

СТАНОВИЩЕ

от проф. д-р Николай Маргаритов Рунев, дм,
Клиника по пропедевтика на вътрешните болести
"Проф. д-р Ст. Киркович" – УМБАЛ "Александровска",
Медицински Университет – София

на дисертационен труд на тема:

"Кардиотоксичност при традиционни и съвременни антинеопластични режими"

по докторска програма **"Кардиология"** в професионално направление 7.1 **Медицина**, от област на висше образование 7. **Здравеопазване и спорт**

за присъждане на образователната и научна степен **"Доктор"** на д-р **Светослава Елефтерова Славчева**, докторант в редовна форма на обучение към Първа катедра по **"Вътрешни болести"** на факултет **"Медицина"** в Медицински университет **"Проф. д-р Параскев Стоянов"** – Варна.

Заповед No P-109-101/28.01.2025 г. на Ректора на Медицински университет **"Проф. д-р Параскев Стоянов"** – Варна за назначаване на научно жури.

Структура на дисертационния труд

Дисертацията е написана на 222 страници, от които 55 страници - литературен обзор; 4 страници - цел, задачи, материал и методи; 87 страници - резултати; 37 страници - дискусия; 3 страници – изводи, заключение и приноси; 13 страници - библиография (с общ брой 262 цитирани източници, от които 4 - на кирилица).

Дисертационният труд е структуриран по класическия начин, с относително спазване на пропорциите между отделните му части според общоприетите у нас изисквания.

Актуалност на темата

Темата на дисертационния труд е актуална както в теоретичен, така и в научно-практически аспект. За това твърдение имам следните основания:

1. Сърдечно-съдовите и онкологичните заболявания са двете най-чести причини за смърт в популацията в световен мащаб. Това обуславя и **бързото развитие на кардио-онкологията** през последните години в посока на провеждане на по-ефективно противотуморно лечение при по-ниска степен на кардиотоксичност.

2. В клиничен аспект особено внимание се отделя не само на промените в параметрите на контрактилно-помпената функция, но и на оценката на **ранната диастолна миокардна дисфункция** при пациенти на противотуморна терапия с цел забавяне на прогресията към сърдечна недостатъчност.

3. Създадени са и своевременно се допълват **Препоръки за оценка** на безсимптомна или симптоматична **левокамерна (ЛК) дисфункция**, вкл. на измененията в миокардната деформация при пациенти на онкологична терапия (ОТ).

Познаване на проблема

От направения обзор се вижда, че д-р Славчева задълбочено се е запознала с наличната литература по въпроса. Тя обобщава, че:

1. **Мониторирането на функцията на дясна камера (ДК)** при пациенти на противотуморно лечение **остава предизвикателство** в клиничната практика, тъй като известните до момента данни са от проучвания на малки и разнородни популации, а получените резултати не предоставят еднозначна информация.

2. **Не се достатъчно изяснени клиничното значение и прогностичната стойност на деснокамерната миокардна увреда** при пациенти на онкологична терапия, както и възможностите за включване на превантивно лечение при очаквана кардиотоксичност.

3. Съвременната оценка на ранните, субклинични промени в миокардната функция се основава на показатели, изведени от 3D ЕхоКГ и Speckle-tracking ЕхоКГ, което изисква специализирана апаратура и сериозна кардиологична експертиза. Тези ограничения затрудняват рутинното им измерване по време на проследяващите прегледи на онкологични пациенти и поставят **въпроса за изработване на лесно приложими в практиката клинични алгоритми.**

Така авторът напълно обосновава смисъла на своето проучване.

Целта е ясно формулирана:

Да се изследва проспективно 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.

За изпълнението на тази цел са поставени **5 конкретни задачи.**

Материалът и методите дават пълно основание да се вярва на получените резултати.

Проучването е проведено в Първа кардиологична клиника и Клиника по медицинска онкология към УМБАЛ „Св. Марина” - Варна през периода м.06.2019 г. – м.02.2024 г. В него са включени 60 пациенти на средна възраст 53 ± 12 г. (91.7% жени), при които е планирана химиотерапия по повод неоплазми на млечната жлеза (83.3%) или гастро-интестиналния тракт (16.7%).

Изключени са пациенти с:

- ✓ хронични белодробни заболявания с пулмонална хипертония,
- ✓ белодробен тромбоемболизъм,
- ✓ хемодинамично значима клапна сърдечна болест,
- ✓ постоянно предсърдно мъждене,
- ✓ известна коронарна болест,
- ✓ систолна левокамерна дисфункция,
- ✓ хронична сърдечна недостатъчност.

При всички пациенти е проведена клинична и ЕхоКГ оценка преди началото на ОТ и на последващи визити (медиана: 5 визити) в продължение на 18 месеца. Половината от изследваните пациенти са били на лечение с антрациклини (еписурубицин) за период от 106 дни (медиана), а 29 - на HER-2 таргетна терапия с трастузумаб с продължителност 447 дни (медиана).

Ехокардиографската оценка е извършвана от един кардиолог и включва конвенционални показатели от 2D ЕхоКГ и тъканен Доплер за анализ на функцията на ЛК и ДК според Препоръките на Европейското дружество за сърдечно-съдова образна диагностика и на Американското дружество по ехокардиография.

Направена е **съвременна статистическа обработка на резултатите**, като нулевата хипотеза е дефинирана при ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

Използвани са:

- ✓ описателна статистика,
- ✓ t-тест за сравнение на количествени променливи,
- ✓ корелационен анализ,
- ✓ линеен и логистичен регресионен еднофакторен и многофакторен анализ,
- ✓ Bland-Altman тест за оценка на вариабилността на ехокардиографските показатели
- ✓ ROC-анализ.

Характеристика на резултатите и дискусията:

Авторът установява следното:

1. С оценка на конвенционалните ехокардиографски показатели могат да се установят ранни промени в **левокамерната систолна и диастолна функция** още в първите 1-3 месеца след началото на ОТ.

2. Конвенционалните ехокардиографски показатели за **анализ на деснокамерната функция** показват сигнификантна динамика в първите 1-3 месеца след започване на противотуморно лечение.

3. Онкологичната терапия може да доведе до **безсимптомни промени в показателите на диастолната и систолната деснокамерна миокардна функция**, без да са придружени от левокамерна дисфункция.

4. **Систолната тъканна скорост S'** на дясна камера е показател, който се променя по-рано след началото на ОТ и се отличава с по-малка вариабилност в сравнение с RVFAC (фракция на промяна на площта на ДК) в систола и диастола, поради което е по-подходящ за проследяване на деснокамерната функция при онкологично лечение.

5. В изследваната популация пациенти на ОТ са налице **значими корелационни и прогностични взаимоотношения между диастолни и систолни параметри от тъканен Доплер** както за дясна, така и за лява камера, което предполага рутинното им проследяване в практиката.

Резултатите са представени в 41 таблици и са добре визуализирани с 83 цветни фигури.

Направена е **аналитична дискусия** на получените клинични и ехокардиографски резултати за промените в систолната и диастолна деснокамерна функция при пациенти на различни химиотерапевтични режими, както и съпоставка с литературните данни.

Коректно са посочени ограниченията на проучването.

Съгласен съм със справката за приносите на дисертационния труд.

Заклучение:

Проведено е **едноцентрово проучване** по един недостатъчно изследван проблем в кардио-онкологията: оценка на промените в деснокамерната систолна и диастолна функция в хода на проследяване на пациенти на ОТ.

Трябва да се изтъкне актуалността на избраната тема, както и **задълбоченото познаване от автора** на публикуваната до момента литература по дискутираните въпроси.

На базата на получените резултати са изведени важни **заклучения за включване на следните показатели като задължителен минимум** в ехокардиографската оценка на сърдечната функция при онкологични пациенти:

(1) **сistolната тъканна скорост на ДК** като надежден показател с ниска вариабилност и

(2) **ранната диастолна тъканна скорост е`на ДК**, която при стойност <9.8 см/сек е предиктор за деснокамерна дисфункция в изследваната популация.

Особено ценен е предложеният от д-р Славчева **алгоритъм за оценка и проследяване на пациенти на онкологично лечение**, включващ сърдечни биомаркери и ехокардиографски показатели за систолна и диастолна функция на ЛК и ДК.

Този труд може да послужи като основа за провеждане на допълнителни проучвания в кардио-онкологията с цел оптимизиране на **комплексния подход при пациентите на ОТ у нас**.

Това ми дава основание да гласувам с **положителен вот** за присъждане на образователната и научна степен **“Доктор”** по докторска програма **„Кардиология”** в професионално направление **„Медицина“** на **д-р Светослава Елефтерова Славчева**, докторант в редовна форма на обучение към Първа катедра по **„Вътрешни болести”** на факултет **„Медицина”** в Медицински университет **„Проф. д-р Параскев Стоянов”** – Варна.

21.02.2025 г.

проф. д-р Николай Рунев, дм

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