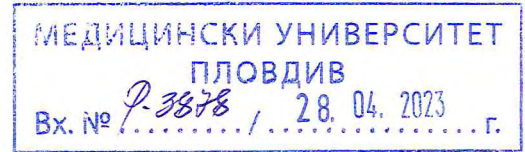


**До Председателя  
на Научно жури**

**РЕЦЕНЗИЯ**



**от проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, д.м.**

Началник Клинична лаборатория, УМБАЛ „Д-р Г. Странски“, гр.Плевен,  
Ръководител катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и  
алергология“, МУ- Плевен,

**Външен член на научно жури за защита на дисертационен труд за придобиване на ОНС „Доктор“ по научната специалност „Клинична лаборатория“ на основание на заповед №Р-819 от 03.04.2023 на Ректора на Медицински университет Пловдив.**

**Тема: „Клинично-лабораторна оценка на коагулация и фибринолиза при пациенти със злокачествени заболявания“.**

**Автор: д-р Снежана Стоянова Стоенчева, докторант на самостоятелна подготовка в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, по професионално направление 7.1. Медицина, в катедра „Клинична лаборатория“ ФФ, МУ Пловдив, Научни ръководители: доц. Д-р Таня Денева, д.м. и проф. д-р Жанет Грудева-Попова, д.м.**

**Кратко представяне на кандидата:**

Д-р Снежана Стоенчева завършва през 1999 год. Езикова гимназия „Пловдив“ с профил английски език. През периода 2000-2006 година получава висшето си образование в Медицински университет Пловдив. Започва трудов стаж през 2007 година в МДЛ “ Астралаб “ ООД – гр. Горна Оряховица. От м. Март 2012 г.

и понастоящем работи като лекар в Централна клинична лаборатория на УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив. Д-р Стоенчева е специалист по клинична лаборатория от 2013 г. От началото на 2015 г. е назначена за асистент в Катедра по клинична лаборатория, Факултет по фармация на МУ Пловдив. Провежда практически упражнения по клинична лаборатория за студенти от специалност „Медицина“, III курс – на български и английски език; практически упражнения по клинична химия за студенти от специалност „Фармация“, III курс, както и лекции и упражнения по клинична лаборатория за специализиращи лекари. Д-р Стоенчева е отговорник по учебната дейност на Катедрата по клинична лаборатория. Има участие в 4 вътреуниверситетски проекта, участие в 10 статии, 1 учебно помагало и има 13 цитирания.

#### **Актуалност на темата на дисертационния труд:**

Според СЗО злокачествените заболявания са втора причина за смъртност в развитите страни, като отстъпват място само на сърдечно-съдовите заболявания. Отклонения в коагулационния статус се откриват в до 50% от всички пациенти с неопластични заболявания и в до 90% от тези, с метастази. Приема се, че тромбозата е втората най-честа причина за смъртност при тези пациенти.

Още през 1865 г. френският лекар Арман Трусо съобщава за появата на „мистериозни“ тромботични разстройства при пациенти с рак. По-късно името му се използва за обозначаване на проявата на тромбофлебит при пациенти със злокачествени неоплазии - синдром на Trousseau. С това се поставя началото на установяването на важна връзка между злокачествените заболявания и хиперкоагулационните състояния. Днес вече е известно, че хемостатичната система може да играе важна роля в патогенезата на рака. Голям брой доказателства сочат, че клетъчните и циркулиращите хемостатични фактори играят активна роля в основните аспекти на туморната биология, основно в ангиогенезата. В тази връзка са разработени редица експериментални стратегии, включващи фармакологична модулация на функцията на тромбоцитите и на различни съставки от каскадата на

кръвосъсирването, както и използването на генетично модифицирани животни, показващи променена експресия или активност на тези компоненти.

Постигнатият огромен напредък в изучаването на връзката между хемостаза и злокачествени заболявания сам по себе си доказва актуалността на този проблем, поставен в основата на дисертационния труд на д-р Стоенчева.

### **Структура и съдържание на дисертационния труд:**

Дисертационният труд е представен на 136 страници с оптимално съотношение между отделните части: въведение, литературен обзор, цел и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, изводи и приноси. Съдържа 24 таблици и 71 фигури. В библиографията са включени 252 заглавия, от тях 3 на кирилица.

**Литературният обзор** е подробен и изчерпателен, структуриран добре и представен в обем от 25 страници. Логично той започва с епидемиологични данни по отношение на злокачествените заболявания, акцентирайки върху високата честота на развитие на малигнено заболяване особено при пациенти с венозен тромбоемболизъм (ВТЕ). Отражена е и възможността, химиотерапията да е рисков фактор за развитие на ВТЕ. Представени са и нееднозначни научни резултати по отношение ползата от антитромботична профилактика. В хронологична последователност са представени различните модели на коагулацията: от протеин центрирания каскаден модел до клетъчно базирания модел. Поради факта, че хемостазната система е анатомично и функционално неразделна част от съдовата система, коагулацията и ангиогенезата се оказват неразделно свързани с тромботичните събития при наличие на карцином. Представено е и значението на различни белтъчни молекули като ангиогенни активатори. От субстанциите, които туморните клетки експресират, отделно място е отредено на Тъкания фактор, като фактор с подчертано прокоагулантно действие. Коментирана е и ролята на Тромбина и Фибриноген/Фибрин, повлияващи ангиогенезата. При пациенти с карцином, намалената активност на естествените инхибитори на кръвосъсирването може да увеличи прокоагулантната активност. Представени са и съвременните схващания за връзката между фибринолитичната система и туморни заболявания. Отделено е място и за основните маркери на активиране на

коагулацията и/или фибринолизата: Д-Димер, Протромбинов фрагмент 1+2 и комплекса Тромбин/Антитромбин.

**Целта на дисертационния труд** е ясно определена – да се проследят промените в основни лабораторни показатели за коагулация и фибринолиза при пациенти с малигнени заболявания на системна и/или лъчетерапия, да се оцени тяхната диагностична надеждност при конкретните заболявания. Поставената цел е постижима чрез отлично формулирани 5 задачи, свързани с: определяне нивата и динамиката в стойностите на Фибриноген, Д-Димер, F1+2, ТАТ, АТ III, TF и t-PA в отделните групи пациенти и провеждане на сравнителен анализ; оценка на корелационната зависимост между изследваните показатели и промените в хемостазата; определяне диагностична надеждност на оценяваните показатели.

В раздела **„Материал и методи“** с изключителна прецизност са представени данни отонсно: дизайна на научното изследване, критерии за включване и изключване на изследваните лица; изисквания към биологичния материал, както и описание на методите за изследване и статистическа обработка на резултатите.

Във връзка с реализирането на поставената цел, докторантът представя **резултатите** от своята работа в 3 идентични раздела, отнасящи се до решаване на поставените задачи в трите групи пациенти с: карцином на млечна жлеза, карцином на бял дроб и неходжкинов лимфом. Представени са данни от дескриптивната характеристика на показателите за коагулация и фибринолиза при контроли и пациенти от трите проследявани групи по време на Визита 1-3, сравнителна характеристика, динамика и промени по стадии и визити на лабораторните показатели при пациенти и здрави контроли. Изследвана е корелационната зависимост между отделните показатели при пациенти и здрави контроли. На базата на ROC криви са изчислени чувствителност и специфичност на изследваните показатели с оглед определяне на тяхната диагностична надеждност.

**Резултатите** от дисертационния труд са подробно **обсъдени** на базата на съществуващи данни, посочени в литературния обзор. В резултат на извършените изследвания и анализи са направени **7 важни извода** с голяма

практическа стойност. Използването на стандартните скринингови тестове (aPTT, PT, TT) не са достатъчно информативни за установяване на промени в хемостазната система. Поради доказаната връзка между канцерогенеза и нарушения в кръвосъсирването се установяват по-високи нива на TF, TAT, F1+2, Д-Димер, фибриноген и по-ниска активност на АТ III при пациенти със злокачествени заболявания спрямо здрави контроли. Интересни са резултатите от измерване на t-PA. И при трите пациентски групи стойностите на този показател са по-високи в сравнение със здравите контроли. В действителност концентрацията и експресията на фибринолитичните показатели може да се различава между различни тъкани и различни видове рак. Наличието на разнопосочни резултати може да се дължи и на различна големина на изследваната популация, различни cut off стойности, както и от разлики в използваните реагенти и системи за анализ. Ето защо, публикуването на резултатите и съответните изводи от този труд са от голямо значение в подпомагането на клиницистите да оценят правилно ползата от измерването на тези показатели като маркери за нарушения в процесите на хемостаза преди и по време на системна терапия. Приложението на последната промена значимо динамиката на изследваните показатели. Проведеното лонгитудинално проследяване доказва, че цитотоксичното действие на използваните медикаменти оказва супресивен ефект върху стойностите на TF, TAT, PF1+2, Д-Димер и t-PA. Въпреки намалението на техните нива в хода на терапията тези показатели остават по-високи в сравнение с контролната група, поради което протромботичното състояние персистира. Резултатите от дисертационния труд на д-р Стоенчева показват липсваща корелация между показателите на коагулация и фибринолиза при здрави индивиди, но наличие на статистически значими зависимости в пациентските групи. Докторантът приема, че тази комплексна промяна на взаимодействията между хемостазните и фибринолитични фактори е индуцирана от самия туморен процес. На базата на проведения ROC анализ д-р Стоенчева установява, че показателите TAT, Д-Димер и F 1+2 притежават необходимата диагностична надеждност за да могат да бъдат използвани като показатели за разграничаване на пациентите с повишен риск от тромботични усложнения.

На базата на изводите от дисертационния труд докторантът е формулирал 5 приноса основно с практико-приложен характер. Те са смислово и фактологично обусловани от получените резултати и техния анализ. За първи път в България са изследвани и оценени: маркерите за активиране на коагулацията ТАТ и PF 1+2 при пациенти със злокачествени заболявания с цел оценка на тяхната диагностична надеждност; t-РА като маркер за активиране на фибринолизата при пациенти със злокачествени заболявания; промяната в маркерите за активиране на коагулацията и фибринолизата в хода на терапията при пациенти с малигнени заболявания. Потвърдена е връзката между злокачествените заболявания и нарушенията в кръвосъсирването, както и значимостта на изследването на хемостазните показатели като част от мултимаркерния подход за оценка на риска от настъпване на тромботични усложнения.

Представеният **автореферат** е написан на 54 страници. Съдържа 48 фигури и 16 таблици, изготвен е съобразно общоприетите правила и отразява резултатите, представени в дисертационния труд.

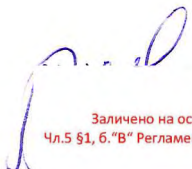
Във връзка с дисертационния труд докторантът представя 3 публикации в научни списания: „BJSTR”, 2019, „Bratislava medical journal”, 2023 и Knowledge – International Journal, 2023. И в трите публикации е първи автор. Посочени са и 7 участия в научни форуми.

#### **В заключение:**

Убедено считам, че с този си труд, д-р Снежана Стоенчева доказва, че притежава необходимите качества за придобиване на образователната и научна степен "доктор". Това ми дава основание да дам **ПОЛОЖИТЕЛНА РЕЦЕНЗИЯ** за дисертационния труд на тема: „Клинично-лабораторна оценка на коагулация и фибринолиза при пациенти със злокачествени заболявания” за присъждане на образователна и научна степен „Доктор” по научната специалност „Клинична лаборатория” на д-р Снежана Стоенчева.

28 април 2023 г.

Проф. д-р А. Русева

  
Заличено на основание  
Чл.5 §1, б. "В" Регламент (ЕС)2016/679