

РЕЦЕНЗИЯ

от Доц. д-р Мария Иванова Спасова, дм

Катедра педиатрия и медицинска генетика, МУ-Пловдив

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н.ст. – научна организация)

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

професионално направление 7.1. Медицина

докторска програма *Педиатрия*

Автор: д-р *Милена Иванова Белчева*

Форма на докторантурата: самостоятелна подготовка

Катедра: Педиатрия

Тема: *Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно здраве след успешна терапия на малигнени хемопатии в детската възраст*

Научен ръководител: Проф. д-р *Виолета Михова Йотова*, дмн, МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна

(акад. дл., име, презиме, фамилия, н. ст. – научна организация)

Определена като рецензент със заповед № Р-109-391/20.11.2019 г. на Ректора на МУ-Варна.

1. Общо представяне на процедурата и докторантката

Представеният комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие с Чл. 44 (3) от ППЗРАСРБ от 20.07.2015 г. и Процедура за придобиване на ОНС „доктор“ в МУ – Варна и включва следните документи:

- Заявление до Ректора на МУ-Варна за разкриване на процедурата за защита на дисертационен труд
- Заповед за зачисляване в докторантура от 27.08.2015г.,
- Заповед за отчисляване с право на защита от 25.09.2018г.
- Протокол от катедрен съвет за предварително обсъждане на дисертационния труд и взетите решения за разкриване на процедура и за състав на научно жури от 22.08.2018
- Протокол за проведен докторантски минимум по специалността на 07.06.2016г.
- Автобиография
- Диплома за висше образование, диплома за придобита специалност по педиатрия, диплома по детска онкология от Институт Густав Руси, Париж, Франция, диплома за придобита специалност по детска клинична хематология и онкология, диплома за придобита специалност по онкология,
- Дисертационен труд

- Автореферат
- Списък на научните публикации по темата на дисертацията
- Копия на научните публикации
- Списък на участията в научни форуми
- Декларация за оригиналност и достоверност на приложените документи

2. Кратки биографични данни за докторантката

Д-р Милена Иванова Белчева завършва медицина в МУ – Варна през 1985 г. В продължение на 1 г. работи в Детска поликлиника на Регионална болница, Шумен, след което стартира специализацията си по педиатрия към Катедра по педиатрия, МУ-Варна. През 1990 г. успешно полага изпит за специалност «Педиатрия». Д-р Белчева започва работа в Катедра детски болести, МУ-Варна през 1992 г. и след няколко месеца в Клиника по детска пулмология прекарва цялото си останало кариерно развитие в Клиника по детска клинична хематология и онкология. Още от 1992 г. д-р Белчева е асистент по детски болести. През 2000 г. придобива специалност по „детска онкология“ във Франция след прекарана едногодишна специализация в Институт Густав Руси, Париж, Франция. През 2004 полага успешно изпит «Онкология», а през 2006 – по „детска клинична хематология и онкология“. Д-р Белчева е утвърден специалист в областта на лекарственото лечение на деца със солидни злокачествени тумори. Преподавателската ѝ дейност включва обучение на студенти по медицина V курс и специализиращи лекари. Научните интереси на д-р Белчева, свързани с лечението на солидните тумори в детската възраст са трайни и датират от момента на постъпването ѝ на работа в Клиника по детска клинична хематология и онкология.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цел и задачи

През последните десетилетия преживяемостта от детски злокачествени заболявания нараства значително и понастоящем се счита, че в Европа живеят между 300 000 и 500 000 човека, преживели детско злокачествено заболяване. Най-добри терапевтични резултати са постигнати при острата лимфобластна левкемия и Болест на Ходжкин, върху които неслучайно д-р Белчева фокусира своето проучване. Същевременно те са и едни от най-честите детски малигноми, поради което контингентът от излекувани пациенти е голям. С прогресивното нарастване на броя на преживелите малигнена хемопатия в детството, на преден план излиза необходимостта от осигуряване на дълголетие в добро здраве при тези пациенти. Ранното установяване на късните странични ефекти, свързани с проведеното в детството лечение, позволява терапевтични интервенции с цел избягване на преждевременна смъртност при излекуваните пациенти. От друга страна, късните ефекти на химио/лъчетерапията все още се проучват задълбочено. Данните за честотата на метаболитен синдром след лечение на Бо-

лест на Ходжкин са оскъдни; проучванията, оценяващи кардиоваскуларния риск чрез Framingham Risk Score – единични, както и малко на брой автори изследват намаления функционален капацитет и саркопеничното затлъстяване при пациенти, преживели неоплазма. Познаването на механизмите на възникване на нежелани късни събития заляга в основата на периодичното актуализиране на терапевтичните протоколи с цел намаляване на честотата им.

Всички изброени по-горе съображения определят високата степен на научна и научно-приложна актуалност на разработения дисертационен труд и конкретната цел и задачите, които си поставя д-р Белчева.

4. Познаване на проблема

Литературният обзор е написан върху обширен брой (421) източници, от които 6 на кирилица и 415 – на латиница. Повечето от тях са съвременни и публикувани през последните 10 години. Структуриран е правилно и съгласно изискванията за дисертационен труд, разпределен е пропорционално в отделни подраздели, като обемното разпределение на представения материал (23% от дисертационния труд) позволява адекватното представяне на информацията. Задълбоченият и аналитичен литературен обзор представя съвременните познания за сърдечните промени, кардиоваскуларния риск, физическата активност и костното здраве при преживелите малигна хемопатия пациенти, като маркира и съществуващите нерешени проблеми, от които д-р Белчева извежда логично целта на проучването и си поставя конкретни задачи и хипотези. Подробно са разгледани рисковите фактори за миокардна увреда и методите за оценката ѝ, като се подчертава по-високата диагностична стойност на тъканния доплер и speckle tracking методиката за установяване на по-рано настъпващата диастолна дисфункция, включително регионална и дълго време пренебрегваната функция на дясно сърце. Дискутира се затлъстяването като водещ кардиометаболитен рисков фактор, като се подчертава недостатъчната информативност на BMI като инструмент за оценка на телесна композиция поради наличието на „затлъстяване при нормална телесна маса“ и саркопенично затлъстяване. Обсъжда се диагностичната стойност на биомаркерите за метаболитен синдром и сърдечна увреда. Разглежда се мултифакторната патогенеза на смущенията в костното развитие, рисковите фактори, свързани с лечението и индивидуалните особености, както и методите за оценка на костното здраве. Обзорът демонстрира отличната литературна осведоменост на докторантката и способността ѝ критично да анализира публикуваните данни.

5. Методика на изследването

Дизайнът на проучването е „случай-контрола“. Подборът на пациентите се основава на точно формулирани критерии за включване и изключващи критерии. Включени са пациенти,

чието лечение на злокачественото заболяване е проведено в един и същи терапевтичен център за 24-годишен период (1988-2012г.), поради което във времето са прилагани различни химиотерапевтични протоколи. Пациентският пул включва 67 участника, а контролната група – 35 здрави индивида, съответстващи по възраст и пол. Изследванията са осъществени проспективно и методологията им включва:

- Антропометрични показатели: ръст, тегло, BMI, обиколка на талия;
- Измерване на сърдечна честота, систолично и диастолично налягане;
- Биохимични и хормонални показатели: разширен липиден панел, глюкоза, инсулин, гликиран хемоглобин, витамин Д, Са, Р, Mg, PTH, TSH, FT4, LH, FSH, IGF-1;
- Изследване на пронатриуретичен пептид;
- Оценка на телесната композиция чрез целотелесна DEXA;
- Оценка на кардиометаболитния риск чрез Framingham Risk Score;
- Ехокардиография с пулсов и тъканен доплер;
- Оценка на двигателна активност и общ калориен прием чрез адекватно подбрани въпросници.

Въведени са уточняващи дефиниции от литературата за метаболитен синдром, затлъстяване, затлъстяване при нормално телесно тегло. Методите са описани подробно и последователно и дават ясна представа за подхода към проблема.

За статистическа обработка на данните е използван пакет SPSS 20.0 и адекватно подбрани методи на статистическа групировка, стандартизация и оценка на данните, графичен, корелационен, вариационен и линеен регресионен анализи.

Избраната методика на изследване позволява постигане на поставената цел и получаване на адекватен отговор на задачите, решавани в дисертационния труд.

6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е написан върху 158 страници (без книгописа). Структурата на научната разработка включва следните глави: литературен обзор: 36 стр.; цел и задачи; собствени проучвания: 58 стр. и обсъждане: 35 стр. Онагледен е с 26 таблици и 19 фигури. Фигурите са с добро качество и достатъчно информативно демонстрират установените статистически значимости.

Д-р Белчева си поставя за цел: Да анализира най-честите и значими късни ефекти от лечението на малигнени хемопатии в детството: сърдечни промени, фактори на кардиометаболитния риск, промени в телесната композиция и костното здраве и да потърси индикатори за повишен риск от ятрогенна увреда. За постигане на целта си поставя 7 конкретни задачи. Задачите са ясно и точно формулирани и подпомагат постигане на поставената цел.

Собствените проучвания са представени върху 58 страници, които включват представяне на „Материал и методи“ и получените резултати в изпълнение на съответните задачи.

По задача 1 докторантката установява, че ехокардиографията с тъканен доплер обективизира субклиничната диастолна дисфункция на двете сърдечни камери и влошен десно-камерен контрактилитет. Не установява принос на изследването на NT-pro BNP за ранно идентифициране на индивиди в риск за кардиомиопатия.

По задача 2 при анализ на телесната композиция на преживелите малигнена хемопатия докторантката установява висок процент затлъстяване и повишени количествени показатели на мастната маса, особено при пациенти след краниална лъчетерапия. Половината от жените, лекувани за остра лимфобластна левкемия са „затлъстели с нормално тегло“; налице е тенденция към саркопенично затлъстяване след проведеното лечение.

По задача 3 д-р Белчева установява най-висока честота на дислипидемията, затлъстяването и заседялото поведение като традиционни фактори на кардиометаболитния риск при лекуваните за малигнени хемопатии. Метаболитният синдром е сигнификантно по-чест и биомаркерите му се позитивират кратко след края на терапията.

По задача 4 докторантката доказва приложимостта на Framingham Risk Score (общопопулационна интегрална предиктивна система на кардиоваскуларния риск) при преживелите в дългосрочен аспект.

По задача 5 д-р Белчева установява по-ниска минерална костна плътност при преживелите, особено при жените. При мъжете е налице умерен дефицит на костна минерална плътност, свързан с наличието на хипергонадотропен хипогонадизъм.

По задача 6 д-р Белчева извежда ролята на високата доза краниална лъчетерапия и абдоминална лъчетерапия за намаляването на минералната костна плътност, както и ролята на краниалната лъчетерапия за повишените количествени показатели на мастната маса.

По задача 7 докторантката установява намалена физическа активност при преживелите, особено след ОЛЛ и при децата и жените. Извежда асоциация на ниската двигателна активност и намалената костна минерална плътност при лекуваните за ОЛЛ жени.

Обсъждането на резултатите е общо, обособено в една глава, разработена върху 35 стр. и следва логиката на проведеното проучване и поставените задачи. В него д-р Белчева показва задълбочени разсъждения и заключения за получените резултати. Направената съпоставка на собствените резултати с тези от други международни проучвания е по отношение на всички изследвани параметри, пропорционално разпределена като обем на съдържанието. Същевременно критично се коментират недостатъците на някои от приложените изследвания и необходимостта от допълването им с други параметри или по-големи таргетни групи. Д-р Белчева коректно подчертава, че директната съпоставка между групите е условна поради хетерогенността в приложената химиотерапия, дозите на лъчетерапията и поведенческите модели. Посочва също така недостатъците на използваното целотелесно DEXA изследване за оценка на костното здраве. От обсъждането д-р Белчева извежда и формулира и насоки за по-нататъшни проучвания, като изработване на критерии за прогноза и алгоритъм на проследяване при пациенти със субклинични сърдечни промени след кардиотоксична терапия, въвеждане на рутинно ранно отчитане на кардиометаболитния риск при деца, лекувани за злокачествени заболявания и др.

Изводите следват закономерно получените резултати и направеното обсъждане. Работата би спечелила, ако основните изводи (18 на брой) бъдат обединени в съответствие с поставените задачи: извод 1 и 2, извод 3-6, 7-9, 10-11, 12 – 15 и 16-18.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката

Д-р Белчева предлага 12 приноса от дисертационния си труд с научен и научно-приложен характер.

Като най-значими, с подчертан оригинален характер, извеждам:

1. До момента, това е първото известно ни проучване в световен мащаб, анализиращо мускулната маса, съотнесена към индивидуалния адипозитет при лекувани за МХ индивиди.
2. За първи път у нас и в света е изследван фенотип на телесна композиция при лекувани за МХ индивиди и връзката му с кардиометаболитния риск.
3. Настоящото изследване е първото у нас и е сред малкото в света, които изследват приложимостта на общопопулационни интегрални предиктивни системи за оценка на кардиоваскуларния риск при преживелите ОЛЛ и ХЛ.

По същността си настоящата разработка е първото в България изследване на индивиди с ОЛЛ и ХЛ, лекувани в детството, оценяващо комплексно най-честите късни ефекти от терапията на тези заболявания – сърдечно-съдова патология и костно здраве. Акцентите от полу-

чените резултати имат подчертана научно-приложна значимост, тъй като предлагат насоки за проследяване на тези пациенти в дългосрочен аспект с цел навременна терапевтична интервенция за постигане на преживяемост в добро здраве.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Докторантката е приложила 3 публикации, свързани с дисертационния труд, в които е първи автор. Публикациите отразяват собствените проучвания на докторантката за оценка на кардиометаболитния риск, телесната композиция и костното здраве при пациенти с малигнен хемопатии: остра лимфобластна левкемия и Ходжкинов лимфом. В тях формулираните изводи и получените резултати са лична заслуга на докторантката. Допълнително д-р Белчева има и 4 участия в национални научни конгреси и конференция по тематиката на настоящото проучване.

9. Автореферат

Авторефератът на дисертационния труд „Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно здраве след успешна терапия на малигнен хемопатии в детската възраст“ е написан на 92 страници и е структуриран по същия начин, както дисертацията. След кратко въведение, от което се извеждат предпоставките за настоящото проучване, са посочени точно хипотезите, целта и задачите на проучването. Материалът и методите са представени на 15 страници и очертават широкия диапазон от изследвания, ползвани от докторантката – антропометрични показатели; измерване на сърдечна честота, систолично и диастолично налягане; биохимични и хормонални показатели; изследване на пронатриуретичен пептид; оценка на телесната композиция чрез целотелесна DEXA; оценка на кардиометаболитния риск чрез Framingham Risk Score; ехокардиография с пулсов и тъканен доплер; оценка на двигателна активност и общ калориен прием чрез адекватно подбрани въпросници, статистически методи.

Собствените резултати са обобщени на 39 страници и са онагледени с 26 таблици и 19 фигури (цветни, с добра изработка). Номерацията на фигурите и таблиците в автореферата съответства на тази в дисертационния труд. Обсъждането ясно очертава параметрите на разработвания проблем и постигнатите резултати. Авторефератът е направен според изискванията и отразява основните резултати, постигнати в дисертацията.

13. Препоръки за бъдещо използване на дисертационните приноси и резултати

Като перспектива за по-нататъшно развитие си позволявам да предложа издаване на „Указания за проследяване на деца, преживели злокачествено заболяване“, които да бъдат

предложени на МЗ, НЗОК и разпространени към съответните Научни дружества с цел внедряване в практиката.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисертационният труд 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 съответния Правилник на МУ – Варна. Представените материали и дисертационни резултати напълно съответстват на специфичните изисквания на МУ – Варна.

Дисертационният труд показва, че докторантката д-р Милена Иванова Белчева притежава задълбочени теоретични знания и професионални умения по научна специалност Педиатрия, 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 Милена Иванова Белчева в докторска програма по Педиатрия.

15.01. 2020г.

Рецензент:

Доц. Мария Спасова, дм

(ак. дл., име и фамилия, н. ст.)