

СТ А Н О В И Щ Е

на дисертационен труд и автореферат на тема **“АФЕКТИВНИ И
КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ
НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ”**, представен за публична защита пред
научно жури за присъждане на образователна и научна степен “Доктор” от област
на висше образование **7 Здравеопазване и спорт**, по професионално направление
7.1 Медицина, научна специалност **Белодробни болести**.

АВТОР НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД: д-р Радослав Георгиев Билюков,
лекар по белодробни болести в Отделение по пулмология, КПВБ, УМБАЛ
„Александровска“ и хоноруван асистент при Катедра по Пропедевтика на
Вътрешните Болести, Медицински Факултет, Медицински Университет – София;
докторант на самостоятелна подготовка.

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

Проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм
Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн

Член на научно жури: проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм; Медицински
Факултет, Медицински Университет – София

Избрана за член на Научното жури на представения дисертационен труд на
04.10.2018г., утвърдено от Факултетен съвет на Медицински Факултет, МУ –
София със заповед на Ректора на МУ – София, РК-36-2702/28.11.2018.

Служебен адрес: проф. д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм
Началник Отделение по белодробни болести,
Катедра по пропедевтика на вътрешните болести
Медицински Факултет, Медицински Университет,
София
ул. Георги Софийски I, 1431, София
e-mail адрес: prof.d.s.petrova@gmail.com

Не съм открила пропуски в приложената от д-р Радослав Георгиев Билюков документация.

ДАНИИ ОТ ПРОФЕСИОНАЛНАТА БИОГРАФИЯ НА ДОКТОРАНТА

Университетско образование: 2009г. – магистър, хуманна медицина, Медицински Факултет, Медицински Университет – гр. София

2017 – Университет за национално и световно стопанство – София, магистър по публична администрация и здравен мениджмънт.

Професионален стаж:

От 2007 до 15.03.2010 г. – УМАЛ „Александровска“ ЕАД, КПВБ, Пулмологично отделение и Лаборатория по сънна апнея – технически сътрудник.

От 15.03.2010 г. и понастоящем – **лекар по белодробни болести**, Отделение по пулмология, КПВБ, УМБАЛ „Александровска“ – София

От 01.07.2016 и понастоящем – пулмолог в ДКЦ „Александровска“ ЕООД – София.

От 01.01.2012 и понастоящем – асистент и хоноруван асистент, КПВБ, Медицински Факултет, Медицински Университет - София

Общо професионален стаж като лекар и специалист пулмолог – 8 години и 10 месеца.

След дипломно образование: През 2016г. придобива специалност по Пневмология и фтизиатрия, Медицински Университет – София

Със заповед на Ректора на МУ – София, РК 36-2816 от 29. 12. 2017г. е зачислен, като докторант на самостоятелна подготовка, по професионално направление Медицина, научна специалност Белодробни болести, към Катедра по Пропедевтика на Вътрешните Болести, Медицински факултет, Медицински университет – София. Отчислен с право на защита със заповед на Ректора на МУ – София РК 36-2697 от 28. 11. 2018г.

Следдипломно обучение, курсове:

2015 – Обучение „Мултидисциплинарен подход към неинвазивната Вентилация“ – Амстердам, Холандия.

- 2015 – Обучение „Сънна апнея и дихателни нарушения по време на сън“ – Амстердам, Холандия
- 2015 – Обучение ХОББ – Франкфурт, Германия.
- 2014 – Обучение ХОББ – Мадрид, Испания
- 2011 – Курс по спирометрия – Българско дружество по белодробни болести и МУ – Пловдив
- 2011 – Обучение по медицина на съня, Единбург, Великобритания.
- 2010 – Курс „Интервенционална пулмология“ – Барселона, Испания, Европейско респираторно дружество,
- 2010 – Курс „Техники на неинвазивна механична вентилация“ – Барселона, Испания, Европейско респираторно дружество,
- 2010 – Курс за продължаващо следдипломно обучение по пневмология и фтизиатрия, БДББ, Пловдив, България
- 2009 – Курс по Биостатистика – Институт по математика и информатика при БАН.
- 2007 – Курс Основи на полисомнографското изследване.
- 2007 – Основи на болката и аналгезията – МУ, София
- 2007 – Основи на спешната медицина МУ, София.
- 2006 – Фармакотерапия на социално-значими заболявания – МУ, София.
- 2006 – Неврохимични основи на наркоманиите: превенция, диагностика, лечение – МУ, София
- 2005 – Генетични основи на социално-значимите заболявания – МУ, София.
- 2004 – Въведение в когнитивно-поведенческата психотерапия – МУ, София.
- 2004 – Основни психотерапевтични умения – МУ, София.

Научна дейност

Д-р Радослав Билюков има повече от 25 публикации в международни и национални научни списания и форуми. Имал е участие с постери и доклади в годишните конгреси на Европейското респираторно дружество (ERS; European Respiratory Society) през 2011 – 2018 г., като резюметата са публикувани в приложения на *ERJ*, с импакт фактор, както и в други международни и национални

форуми. Участвал е активно в 8 научно-изследователски проекта, по Грант на МУ – София.

Член е на БЛС, БДББ и ERS.

Владее отлично писмено и говоримо английски език и ползва немски език. Има отлична компютърна грамотност.

Д-р Радослав Георгиев Билюков е утвърден ерудиран лекар и преподавател, със забележителна теоретична подготовка, богат клиничен опит и широка обща култура. Професионалните му интереси са свързани основно с проблемите на диагностиката, лечението и контрола на дихателните нарушения по време на сън; ХОББ и астма; неопластични заболявания на белия дроб; интервенционална пулмология; белодробен тромбоемболизъм; възпалителните заболявания на белите дробове.

Има опит в работата си като асистент и участва в подготовката на студенти на български и английски език. Участва активно като лектор в научни конгреси и симпозиуми в областта на белодробните и вътрешни болести. Има административни умения, както и такива за работа в екип, възможности за добро комуникация, координатор и водещ изследовател.

ПРЕЦЕНКА НА ПРЕДСТАВЕНИЯ ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

1) Актуалност на проблема

Избраната тема за дисертационен труд от д-р Радослав Георгиев Билюков обхваща един от най-актуалните проблеми в съвременната медицина – синдром на обструктивна сънна апнея (СОСА), който е социално-значим проблем. Това е най-често срещаното дихателно нарушение по време на сън, с висока болестност и заболеваемост сред общата популация, разнообразен коморбидитет. СОСА е хронично състояние, което нарушава архитектурата на съня, съпроводено с интермитентна нощна хипоксемия, хипоксия и хиперкапния, и е сред водещите причини за ексцесивна дневна сънливост, повишен сърдечно-съдов риск, ендокринни и метаболитни нарушения, афективни и когнитивни патологични промени. Нарушени са циркадните ритми на организма, вследствие настъпващата по време на апноично/хипопноичните паузи тежка десатурация, повишен

оксидативен стрес и системно хронично възпаление. Фрагментацията на съня, с чести микросъбуждания, е в основата на основните клинични прояви – ексцесивна дневна сънливост, хронична умора, главоболие и тежък коморбидит.

Големият брой съпътстващи заболявания при СОСА и патологичните психологични промени имат сериозни последствия върху качеството на живот и ежедневната дейност на пациентите, и в значителна степен влошават прогнозата на заболяването. Лечението с неинвазивна вентилация може да намали тежестта на клиничните симптоми, да подобри някои когнитивни функции и афективни разстройства при пациентите.

Ранното диагностициране и терапия на дихателните нарушения по време на сън са предпоставка за добро психично състояние и социална адаптация. Голямата честота на депресивни прояви и когнитивна дисфункция при СОСА налага проучването на клиничните и терапевтични аспекти на проблема, и активно търсене на патогенетични връзки между тях.

Има сравнително малко публикации в световен мащаб по този проблем, а в България липсва комплексно изследване на афективните разстройства и когнитивната дисфункция при пациенти със СОСА и ефекта от краткосрочното и продължително лечение с неинвазивна вентилация (НИВ). В световен мащаб има единични публикации за промените в циркадните ритми на естествения хормон на съня мелатонин и ролята им за коморбидитета при СОСА, особено във връзка с когнитивните нарушения. Подобни изследвания не са провеждани в България от други автори. Това определя изключителната актуалност на проблема разработван в дисертацията на д-р Радослав Билюков. Резултатите от проведеното от него проспективно проучване могат да бъдат използвани за изграждане на диагностични алгоритми, които да са използват в клиничната практика.

Заглавието на дисертационния труд напълно отразява целта на дисертанта да се направи комплексен анализ на афективните и когнитивни нарушения при пациенти със СОСА в България.

2) Структура, оформление и автореферат

Представеният дисертационен труд е структуриран по възприетите у нас правила. Той включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати онагледени с таблици и фигури, обсъждане, заключение, изводи, научни приноси и книгопис, в обем от 191 страници. Онагледен е изключително добре с 18 таблици, 32 фигури и 6 Приложения.

Обзорът е написан в обем от 50 страници, като съставлява 26.2% от обема на дисертационния труд, което отговаря на изискванията. В са представени най-важните постановки свързани с разработвания проблем. Те включват най-новите и съвременни данни за развитието на медицината на съня – физиологични основи, патофизиологични промени. В раздел 1.3 подробно са описани и квалифицирани дихателните нарушения по време на сън, разликата между тях, епидемиология, и са представени патогенетичните механизми, клиничните прояви, методите на изследване и определяне тежестта на СОСА. Дисертантът разглежда този проблем, съобразявайки се с последните ръководства на Академията по медицина на съня, ERS и ATS от последните години. Д-р Билюков показва задълбочено познаване на проблема, като систематично представя основните характеристики на СОСА, подробно е описан основния диагностичен метод – нощна полисомнография, златен стандарт в диагнозата на СОСА. Дисертантът много ясно представя използваната терминология, критериите за определяне тежестта на заболяването и тяхното значение. В раздел 1.4 д-р Билюков детайлно представя проблемът СОСА и афективни разстройства – основните клинични прояви на депресивните епизоди, връзката между СОСА и афективните разстройства, и патогенетичните механизми. Според повечето цитирани проучвания съществува значима корелация между депресивните симптоми и синдрома на обструктивна сънна апнея. Много важни са данните представени раздел 1.4.3 за ролята на НИВ при тези пациенти. По данни на редица изследователи се счита, че подобрене при пациенти със СОСА страдащи от афективни изменения може да се наблюдава след по-продължителен курс на терапия. Срещат се и източници, които показват, че след втория месец на терапия с НИВ може да се наблюдава значително намаляване на симптомите на депресия и тревожност.

В раздел 1.5 дисертантът обстойно представя връзката между СОСА и нарушенията когнитивните функции – внимание, памет, психомоторна скорост, езекутивни и езикови функции. Един от основните раздели в дисертационния труд на д-р Билюков е 1.6, „Циркадни ритми и роля на мелатонина при пациенти със синдром на обструктивна сънна апнея“. Този проблем е слабо проучен. По данни на единични публикации нарушенията в мелатониновата секреция са свързани с фрагментацията на съня, микросъбужданията, тежестта на заболяването и коморбидитета при СОСА – нощна артериална хипертония, психологични промени, по-висок сърдечно-съдов риск.

Д-р Радослав Билюков познава добре не само на данните от световната научна литература, но и проведените за този период изследвания по проблема в България. Дисертантът е цитирал в своя труд най-новите публикации по разглеждания проблем. Няма публикации за промените в мелатониновата секреция и циркадността ѝ при дихателни нарушения по време на сън, а и при други белодробни заболявания в България.

Към момента в България липсват комплексни данни за афективните и когнитивни нарушения при пациенти със СОСА в България и тяхната взаимовръзка. Съществуват единични проучвания, оценяващи влиянието на някои от рисковите фактори, като липсва оценка на ефекта от лечението с НИВ. За първи път в България се провежда проучване, за ролята на мелатонина в нарушенията на психологичния статус при пациенти със СОСА.

В литературния обзор д-р Билюков представя обобщение, в което аргументира клиничното значение и актуалността на представения проблем.

Литературният обзор е изграден на базата на 199 източника от български и чужди автори от последните десет години. Използваните материали показват добро познаване от дисертанта на постигнатите резултати, включително и тези от български автори. Литературният обзор показва задълбочената предварителна подготовка на автора по проучвания проблем.

Приемам представения автореферат, който възпроизвежда добре и в достатъчна степен дисертационния труд.

3) Научна хипотеза, цел и задачи на дисертацията

Целта и задачите на дисертационния труд са формулирани точно и ясно, и отговарят на заглавието. Включени са 5 задачи с конкретен характер, изпълнението на които съответства на поставената основна цел, с оглед защитаване на изградената хипотеза в дисертационния труд. Поставените задачи изискват за осъществяването им собствен принос от страна на дисертанта. Те са достатъчно на брой, като авторът се е ограничил от включване на излишно голям брой задачи.

4) Проучени болни и ползвани методи за изследване

Разделът материали и методи е представен добре от д-р Радослав Билюков в обем от 10 страници, като са обособени в отделни части: подбор на участниците и използваните методи на изследване. Дизайнът на проучването е издържан и съобразен с изискванията за прецизност и достоверност.

Дисертационният труд е разработен върху 193 лица, от които 138 пациенти със СОСА и контролна група от 55 здрави лица. Изследването е проведено за периода от 2011 до 2016г. Диагнозата СОСА е поставена след проведен нощен полисомнографски запис; клинична оценка; данни от въпросници; класификация на тежестта на болестта според апнея/хипопнея индекса (АХИ). При здравите контроли е провеждана скринингова нощна пулсоксиметрия. Изследваните лица са съответстващи по възраст. Всички участници са попълнили писмено информирано съгласие преди започване на проучването.

Броят на изследваните лица в групите и подгрупите е достатъчен, за достоверна статистическа обработка на данните. Използваните методи за изследване на пациентите са описани подробно (клинични, антропометрични, инструментални – полисомнография, 12 канална ЕКГ, нощна пулсоксиметрия). Подробно и с познаване са описани психологичните тестове за изследване на афективните и когнитивните функции. Лабораторните методи включват детайлно описание на изследването на циркадни ритми на мелатонин.

Статистическата обработка на резултатите е извършена чрез IBM SPSS Statistics v. 19, v. 25 на операционна система Windows 10. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, се приема $p \leq 0.05$. Използвани са вариационен анализ на количествени променливи – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната, корелационен анализ, регресионен

анализ, графични изображения. За търсене на зависимост между две качествени променливи е приложен тестът на Фишер.

5) Резултати и обсъждане

Получените резултати са представени и онагледени добре в обем от 26 страници, като напълно обхващат всички поставени задачи от дисертанта. Те са добре онагледени в таблици и фигури, с добре подчертани статистически зависимости. Оценката на съня е представена чрез средната му продължителност за цялата група, както и на отделните му фази в non-REM съня, и REM фазата. Анализирани са индексът на събужданията и ефикасността на съня. Отбелязан е средният период до заспиването, както и средният период до настъпване на REM фазата. Средната ефективност на съня при изследваните пациенти със СОСА е 82,41% ($\pm 15,81$). Средният индекс на събуждане е 37,26 ($\pm 25,17$). Те показват значимо отклонение от референтните стойности. Изключително добре са онагледени нарушенията на архитектониката на съня при пациентите със СОСА в сравнение със здравите лица (фиг.8 и табл. 6), като дисертантът установява зависимост между тях и тежестта на СОСА, изразена чрез АХИ. В подраздел 3.4 дисертантът детайлно описва установените когнитивни нарушения сред пациентите със СОСА – сигнификантни нарушения във вниманието, паметта и ексекутивните функции в сравнение с контролната група здрави лица. Установена е сигнификантна зависимост с тежестта на СОСА, десатурационния индекс и когнитивната дисфункция. Дисертантът установява висока честота на депресивни епизоди сред пациентите със СОСА. Установена е зависимост между тежестта на депресивните симптоми и относителната част от времето за сън, прекарано с понижена кислородна сатурация. Зависимостта е права, а нивото на значимост $p = 0,017$, с корелационен коефициент $r = 0.215$ (фиг. 21).

Основно значение в дисертационния труд имат представените данни в подраздел 3.6, в който се характеризират промените в циркадния ритъм на мелатониновата секреция при участниците със СОСА, в сравнение със здравите лица. Установени са значителни различия. В групата на пациентите със СОСА средната стойност на мелатонина, изолиран от слюнка в четирите часови диапазона, е значимо по-висока от съответните стойности в контролната група.

Значимо е променена и циркадността, със сигнификантно по-високи стойности през деня, както и в останалите изследвани часови периоди (табл.12 и фиг. 24 – 28). Наличието на тази зависимост през нощта се обяснява, като опит на организма да подобри качеството на съня, а през деня е причина за повишена дневна сънливост.

Изключително интересни са установените от дисертанта зависимости между някои когнитивни функции и афективни разстройства, и промените в изследваните нива на мелатонин в слюнката. Нарушени са значиво вниманието и някои раздели на паметовите функции. При СОСА се наблюдава и права зависимост на следобедния мелатонин с резултата по НД на Ташев с ниво $p = 0,007$, както и с резултатите, получени по скалата за депресия на Zung по групи болни ($p = 0,006$) – съответно болните с нормални и ниски дневни нива на мелатонина имат по-ниски резултати по скалите за тревожност и депресия.

В дисертационния труд е проследен ефекта от лечение с НИВ (BiPAP) при 48 болни със СОСА, сравнени с тези при 47 без лечение с НИВ на 45-ия ден и 6-ия месец. Според резултатите лечението с неинвазивна вентилация води до подобряване на фиксационната способност на паметта, което е значимо едва на 6-ия месец. Проследяването на пациентите на фона на неинвазивна вентилаторна терапия показва, че депресивните симптоми бързо се редуцират при добро придържане апаратното лечение, като стойностите им остават стабилни във времето, като са със статистическа значимост на 6-ия месец. Значимо е и подобряването на клиничните симптоми, най-вече дневната сънливост..

Изключително важна е цялостната интерпретация на резултатите, представена в обсъждането в обем от 37 страници, което подкрепя хипотезата на д-р Радослав Билюков. В съответствие с повечето известни до момента научни резултати в дисертационния труд се установяват значими афективни и когнитивни нарушения при СОСА със сигнификантна зависимост от тежестта, десатурацията и времето прекарано при хипоксемия по време на сън. Значим ефект при някои от когнитивните функции се наблюдава едва на 6-ия месец и то при добро придържане към лечението с НИВ, каквото се установява в представените резултати и в съответствие с данните от други цитирани изследвания.

Проследяването на депресивните симптоми на фона на неинвазивна вентилаторна терапия показва, че те бързо се редуцират при правилно подбрани режими и добро придържане на пациентите, като стойностите им остават стабилни във времето. Подобни резултати получават и други изследователи.

Резултатите от настоящото изследване показват наличие на корелационна зависимост на дневната сънливост на болните със СОСА и количеството мелатонин в дневните часове. Тази зависимост стои в основата на наличната при болните дневна сънливост, нарушената архитектура и качество на съня. В малкото налични публикации от чужди автори се докладват подобни резултати. Няма публикации за влиянието на нарушения циркаден ритъм в секрецията на мелатонин и когнитивната дисфункция и афективните разстройства при пациенти със СОСА.

Изключително ценен е представеният от дисертанта „Алгоритъм за поведение при пациенти с депресивни симптоми или когнитивни нарушения при СОСА“, като обобщение на получените резултати. Той може да се използва в клиничната практика с добър ефект при болните със СОСА.

б) Извод, научни приноси и препоръки

Представените седем основни извода от дисертанта характеризират детайлно получените резултати. Те са ясно и точно формулирани и са резултат от прецизно изпълнение на поставените задачи и цел на дисертационния труд. Изводи 1 – 3 и 7 показват, че при пациентите със СОСА има значими нарушения в основните когнитивни функции и висока честота на депресивни разстройства. Изведени са заключения за основните фактори при СОСА, които са в основата на тези промени, както и значението на продължителното лечение с НИВ за тяхното подобряване. В изводи от 4 до 6 се определят основните промени в циркадния ритъм на мелатониновата секреция и влиянието ѝ върху гореописаните патологични промени на психологичния профил при болни със СОСА.

Дисертационният труд на д-р Радослав Билюков има подчертано клинично значение с приносен характер в научно-теоретичен и научно-методичен аспект. Основните приноси на дисертационния труд са:

1. Направена е комплексна оценка и анализ на нарушенията в когнитивната функция и депресивната симптоматика при пациенти със СОСА.

2. За първи път в България се прави комплексен анализ на основните фактори, които участват в патогенезата на тяхното възникване и протичане; взаимодействието със СОСА, и се оценява етапно ефекта от лечение с НИВ.
3. Проследява се 24 часовата циркадност на мелатониновата секреция и връзката ѝ с когнитивна дисфункция и афективни разстройства при СОСА, което е за първи път в световен мащаб според познатите ни публикувани изследвания.

Приносите от научно-приложен характер включват изграждане на диагностичен алгоритъм за поведение при пациенти със СОСА, който би бил много ценен при използване в клиничната практика.

Представените от дисертанта приноси са от изключително значение. Те са първи за България, като публикуваните данни в чуждестранни научни издания са все още малко и противоречиви. Получените резултати имат значение за клиничната практика и биха подобрили диагнозата, терапевтичния подход и изхода от заболяването.

Нямам съществени забележки и препоръки в така изложените резултати и направените изводи от дисертанта. Д-р Радослав Билюков използва много компетентно получените данни и ги анализира обективно.

Във връзка с дисертационния труд д-р Радослав Георгиев Билюков има 3 отпечатани публикации, от които 1 в списание с импакт фактор (Frontiers in Psychiatry, 2018) и две публикации в реферирани български списания на английски език. Има 3 участия в международни конгреси, като резюметата са публикувани в приложение на списание с висок импакт фактор – European Respiratory Journal, и две в национални конгреси. Участвал е като основен изпълнител в научни проекта по грант ва МУ – София, отчетени с висока оценка.

7) Заключение

С разработването на дисертационната тема д-р Радослав Георгиев Билюков си е поставила трудна задача, с която се справя много добре. Представеният дисертационен труд обхваща изключително актуален проблем. Това е фундаментално проучване, в което за първи път в България се прави комплексен анализ на рисковите и прогностични фактори, и ефекта от лечение с НИВ, за

възникването и изхода от лечението на когнитивните и афективни нарушения при СОСА. Получените резултати носят информация с важно научно-теоретично и клинично-практическо значение, и възможност д-р Билюков да продължи работата си в тази насока.

Дисертационният труд е напълно завършен. Нямам съществени забележки.

Считам, че дисертационният труд засяга важна съвременна тема и има подчертани приноси и достойнства.

Като научен ръководител мога да потвърдя, че дисертационният труд е изцяло дело на дисертанта д-р Радослав Георгиев Билюков, като същевременно отразява и много добрата работа в екип. Дисертантът д-р Радослав Билюков покрива необходимите наукометрични критерии за присъждане на научната и образователна степен „доктор“ по ЗРАС и Правилника на Медицински Университет – София.

Представям положителната си оценка за дисертационния труд на д-р Радослав Георгиев Билюков. Всичко това ми дава право убедено да препоръчам на Уважаемите членове на Научното Жури да оценят положително дисертационния труд **“АФЕКТИВНИ И КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СИНДРОМ НА ОБСТРУКТИВНА СЪННА АПНЕЯ ”** за присъждане на образователна и научна степен **“ДОКТОР”** на дисертанта д-р Радослав Георгиев Билюков, в направление Медицина, специалност Белодробни болести.

31. 01. 2019

Член на Научно Жури:

професор д-р Даниела Стоичкова Петрова, дм