

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. д-р Петър Маринов Маринов, дм, вътрешен член на научното жури на основание заповед № Р- 109-15 гр. Варна от 15.02.2016 г. на Ректора на Медицински Университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" гр. Варна

ОТНОСНО: Дисертационен труд на доц. д-р Лъчезар Георгиев Хранов, дм на тема:

"Проучвания върху някои клинични и психологични аспекти на биполярното афективно разстройство"

Кратки биографични бележки

Доц. Лъчезар Хранов е широкоизвестен на българската психиатрична и медицинска общност лекар, преподавател и изследовател в областта на невропсихиатрията. Участието му в поредица международни проекти му изгради публичност във високопрестижни международни психиатрични организации като водещия Европейския колеж по невропсихофармакология.

Завършва престижна английска езикова гимназия, като в дълбочина овладява най-високия стандарт на идиоматичен английски език.

Преминал е през целостта на стълбата на кариерно развитие - от най-предните позиции на голяма психиатрична болница до водещ университетски преподавател, което му изгражда богат и разностранен поглед върху психиатричната наука и практика.

Защитава първата си докторска дисертация през 1996 г., която проправя нелекия път на стандартизиране в диагностиката и лечението на паническото разстройство у нас.

Има солиден опит в обучението в областта на здравния мениджмънт, която се доказва с три структурирани сертификационни модула.

Има огромен опит в участие и организиране на научни проекти, от които се открояват три международни проекта. Заемал е организационни позиции в като експерт, организатор, председател и фасилитатор в 11 организации и международни научни форуми. На второ място се откроява неговата любознателност, която се докосва до практически всички аспекти на съвременната психиатрия. Участвал е в над 140 международни и над 150 национални научни събития. Член и член-основател е на 8 национални и международни медицински и психиатрични организации, сред които е и Американската психиатрична асоциация, както и Научното дружество по невропсихофармакология и невронауки. Има солиден опит в участие в рандомизирани двойнослепи клинични фармацевтични проучвания, чиито брой възлиза на 40.

В научната му дейност на преден план се открояват огромният брой цитирания (над 1100) в престижни чуждестранни издания, които са в изразен дисонанс със значително по-малкия брой на цитирания у нас.

Докторанти

Доц. Хранов има трима защитили доктори по медицина и един преминал вътрешна защита. Те са посветени на широк кръг медицински аспекти /качество на живот при неврохирургични заболявания, соматоформни разстройства/, но

главният акцент на последните три докторантури е биполярното афективно разстройство. Проучванията на докторантите са в съзвучие с търсенията на доц. Хранов и са фокусирани по темата на дисертационния му труд. В контекста на количествените критерии броят защитени докторантури надвишава изискуемия минимален брой за разкриване на солидна възможност за бъдещото перспективно академично развитие на автора.

Наукометричен анализ на дисертационния труд

Основното направление на труда е проучването на определени ендотипове при биполярно афективно разстройство.

Дисертационният труд е структуриран оптимално. Написан е на 180 страници, с 15 таблици и 11 фигури. Библиографията включва 749 източника: 27 на кирилица и 722 – на латиница. 129 (17,2%) от източниците са публикувани през периода 2010–2015 г.

Научна активност

В дисертационния труд на доц. Хранов са обобщени изследвания в 10 направления на БАР:

Отложена правилна диагноза на БАР

ГДЕ в рамките на БАР; скрит биполяритет при УПД

Тревожност при БАР

Суицидалитет при БАР

Коморбидитет при БАР

Темперамент и БАР

Импулсивност

Когнитивни особености/промени при БАР

Меки неврологични признаци при БАР

Креативност

Актуалност и значимост на темата на труда

Макар да не е отделено самостоятелно място на този раздел, в труда се откроява значимостта на ендотиповете, които имат отношение към генетиката на БАР. Те са в процес на интензивно проучване в редица изследователски центрове в целия свят. Авторът подчертава дименсионалния подход, който за разлика от категорилния е значително по-съзвучен с теорията за ендотиповете.

Литературен обзор, цели и задачи

Литературният обзор е задълбочен анализ на психиатричната теория на афективните разстройства. Преминаването от абсолютната биполярност /Краерлин/ през съчетаването ѝ с абсолютни форми на униполярност /Leonhard/ и в крайна сметка въвеждането на балансиран подход в оценката на проблема е детайлно проследено. Особено внимание е посветено на ендотиповете и тяхното значение за разбирането на заболяването. Не са пренебрегнати и последните достижения на генетиката и епигенетиката. Критичен анализ е направен на Крепелианския и Неокрепелианския модел в диагностиката на заболяването /или по-точно групата на биполярните разстройства/. Цикличността на БАР е приета от автора за фундамент в оценката на заболяванията. Отделна област на разглеждане е т.нар. биполярен спектър. Дискусионността на това понятие се дължи на нееднакъвия смисъл, който се влага от различните изследователи (напр. Angst и Akiskal). Въпреки това авторът се стреми към един по-общоприет подход към спектъра. Отсъствието на определени модели на биполярно разстройство от официалните класификации е подчертано в обзора. Сред тях, вероятно, основно място заемат "атипичните психози" на Leonhard, които по същество са изключително биполярни, за разлика от атипичните шизофрени, които имат известна биполярност. Много съществен е аспектът на епидемиологията на БАР в големи проучвания. Вижда се, че честотата е малко по-висока от тази на шизофренията, но социалната и икономическата значимост на тези заболявания е основания научните дирения да продължават.

В заключение не можем да не се съгласим с изводите на Insel, цитирани от автора: "нозологичната се опира на клинични наблюдения, диагнозата произлиза от вербална комуникация, изпреварващата преценка е слаба, разпознаването е късно, лечението е според принципа „опит/грешка“ и досега нито болестността, нито смъртността са намалели".

Цел, материали и методи

Целта, накратко, е в търсенето на ендотипове на БАР. Общият подход за достигането ѝ се формира в 4 направления:

- а) когнитивни особености и нарушения;
- б) невронна възбудимост (темпераментова лабилност, свръхактивация, импулсивност, тревожност, пароксизмални симптоми);
- в) коморбидитет;
- г) биологични терапевтични подходи.

Изследвани са общо над 1500 индивиди, болни от БАР. За обработка на резултатите са използвани дескриптивни, параметрични и непараметрични методи на оценка от системата SPSS /от 13-та до 20-та версия/. В продължение на тези оценки са приложени многофакторната логистична регресия и ROC.

Оценка на резултатите и приносите на дисертационния труд

Отложена диагноза

Авторът намира, че от първите симптоми на заболяването до диагнозата има латентен период от 12.5 години. Нещо повече, от появата на /хипо/маниен епизод до диагнозата има латентен период от 6.6 години. Всяка четвърта жена и всеки трети мъж не са били податливи на стандартно лечение с антидепресанти в адекватна доза и стандартна продължителност.

Скрита биполярност

Особено внимание е отделено на скритата биполярност, оцената в българската извадка на програмата BRIDGE и илюстрацията на различните резултати според различните диагностични системи за оценка /DSM-IV-TR, Angst, HCL-32/.

Открояването на разликите между униполярната и биполярната депресии е друга важна група резултати от отделно проучване. Сред биполярните пациенти преобладава разведряване привечер, нарушена концентрация, внезапност на появата на първия ГДЕ, както и повишената енергия привечер, лабилното настроение.

Друго проучване на автора показва, че депресията при БАР се извявава значимо по-често за първи път преди 25 годишна възраст.

Въз основа получените данни авторът изгражда предиктивен модел за принадлежност на първи депресивен епизод към БАР, а не към УПД. Сред тях

има 5 фактора - възраст на поява преди 25 години, вечерно разведряване, единични манийни симптоми, соматична тревожност, липса на концентрация.

Тревожност при БАР

Резултатите от двете представени проучвания показват, че при УПД има по-изразени наблюдавана и соматична тревожност, но по STAI не се установяват значими разлики в групите с БАР и УПД.

Суицидалитет при БАР

Двете представени проучвания на автора показват, че при БАР има по-висок риск от опит за самоубийство. Това не се отнася за реализираните самоубийства.

Коморбидитет при БАР

Соматична

От получените данни най-ярко впечатление е наличието на артериална хипертония и хипотиреоидизъм, които са по-изразени при БАР, но са високи и при УПД.

ОКР и БАР

Както суицидното БАР, така и суицидната УПД бележат високи нива на коморбидност с ОКР, които възлизат на 28 %. От своя страна около 70 % от болните с ОКР имат коморбидно афективно разстройство.

Темперамент и БАР

Водещите типове темперамент при БАР са циклотимен и раздразнителен, следвани от хипертимния тип. Тревожният темперамент превалира при УПД. Хипертимен темперамент е типичен както за БАР, така и за УПД. Интересно е, че хипертимният темперамент превалира в групата с първи депресивен епизод. Авторът изследва и връзката между циклотимния темперамент при БАР с алкохолната злоупотреба и суицидността, която е актуална. Изглежда хипертимният темперамент е протективен по отношение на суицида.

Импулсивност

Очевидно импулсивността при маниен/смесен епизод е по-висока в сравнение със здрави контроли. Това се отнася и за БАР въобще. Интересно е, че и в депресия болните с БАР имат по-изразена импулсивност в сравнение със здравите индивиди.

Когнитивни особености/промени при БАР

В сравнение със здравите индивиди болните имат по-лоши резултати във вербална памет, селективно внимание и контрол върху интерференция, както и в психомоторна бързина и работна памет. Интересно е, че някои параметри са

със значими разлики между болните в мания и техните близки роднини, което показва подчертана зависимост от състоянието, а не от трайна личностова черта.

Меки неврологични признаци при БАР

При БАР се установяват по-изразени сензорни, моторни и комплексни МНП, но не и при твърди признаци и ориентация.

Креативност

Авторът описва креативността при БАР с формата на обърнато "U", като в двата края на формата тя не е висока.

Обобщен коментар:

Изцяло могат да бъдат приети изводите и приносите на автора. Сред тях теоретичните приноси включват проведените комплексни изследвания на заболяването в напречен и надлъжен срез, както и очертаните ендотипни характеристики на всеки от тях. В практическите приноси са включени предложението за рутинно използване на някои от инструментите в клиничната практика, както и рутинно прилагане на предиктивни модели от клиницистите във всекидневната им работа.

Особено добро впечатление прави очертаването на "Ограничения". Авторът проявява високо ниво на отговорност и самокритичност към собствената си работа.

Много добър подход е вплитането на модерния световен опит в изграждането на собственото виждане на автора при изготвяне на дизайна на изследванията.

У нас е нетипично да се представя научен труд, който включва поредица от изследвания, публикувани в реномирани научни издания. Този подход е приет от водещите университети в Европа и Северна Америка. Въвеждането на тази систематика ни доближава до най-модерните тенденции в изготвяне на докторска дисертация.

В резюме, авторът доказва своя траен, задълбочен и стабилен интерес в една област, различна от тази в неговия първи дисертационен труд.

Препоръки

Терминологичната лабилност у нас за съжаление не е подминала и този задълбочен и високостойностен труд. Тя вероятно се дължи на силните и многопосочни, редуващи се чуждоезикови влияния в исторически план у нас /руски, немски, франкофонски и англосаксонски/, които дефилират в научната литература от създаването на Третата българска държава до днес. И сега за едно и също явление се използват едновременно няколко различни термина, което води до подчертани затруднения в избора на научен изказ.

Така, употребата на "суицидалитет" и "коморбидитет" заедно с "импулсивност" и "креативност" /а не "импулсивитет" и "креативитет"/ би могло да се избегне като се унифицира единното, типично за нашия език окончание "-ност" /суицидност, коморбидност и т.н./.

Очертаните от автора ограничения изглежда изчерпват голямата част от затрудненията в провеждането на това мащабно проучване, но за изследване на ендотипове в класическия смисъл е уместно да бъде включвана контролна група здрави близки роднини по пряка линия, което е съобразено в някои от представените данни.

Препоръките и забележките по никакъв начин не омаловажават сизифовските усилия на автора като инициатор, организатор, координатор и пряк изследовател в поредицата проведени изследвания. Те биха могли да послужат в продължаването на диренията на неговия екип в избраната насока.

Заключение

Представено ни е широкомащабно, задълбочено и високостойностно изследване на биполярното афективно разстройство.

Изначално поставените цели са по силите на научен институт, а не на отделен малък екип.

Подчертано достойнство на научния труд е неговото международно признание, което личи в присъствието на водещи световни изследователи в поредицата екипи провели част от изследванията, включени в дисертационния труд.

Всички използвани инструменти са актуални и съвременни и са висок стандарт за провеждане на такъв тип изследвания.

Многоаспектността на труда може да се приеме за негово достойнство, особено по отношение на очертаните приноси.

Изводите и приносите са балансирани и отговарят на целите, задачите и съдържанието на труда.

Предвид изложените факти, убедено предлагам на почитаемите членове на научното жури да гласува "ЗА" присъждане на научната степен "доктор на медицинските науки" на доц. д-р Лъчезар Георгиев Хранов, дм.

Подпис:

Доц. д-р Патър Маринов, д.м.