230 заглавия. От тях 10 са на кирилица и 220 на латиница. До 2011 година включително са цитирани 123 автори ($\approx 53\%$), а след нея 107 ($\approx 47\%$). Всички цитирани автори имат непосредствено отношение към проучвания проблем. Те са цитирани коректно там където трябва, съобразно задачите на дисертацията.

Обобщено разборът на дисертацията показва, че тя е мащабен, многогодишен труд на ерудиран пулмолог, който притежава способност умело да реализира идеите си и отлично да свързва собствените си резултати с многото и разнообразни и често противоположни данни в литературата.

IV. Научна стойност на дисертацията.

Дисертационният труд представлява първото извършено у нас мащабно клинично-епидемиологично проучване на екзацербациите на хроничната обструктивна белодробна болест.

Приноси с оригинален характер

1. Установено е, че стабилността на фенотипа „чест екзацербатор“ не е категорична.
2. За първи път в България се провежда проспективно проучване върху честотата, възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите при пациенти с ХОББ.

Приноси с потвърдителен характер

1. Доказана е определящата роля на екзацербациите за хода на ХОББ.
2. Потвърден е високият риск от смърт и нови екзацербации при пациентите с анамнеза за чести екзацербации.
3. Доказана е ролята на нивата на ФПЧ₁₀, сезонът и температурата на околната среда при екзацербациите на ХОББ.
4. Проучена е честотата на рехоспитализациите в 90-дневен срок и е определена тяхната прогноза.

Във връзка с дисертацията д-р Крачунов е публикувал общо 3 работи – 2 на кирилица и 1 на латиница. В 2 от тях е първи автор. Дисертантът има 4 съобщения на научни форуми. От тях 2 са у нас, а 2 в чужбина на годишните конгреси на ERS. Във всички съобщения д-р Крачунов е първи автор.

V. Заключение

Представеният труд е плод на дългогодишни изследвания на д-р Крачунов. Той съдържа оригинални и научно-приложни приноси за клиничко-епидемиологичната характеристика на екзацербациите ХОББ. Те са изведени върху впечатляващ контингент от скринирани амбулаторни лица и хоспитализирани болни с ХОББ. За целта е използван голям набор от различни по характер и специфичност методики. Трудът отговаря на изискванията на Правилника на МУ Плевен за развитието на академичния състав. По значимост, актуалност, мащабност и оригиналност трудът (след

осъществените корекции по препоръка на рецензентите) притежава всички качества на дисертация за „Доктор“. Всички тези достойнства ми внушават убедено да гласувам с положителен вот за присъждане на автора му д-р Илия Илиев Крачунов научната степен „Доктор“.

Рецензент:



(Доц. д-р В. Ходжев, дм)

Пловдив

Дата 25.04.2017 г.