

Рецензия

от професор д-р Виолета Михова Йотова, дмн
професор по педиатрия
Р-л на Катедра по педиатрия
МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна

Относно: конкурс за АД „доцент” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, специалност „Педиатрия“, към *Факултета по медицина, Катедра по педиатрия*, за нуждите на *Клиника по детска клинична хематология и онкология* в УМБАЛ „Света Марина” - Варна, обявен в ДВ брой 17/26.02.2021 год. Документи за участие в конкурса са подадени от д-р Милена Иванова Белчева, доктор.

На основание Заповед № Р-109-17/23.04.2021 г. на Ректора на МУ – Варна и с решение на Научното жури по Протокол №1 от негово заседание на 05.05.2021 г., съм определена да изготвя рецензия за заемане на академична длъжност “доцент” по горепосочения конкурс.

I. Кратки сведения за конкурса

Спазени са всички изисквания и срокове по процедурата на конкурса. Д-р Милена Белчева се явява единствен кандидат за позицията. Документите са подготвени съобразно изискванията на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и ПРАС за развитие на академичния състав на Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна.

II. Кратки биографични данни.

Д-р Милена Белчева е родена през 1960 г. След завършване с отличие на IV Езикова гимназия “Фредерик Жолио-Кюри” с изучаване на френски език, тя учи медицина от 1979 до 1985 г. Завършва Медицинския Университет във Варна (тогава Висш Медицински Институт) с отличен успех. Започва трудовия си стаж по разпределение като педиатър в гр. Шумен, а от 1986 до 1989 г. е клиничен ординатор по детски болести към Катедрата по педиатрия във Варна. След придобиване на специалност по детски болести, д-р Белчева започва работа като асистент в Клиниката по детска пулмология към Катедрата по педиатрия във Варна. От 1993 г. до момента тя работи последователно като асистент, старши и главен асистент в Клиниката по детска клинична хематология и онкология кум УМБАЛ „Св. Марина” и МУ- Варна. От 1998 г. до 2000 г. д-р Белчева работи и специализира в Института „Гюстав Руси” в Париж със стипендия от френското правителство. Там след изпит придобива диплома по детска онкология (DUOP, 1999 г.) към Университет Paris XI, както и Следдипломна разширена

специализация по педиатрия (AFSA) към Университет Paris V. След завръщането си в България д-р Белчева работи активно за утвърждаване на нови и модерни подходи в лечението на детските онкологични заболявания и се оформя като високо оценен в националното пространство специалист. Придобива специалности по онкология (2004 год.) и детска хематология и онкология (2006 г.). От 2015 год. е зачислена като докторант на самостоятелна подготовка към Катедрата по педиатрия, МУ-Варна. Междувременно тя координира международен проект „Обучение на санитарни в МБАЛ „Св. Марина“ в партньорство с Медицинския университет - Варна и френски институции (2007 – 2014 г.). От 2007 до 2011 г. е секретар на болничната Комисия по кръвопреливане в УМБАЛ „Света Марина“ - Варна. Д-р Милена Белчева има отлична езикова подготовка – владее перфектно френски език и много добре английски и руски езици, като нивото и на познание на медицинската лексика е отлично. През 2020 год. д-р Белчева защитава с огромен успех дисертационен труд за научно-образователна степен „доктор“ на тема: *„Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно здраве след успешна терапия на малигнени хемопатии в детска възраст“*. Дисертационният труд на д-р Милена Белчева представлява задълбочено, интелигентно и изключително значимо съвременно изследване на сърдечните промени, кардиометаболитния риск и костното здраве при пациенти, успешно лекувани за малигнени хемопатии в детска възраст с голям национален и международен принос.

Общата научна продукция на д-р Белчева възлиза на над 45 пълнотекстови публикации в българска и чужда периодика (статии и глави в ръководства/монографии), 110 участия в международни и български научни събития, с публикувани в списания 20 резюмета (12 български и 8 в чужди).

III. Учебно-преподавателска дейност

Учебно-преподавателската работа на д-р Белчева започва през април 1992 год., когато е назначена за асистент по педиатрия (тогава – детски болести) в Медицинския университет – Варна към Клиниката по пулмология, а скоро след това и до днес – към Клиниката по детска онко-хематология на УМБАЛ „Св. Марина“, като преподава на студенти по медицина в V-ти курс, както и на стажант-лекари. През годините тя преминава през всички степени (старши асистент и главен асистент), като от 2015 г. е преназначена като асистент, като общият и преподавателски стаж към настоящия момент надвишава 29 години. При норматив от 220 часа преподаване годишно, д-р Милена Белчева има средно годишно натоварване в последните 5 години, което значително надвишава изискванията. Тя владее отлично френски, руски и английски езици, и преподава както на БЕО, така и на АЕО, вкл. като изнася лекции в лекционния курс през летен семестър.

IV. Научно-изследователска дейност

Д-р Милена Белчева се представя в настоящия конкурс тя се представя с 10 статии в реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни научни издания,

еквивалентни на хабилитационен труд. Те и носят **187.5** точки, като общият брой точки, изискуеми по закон и от останалите научни трудове, надвишава значимо минималните изисквания (вж. Академична справка). В представения списък на трудовете на д-р Белчева след защита на дисертационен труд, неречензирани в предишен конкурс, са посочени следните публикации по критерии (общо 40 бр.):

Критерий А: дисертационен труд за научно-образователна степен „доктор”

Критерий В (Показател 4): 10 пълнотекстови статии, еквивалентни на монографичен труд

Критерий Г:

Показател 7: публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световни бази данни с научна информация – 3 пълнотекстови публикации и 4 публикации в резюме.

Показател 8: 14 пълнотекстови публикации

Извън минималните критерии са представени общо 9 публикации (4 статии и 5 участия в ръководства).

Д-р Милена Белчева е самостоятелен автор в **15,7%** и първи автор в **43,2%** от представените трудове, втори автор е в **17,6%**, а трети и след трети – общо в **23,5%** от трудовете (виж Табл. 1).

V. Импакт фактор и цитирания:

1. Общият брой цитирания, представени в Академичната справка на д-р Белчева, е **15** (210 т. по критерии Д10-12), без да има разграничение м/у български и чужди източници.
2. Личният импакт фактор на д-р Милена Белчева е **18.48**. Тя има h-индекс **2** и i10-индекс **1** според Google Scholar.
3. Д-р Милена Белчева има активни научни профили в:
 - Google Scholar
<https://scholar.google.com/citations?hl=bg&user=lkyCQIEAAAAJ>
 - ORCID 0000-0003-3340-7897
 - ResearchGate <https://www.researchgate.net/profile/Milena-Belcheva>
 - SCOPUS Author ID 14027963300

VI. Научни приноси на д-р Милена Белчева

Представените научни трудове и резултатите от изследователската работа са обособени тематично в следните направления:

1. Късни ефекти от терапията на малигнени заболявания в детската възраст и

проследяване на пациентите в дълготрайна ремисия

2. Солидни тумори в детската възраст
3. Малигнени хемопатии при децата
4. Спешни състояния и усложнения в хода на злокачествените заболявания и тяхната терапия у деца
5. Бенигнени хематологични заболявания

Приносите на представените научни публикации на д-р Белчева са основно в областта на детската онкология и хематология. Приемаме всички приноси, които по-долу са подредени по значимост и тематично направление спрямо съвременните законови наукометрични критерии, както следва:

1. Късни ефекти от терапията на малигнени заболявания в детската възраст и проследяване на пациентите в дълготрайна ремисия: В 4-1; В 4-3; Г 7-1, Г 7-2; Г 7-3, Г 7-4; 3, 4, 9

Проведено е първото за страната комплексно изследване на деца и млади възрастни в дълготрайна ремисия на лекувани в детството остра лимфобластна левкемия и Хочкинов лимфом. Оценени са най-честите и значими късни ефекти на терапията, като за първи път в страната спрямо тази таргетна група са приложени съвременни методи на изследване като Tissue Dopple Imaging (TDI) и Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA). Статиите и научните съобщения представят първия в България анализ на кардиометаболитния риск, костното здраве и субклиничната сърдечна увреда при преживелите малигнена хемопатия индивиди. Освен установеното експесивно количество на мастна маса и преразпределението ѝ по андрогенен тип, документирано при мъжете и децата, лекувани за ОЛЛ, се очертава и затлъстяване при нормално тегло при повече от половината от изследваните жени с ОЛЛ (BMI, DEXA, OT).

Резултатите от анализа на кардиометаболитния риск чрез интегрални системи (метаболитен синдром, Framingham Risk Score) очертават ранното позитивиране на биомаркерите. Framingham Risk Score с дългосрочна перспектива (30-годишен риск), представен като относителен риск, е лесно изпълним и приложим при преживелите малигнена хемопатия. Предлагането на този подход е ценно за клиничната практика, тъй като би могъл да направлява индивидуалната стратегия за превенция на променливите фактори на кардиометаболитния риск при пациенти, преживели малигнени хемопатии.

Показателно за актуалността на проблема е бързото увеличение на подобни публикации в последните години. Първото проучване у нас на честотата и съчетанието на традиционните фактори на сърдечно-съдовия риск в тази популация откроява и някои национални особености. Документиран е висок дял на затлъстяване при мъжете, лекувани за ОЛЛ, който отговаря на високи дял затлъстели мъж в общата българска популация. Подчертава се значимата честота на неблагоприятни поведенчески модели, отразяваща тенденциите в общата българска популация – тютюнопушене, както и заседнал начин на живот. Важен резултат е липсата на физическа активност при близо

една трета от тях, въпреки липсата на тежко ятрогенно увреждане.

Приложеният метод за едновременен анализ на мастната маса и мускулната маса - и особено включването в анализа на нов и неприлаган до момента при тази таргетна група показател като Z-score за съотнесената към индивидуалния адипозитет мускулна маса, очертава тенденция към саркопенично затлъстяване при преживелите ОЛЛ. Доказано е, че този феномен се оформя още в ранна зрялост на изследваните пациенти като корелат на неблагоприятен метаболитен профил, характерен за старостта.

Трудът предлага категоризиране на преживелите малигнена хемопатия в 4 фенотипа на телесна композиция, каквото не е правено в световната литература до настоящия момент. Този метод откроява рисковата група на проблемен в метаболитно отношение фенотип с висок адипозитет и ниска мускулна маса (НА-LM), който превалява при преживелите ОЛЛ, особено при мъжете. Известно е, че кардиометаболитният риск, свързан с намалената мускулна маса, е по-значим при млади спрямо по-възрастни хора, а ниската мускулна маса в съчетание с повишена мастна маса е по-тясно свързана с инсулинова резистентност, отколкото самото затлъстяване. Използваният комплексен анализ надгражда стандартните методи за оценка на затлъстяването и съответства на съвременната концепция за единен функционален модел на оценяването му паралелно с кардиометаболитният риск.

Първото в България изследване, проучващо комплексно костното здраве и костната минерална плътност на преживелите малигнена хемопатия, открива сигнификантно намален BMD Z-score, особено при лекуваните за ОЛЛ жени и при хипогонадните мъже с ХЛ (BMD Z-score < -1 - в 13% от преживелите ОЛЛ). Жените също имат значимо по-ниски ВМІ, телесна, мускулна и апендикуларна мускулна маса. Освен това те са лекувани с по-интензивна терапия и имат понижена ФА.

Изключително важен принос е корелацията на антропометрични, биохимични и хормонални параметри с терапевтичната експозиция и поведенчески модели при изследваните пациенти. Особено важно е значението на трайното и ненужно обездвижване след интензивно лечение на МХ в детството, което очертава физическата активност като важен инструмент за превенция и отсрочване на късната морбидност.

Проведеният детайлен анализ на сърдечната функция при преживелите чрез съвременни методи на образното кардиологично изследване (TDI) открива субклинична сърдечна увреда на систолната и диастолната функция на лявата и дясната сърдечни камери. Това е принос с потвърдителен характер, подчертаващ необходимостта от ранна оценка и активното проследяване на пациентите с МХ, лекувани в детството.

Индивидите в дълготрайна ремисия на ОЛЛ и малигнени лимфоми са определени в проучванията на д-р Белчева като най-голямата група сред преживелите неоплазма в детството. Все по-доброто и водещо до дълготрайни ремисии лечение налага повишено внимание към късните ефекти от лечението, които се проявяват в млада възраст и имат прогресивен ход. Трудовете на д-р Белчева в тази област, уникални в националното научно пространство и с принос към съвременната литература като цяло, подчертават необходимостта от риск-ориентирана и доживотна медицинска грижа на преживелите, започваща още по време на активното им лечение. Създаването на здравословен поведенчески модел още в началото на антитуморната терапия, базиран на конкретни препоръки, вкл. за оптимизация на ежегодните

прегледи, е здравата нишка на систематизираните основни насоки за наблюдение на пациентите след края на терапията. Оценявам този принос като изключително важен научно-приложен аспект на работата на д-р Белчева. Д-р Белчева правилно формулира **3 основни начина** за постигане на по-добро дългосрочно здраве при пациентите: ранна превенция, непрекъснатост в проследяването и след излекуване, и то в профилирани Центрове с осигурен плавен преход (transition) м/у детска и зряла възраст – съвременното понятие за грижа през целия живот.

2. Солидни тумори в детската възраст: В 4-5; В 4-8, Г 7-5; Г 8-4, Г 8-5; Г 8-6; Г 8-11; Г 8-13; 1; 2; 5; 6; 7; 8

Основен принос в тази част от научните разработки на д-р Белчева е обобщаване на националния опит и данни отн. хистологични, прогностични и терапевтични параметри при невробластом, нефробластом, рабдомиосарком и сарком на Ewing, изследвани в четири мултицентрови проучвания. Те оценяват критично актуалните диагностични и лечебни практики и дават насоки за оптимизиране на поведението съобразно съвременните научни постижения. Обобщеният опит на центрoвете по детска онкология в България ясно демонстрира липсата на ефект от терапия, ориентирана единствено върху клинични фактори на прогнозата при невробластом, и посочва перспективата за въвеждане на съвременните генетични и молекулярни прогностични детерминанти. В първото по рода си в България *Ръководство за поведение при невробластом* са формулирани препоръки за стратификация на риска, лечение при рецидив, поведение при паранеопластични синдроми и проследяване на пациентите след края на лечението, основани на медицина, базирана на доказателствата – ценен и, за съжаление, не чест подход в съвременната медицинска практика у нас.

Д-р Белчева е признат учен в своята гилдия в областта на солидните тумори. Част от научните и статии обобщават съвременните разбирания за биологията, хистогенезата, клиничните прояви, еволюцията, диагностиката и съвременните принципи и методи на комплексно лечение на някои от най-често срещаните от тях (нефробластом, ретинобластом, невробластом). Модерният и подход се подчертава от вниманието към мултидисциплинарния подход в мениджмънта на тези пациенти.

Друга част от публикациите и научните съобщения обобщават непосредствения клиничен опит на Клиниката по детска онкохематология във Варна, като докладват собствени резултати от лечение както на по-редки, така и на типични за детската възраст тумори: назофарингеален карцином, ретинобластом и нефробластом, вкл. редки тумори и необичайни първични/метастатични локализации и усложнения.

3. Малигнени хемопатии в детската възраст: В 4-2; В 4-4; В 4-6; Г 7-6

Д-р Милена Белчева обобщава за първи път у нас данни от 3те центъра по детска онкохематология отн. терапевтичните резултати при деца с първична ОМЛ, лекувани по унифициран протокол AML BFM, както и за морфологичните варианти, клиничния стадий, лечението и преживяемостта при малигнени не-Хочкинови лимфоми.

Единични разработки касаят други аспекти на малигнените хемопатии, Хочкинов лимфом и редки заболявания. Имайки предвид вкуса на Клиниката към рядка патология, значим принос е описаният първи случай в световната литература с едновременно наличие на два различни фузионни транскрипти: ETV6-RUNX1 и BCR-ABL1 (e1a2) при дете с В-клетъчна остра лимфобластна левкемия.

4. Спешни състояния и усложнения в хода на злокачествените заболявания и тяхната терапия у деца: В 4-7; В 4-9; В 4-10; Г 7-7; Г 8-7; Г 8-8; Г 8-9; Г 8-10; Г 8-14

В няколко статии д-р Белчева разглежда етиологията, специфичните аспекти на клиничната проява, клиничната еволюция и диагностичните предизвикателства при пациентите с медиастинален синдром като животозастрашаващо състояние при новооткрити малигнени лимфоми и остри левкемии. Обобщени са съвременните насоки на реанимацията, принципите на адекватна, но и минимално инвазивна диагностика и непосредственото овладяване на симптомите при това спешно състояние в детската онкология. Документирани са случаи с критичен медиастинален синдром.

Д-р Белчева е обобщила серии, както и единични случаи на усложнения от терапията след въвеждането на съвременните интензивни протоколи за лечение на остри левкемии и малигнени лимфоми. Анализирани са структурата на инфекциозните усложнения при фебрилна неутропения в хода на терапия за малигнени хемопатии и солидни тумори. За първи път в страната в съвместни разработки на Клиниката са представени характеристиката и рисковите фактори за тумор-лизис синдром и е анализирана честотата на асептична остеонекроза и на транзиторната хипергликемия в хода на анти туморната терапия. Съобщен е случай на успешно лечение с Octreotide на остър панкреатит, индуциран от L-Asparaginase.

5. Доброкачествени хематологични заболявания: Г 8-1; Г 8-2, Г 8-3; Г 8-12

С участието на д-р Милена Белчева са изработени алгоритми за поведение и критерии за своевременна консултация с хематолог при деца с анемия и хеморагичен синдром, предназначени за лекари в доболничната помощ.

За първи път в България се демонстрира клинично приложение на протокол за индукция на имунен толеранс при пациент с инхибиторна хемофилия.

Докладвани са случаи на редки анемии в детската възраст. Обобщени и докладвани са данните от всички центрове по детска хематология в страната относно честотата, клиничната проява и поведението при анемия на Fanconi в детска възраст.

Всички посочени приноси са оригинални, с голямо научно значение.

VI. Участия в научни или образователни проекти

От 2007 до 2014 год. д-р Милена Белчева е координатор на международен проект „Обучение на санитарни в МБАЛ „Св. Марина”, в партньорство с Център за обучение „Saint Michel”, към Groupe Hospitalier „Saint Augustin”, Malestroit, France и Медицински Университет, Варна.


В заключение,

Д-р Милена Белчева е изключително добре подготвен лекар и преподавател в областта на педиатрията и детската онкология и хематология, отдал целия си професионален принос до момента на Медицинския университет във Варна, на УМБАЛ „Света Марина” и на развитието на детската онкология у нас. Нейният дисертационен труд запълни една голяма празнина в националното научно пространство чрез задълбочено и изключително значимо съвременно изследване на кардиометаболитния риск и костното здраве при пациенти, успешно лекувани за малигнени хемопатии в детска възраст. Това изследване, освен че е единствено у нас на тази тема, има голям национален и международен принос. Научните трудове на д-р Белчева, които напълно отговарят на изисквания на ЗРАСРБ, Правилника за неговото приложение и ПРАС за развитие на академичния състав на МУ - Варна, са комплексно отражение на работата на всичките и колеги в страната през годините. Голяма част от научните трудове на д-р Белчева обобщиха и представиха постиженията на варненската и българската детска онкология в областта на малигнените хемопатии и солидните тумори. Международната подготовка на д-р Белчева, нейните езикови познания и изключително добросъвестното и честно отношение към пациентите, към участниците в проучванията и към получените резултати и тяхната интерпретация, широката и обща култура и отдаденост в подготовката на студентите, без съмнение ще са основата за бъдещите научни и преподавателски успехи на д-р Белчева.

Всичко това ми дава основание да изразя своята положителна оценка и да препоръчам на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Милена Иванова Белчева академичното звание „доцент” в област на висше образование **7. Здравеопазване и спорт**, професионално направление **7.1. Медицина**, специалност **Педиатрия** за нуждите на **Катедрата по педиатрия** към ФМ на МУ-Варна и **Клиника по детска клинична хематология и онкология** в УМБАЛ „Света Марина” – Варна.

21.06.2021 г.

гр. Варна


/проф. д-р В. Йотова, д.м.н./