

СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Добрин Н. Константинов, дм,
външен член на Научно жури,
за дисертационен труд на д-р Милена Иванова Белчева
на тема:

**„СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПРОМЕНИ, КАРДИОМЕТАБОЛИТЕН
РИСК И КОСТНО ЗДРАВЕ СЛЕД УСПЕШНА ТЕРАПИЯ НА
МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ”**

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”,
шифър 7.1. „Медицина”, научна специалност „Педиатрия”

Биографични данни.

Д-р Милена Иванова Белчева е завършила висшето си образование във ВМИ-Варна с магистърска степен по медицина през 1985 година. Работила е като педиатър в регионална болница, а от 1993 год. е асистент към Катедра по педиатрия, МУ-Варна, като и до момента е в състава на Клиника по детска клинична хематология и онкология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. Придобила е специалности по детски болести, онкология и детска хематология и онкология. Преминала е през обучителни курсове у нас и във Франция и притежава квалификационни свидетелства в областта на детската онкохематология и други медицински направления. Като асистент в МУ-Варна има интензивна лечебно-диагностична и научно-преподавателска дейност. Публикувала е статии в национални и международни издания и е участвала във специализирани форуми у нас и в чужбина.

Значимост на темата.

Изборът на тема **„Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно-ставно здраве след успешна терапия на малигнени хемопатии в детската възраст”** е удачен и значим за дисертационен труд. На фона на изключителните лечебни резултати с постигане на над 80% дълготрайна ремисия при острите левкемии и лимфоми у деца, в годините на проследяване през последните десетилетия все по-често се отчитат неблагоприятни ефекти, свързани с протичането на самото злокачествено заболяване или в резултат на неизбежната терапевтична стратегия. Поеманите рискове за развитие на здравни проблеми в последващите години живот е понякога цената на осигуряването на продължителната преживяемост. Търсенето и проследяването на установени и потенциални здравни рискове, в опита за минимизирането им, е особено актуална насока при комплексните грижи за лекуваните от малигнени хемопатии деца.

Структура.

Дисертационният труд е представен на 182 стандартни страници. В

изложението са включени 19 фигури и 26 таблици. Литературният обзор обхваща 36 стр., а в останалите части са включени: предпоставки за разработване на дисертационния труд; цел; задачи (3 стр.); описание на самото проучване (15 стр.) с разясняване на подбора на участници, използвани основни методи за изследване на пациентите, медико-статистически подходи при обработка на данните. Резултатите са представени (в 43 стр.) по категории: резултати от кардиологично изследване; такива, отнасящи се до кардиометаболитните рискови фактори и при агрегиране на същите фактори; от изследвания за костно здраве и от анализ на физическата активност. Обсъждането на резултатите обхваща 36 стр. Основни изводи, приноси и заключение са поместени в 7 страници от разработката. Представени са: списък на научните публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд (1 стр.), приложения (17 стр.) и книгопис (22 стр.).

Като цяло оформлението на дисертационния труд – структурно, езиково и графично, заслужава много висока оценка.

Във връзка с дисертационния труд авторът има 3 публикации в българския специализиран печат и 4 участия в научни прояви с международно участие у нас. Във всички публикации докторантът е първи автор.

Анализ на дисертационния труд

Литературният обзор е обстоен, включващ 421 литературни източника, от които 5 на кирилица и 416 на латиница, като значителна част от източниците са от последните 5 години. Разгледани са най-често срещаните и изследвани в практиката усложнения и здравни рискови фактори при преминалите в детска възраст лечение за малигнени хемопатии (МХ). Авторът разглежда обстойно механизмите за развитието им, проследява връзката с терапията, описва прилаганите диагностични методи и подходи. Предоставената информация е съвременна, конкретна, изчерпателна и подходяща база за компетентния личен коментар на дисертанта с посочване на обосновани хипотези за база на изследването.

Целта на проучването е удачно формулирана - да се анализират някои от най-честите и значими късни ефекти от лечението на МХ в детството при индивиди в дълготрайна ремисия на Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и Хочкинов лимфом (ХЛ) и да се потърсят индикатори за повишен риск от ятрогенни увреди.

Задачите за изпълнение са конкретизирани върху оценката и анализ на манифестната и субклинична сърдечна увреда; телесната композиция; на относителния дял и съчетанието на традиционните фактори на кардиометаболитния риск; на приложимостта на общопопулационни интегрални предиктивни системи на кардиоваскуларния риск; на показатели на костното здраве; на ролята на свързаните с лечението фактори, отнесени към сърдечните промени, кардиометаболитния риск и костното здраве; на физическата активност на изследваните пациент и контроли, с отражението ѝ върху кардиометаболитния риск и костното здраве.

Материал и методи. Подбрани за участие, съобразно прецизни критерии на включване и изключване, са 67 лекувани в детска възраст (под 18 год.) индивиди – 47 с ОЛЛ и 20 с ХЛ от контингента на КДКХО във Варна от периода 1988 - 2012 год.

Средният период на проследяване след края на лечението е, съответно: $11,4 \pm 4,4$ год. (с вариация между 5 и 25 год.) за групата с ОЛЛ и $11,7 \pm 3,5$ год. (5 - 16 год.) за тези с ХЛ. Здрави контроли са 20 участника, с аналогични на основната група демографски характеристики. Планът за изследвания и събиране на резултатите е много подробен и акуратно изпълнен при съблюдаване изискванията на добрата клинична практика (GCP). Обработката на данните е със съвременни статистически подходи, адекватни на поставените цел и задачи.

Резултати и обсъждане.

Резултатите по проучването, независимо от големия обем за всеки отделен изследван, са обобщени и представени стегнато и в подходящ вид. Групирано са по категориите, посочени в задачите на проучването. Избраното онагледяване в табличен и графичен вид е прецизно и дава пълна представа за крайните резултати и статистическата обработка. В много от групите резултатите от собственото проучване са показателни, със висока статистическа тежест, а други, са потвърдителни на съобщените в литературата.

В пространно обсъждане, авторът съпоставя собствените и тези от литературата резултати и отчита потвърждение на формулираните в началото на проучването хипотези, че пациентите с дълготрайна ремисия след лечение за МХ имат субклинично сърдечно засягане, повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и променени параметри на телесната композиция в сравнение със здрави индивиди на същата възраст, както и че лечението на МХ в детството, обуславя неблагоприятен метаболитен и кардиоваскуларен профил, влошено костно здраве, които са зависими от клиничните условия и нездравословни поведенчески стереотипи. Интересен е коментарът на автора, че голяма част от установените в проучването нарушения не са били насочено търсени в процеса на досегашното рутинно клинично проследяване на пациентите, а друга са недооценявани като риск за последващи усложнения.

Д-р Белчева прави аргументирани обобщения и изводи и формулира подходящи препоръки. Последните са с много висока практическа стойност, което приемам за най-голямото достойнство за проучването и са фокусирани върху оптимизиране на проследяващите прегледи в центровете за наблюдение на пациенти с МХ в дълготрайна ремисия. Съгласен съм с изведените от автора приноси на настоящата разработка.

Автореферат.

Предложеният автореферат, по форма и съдържание, отговаря на изискванията. В стремежа на автора да се представят в максимална степен резултатите от проучването, авторефератът, съотнесен към обема на докторантския труд, е със значително по-голяма от обичайното дължина. Последният факт е по-скоро предимство за ясната и пълна представа за същността на дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки.

На фона на много добре структурирания дисертационен труд, качеството на изпълнение на поставената цел и задачи и отчетените резултати, бих обърнал внимание на обективни, осъзнати и от автора базови фактори, които от само себе си

ограничават категоричността на повечето направени изводи. Бройката на наблюдаваните пациенти е относително малка, срокът за наблюдение – недостатъчно продължителен, а използваните през годините лечебни подходи – различни. Оттук и в голяма степен се предопределя преобладаващо потвърдителния характер на разработката. Въпреки това, при следване на предлагания от дисертанта системен подход в търсене на рисковите здравни фактори, би могло на индивидуална за пациентите база, да се оцени тежестта им и да се постави основа за ефективна профилактика и лечение.

Бих препоръчал на д-р Милена Белчева да продължи целенасочените си усилия във вече поетата посока и така да достигне в бъдеще до необходимата категоричност на собствените си наблюдения.

Изказаните тук забележки не намаляват качествата на дисертационния труд и личната ми положителна оценка.

В заключение, на основание на изложеното по-горе положително становище, считам, че дисертационният труд отговаря напълно на всички академични изисквания и убедено бих препоръчал на уважаемото Научно жури **да присъди на д-р Милена Иванова Белчева научната и образователна степен „Доктор“**.

София, 13.01.2020 г.

Подпис:



СТАНОВИЩЕ

от

проф. д-р Добрин Н. Константинов, дм,
външен член на Научно жури,
за дисертационен труд на д-р Милена Иванова Белчева
на тема:

**„СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ПРОМЕНИ, КАРДИОМЕТАБОЛИТЕН
РИСК И КОСТНО ЗДРАВЕ СЛЕД УСПЕШНА ТЕРАПИЯ НА
МАЛИГНЕНИ ХЕМОПАТИИ В ДЕТСКАТА ВЪЗРАСТ”**

в област на висше образование 7. „Здравеопазване и спорт”,
шифър 7.1. „Медицина”, научна специалност „Педиатрия”

Биографични данни.

Д-р Милена Иванова Белчева е завършила висшето си образование във ВМИ-Варна с магистърска степен по медицина през 1985 година. Работила е като педиатър в регионална болница, а от 1993 год. е асистент към Катедра по педиатрия, МУ-Варна, като и до момента е в състава на Клиника по детска клинична хематология и онкология на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. Придобила е специалности по детски болести, онкология и детска хематология и онкология. Преминала е през обучителни курсове у нас и във Франция и притежава квалификационни свидетелства в областта на детската онкохематология и други медицински направления. Като асистент в МУ-Варна има интензивна лечебно-диагностична и научно-преподавателска дейност. Публикувала е статии в национални и международни издания и е участвала във специализирани форуми у нас и в чужбина.

Значимост на темата.

Изборът на тема **„Сърдечно-съдови промени, кардиометаболитен риск и костно-ставно здраве след успешна терапия на малигнени хемопатии в детската възраст”** е удачен и значим за дисертационен труд. На фона на изключителните лечебни резултати с постигане на над 80% дълготрайна ремисия при острите левкемии и лимфоми у деца, в годините на проследяване през последните десетилетия все по-често се отчитат неблагоприятни ефекти, свързани с протичането на самото злокачествено заболяване или в резултат на неизбежната терапевтична стратегия. Поеманите рискове за развитие на здравни проблеми в последващите години живот е понякога цената на осигуряването на продължителната преживяемост. Търсенето и проследяването на установени и потенциални здравни рискове, в опита за минимизирането им, е особено актуална насока при комплексните грижи за лекуваните от малигнени хемопатии деца.

Структура.

Дисертационният труд е представен на 182 стандартни страници. В

изложението са включени 19 фигури и 26 таблици. Литературният обзор обхваща 36 стр., а в останалите части са включени: предпоставки за разработване на дисертационния труд; цел; задачи (3 стр.); описание на самото проучване (15 стр.) с разясняване на подбора на участници, използвани основни методи за изследване на пациентите, медико-статистически подходи при обработка на данните. Резултатите са представени (в 43 стр.) по категории: резултати от кардиологично изследване; такива, отнасящи се до кардиометаболитните рискови фактори и при агрегиране на същите фактори; от изследвания за костно здраве и от анализ на физическата активност. Обсъждането на резултатите обхваща 36 стр. Основни изводи, приноси и заключение са поместени в 7 страници от разработката. Представени са: списък на научните публикации и съобщения, свързани с дисертационния труд (1 стр.), приложения (17 стр.) и книгопис (22 стр.).

Като цяло оформлението на дисертационния труд – структурно, езиково и графично, заслужава много висока оценка.

Във връзка с дисертационния труд авторът има 3 публикации в българския специализиран печат и 4 участия в научни прояви с международно участие у нас. Във всички публикации докторантът е първи автор.

Анализ на дисертационния труд

Литературният обзор е обстоен, включващ 421 литературни източника, от които 5 на кирилица и 416 на латиница, като значителна част от източниците са от последните 5 години. Разгледани са най-често срещаните и изследвани в практиката усложнения и здравни рискови фактори при преминалите в детска възраст лечение за малигнени хемопатии (МХ). Авторът разглежда обстойно механизмите за развитието им, проследява връзката с терапията, описва прилаганите диагностични методи и подходи. Предоставената информация е съвременна, конкретна, изчерпателна и подходяща база за компетентния личен коментар на дисертанта с посочване на обосновани хипотези за база на изследването.

Целта на проучването е удачно формулирана - да се анализират някои от най-честите и значими късни ефекти от лечението на МХ в детството при индивиди в дълготрайна ремисия на Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и Хочкинов лимфом (ХЛ) и да се потърсят индикатори за повишен риск от ятрогенни увреди.

Задачите за изпълнение са конкретизирани върху оценката и анализ на манифестната и субклинична сърдечна увреда; телесната композиция; на относителния дял и съчетанието на традиционните фактори на кардиометаболитния риск; на приложимостта на общопопулационни интегрални предиктивни системи на кардиоваскуларния риск; на показатели на костното здраве; на ролята на свързаните с лечението фактори, отнесени към сърдечните промени, кардиометаболитния риск и костното здраве; на физическата активност на изследваните пациент и контроли, с отражението ѝ върху кардиометаболитния риск и костното здраве.

Материал и методи. Подбрани за участие, съобразно прецизни критерии на включване и изключване, са 67 лекувани в детска възраст (под 18 год.) индивиди – 47 с ОЛЛ и 20 с ХЛ от контингента на КДКХО във Варна от периода 1988 - 2012 год.

Средният период на проследяване след края на лечението е, съответно: $11,4 \pm 4,4$ год. (с вариация между 5 и 25 год.) за групата с ОЛЛ и $11,7 \pm 3,5$ год. (5 - 16 год.) за тези с ХЛ. Здрави контроли са 20 участника, с аналогични на основната група демографски характеристики. Планът за изследвания и събиране на резултатите е много подробен и акуратно изпълнен при съблюдаване изискванията на добрата клинична практика (GCP). Обработката на данните е със съвременни статистически подходи, адекватни на поставените цел и задачи.

Резултати и обсъждане.

Резултатите по проучването, независимо от големия обем за всеки отделен изследван, са обобщени и представени стегнато и в подходящ вид. Групирано са по категориите, посочени в задачите на проучването. Избраното онагледяване в табличен и графичен вид е прецизно и дава пълна представа за крайните резултати и статистическата обработка. В много от групите резултатите от собственото проучване са показателни, със висока статистическа тежест, а други, са потвърдителни на съобщенията в литературата.

В пространно обсъждане, авторът съпоставя собствените и тези от литературата резултати и отчита потвърждение на формулираните в началото на проучването хипотези, че пациентите с дълготрайна ремисия след лечение за МХ имат субклинично сърдечно засягане, повишен риск за сърдечно-съдови заболявания и променени параметри на телесната композиция в сравнение със здрави индивиди на същата възраст, както и че лечението на МХ в детството, обуславя неблагоприятен метаболитен и кардиоваскуларен профил, влошено костно здраве, които са зависими от клиничните условия и нездравословни поведенчески стереотипи. Интересен е коментарът на автора, че голяма част от установените в проучването нарушения не са били насочено търсени в процеса на досегашното рутинно клинично проследяване на пациентите, а друга са недооценявани като риск за последващи усложнения.

Д-р Белчева прави аргументирани обобщения и изводи и формулира подходящи препоръки. Последните са с много висока практическа стойност, което приемам за най-голямото достойнство за проучването и са фокусирани върху оптимизиране на проследяващите прегледи в центровете за наблюдение на пациенти с МХ в дълготрайна ремисия. Съгласен съм с изводите от автора приноси на настоящата разработка.

Автореферат.

Предложеният автореферат, по форма и съдържание, отговаря на изискванията. В стремежа на автора да се представят в максимална степен резултатите от проучването, авторефератът, съотнесен към обема на докторантския труд, е със значително по-голяма от обичайното дължина. Последният факт е по-скоро предимство за ясната и пълна представа за същността на дисертационния труд.

Критични бележки и препоръки.

На фона на много добре структурирания дисертационен труд, качеството на изпълнение на поставената цел и задачи и отчетените резултати, бих обърнал внимание на обективни, осъзнати и от автора базови фактори, които от само себе си

ограничават категоричността на повечето направени изводи. Бройката на наблюдаваните пациенти е относително малка, срокът за наблюдение – недостатъчно продължителен, а използваните през годините лечебни подходи – различни. Оттук и в голяма степен се предопределя преобладаващо потвърдителния характер на разработката. Въпреки това, при следване на предлагания от дисертанта системен подход в търсене на рисковите здравни фактори, би могло на индивидуална за пациентите база, да се оцени тежестта им и да се постави основа за ефективна профилактика и лечение.

Бих препоръчал на д-р Милена Белчева да продължи целенасочените си усилия във вече поетата посока и така да достигне в бъдеще до необходимата категоричност на собствените си наблюдения.

Изказаните тук забележки не намаляват качествата на дисертационния труд и личната ми положителна оценка.

В заключение, на основание на изложеното по-горе положително становище, считам, че дисертационният труд отговаря напълно на всички академични изисквания и убедено бих препоръчал на уважаемото Научно жури **да присъди на д-р Милена Иванова Белчева научната и образователна степен „Доктор“**.

София, 13.01.2020 г.

Подпис:

