

РЕЦЕНЗИЯ

НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

на д-р Милена Иванова Белчева, на тема „Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно здраве след успешна терапия на малигнени хемопатии в детска възраст“ за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ в професионално направление 7.1 Медицина, по научната специалност „Педиатрия“.

Научен ръководител: проф. д-р Виолета Йотова, дмн

Научен консултант: проф. д-р Валерия Калева, дм

Рецензент:

доц. д-р Мила Богданова Бояджиева, дм, ендокринолог, доцент към УС „Ендокринология“, Втора катедра по вътрешни болести, МУ-Варна

Кратки биографични и професионални данни:

Д-р Милена Иванова Белчева завършва медицина през 1985 г. в МУ-Варна, има придобити специалности по педиатрия (1991), по онкология (2004), по детска хематология и онкология (2006), диплома по педиатрична онкология (Universite Paris XI, France, 1999), свидетелство за професионална квалификация за ВСД: Трансплантация на стволови клетки (2017). Започва работа в регионална болница, гр. Шумен (1985-1986), от 1992 г. е асистент към катедрата по педиатрия и педиатър към МБАЛ „Св.Марина“, Варна. От 1993 до момента е асистент, педиатър-онколог към катедрата по педиатрия и МБАЛ „Св.Марина“, Варна.

1. Актуалност на проблема:

Малигнените хемопатии (МХ) са най-честите злокачествени заболявания в детската възраст. Поради това, че преживяемостта при лекуваните в детството МХ продължава да се подобрява, то има растяща загриженост относно най-честите

продължава да се подобрява, то има растяща загриженост относно най-честите хронични здравословни състояния, с които се срещат преживелите – повишен сърдечно-съдов риск и развитие на сърдечно-съдова патология, промени в костната минерална плътност (КМП), наднормено тегло (НТ) или затлъстяване и др. В този смисъл, в световен мащаб изследователският фокус подчертано се премества към дългосрочните промени или т.н. късни ефекти от лечението, които налагат стриктно мониториране.

Допълнително все повече се натрупват доказателства, показващи намаление във физическата активност на преживелите с МХ, лекувани в детството спрямо здрави контроли, както и връзка между нивото на физическата активност и понижение на късните СС ефекти и смъртност. За съжаление все още грижите при проследяването не адресират рутинно физическата активност и ползите от редовното ѝ провеждане върху дългосрочното здравно състояние.

Избраната тема е актуална и изключително полезна за клиничната практика, тъй като от една страна внася яснота върху дългосрочната еволюция на ефектите от лечението за МХ в детството, а от друга очертава допълнителни насоки в периода на проследяване, някои от които все още недостатъчно изследвани като ефекта на физическата активност, вида и фенотипа на телесната композиция и др. Това подчертава важността на продължителното (до края на живота) проследяване на всички преживели индивиди, дори ако са считани за здрави (излекувани) по време на оценяването в годините веднага след преустановяване на лечението.

2. Структура на дисертационния труд:

Дисертационният труд е разработен в 182 страници и е онагледен с 26 таблици и 19 фигури. Съдържанието е подходящо структурирано и балансирано в отделните части и е представено от: **литературен обзор, цел и задачи, собствени проучвания** (подбор на участниците и основни методи, статистически методи, резултати), **обсъждане, изводи, приноси, заключение, научни публикации и съобщения, приложения и книгопис**. Библиографската справка съдържа 421

заглавия, от които 6 на кирилица и 415 на латиница. Стилът е изключително добър, ясен, с коректно обсъждане на данните и изводите.

2.1 Литературен обзор

Литературният обзор дефинира прецизно клиничната значимост на проблема, разглеждат се обстойно различни аспекти и проблеми, някои от които все още неразрешени в периода на проследяване след ремисия на МХ, лекувани в детска възраст - кардиометаболитния риск, сърдечно-съдовите промени след успешно лечение на остра лимфобластна левкемия и Хочкинов лимфом, костните промени.

Разгледани са различни аспекти на **наднорменото тегло и затлъстяването** при деца с ОЛЛ – не само по време и в края на лечението, но и засилващо се при достигане на юношеска и зряла възраст. Като причинни фактори за това се коментират както известните странични ефекти на лечението (основно краниалната лъчетерапия и кортикостероидите), така и заседналият начин на живот и повишения калориен прием, които се задържат дълго време след края на успешната терапия и се фиксират в нездравословни поведенчески модели през по-нататъшния живот на преживелите. Така индуцирано, затлъстяването прогресира в условията на все по-обезогенна среда и на практика независимо от промяна в съвременните терапевтични протоколи. Специално внимание е отделено на промените в телесната композиция - повишено количество и преразпределение на мастната маса, намалена мускулна маса, както и съвременните методи за оценяването им. Очертани са нови фокуси за анализ сред преживели МХ, лекувани в детството - саркопения и саркопенично затлъстяване, както и клиничното им значение, което тепърва ще набира доказателства.

В обзора особено място заема проблемът с **физическата активност** при индивиди след лекувана в детството МХ. Подчертано е, че съществуващите препоръки за физическа активност при преживелите неоплазма в детството са

твърде общи и припокриват тези, валидни за общата популация. Коментира се, че проблемите, съпътстващи въвеждането на ФА като терапевтичен метод за намаляване или профилактика на много от късните последици от лечението са свързани с липсата на достатъчно и категорични данни в литературата. Обръща се внимание, че интензитетът и продължителността на интервенциите с най-благоприятен ефект все още са неуточнени.

Разгледани са костните промени при преживели МХ в детска възраст. Скоро след края на лечението настъпват компенсаторно натрупване на костна маса и нейната минерализация. Подчертано е, че е твърде спорно дали, доколко и кога компенсаторния процес на натрупване на костна маса и минерализация навакхва предшестващите костни промени, свързани със заболяването и терапията. Анализирани са различни рискови фактори за промяна в скелетното развитие - такива, свързани с терапията, индивидуални рискови фактори (възраст при диагноза на МХ, мъжкия пол, намалена двигателната активност, неадекватен хранителен режим).

Въз основа на съвременната литература и нейния критичен анализ са очертани и предпоставките за настоящото изследване - стабилна тенденция към увеличаване на преживяемостта и броя на пациентите с успешно лечение на МХ в детството, липса на програми за повишаване на физическата активност сред тази популация, проследяване предимно в тесен онкологичен фокус, не се отчитат индивидуалните промени в телесната композиция, няма ясно дефинирани критерии за саркопения, затлъстяване и саркопенично затлъстяване след успешно лечение за МХ в детска възраст, недостатъчно данни за приложимостта на наличните предиктивни системи за оценка на СС-риск.

2.2 Цел и задачи

Целта на дисертационния труд е точно и ясно формулирана: „ Да се анализират някои от най-честите и значими късни ефекти от лечението на МХ в детството - сърдечни промени, фактори на кардиометаболитния риск, промени в телесната композиция и в

параметрите на костното здраве, при индивиди в дълготрайна ремисия на Остра лимфобластна левкемия и Хочкинов лимфом и да се потърсят индикатори за повишен риск от ятрогенна увреда.“ Поставените 7 задачи са основно аналитични и конкретизирани, като следват логично целта.

2.3 Участници и методи:

За целите на научното проучване д-р Белчева обхваща пациенти с ОЛЛ и ХЛ, в дълготрайна ремисия (≥ 5 години след края на терапията), диагностицирани под 18-годишна възраст и лекувани в Клиниката по детска клинична хематология и онкология в периода 1988 - 2012 год. Идентифицирани са 90 преживели пациенти, отговарящи на критериите, от които в проучването се включват **67**. От изследваните 67 индивиди, преживели МХ, **47** са с ОЛЛ (19 на възраст < 18 год. и 28 на възраст ≥ 18 год.) и **20** са лекувани за ХЛ (от тях 19 са ≥ 18 год. и 1 < 18 год. възраст). Средният период след края на лечението е **11,4 год.** (5 - 25 год.) за всички участници и е $8,3 \pm 2,0$ год. за преживелите < 18 год. и $13,5 \pm 4,2$ год. за тези ≥ 18 год. Включена е и контролна група от 35 здрави индивиди, съпоставими по възраст и пол.

Методите на изследване са много и са представени изключително подробно и ясно-антропометрични показатели (ръст, тегло, индекс на телесна маса (BMI), вкл. Z-score), измерване на артериално налягане и сърдечна честота, ехокардиографско изследване, лабораторни биохимични и хормонални изследвания (разширен липиден панел, кр. глюкоза, серумен инсулин, гликиран хемоглобин, Ca, Ph, Mg, витамин D, PTH, TSH, FT4, LH, FSH, IGF-1, NT-pro-BNP), изчислен хомеостазен модел за оценка на инсулиновата резистентност (HOMA-IR). Нутритивният статус на участниците под 18-годишна възраст е преценен въз основа на персентила на BMI за съответната възраст и пол. За тези ≥ 18 год. с проведено целотелесно DEXA изследване, нутритивният статус е преценен допълнително и на базата на индекс на мастна маса (FMI) според класификацията, предложена от Kelly et al. Прилаган е Framingham Risk Calculator (FRC). Предвид сравнително младата възраст на изследваната група рискът е оценен в дългосрочна перспектива. За всеки отделен участник е отчетен рискът както за общи, така и за тежки кардиоваскуларни събития за 30-годишен

период. Инструментът е прилаган при участниците на възраст ≥ 20 год., тъй като е адаптиран за този възрастов период. Телесната композиция е оценена на базата на целотелесно изследване чрез DEXA.

Двигателната активност (вид, продължителност, честота, интензитет) и екранното време, са оценявани чрез въпросници и семи-структурирано интервю с всеки от участниците [Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ), вкл. изчислен Godin Leisure-time Activity score (GLAs)]. Общият калориен прием и приемът на макронутриенти са определени въз основа на данни от попълнен въпросник – за минал прием, включващ 3-дневен (2 делнични и един почивен ден) хранителен дневник.

Статистическите методи са оптимално и прецизно подбрани и позволяват да се обработят данните и да се отговори на поставените задачи.

2.4 Резултати:

Резултатите от проучването са ясно представени в пет подраздела- кардиологични изследване, кардиометаболитни рискови фактори, системи за агрегиране на факторите на кардиометаболитен риск, показатели на костно здраве и анализ на физическата активност. Онагледени са добре с таблици и графики.

а) Кардиологично изследване:

Плазменото ниво на NT-pro BNP е сходно при пациентите и контролите, без полови и възрастови различия. Пациентите ≥ 18 год. имат сигнификантно по-висока СЧ от контролите и сходни показатели на АН. Преживелите ХЛ имат по-високо ДАН, с гранична значимост спрямо контролната група, а СЧ при тях е сигнификантно по-висока от тази на лекуваните за ОЛЛ. Намерени са и полови различия - мъжете с ХЛ и ОЛЛ имат сигнификантно по-високи нива на САН, ДАН и средно АН в сравнение с жените. За разлика от това, половите разлики в контролната група се запазват само по отношение на САН. Като независими предиктори за повишена СЧ са установени мъжки пол, възраст при изследването, диагноза /лечение за ОЛЛ, BMI и честота на интензивна/умерена спортна физическа активност/седмично. Подобни са резултатите за средно АН. Тъканното доплерово

изследване (TDI) обективизира субклинична диастолна дисфункция на лявата и дясната сърдечни камери и влошени показатели на деснокамерния контрактилитет. Резултатите от Доплеровото изследване и TDI показват по-изразена абнормност при лекуваните за ХЛ ≥ 18 год. в сравнение с контролите.

б) кардиометаболитни рискови фактори

Z-score на теглото е значимо по-висок при пациентите. BMI и ОТ са сигнификантно повишени при преживелите деца. Преживелите ОЛЛ, особено в детско-юношеска възраст и мъжете, се представят с висок процент НТ/затлъстяване и повишени количествени показатели на мастната маса в организма. При пациентите с ОЛЛ, лекувани с висока доза краниална лъчетерапия (24 Gy) се наблюдава сигнификантно по-голямо количество мастна маса в организма спрямо лекуваните без или с по-ниска доза КЛ. Затлъстяване при нормално тегло (NWO) се установява в най-висок процент при **лекуваните за ОЛЛ жени** (57,14%), като половината от тях имат дори поднормен BMI и по-рядко при лекуваните за ХЛ жени (42,86%). Независими предиктори за % FM при преживелите ОЛЛ се оказват **КЛ в доза 24 Gy, екранното време, практикуването на спорт и общия калориен прием. Интересно, кумулативната доза ГК, както и фамилната анамнеза за затлъстяване не упражняват независимо влияние.** Комплексната оценка на показателите на мастната и мускулната маса очертава **тенденция към саркопенично затлъстяване** след лечение за ОЛЛ. Показателите на мастната маса при всички лекувани за ХЛ, независимо от пола, са по-високи в сравнение с контролите и по-ниски спрямо преживелите ОЛЛ, без различията да достигат значимост. Най-разпространените фенотипове на телесната композиция сред преживелите ОЛЛ включват **ниска мускулна маса** в комбинация с висок (HA-LM, 29,6%) или с нисък адипозитет (LA-LM, 37%), докато при преживелите ХЛ се наблюдава най-често **нисък адипозитет** и висока мускулна маса (LA-HM, 55,68%). При контролите най-често се среща **нисък адипозитет** в комбинация с висока (LA-HM, 32%) или ниска мускулна маса (LA-LM, 32%). Лекуваните за МХ имат **значимо по-нисък HDL-C** спрямо контролната група и сходни други липидни показатели. Дислипидемия, НТ/затлъстяване и заседяло поведение са най-честите фактори на кардиометаболитния риск при лекуваните за МХ. Преживелите МХ имат неблагоприятен поведенчески модел: тютнопушене (при децата и при мъжете с ХЛ) и

заседял начин на живот (при преживелите ОЛЛ). Метаболитният синдром е сигнификантно по-чест (особено ≥ 18 год. и при мъжете) и настъпва много по-рано при лекуваните за МХ в сравнение със здрави на същата възраст. Най-често срещаните компоненти на МС при преживелите ОЛЛ са увеличена ОТ и нисък HDL-C. При лекуваните за ХЛ е налице и значима разлика в честотата на повишено АН.

с) системи за агрегиране на факторите на кардиометаболитен риск:

Лекуваните за МХ имат по-висок **дългосрочен (30-годишен) релативен риск (OR)** за **общи сърдечно-съдови събития** ($2,37 \pm 1,65$ vs $1,58 \pm 0,80$, $p=0,011$) и **тежки съдови инциденти** ($2,8 \pm 2,76$ vs $1,64 \pm 1,29$, $p=0,05$). Това е особено изразено при мъжете с ХЛ. Framingham Risk Score с дългосрочна перспектива, изразен като OR е приложим при преживелите МХ и може да направлява индивидуалната стратегия за превенция.

д) показатели на костно здраве:

Лекуваните за МХ имат по-ниска костна минерална плътност, включително съобразен с възрастта Z-score, около периода на индивидуалния максимум. Най-абнормни са показателите на костното здраве при жените, лекувани за ОЛЛ. Независимите фактори за промените в КМП при преживели ОЛЛ са: кумулативна доза ГК, телесна маса и Godin Leisure-time Activity score. Като независимите предиктори за КМП при преживелите ХЛ се установяват Lean Mass, възраст при диагнозата и доза на проведената лъчетерапия.

е) анализ на физическата активност:

Пациентите в ремисия на ОЛЛ **показват значими разлики по всички** анализирани параметри на ФА спрямо контролите - по-нисък GLAs, по-малка част от тях практикуват редовно спорт, двукратно по-рядко седмично са ангажирани в спортни занимания и прекарват значително по-малко време седмично в ежедневни дейности с умерена и интензивна ФА, спорт и активно придвижване. **При пациентите с ХЛ и особено при преживелите ХЛ мъже не се установява** сигнификантна разлика в придържането към препоръките за ФА и активното придвижване, но активното време/седмично е

сигнификантно по-ниско в сравнение с контролната група ($p=0,04$). Физическата активност на мъжете през свободното време е сходна с тази на контролите-мъже.

Съгласна съм с приносите, които д-р Белчева коректно дефинира. Правят особено впечатление оригиналните в световен мащаб приноси - анализ на фенотипа на телесната композиция и връзката му с кардиометаболитния риск, анализирането на мускулната маса, спрямо индивидуалния адипозитет, изследването на нездравословни стереотипи (тютюнопушене, заседяло поведение) при лекуваните за МХ в детството.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри. Не съм намерила пропуски в приложената от д-р Милена Иванова Белчева документация.

Критични забележки :

Нямам съществени критични забележки. В някои от анализите са търсени зависимости (линеарен регресионен, корелационен) между различни показатели само в групата на лекуваните за МХ участници, но не и в контролната група. Би било от полза ако се потърсят различия в корелациите и независимите предиктори спрямо контролната група, което може да послужи за отчитане на особени влияния на някои показатели в тази специфична популация. В търсене на независими предиктори за някои от променливите освен възраст при диагноза и възраст при изследване би могло да се добави и продължителността на периода на проследяване.

Във връзка с темата на дисертационния труд дисертантът е направил 3 пълнотекстови публикации в български списания, научните съобщения са 4 (три на национален конгрес и едно на международна конференция).

Заклучение:

Рецензираният дисертационен труд на д-р Милена Иванова Белчева отразява няколкогодишна изключително задълбочена работа – прецизно планирана и проведена, както и коректно и критично анализирана. Предвид обема на извършената работа, многобройните резултати, задълбоченото им анализиране, както и посочените приноси,

считам че дисертационният труд отговаря и надхвърля критериите за присъждане на образователна и научна степен „доктор“. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

Всичко това, както и реалните клинични ползи от научната разработка ми дават основание да предложа на членовете на научното жури да гласуват положително за присъждане на научната степен „доктор“ на д-р Милена Иванова Белчева.

16. 01. 2020г.

Варна


Рецензент: доц. Мила Бояджиева