

## РЕЦЕНЗИЯ

отдоц. д-рДианаПеткова, дм,  
доценткъмКатедратапо „ВътрешниБолести“  
УНС БелодробниБолести,  
МУ „Проф. д-р ПараскевСтоянов”, Варна

**ОТНОСНО** : Дисертационен труднатема:„Екзацербацииприболни с хроничнаобструктивнабелодробнаболест –характеристика, протичане и прогноза“ на Д-р ИлияИлиевКрачунов, редовендокторанткъмКатедра “Кардиология, пулмология и ендокринология”, МУ-Плевен, запридобиваненанаучнастепен „доктор”, понаучнаспециалност: 03.01.17 – „Белодробниболести“.

НаоснованиеЗаповед№ 2794/21.12.2016 г. наРекторана МУ – Плевен и с решениенаАкадемичниясъветна МУ Плевен (Протокол №36/19.12.2016 г.) съмопределенадаизготвярецензиязадисертационентруднатема „Екзацербацииприболни с хроничнаобструктивнабелодробнаболест – характеристика, протичане и прогноза“ запридобиваненанаучно-образователнастепен „доктор” понаучнаспециалност– „Белодробниболести“ – шифър 03.01.17

Рецензията е изготвенаспоредизискваниятанаЗаконазаразвитиенаакадемичниясъстав в РепубликаБългария и Правилниказаприложениетому в Медицинскиуниверситет – Плевен.

### Краткибиографичниданни

Д-р ИлияКрачунов ероденна31.08.1987 г. Завършвасреднотообразованиепрез 2006г. вМатематическа гимназия „Гео Милев“, гр. Плевен . Висшетосиобразованиезавършва в МУ Плевенпрез 2012година, катоследзавършванетоси е зачисленнаредовнадоктурантуракаторедовендокторанткъмКатедра “Кардиология, пулмология и ендокринология”, МУ-Плевен. През 2014година е назначенза ординатор, а през 2015г. като асистент в КлиникатапоБелодробниболестина УМБАЛ „Д-р ГеоргиСтрански“ гр.Плевен. Д-р Крачунов специализирабелодробниболестиобучавасе в направлениемедицинанасъня и неинвазивнавентилация. Владееанглийскиезик, имакомпютърнаграмотност.

### Значимост и актуалностнаразработванататема

Дисертационнияттрудна Д-р Илия Крачунов е посветеннасъвременен и актуаленпроблем в пулмологията - екзацербацииприболни с хроничнаобструктивнабелодробнаболест –характеристика, протичане и прогноза“. Той е първиятсистеменнаучентруд в България, койтоосветлявапроблемаи

анализира екзацербациите при пациенти с ХОББ, оценява рисковите фактори за тях. В този смисъл, разработката има научно-теоретично и научно-практическо значение и изборът на темата е правичен на дисертанта и неговия научен ръководител.

### **Оценката на дисертационния труд**

Дисертационният труд съдържа 199 страници, структуриран е в класически стил: Литературен обзор 37 страници, цел и задачи, материал и методи – 4 страници, резултати 93 страници, обсъждане 21 страници, изводи, приноси и приложение, библиография. Трудът е нагледен с 73 фигури, 25 таблици и 1 приложение. Библиографията обхваща 230 литературни източника, от които 10 са на кирилица и 220 на латиница.

### **Оценката на литературния обзор**

Литературният обзор по темата обобщава научните познания до момента. Докторантът показва добро познаване на научната литература и включва в него дефиниции, епидемиологични данни, исторически аспекти, съвременни проучвания, хоспитализации, мониториране на симптомите и някои лабораторни показатели при проследяване на пациентите, въвеждането на регистър на екзацербациите. Авторът разглежда детайлно определението „екзацербация“, в различните му аспекти и представя дефиниции и класификация на тежестта според различни автори. Разнообразието на дефиниции и класификации на тежестта на екзацербациите на ХОББ създава сериозни препятствия при тълкуването и сравняването на резултати от проучванията по проблема. Отделно внимание е отделено на различните фактори, които оказват влияние на честотата на екзацербациите и определят фенотипа на „чест екзацербатор“. Логично от данните на литературния обзор се налага извода, че ролята на честите екзацербации при оценка на тежестта на ХОББ не е валидизирана. Устойчивостта на фенотипа „чести екзацербатори“ във времето е недостатъчно проучена. Факторите определящи промяната на фенотипа във времето не са известни. Необходими са проучвания характеризиращи фенотипа „чести екзацербации“.

В отделна глава са разгледани влиянието на рисковите фактори от демографската и екологичната експозиция върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите при пациенти с ХОББ, като възраст, пол, въздействие на атмосферно замърсяване, замърсяването в домовете, сезоните и температурата на въздуха, както и ролята на клиничните симптоми и лабораторните показатели при екзацербациите на ХОББ, лечението на екзацербациите, рехоспитализациите, поради екзацербации, изхода, прогнозата и превенциите на екзацербациите. В предпоставките за стартиране на научното проучване логично се налагат изводите от литературния обзор че екзацербациите са чести и важни събития в естествения ход на ХОББ и те имат важни последици, както върху пациента, така и върху обществото. Ранното откриване на пациентите, превенцията на екзацербациите са от съществено значение за ограничаване на социално-икономическото бреме на заболяването върху обществото. Ролята

на атмосферното замърсяване в населените места, домовете и местоработата е доказана в патогенезата на ХОББ. Като фактор за възникването, протичането и прогнозата на екзацербациите то не е напълно проучено в научната литература. Към момента в България не се откриват изследвания в тази насока. Непроучена остава и ролята на сезоните и температурата на околната среда при екзацербациите на ХОББ. Всичко това определя значимостта на научната разработка и актуалността на избора на темата от дисертанта и научния му ръководител.

### **Оценка на методологията**

Целта, формулирана с оглед изводите от литературния обзор е да се характеризират екзацербациите при неселектирани пациенти с различна тежест на ХОББ в продължение на три години, като се определят факторите, които влияят върху възникването, протичането и прогнозата им.

Във връзка със целта са определени шест изследователски задачи: Да се характеризират пациентите с ХОББ според склонността им към екзацербации; Да се определи влиянието на рисковите фактори от демографската и екологичната експозиция върху възникването, протичането и прогнозата на екзацербации при пациенти с ХОББ; Да се анализират клиничните симптоми, лабораторните показатели и поддържащата терапия при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ; Да се характеризира лечението на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ; Да се характеризират екзацербациите довели до рехоспитализация в деветдесет дневен срок; Да се определи прогнозата на умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ и да се идентифицират факторите, които влияят върху нея.

**Методика на изследването:** Проучването съчетава описателно-срезово и проспективно кохортнонаблюдение. Включени са 465 пациенти с ХОББ хоспитализирани и амбулаторни. Използвани са социологически методи, анкетен метод, клинични методи, антропометрия, оценка на диспнеята с валидирани скали (mMRC, CAT,) функционално изследване на дишането, ЕКГ, проследяване на лабораторни показатели. За първи път у нас се представят и анализират данни за влиянието на атмосферния въздух върху обострянията при ХОББ. Избраната методика позволява постигане на поставената цел и отговаряне на задачите на проучването. Резултатите са обработени статистически със софтуерен пакет SPSS 19.0, Statgraphic Plus (v.2.1) и Microsoft офис пакет 2007.

**Дизайнът на проучването** съчетава количествени и качествени подходи и практически включва създаване на индивидуална статистическа карта за пациентите с ХОББ и изработването на електронен регистър с база данни за идентифициране и проследяване на пациентите с ХОББ склонни към екзацербации. Разработен е алгоритъм за регистриране и изследване на факторите, свързани с повишаване на риска от умерено тежки и тежки екзацербации, ранни рехоспитализации и смъртност, както и възможност за идентифициране на рисковите пациенти и изработването на стратегия за подобряването на полагащите грижи.

## Оценката на резултатите

Резултатите са представени поотделно за всяко едно от конкретните задачи на проучването и съответстват на поставените цели. Те са онагледени с 73 фигури, 25 таблици и 1 приложение. Данните характеризират многостранно и многопластово популацията от пациенти с ХОББ и наличие на екзацербации, коморбидността им, както и преживяемостта на пациентите, проследена за 36 месеца. Анализът на получените резултати установява честота на екзацербациите и разпределението им сред пациентите с ХОББ подобни на тази в другите проучвания. При пациентите склонни към екзацербации се установява повишена честота на коморбидни заболявания. Честите екзацербатори имат сигнификантно повишена честота на сърдечно съдови, други белодробни, както и метаболитни заболявания спрямо неекзацербаторите. ФЕО1 при пациенти склонни към екзацербации показва сигнификантно по-ниски стойности спрямо тези при неекзацербатори. Рискът за попадане в групите на екзацербаторите при пациенти с ФЕО1  $\leq 50\%$  от предвиденото е сигнификантно по-висок спрямо пациенти с ФЕО1  $> 50\%$  - OR 2.9620 (95 % CI: 2.0265 to 4.3294; z statistic 5.607;  $p < 0.0001$ ) По отношение на прогнозата на пациентите резултатите показват, че в групата на честите екзацербатори смъртността е сигнификантно по-висока спрямо пациентите с една екзацербация и неекзацербаторите  $p = 0.05$  и  $p = 0.0009$ . Отчита се тенденция за намаляване дялът на починалите с намаляване броят на екзацербации в групите. Пациентите с чести екзацербации имат 1.83 (RR) пъти по-висок риск да починат в тригодишен период в сравнение с пациенти без екзацербации (95% CI 1.0733 до 3.1112; z statistic 2.221;  $p = 0.0264$ ). Сред неекзацербаторите смъртността остава относително постоянна във времето на наблюдение. С оригинален характер са данните, касаещи замърсеността на околната среда, финните прахови емисии и въздействието им върху честотата на екзацербациите. Проучването установява, че седмичният брой екзацербации е в права корелационна връзка с нивата на ФПЧ10, NO, SO2 и в обратна връзка със средноседмичната температура на околната среда. Въз основа на връзките между нивата на ФПЧ10, температурата и седмичният брой екзацербации на ХОББ е изготвен модели за предвиждане честотата на умерените и тежки екзацербации при пациенти с ХОББ. Чрез регресионен анализ, са изготвени математически модели предвиждащи седмичния брой екзацербациите при пациентите с ХОББ според средноседмичните нива на ФПЧ и влиянието на температурата на околната среда върху честотата на екзацербациите. Тези данни биха могли да се използват за планиране на медицински дейности и изходите свързани с тях. Анализират се клиничните симптоми, лабораторните показатели и поддържащата терапия при умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ. Данните сочат, че 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%. Открива се значима разлика сред пациенти с тежки и умерено тежки екзацербации по отношение на клиничните симптоми: температура над 37°C, болки в гърдите, задух в покой, задух при физическо усилие и кръвохрак. Средният брой симптоми на пациент в групата на умерено

тежките екзацербации ( $2.36 \pm 0.91$ ) е значимо по-малък от средният брой симптоми в групата на тежките екзацербации ( $2.97 \pm 0.92$ )  $p < 0.05$ ; CI 95% -0.746646; -0.467563. Характеризирани са клинични симптоми и физикални признаци при умерено тежки и тежки екзацербации: скорост на развитие на симптомите на екзацербация, анализирана е връзката между отделни клинични симптоми: периферни отоци, температура над  $37^{\circ}\text{C}$ , болки в гърдите, задух в покой, задух при физическо усилие, кръвохрак и екзацербациите в различна степен на тежест. Показана е връзката между някои лабораторни показатели (Hb, маркери на възпаление), медикаментозното лечение и екзацербациите при ХОББ. Направен е анализ на лечението на умерено тежките и тежки екзацербации на ХОББ в изследваната група, продължителността на болничния престой. Детайлно анализиране на данните дава изчерпателна информация относно клиничната характеристика, данни от лабораторни изследвания и медикаментозното лечение на пациентите с екзацербации довели до рехоспитализация в деветдесет дневен срок. Определена е прогнозата на пациентите с умерено тежки и тежки екзацербации на ХОББ. Идентифицирани са факторите, които влияят върху нея, а именно придружаващи заболявания, медикаментозното лечение на пациентите в хода на екзацербация, ФЕО1, симптоми, преживява механична вентилация, лабораторни показатели, история за екзацербация в предходната година. След детайлно обсъждане на резултатите са изведени 9 извода, които закономерно ги следват. В дисертационния труд са разкрити зависимости и установени закономерности, които обогатяват познанията по проблема и могат успешно да бъдат използвани както в практиката, така и като отправна точка за бъдещи изследвания.

### **Оценка на приносите**

Дисертационният труд съдържа научно-теоретични и научно-приложни приноси, които са лично дело на автора. С оригинален научно-теоретичен принос са резултатите, характеризиращи пациентите с ХОББ по отношение на екзацербациите и тяхното възникване, протичане и прогноза. Доказана е определящата роля на екзацербациите за хода на ХОББ и е потвърден високият риск от смърт и нови екзацербации при пациентите с анамнеза за чести екзацербации. В съответствие с резултати от други проучвания е установено, че стабилността на фенотипа „чест екзацербатор“ не е категорична. С оригинален принос са резултатите, касаещи ролята на нивата на ФПЧ10, сезонът и температурата на околната среда при екзацербациите на ХОББ. Като първо за България проспективно проучване са резултатите, даващи детайлна характеристика на пациентите с ХОББ по отношение на екзацербациите и проучване на различни вариабилни, които оказват въздействие върху тяхната честота, рехоспитализациите и прогнозата на пациентите с ХОББ. Получените резултати имат голямо практическо значение за Българското здравеопазване. Те подкрепят идеята за създаване на Национален регистър на болните с ХОББ, и въвеждане на алгоритъм за регистриране на факторите, свързани с повишаване на риска от умерено тежки и тежки екзацербации, ранни рехоспитализации и смъртност, както и възможност за идентифициране на рисковите пациенти и

изработването на стратегия за подобряването на полагащите грижи. Въвеждането на подобен регистър, бимогло да се използва за идентифициране и проследяване на пациенти с необходимост от интензифицирани грижи и гъвкав подход в лечението, което да доведе до подобряване грижата и качеството на живот, както и преживяемостта при болни с ХОББ, до превенция на екзацербациите и намаляване броя на рехоспитализациите.

## Научна продукция

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 7 научни публикации, три от които са публикувани в национални периодични издания, две са участията в чуждестранни научни конгреси и симпозиуми, и две са представени на национални научни конгреси и симпозиуми. В шест от всичките публикации (85.7%) д-р Крачунов е първи автор. Посочените научни трудове отразяват основните етапи на подготовката на дисертационния труд и крайните резултати, свързани с него.

## Критични бележки и препоръки към дисертационния труд

Дисертационният труд е многопластов. Представя широка гама от данни, които първоначално биха могли да бъдат представени.

Бих препоръчал внимателна интерпретация в общия контекст и по детайлизираното обсъждане, както и намиране на причинно-следствените връзки и обобщаването на анализите в по-категорични изводи. Интерпретирането на данните да стане в контекста на данните от литературния обзор. Графичната обработка впечатлява, но на моменти липсва обозначаване или то трябва да се възприема по подразбиране. Работата бих спечелила от подобро представяне на ограничения, но все пак на личен български опит. Уместно е при идущо представяне на данните да се поработи върху по-добро систематизиране на данните. Препоръчвам горещо на дисертанта да публикува данните от работата на екипа в международни издания.

## Лични впечатления

Познавам докторанта, като отговорен, етичен и добросъвестен колега, с изключителна научна любознателност, и умение да съчетава теоретичната подготовка и практическите умения с научно-изследователския подход при разработване на конкретни научни проблеми.

## Заключение

Дисертационният труд „Екзацербации при болни с хронична обструктивна белодробна болест – характеристика, протичане и прогноза“ е актуална тема, с добра постановка на научното изследване и принос за науката и практиката. Той покрива изискванията на Правилника на МУ – Плевен за развитиена академичния състав. Всичко това ми дава пълно основание да дам своето положително становище и

да предложат членове на Научното жури да гласуват за присъждане на образователната и научна степен „доктор“ на д-р Илия Илиев Крачунов.

22.04.2017г. гр. Варна.



Доц. д-р Диана Петкова, дм