

СТАНОВИЩЕ

От Доц. д-р Николай Цветанов Цветков д.м.

Относно научните трудове на д-р Лиана Тодорова Герчева - Кючукова, д.м. Доцент Началник на клиника по Клинична хематология при УМБАЛ „Св. Марина“, Варна Ръководител на Учебен сектор по хематология при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна. Във връзка с конкурс за заемане на академичната длъжност „Професор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“, обнародван в ДВ бр. 24/16.03.2018 год.

Кандидат за академичната длъжност „Професор“ по научна специалност „Хематология и преливане на кръв“, при МУ – Варна, във връзка с обявления в ДВ бр. 24/16.04.2018 год. конкурс е **д-р Лиана Тодорова Герчева - Кючукова, д.м. Доцент** Началник на клиника по Клинична хематология при УМБАЛ „Св. Марина“, Варна Ръководител на Учебен сектор по хематология при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна

Доц. д-р Лиана Герчева е родена през 1955 год. в гр. Варна. През 1980 год. завършва с отличен успех висшето си образование във ВМИ Варна. През 1980год. след успешно издържан конкурсен изпит започва работа като асистент в Клиника по хематология към катедра „Вътрешни болести и терапия“ при ВМИ Плевен. През 1984, 1986 и 2001год. последователно придобива специалностите: Вътрешни болести, Клинична хематология и Социални дейности.

През 1989год. защитава докторска дисертация на тема „Миеломна болест: клинично-морфологични данни, неврологичен синдром, лечение“.

Първа въвежда в България интратекално цитостазно лечение на миеломната гръбначно-мозъчна компресия, за което през 1990год. придобива свидетелство за рационализация.

През 1996-1997год. провежда специализация по трансплантация на костен мозък и хемопоеетични стволови клетки в Израел, Медицински център „Хадаса“ под ръководството на проф. Шимон Славин.

От 1994год. започва работа като завеждащ отделение по вътрешни болести в МБАЛ „Св. Анна“, Варна.

От 1996год. работи в Клиника по хематология на УМБАЛ „Света Марина“ и Медицински университет, Варна.

През 1998год. ѝ е присъдена академичната длъжност „Доцент“ от Специализиран научен съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология и клинична лаборатория, утвърдена по-късно от ВАК.

През 2004год. след конкурс е назначена за Началник на Клиника по клинична хематология и Ръководител на Учебно-научен сектор по клинична хематология при УМБАЛ „Света Марина“ и Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, Варна

За участие в обявения конкурс Доц. Лиана Герчева е представила общо **203** научни труда, от които **63** преди и **140 (68,96%)** след присъждане на академичната длъжност „Доцент“. Структурата на публикациите е следната: **1** рецензиран научен труд (монография), **34** рецензирани статии, публикувани в български и международни медицински списания и **103** нерецензирани научни труда, от които **25** публикации и **78** научни съобщения. Най-голям процент от публикациите са свързани с острите и хронични миелопролиферативни неоплазми, където е насочен основният научен интерес на Доц. д-р Лиана Герчева (**50,71%**). Научните разработки, свързани с лимфопролиферативните неоплазми съставляват **28,28%**, а тези, насочени към бенигнените кръвни заболявания плюс групата „други“ са общо **19,99%**.

Общият импакт фактор на научните трудове, представен на официална бланка, издадена от Отдел „Наука“ при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна е **451,606**.

Броят на забелязаните цитирания към момента на конкурса е посочен както следва:

- 2478 във Web of Science ;
- 716 цитирания в Scopus и
- 1143 цитирания в Google Scholar

Най-голям е броят на публикациите в Европейския специализиран журнал „Haematologica“ (13), следвани от „Blood“ (основния периодичен журнал на Американската асоциация по хематология) (9) „Haemophilia“ (8), Journal of Thrombosis and Haemostasis (4) и Leukemia research (3).

НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Представените за рецензиране научни трудове на Доц. д-р Лиана Герчева, осъществени след заемане на академичната длъжност „Доцент“, са насочени в следните **основни клинични направления**:

1. ХРОНИЧНИ И ОСТРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

В това направление са включени най-иновативните научни разработки на Доц. д-р Лиана Герчева, оценяващи патофизиологичната роля на костномозъчната ангиогенеза за неопластичната еволюция на хроничните миелопролиферативни заболявания.

Еритремия вера

Значимо по-високи плазмени нива на VEGF и HGF, свързани с увеличената ангиогенна активност; доказва се значима корелационна връзка между повишените плазмени нива на VEGF, завишения тромбоцитен брой и степента на риск при пациентите, най-вече свързан с тромботични усложнения.

Повишена степен на неоваскуларизация в костния мозък на пациентите, доказваща патологично усилена ангиогенеза; повишена експресия на VEGF и рецептора му KDR, както и на HGF и рецептора му MET в гранулоцитните прекурсори и в мегакариоцитите; наличие на значима корелационна зависимост между микросъдовата гъстота в костния мозък и клетъчния VEGF; между клетъчния VEGF и рецептора му KDR; между клетъчния HGF и рецептора му MET, всички доказващи активираната неоангиогенеза в костния мозък на пациентите.

Доказана е сигнификантна корелация между $JAK2^{V617F}$ мутационния товар и костно-мозъчната ангиогенна активност; установена е зависимост между величината на $JAK2^{V617F}$ мутационния товар и клиничния фенотип на заболяването.

Изследвана е връзката между костно-мозъчната ангиогенеза, спленомегалията и честотата на тромботични събития.

Есенциална тромбоцитемия

Плазмените концентрации на HGF са в силна корелационна зависимост с клетъчния HGF в мегакариоцитите и с микросъдовата гъстота в костния мозък; доказва се висока степен на корелация между нивото на плазмения HGF и степента на левкоцитоза, както и по-слаба - между плазмения VEGF и левкоцитния брой; доказана е права корелационна зависимост между плазменото ниво на VEGF и степента на риск от тромботични усложнения при ЕТ.

Установява се, че успоредно със степента на неоваскуларизация, в костния мозък е увеличена експресията на клетъчния VEGF и рецептора му KDR, което доказва промотиращата роля на последните в процеса на неоангиогенеза; доказана е сигнификантна корелация между $JAK2^{V617F}$ мутационния товар и костно-мозъчната ангиогенна активност.

Прави се връзка между величината на $JAK2^{V617F}$ мутационния товар и клиничния фенотип на заболяването. Изследвана е връзката между костно-мозъчната ангиогенеза, спленомегалията и честотата на тромботични събития. Доказано е, че костно-мозъчната ангиогенеза корелира с мутационния товар и спленомегалията, но не корелира с честотата на тромботичните събития.

Първична миелофиброза (ПМФ)

В групата на миелопролиферативните неоплазми ПМФ е заболяването с най-изразена патологична ангиогенеза. Доказателство за тази теза е високата корелационна зависимост между плазмените концентрации на VEGF и HGF, между клетъчната експресия на VEGF и рецептора му KDR, както и между клетъчната експресия на HGF и рецептора му MET.

Доказва се възходяща динамика в нивото на плазмените концентрации на HGF по време на еволюцията на заболяването, което го прави прогностичен фактор за прогресия; чрез межд�факторен анализ се установява силна връзка

между плазмените нива на VEGF, неговата клетъчна експресия от миелоидните прекурсори, левкоцитния брой, плазмения HGF и процента на бластите в костния мозък.

Доказва се, че от трите класически ФХ(-) Миелопролиферативни заболявания при ПМФ микросъдовата гъстота е най-значимо увеличена; установява се значима позитивна корелационна връзка между МСГ и степента на фиброза в костния мозък.

Прави се връзка между величината на JAK2^{V617F} мутационния товар и клиничния фенотип на заболяването. Доказва се значима позитивна корелационна връзка между величината на МСГ и наличието/големината на JAK2^{V617F} мутационния товар.

Проучва се ролята на нарушения железен метаболизъм в патогенезата на анемичния синдром (проект в развитие).

Хронична миелогенна левкемия

При всички изследвани пациенти са установяват сигнификантно повишени плазмени нива на VEGF и HG, доказващи повишена проангиогенна активност в хроничния стадий на ХМЛ; установява се сигнификантна корелация между нивото на плазмения HGF, степента на левкоцитоза, спленомегалия и процента на миелобласти в периферната кръв; доказва се сигнификантна корелационна зависимост между VEGF, тромбоцитния брой, нивата на левкоцитите и на ЛДХ.

Доказва се, че началното лечение с високи дози imatinib (800mg/дн) довежда до по-бърз и значим терапевтичен отговор при третирани преди това с други медикаменти пациенти.

Успоредно с въвеждане на Европейските критерии за отговор към използвания тирозин-киназен инхибитор imatinib, е проследявана динамиката на цитогенетичния отговор в българските центрове. Подробно са проучвани промените в кариотипа на пациентите, като е описан много рядък вариант на ХМЛ – 8p11 миелопролиферативен синдром.

Миелодиспластични синдроми (МДС) и Остра миелобластна левкемия (ОМЛ)

Дендритните клетки при пациентите с МДС, произхождащи от моноцитите, са функционално непълноценни, което се дължи на дефекти в NF-κB и MAPK сигналните пътища.

Подробно е проучена прогностичната стойност на цитогенетичния профил при пациенти с МДС и ОМЛ, като особено внимание се отдава на вторично възникналите МДС и ОМЛ.

Проучени са клинико-лабораторните показатели при пациенти с ХММЛ, като идентифицирането на тризомия 8 се оценява като много лош прогностичен фактор.

Изследвана е подробно ролята на оксидативния стрес, възникващ под влияние на химиотерапевтичните режими, широко използвани при ОМЛ. Дискутира се въпросът за провеждане на антиоксидираща терапия след всеки химиотерапевтичен цикъл с цел възстановяване на антиоксидативния баланс.

2. ОСТРИ И ХРОНИЧНИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

При пациентите с Миелома мултиплекс (ММ) се установява значима редукция на циркулиращите в периферната кръв дендритни клетки, което е от особено значение за първично потиснатия имунен отговор и клинично изявения имунен дефицит.

Установява се значимо потискане на естествените антиоксидативни механизми по време и след лечение на пациенти с Остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

Доказва се, че при пациенти с Хронична лимфоидна левкемия (ХЛЛ) след проведено първоначално лечение с комбинация от алкилиращи агенти и Rituximab, следвано от поддържащо такова с Rituximab, прилаган през 3 месеца в продължение на поне 2 години, свободната от прогресия преживяемост, общата преживяемост и продължителността на постигната ремисия са статистически значимо удължени.

3. ДРУГИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Основния акцент в това направление са проучванията на терапевтичните възможности, целящи подобряването състоянието на хемостазата и качеството на живот при пациенти с тежка форма на хемофилия А и В. Всички публикации в този раздел са свързани с резултати от клинични изпитвания. В групата клинични изпитвания са включени както такива, изследващи ефективността на технологично различни, пречистени плазмени антихемофилни фактори, така и най-съвременни възможности за третиране на пациентите чрез рекомбинантна технология, вкл. антихемофилни фактори с пролонгирано действие.

4. ДРУГИ ПУБЛИКАЦИИ

Психологични и социални проблеми при пациентите с малигнен хемопатии. Тази публикация е свързана с разработен проект, включващ подготовка на специална анкетна карта и психологически тест, целящи да определят степенно нуждата от социално-психологическа подкрепа на пациентите и техните семейства.

Участие в международен екип (с Норвежкия раков център) за експериментално добиване на дендритни клетки с вградена mRNA от CD34+ кръвни прогенитори.

Участие в проучване, целящо оценка на ресурсите, необходими за поддържане на доброто състояние на хоспитализирани пациенти с фебрилна неутропения, получена в резултат на предшестваща химиотерапия. Такова проучване се осъществява за първи път в България.

Участие в публикации на необичайни клинични случаи.

Проучване на ефективността от практическото приложение на рекомбинантен човешки гранулоцитен растежен фактор, прилаган в зората на неговото синтезиране (1998г.) на пациенти с медикаментозна или пост-лъчетерапевтична неутропения и апластична анемия.

Участия в авторски колективи на учебници и ръководства.

Практически препоръки при лечение на различни усложнения на имunosupресивната терапия.

ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

Преподава на студенти от 3-ти, 5-ти и 6-ти курс на Факултета по Медицина, от 4-ти курс на Факултета по Фармация при Медицински Университет „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, Варна.

Обучава специализиращи лекари по Вътрешни болести, Клинична хематология и Трансфузионна хематология.

Доц. Лиана Герчева е научен ръководител на следните докторанти:

1. Д-р Антонина Ганчева Желязкова, защитила успешно през 2008 г. пред Специализиран съвет по гастроентерология, ендокринология, хематология и клинична лаборатория.

Тема: Хронични миелопротиферативни заболявания: степен на корелация на клинични и биологични прогностични маркери с ангиогенезата в костния мозък и с плазмените нива на Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) и Hepatocyte Growth Factor (HGF)

2. Д-р Цветелина Красимирова Никова, зачислена през 2008 г., изработена е част от докторската програма, докторантката е емигрирала в Канада, където понастоящем живее и работи.

Тема: „Ангиогенеза при хронична лимфоцитна левкемия“

3. Д-р Мерлин Ерол Мехмед, зачислена през 2009 г., прекъснала редовната докторантура по здравословни причини.

Тема: „Имунорегулаторни механизми при пациенти с Миелодиспластични синдроми и тяхната корелация с клиничното протичане на заболяването и съпътстващите го инфекциозни усложнения“.

4. Д-р Антонио Иванов Антонов, защитил успешно през 2018год.

Тема: „Корелационна зависимост между туморната ангиогенеза, мутационния товар, промените в кръвната картина и тромбогенния риск при пациенти с есенциална тромбоцитемия и полицитемия вера“.

5. Д-р Стела Костова Димитрова, зачислена за редовен докторант през 2017 г., продължава набиране на материала по дисертацията си.

Тема: „Първична, пост-еритремична, пост-тромбоцитемична миелофиброза – участие на инфламаторни цитокини (Interlevkin-6, Interleukin-8) и регулаторите на желязната метаболитизъм (Хепсидин) в патогенезата на анемичния синдром“.

Редовен член е на изпитни комисии по вътрешни болести за семестриален и държавен изпити за придобиване на магистърска степен по медицина.

Редовен член на държавната изпитна комисия за придобиване на специалността „Клинична хематология“.

РЕЦЕНЗИОННА И ЕКСПЕРТНА ДЕЙНОСТ

Доц. Лиана Герчева е рецензирала много дисертационни трудове, публикации на кандидати за присъждане на научното звание „Доцент“, проекти към МОН и Фонд „Наука“ при МУ Варна, статии за списания.

Постоянен оценител е към Фонд „Наука“ при МОН.

Член е на редакционната колегия на списанията „Journal of IMAB“ и „Клинична хематология“.

Председател е на Работната група по Миелопролиферативни неоплазми към Българското медицинско сдружение по хематология.

Познавам Доц. д-р Лиана Герчева от 1980год. Работихме заедно в Хематологична клиника Плевен повече от 10 години. Бе колегиален и точен партньор, целенасочена и задълбочена. За мен тя е пример за изключително клинично мислене, безупречна лекарска етика и искрена емпатия.

Доц. Герчева успешно надгради огромния си клиничния опит със задълбочени и многостранни научни дирения. Създаде екип от клинични хематолози, които направиха Клиниката по клинична хематология, Варна един от най-компетентните и креативни хематологични центрове у нас.

Доц. д-р Лиана Герчева е рядък пример за всестранно изявен клиничен медик: лечител, преподавател, ръководител и учен; еднакво успешно реализирал се във всички тези области.

Всички изисквания на закона за заемане на академичната длъжност „Професор” по клинична хематология са изпълнени, затова убедено препоръчвам на почитаемото научно жури да присъди на Доц. д-р Лиана Тодорова Герчева - Кючукова академичното звание „Професор”.



Доц. д-р Николай Цветков, д.м.

Плевен 31.07.2018 г.