

До Председателя на Научно
жури, назначено със заповед на
Ректора на Медицинския
университет-Варна
№ Р-109-101/28.01.2025 г.

РЕЦЕНЗИЯ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев

Началник на Клиника по кардиология към Национална кардиологична болница
член на жури за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“,
определено със заповед на Ректора на Медицинския университет-Варна
№ Р-109-101/28.01.2025 г.

Относно: дисертационен труд на д-р Светослава Елефтерова Славчева, докторант в редовна форма на обучение, Медицинския университет-Варна, с тема на дисертационния труд *„Кардиотоксичност при традиционни и съвременни антинеопластични режими“* научен ръководител доц. д-р Атанас Ангелов, д.м. област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, по докторска програма 03.01.47 „Кардиология“.

Представените от д-р Светослава Елефтерова Славчева документи – дисертационен труд, автореферат и допълнителни документи са в съответствие с изискванията на регламента за придобиване на ОНС „Доктор“ и правилника на Медицински университет, Варна. Не откривам пропуски в представената документация.

Декларирам, че нямам конфликт на интереси с кандидата.

Всички представени материали са прецизно подредени и описани.

Няма данни за плагиатство.

Кратки биографични данни

Д-р Светослава Елефтерова Славчева е родена през 1972 г. в гр. Варна. Завършва медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – гр. Варна през 1999 г. През 2009 г. придобива специалност „Вътрешни болести“, а през 2014 г – „Кардиология“. От 02.2019 г. е редовен докторант към Първа катедра по вътрешни болести с научен ръководител доц. Атанас Ангелов. От 2019 г. е асистент по кардиология, а от 2023 г е преподавател към Първа катедра по вътрешни болести, УС „Кардиология“ на Медицински Университет „Проф. д-р П. Стоянов“.

Член е на European Society of Cardiology (ESC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Heart Failure Association of the ESC (HFA), ESC Council of Cardio-Oncology, International Cardio-Oncology Society (IC-OS), Дружество на кардиолозите в България (ДКБ). Ползва английски, португалски и руски езици.

Значимост на темата

Темата на дисертационния труд е изключително актуална, особено в контекста за световните тенденции за оформяне на направление в кардиология – кардиоонкология.

С навлизането на нови терапии в лечението на онкологично болните, внимането се насочва към органната токсичност на противотуморните класове. Изградени са алгоритми за проследяване на токсичността върху сърдечно-съдовата система, и днес е важно да се създадат унифицирани алгоритми, лесни за осъществяване и информативни за нуждите на практиката. ЕхоКГ диагностиката е в ежедневната практика на кардионколога, но не всички изследвани параметри са добре проучени в контекста на кардиотоксичността. Значимостта на темата се потвърждава и от публикувана позиция на ESC през 2024 на тема „Дясното

сърце при пациенти с карцином”. За съжаление, у нас са ограничени колективите, които работят по темата, и би било добре авторът да се запознае с тяхната дейност, което не е видно от цитираната литература.

Структура на дисертационния труд:

Научният труд на д-р Светослава Елефтерова Славчева е оформен на 222 страници според изискванията и съдържа литературен обзор, цели и задачи на проучването, материали и методи, резултати и обсъждане, изводи, заключение, приноси и библиография. Дисертационният материал е онагледен с 41 таблици и 83 фигури.

Литературният обзор е представен на 55 страници и е структуриран в няколко точки - кардио-онкология – въведение и исторически факти; дефиниция на сърдечна дисфункция, свързана с онкологичната терапия; противотуморна системна терапия, свързана с развитието на сърдечна дисфункция; дясна камера и деснокамерна увреда в резултат на противотуморна терапия; диастолна дисфункция на лява камера в хода на противотуморна терапия и заключение от литературния обзор. Обзорът показва добрата осведоменост на автора по отношение кардиотоксичността от прилагането на противотуморната терапия, неинвазивната оценка на тези ефекти като е обърнато специално внимание на деснокамерната функция и десникаменти увреди.

Все повече изследователи анализират промените в дясната камера, но клиничните данни са на базата на малки и разнородни популации, а резултатите не носят еднозначна информация. Няма яснота за клиничното значение на деснокамерната увреда. Все още са неизвестни нейната прогностична стойност и дали тя може да аргументира включването на превантивно лечение. Малко са и клиничните доказателства относно диастолната левокамерна дисфункция.

На базата на литературния обзор д-р Светослава Славчева извежда логично необходимостта от нейното проучване.

Библиографията съдържа 262 цитирани заглавия, от които 4 са на кирилица, 258 на латиница. Всички цитации са изписани правилно.

Д-р Светослава Славчева си поставя за **цел** на своята изследователска работа да изследва промяната в **деснокамерната** систолна и диастолна функция при различни химиотерапевтични режими и да предложи лесен за приложение алгоритъм за ехокардиографска оценка на дясната камера.

За постигане на целта си поставя следните **задачи**:

1. Да се проследят динамично ехографските параметри за систолна и диастолна функция на ЛК чрез 2DExoKG и тъканен Доплер при пациенти на различни режими за системно противотуморно лечение.
2. Да се проследят динамично ехографските параметри за систолна и диастолна функция на ДК чрез 2DExoKG и тъканен Доплер при пациенти на различни режими за системно противотуморно лечение.
3. Да се установят корелационните взаимоотношения между измененията на ехографските параметри за деснокамерна и левокамерна функция и отклоненията на биохимични маркери за миокардна увреда.
4. Да се анализират времевите, корелационните и предиктивните взаимоотношения между ехографските показатели за ЛК и ДК и клиничните фактори.
5. Да се изработи алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рискова стратификация на пациентите.

Методичен подход: Проспективно са проучени общо 60 пациенти на средна възраст 53 години, най-младият пациент е на 31 години, най-възрастният - на 74 години. По отношение на онкологичното заболяване болшинството от пациентите, 83.3% (n=50), са диагностицирани с рак на млечната жлеза, останалите 10 пациенти (16.7%) имат неоплазми на гастроинтестинален тракт – рак на дебелото черво, панкреаса или стомаха. 50% са третирани с антрациклини (епирубицин) със средна еквивалентна кумулативна доза (ЕКД) на доксорубицин $128 \text{ (SD } 36) \text{ mg/m}^2$. Таргетна терапия е приложена при 29 (48%) от пациентите, която е предимно HER2-таргетна терапия с трастузумаб и модификации на трастузумаб (n = 24, 40%). При 11 (n=18%) трастузумаб е приложен в комбинация с пертузумаб, а при 9 (15%) от пациентите трастузумаб е приложен секвенциално на антрациклините. Терапията с трастузумаб е завършила средно за 447 дни от началото на проследяването. Шест пациенти са третирани с други таргетни медикаменти: бевацизумаб, лапатиниб, рибоциклиб. Лъчетерапия е приложена при 45% от популацията във връзка с РМЖ, като при близо половината тя е в областта на лявата гръдна половина. Във връзка с по-високия риск за развитие на кардиомиопатия при комбинирано лечение с антрациклини и трастузумаб е проведен анализ и при пациентите на тази комбинация.

За осъществяване на научното изследване са използвани следните статистически методи: описателна статистика за определяне, в зависимост от вида и разпределението на променливите, на средна стойност, медиана, стандартно отклонение (SD), интерквартилен обхват (IQR) и пропорции; Т-тест „Paired“ за сравнение на корелирани променливи между два времеви интервала; корелационен анализ за връзката между променливите и интраклас корелационен анализ и Bland-Altman тест за оценка на вариабилността на ехографските изследвания; линеен и логистичен генерализиран смесен ефект регресионен еднофакторен и многофакторен анализ по метода на обобщени уравнения (GEE) за проследяване и сравняване на свързани променливи във времето и за оценка на въздействието на фактори върху променливата; ROC анализ. Използана е програмата “R” – версия 4.3.2 (31/10/2023).

Авторът анализира демографски и клинични показатели на изследваната популация, изходни ехографски показатели, други изходни показатели от клиничното проследяване.

Резултати в отговор на поставените задачи включват първоначално проследяване на левокамерната функция [(левокамерната фракция на изтласкване, систолните тъканни скорости на ЛК, систолна дисфункция на лява камера и проследяване на MAPSE; диастолна функция на ЛК, индекс за миокардната ефективност на ЛК (LVMPI)]. Проследени са параметрите на дясна камера - фракцията на промяна на площта на ДК (RVFAC), систолната тъканна скорост на ДК (S' ДК), TAPSE; оценена е диастолната функция на ДК, индекса за миокардна ефективност на ДК (RVMPI), определяне на дисфункция на дясна камера. Анализирани са взаимоотношения на ехографските показатели за левокамерна и деснокамерна функция с биохимични маркери за миокардна увреда и взаимоотношения между показателите за ДК и ЛК - времеви взаимоотношения между функционалните ехографски показатели за ЛК и ДК, корелационни зависимости между функционалните ехографски показатели за ЛК и ДК, предиктивни взаимодействия между ехографските показатели за ЛК и ДК и клинични фактори. Накрая е изготвен алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рисковата стратификация на пациентите

Резултати: Получените резултати на д-р Светослава Славчева са изложени прилежно и са добре онагледени.

Независимо, че групата е разнородна по отношение на раковото заболяване и прилагана терапия, пациентите са обособени в една кохорта при ЕхоКГ и другите (ЕКГ, АН, сърдечна честота) анализи.

В резултатите е включен левокамерен анализ, който не е обозначен в целите на проучването, но прави ЕхоКГ изследване по-стойностно. Особено ценни са данните от изследването, сравняващи промените в лява и в дясна камера.

Тъй като темата е относително нова за кардионкологията, ЕхоКГ оценка на функцията на дясната камера в хода на химио (и лъче)-терапия е много актуална. Силата на доказателствата от дисертационния труд би се увеличил при анализ на по-големи групи, поради масовостта на онкологичните заболявания и анализ на чисти групи (само един вид карцином, само един вид химиотерапия).

Предложен е алгоритъм за оценка и проследяване на сърдечната функция в хода и след ОТ, в който влизат в съображение всички препоръки по кардио-онкология от 2022 г. Неизменна част от оценката е рисковата стратификация на пациентите, която обединява анамнестичните, лабораторни и ехографски данни за СС рискови фактори, СС заболявания и изходното функционално състояние на ЛК, ДК и сърдечните клапи. При липсата на възможност или качествено изследване на деформационните показатели, като задължителен елемент на функционалната сърдечна оценка, се предлага систолните и диастолните параметри от тъканен Доплер на митрален и трикуспидален анулус – S' , e' и комбинирания параметър E/e' за ЛК и ДК. Предложеният алгоритъм за оценка на функцията на ДК и ЛК включва S' ДК, e' ДК, септална, латерална и средна S' ЛК, E/e' на ЛК и ДК, заедно с ЛКФИ и RVFAC на всеки етап от проследяването. Алгоритъмът е добре онагледен на представена фигура. Най-важното от получените резултати авторът обобщава в 15 точки.

Обсъждането на резултатите е отделено в отделна глава и сравнява получените резултати на дисертанта с публикации по темите. Там където е възможно и има публикации, дисертантът сравнява нейното изследване с резултати от публикувани (неголеми) кохорти болни. Поради малката и хетерогенна група не навсякъде могат да се направят точни изводи и адекватни сравнения. Много ценно в обсъждането е задълбоченият анализ на публикации по темата на деснокамерната функция и сравненията с резултатите на дисертацията. Сравненията между резултатите за промените в дясна и лява камери са важни, понеже показват тенденции, които трябва да се доравнята поради и противоречиви резултати и в литературата.

Както е известно, алгоритмите за диагностика в кардионкологията се различават според прилагани тетрапии и тяхната кардитоксичност, така че предлагания унифициран алгоритъм би бил добра основа за индивидуални алгоритми при последващи по-мощни проучвания.

Д-р Светослава Славчева е критична към получените резултати, което формулира в ограниченията на своето проучване. Проучването е проведено в малка популация, популацията е представена предимно от пациенти от женски пол, без значими СС коморбидности. Продължителността на проследяване е 18 месеца, поради което няма информация за по-дългосрочни нарушения в сърдечната функция. Само 70% от популацията е проследена за 12 и повече месеца. Затова резултатите за по-острите ранни функционални нарушения са с по-голяма тежест. Директна съпоставка между показателите за надлъжна систолна функция на ЛК и ДК, систолните тъканни скорости и надлъжен стрейн не е извършена. Поради това изследването не установява релативната промяна на тези параметри във времето. Динамиката на проследените параметри е резултат на действието на ОТ, но отразява и въздействието на кардиопротективното лечение, проведено при близо половината от популацията.

Изводи: Д-р Светослава Славчева предлага 7 извода. Те произлизат от поставените задачи и от проведеното изследване.

1. Конвенционалните ехографски показатели могат да уловят ранни отклонения още в първите 1–3 месеца в систолната и диастолната функция на ЛК в резултат на действието на ОТ.
2. Деснокамерните конвенционални функционални ехографски показатели показват

статистически значими отклонения в първите 1-3 месеца от началото на ОТ.

3. Систолната тъканна скорост S' ДК е по-подходящ параметър в сравнение с RVFAC за проследяване на деснокамерната функция, поради ранно настъпващо отклонение и малка вариабилност.

4. Онкологичната терапия дава отражение върху систолната и диастолната функция на ДК, които могат да са безсимптомни и да не са придружени от увреда на ЛК.

5. Изследването на hsTnT може да подпомогне диагностицирането на миокардна увреда, индуцирана от ОТ.

6. Ранните промени в деснокамерните конвенционални параметри, функционалната им и прогностична информативност са силен аргумент за проследяването им при пациенти, подложени на ОТ.

7. Корелационните и прогностични взаимоотношения между ехографските показатели от тъканен Доплер за ДК и ЛК дават основание за рутинното им проследяване в условията на ОТ.

Приноси: Приносите са 9, разделени в две групи - с **оригинален характер** (5) и с **потвърдителен характер** (4).

Приноси с оригинален характер

1. За първи път в България са проследени промените в систолната функция на ДК чрез конвенционални ехокардиографски показатели за период от 18 месеца в популация на системна ОТ.

2. Извършена е оценка на диастолната функция на ДК в хода на и след ОТ за период от 18 месеца.

3. За първи път в България са проследени промените във функцията, систолна и диастолна, на ЛК чрез конвенционални ехокардиографски показатели в популация на системна ОТ за период от 18 месеца.

4. За първи път в България е проучено прогностичното значение на различни ехографски показатели за настъпване на сърдечна дисфункция (левокамерна и деснокамерна) в рамките на 18 месеца след започване на ОТ.

5. За първи път в Медицински университет – Варна и УМБАЛ „Св. Марина“ е проведено проследяване на пациенти, подложени на ОТ, което поставя теоретични и практични основи за бъдеща колаборация между онколози и кардиолози.

Приноси с потвърдителен характер

1. Установени са отклонения, съпоставими с научните данни, в ехографските систолни конвенционални показатели на ДК под въздействието на ОТ.

2. Установени са отклонения в ехографските диастолни конвенционални показатели на ДК под въздействието на ОТ.

3. Установена е честотата на дисфункция на ДК в популация, подложена на ОТ.

4. Установени са систолни и диастолни нарушения на ЛК под въздействието на ОТ и те са съпоставими с научните данни.

Авторефератът е представен на български и на английски езици, българският вариант съдържа 88 страници, английският – 93 стр. и отразява написаното в дисертационния труд. Той е издържан според изискванията.

Публикации: Във връзка с дисертационния труд авторът представя 2 публикации в списания и 5 представяния на научни форуми.

Заклучение: Оценявам работата на д-р Светослава Елефтерова Славчева на тема „Кардиотоксичност при традиционни и съвременни антинеопластични режими“ като

интересна в научно отношение и важна за клиничната практика. Считам, че този дисертационен труд отговаря на изискванията за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ залегнали в Закона за развитие на академичния състав в Република България и на Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет-Варна. Въз основа на гореизложените достойнства на дисертационния труд на д-р Светослава Славчева убедено препоръчвам на членовете на почитаемото Научно жури да гласуват положително и да присъдят на д-р Светослава Елефтерова Славчева образователната и научна степен „Доктор“.

23.02.2025
София

Изгот

Заличено на основание чл. 5,
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)
2016/679

проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм