

СТАНОВИЩЕ

За дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен „доктор” по област на висшето образование 7: „Здравеопазване и спорт”, професионално направление 7.1 „Медицина” и специалност „Кардиология”

Автор: д-р Светослава Елефтерова Славчева, асистент по вътрешни болести, Факултет по медицина, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна, редовен докторант към Първа катедра по кардиология.

Тема: „Кардиотоксичност при традиционни и съвременни антинеопластични режими”

Научен ръководител:

Доц. д-р Атанас Ангелов Атанасов, д.м., ръководител на Първа катедра по вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Изготвил становището: проф. д-р Йото Трифонов Йотов, д.м., кардиолог, професор към УС по кардиология, Първа катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

Със заповед № Р-109-101/28.01.2025 г. на Ректора на МУ, Варна, на базата на решение на Факултетния съвет на Факултета по медицина по протокол №33/20.01.2025 г. съм избран за член на Научното жури за защита на дисертационния труд на д-р Светослава Елефтерова Славчева. На първото заседание на Научното жури съм избран за председател на журито и съм определен да изготвя становище по процедурата за придобиване на образователна и научна степен „доктор”.

Кратки данни за професионалното развитие и квалификация на докторанта:

Д-р Светослава Елефтерова Славчева завършва Медицина през 1999 г. в Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна, след което работи като лекар в ЦСМП-Варна, филиал Провадия. Последователно е била лекар в Спешно отделение за възрастни и лекар-кардиолог в Първа кардиологична клиника с ИКО на УМБАЛ „Св. Марина“, Варна. От 2019 г. до 2023 г. е асистент, а от 2023 досега като преподавател към Първа катедра по Вътрешни болести, Медицински Университет „Проф. д-р Параскев Стоянов”, Варна.

През 2009 г. придобива специалност Вътрешни болести, а през 2014 г. – Кардиология. Д-р Славчева има придобита професионална квалификация по ехокардиография – фундаментално и експертно ниво.

Значимост на темата: Кардио-онкологията е бързоразвиваща се кардиологична подспециалност, която изучава всички аспекти на взаимовръзката между злокачествените и СС заболявания. Противотуморната терапия, която в повечето случаи е комбинирана, може да доведе до различни неблагоприятни последствия върху СС система – миокардна дисфункция и СН, коронарна артериална болест, клапно засягане, ритъмни нарушения, артериална хипертония, тромбоемболични усложнения, периферна съдова увреда и мозъчен инсулт, пулмонална хипертония и перикардно засягане. Съвременната наука ни дава информация за клетъчните и молекулните механизми, които стоят в основата на ранно настъпващи кардиотоксични ефекти. Освен систолната увреда, патофизиологичните механизми изясняват и потенциалните нарушения в диастолната миокардна функция. Промените в структурата и функцията на ДК при онкологични пациенти се асоциират с повишена смъртност, влошаване на функционалния клас СН и

настъпването на полиорганни нарушения. Натрупаните клинични данни за значението на деснокамерното увреждане са на базата на малки и разнородни популации, а резултатите не носят еднозначна информация. Няма яснота за клиничното значение на деснокамерната увреда и все още е неизвестна нейната прогностична стойност. Нуждата от допълнителни проучвания върху функционалните промени на ДК под въздействието на ОТ е обосновало настоящото проучване.

Структура на дисертационния труд: Написан е на общо 222 страници. Дисертацията е добре балансирана в 9 глави и включва въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал, методи, собствени резултати и обсъждане, изводи, заключение, научни приноси, публикации и доклади в научни форуми, използвана литература. Онагледена е с 41 таблици и 83 фигури. Библиографията включва общо 262 заглавия, от които 4 на кирилица от български автори. В автореферата са включени 32 от фигурите и 25 от таблиците.

Литературен обзор: Тази част е структурирана с няколко фокуса. Започва с обзор на развитието на кардионкологията с исторически преглед и сегашните проблеми. В следващата част се дефинира сърдечната дисфункция, свързана с онкологичната терапия, като се разглежда потенциала и механизмите за сърдечно засягане на отделните химиотерапевтици и на лъчетерапията.

Отделен раздел на литературния обзор е посветен на анатомията и функцията на дясната камера, както и на деснокамерната увреда при противотуморна терапия. Разгледани са детайлно методите за ехокардиографска оценка на ДК в норма и при лечение с противотуморни средства. Дефинирани са параметрите на систолна и диастолна функция чрез използване на обичайни и съвременни методики в норма и патология.

В обзора са разгледани и промените в диастолната функция на лява камера в хода на лечение на онкологични заболявания чрез различни методи. Като заключение се подчертава, че детайлното познаване на конкретните механизми на сърдечна увреда при различните антитуморни терапии е от съществено значение за разното откриване на сърдечна дисфункция. Поради малкия брой проучвания върху значението на ДК в процеса на сърдечно засягане в резултат на противотуморна терапия, не е ясно и прогностичното значение на ДК увреда. Подобно е и състоянието на научните дирения за развитие на диастолна дисфункция на ЛК при онкологично болни. Тези празноти в наличните доказателства е съществена причина за по-детайлното им проучване в настоящата разработка, като се търси лесно приложим и достатъчно информативен алгоритъм на ехографска оценка на сърдечните нарушения при различни методи на противотуморно лечение.

Цел и задачи: основната цел на проекта е: проспективно да се изследва промяната в деснокамерната систолна и диастолна функция при различни химиотерапевтични режими и да се предложи лесен за приложение алгоритъм за ехокардиографска оценка на дясната камера. Тя е добре формулирана, но не включва изследвани ЛК параметри, които са посочени в задачите. Свързаните с нея 5 задачи са логично продължение на литературния обзор и на основната цел и са ясно и точно дефинирани. Те, обаче, са по-широки от поставената цел. Задачите отразяват отделните стъпки – методи на получаване на информацията, аналитичен подход при обобщаването на получените резултати и дефиниране на полезен за практиката алгоритъм за ранна предикция на миокардна увреда и рискова стратификация на пациентите.

Методи и изследвани лица: За целите на дисертацията са изследвани общо 60 болни на възраст над 18 години с неоплазми на млечната жлеза, гастроинтестиналния тракт и женската половова система, при които предстои системна противотуморна терапия след подписване на информирано съгласие. Посочени са ясно изключващи критерии. Проследяването на пациентите се провежда изходно (преди стартиране на химиотерапия или таргетна терапия) на 1-ви, 3-ти, 6-ти, 9-ти, 12-ти и 18-ти месец. Описани са начините на изследване чрез клинични белези, лабораторни показатели (hsTnT), ЕКГ и ехокардиография. Статистическите методи, които са използвани за анализ на получените резултати са подорбно описани и напълно адекватни за постигане на релевантни изводи.

Резултати: От представените данни става видно, че при всички лекувани пациенти има спадане на систолната функция на ЛК, като 10% са вече с потисната помпена функция, потвърдена както с ниска ФИ, така и със скоростите на миокардно систолно лонгитудинално движение. Тези систолни скорости се понижават с времето и това понижение се задържат до 18 месец от наблюдението. Налице е до умерена положителна корелация между тъканните скорости на миокарда на ЛК и ФИ на ЛК, по-значимо за септалната компонента. Сistolна дисфункция е наблюдавана най-често при лечение с антрациклини, лъчетерапия и средно след 6 месеца наблюдение. Протективна кардиологична терапия е започната при 5/6-ти от тях.

При 12% от болните по време на цялото наблюдение е наблюдавана диастолна ЛК дисфункция. На 6-ия и 12-я месец от противотуморното системно лечение нараства вероятността за настъпване на диастолна дисфункция на ЛК, като рискът е над 6 пъти.

Подобна негативната динамика се наблюдава и в параметрите на ДК след проведена ОТ. ДК фракция на скъсяване намалява средно с 15% от изходната за целия период, S' на латерална стена на ДК е по-ниска с 0,87 cm/s на 12-ти месец. Макар и несигнификантно, има снижение на TAPSE, като при 25 болни този показател достига патологична стойност ≤ 16 mm. Дисфункция на ДК, свързана с ОТ, е настъпила при 7 пациенти или 11,7% от популацията. Не се установява значимо влошаване единствено на диастолната функция на ДК в изследваната популация от началото на ОТ на всеки етап от проследяването.

Анализирани са времевите взаимоотношения между промените в ЛК и ДК, както и факторите за поява на различните сърдечни нарушения. Като резултат от получените резултати е създаден практически алгоритъм за оценка на пациентите, подложени на онкологично лечение.

Обсъждането е в отделните глави след отделните части на резултатите. Като препоръка е добре да се отдели дискусията в отделна глава.

Изводи: Направените изводи са пълни и резюмират подробно представените резултати. Те отговарят на поставените цел и задачи от дисертант, с изключение на извод 5. Броят им – 7, е достатъчен и отразява значимостта на получените резултати.

Съгласен съм напълно с направените **приноси** с оригинален и с потвърдителен характер, посочени от дисертанта. Положително е обсъждането на потенциалните ограничения на разработката.

Във връзка с разработената тема са направени 2 **публикации** в пълен текст в медицинско списание, реферирано в международната база данни, както и 5 съобщения на реномирани научни форуми.

Авторефератът отговаря на изискванията на закона за развитие на академичните кадри.

Не съм открил пропуски в приложената от д-р Светослава Елефтерова Славчева **документация**, спазени са изискванията на ЗРАСРБ, ППЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в МУ-Варна.

Заключение: Дисертационният труд на д-р Светослава Елефтерова Славчева третира един изключително актуален интердисциплинарен проблем в кардиологията и онкологията – развитието на сърдечни промени при различни начини на противотуморно лечение, решаването на който е важно за ранното им диагностициране и за подобряване на прогнозата и качеството на живот на болните. Наличието на сърдечна дисфункция определя и промяна в начина на медикаментозно лечение. Целта е постигната, поставените задачи са изпълнени. Изводите са достатъчно точни и изчерпателни, ясно формулирани. Приносите имат не само научна, но и практическа стойност, особено разработеният алгоритъм. Представените публикации и научни съобщения отговарят на изискванията.

При тези обстоятелства считам, че дисертационният труд на д-р Светослава Елефтерова Славчева отговаря на всички изисквания за присъждане на научната и образователна степен „Доктор“ и горещо препоръчвам на уважаемото жури да гласува положително.

11.03.2025 г.
Варна

Изготвил становището:

(проф. д-р Йото Йотов, дм)

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