

СТАНОВИЩЕ

От проф. д-р Георги Николаевич Балаценко, дм

Началник "Консултативно-диагностичен блок"

Специализирана болница за активно лечение на хематологични заболявания – ЕАД,
София

ОТНОСНО: конкурс за заемане на академичната длъжност "Професор" в област на висше образование "7. Здравеопазване и спорт", професионално направление "7.1 Медицина", научна специалност "Клинична хематология" за нуждите на Медицински университет – Варна, Втора катедра по вътрешни болести, Факултет „Медицина“ и Клиника „Клинична хематология“ към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД – Варна, обявен в ДВ - в Държавен вестник, бр. 102 от 23/12/2022 г.

Единствен кандидат в конкурса е доц. д-р ИЛИНА ДИМИТРОВА МИЧЕВА, дм.

Със заповед № Р-109-144/23.02.2023 г. на Ректора на Медицински университет (МУ) „Проф. д-р Параскев Стоянов“ - Варна, проф. д-р Валентин Игнатов, дм, съм определен за външен член на Научно жури, на чието Първо заседание съм избран да изготвя становище.

I. АНАЛИЗ НА КАРИЕРНИЯ ПРОФИЛ НА КАНДИДАТА

ОБРАЗОВАНИЕ И КВАЛИФИКАЦИЯ

Доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е завършила висше образование (медицина) в Медицинския университет (МУ) – Варна през 1993 г. (Диплома за висше образование - серия А 92000379 Рег. №5476/28.11.1993– лекар-магистър. Придобила е медицински специалности по Вътрешни болести (Диплома Рег. №003523/20.02.1999) и Клинична хематология (Рег. № 012038/31.01.2007 г. серия МУВ-2007 №1457). Притежава също така, и диплома за завършена магистратура по специалност „Обществено здраве и здравен мениджмънт“ (Диплома Серия МУС №049821/12.12.2022 г.).

През периода 2000-2005 г. е редовен докторант в Патренския Университет, Катедра по Вътрешни Болести, Отделение по Хематология - Гърция, където успешно защитава дисертационен труд на тема „The role of dendritic cells in the hematopoietic defects in patients with myelodysplastic syndrome.“, като Висшата атестационна комисия с решение на №1809-ВАК/07.11.2007г. утвърждава дадената ѝ в Гърция образователна и научна степен "ДОКТОР" по научна специалност 03.01.39 Хематология и приливане на кръв.

ТРУДОВ СТАЖ И СПЕЦИАЛИЗАЦИИ

Професионалната кариера на доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА започва като лекар-ординатор, МУ-Варна (1994), след което работи като лекар във фирма "Алиса 33" – Варна (06.1994–07.1998). От 01.2006 е на работа в МБАЛ "Св. Марина" ЕАД – Варна, където работи и понастоящем, първоначално като лекар-терапевт (2006), след което е назначена като лекар-хематолог в Клиниката по клинична хематология към МБАЛ "Св. Марина" ЕАД Варна (01.2007–12.2014), където последователно заема длъжностите: Началник на Отделение по трансплантация на стволови клетки към Клиника по Хематология (12.2014–04.2019), Началник на Клиника по клинична хематология и Началник на

Отделение по Трансплантация на стволови клетки (04.2019–09.2022), и от 10.2022 - Началник на Клиника по клинична хематология.

Към момента на подаване на документи за участие в конкурса (05.01.2023), доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА има общ трудов стаж като лекар 20 години, 11 месеца и 26 дни.

Преминала е редица курсове и специфично обучение по разнообразни проблеми в хематологията, между които: едногодишен курс по свободно избираема дисциплина “Клинична Цитология” към МУ–Варна (1993–1994); продължителна специализация в Патренски Университет, Катедра по Вътрешни Болести, Отделение по Хематология, Гърция (2000–2005); разнообразни обучителни курсове в страната и в чужбина, свързани с трансплантацията на хемопоеични стволови клетки (ТХСК) - Европейско училище по хематология – ESH (2016); в Медицинския университет - ХанOVER, Германия (2017); Erasmus обучение в Университета в Люблина, Клиника по хематология, Трансплантационен сектор (2018). Получила е и допълнителна квалификация, свързана с принципите на работа и техническо владение на флоуцитометрията и флуоресцентно активираната клетъчна сепарация, поддържане и експлоатация на система за флуоресцентно активираната клетъчна сепарация; методите на клетъчната и молекулярна биология, вкл. – клетъчни култури, Western blotting, PCR, Fluorescence in situ hybridization (FISH), ELISA и др. Преминала е и педагогическа квалификация на обучители от лечебните заведения (2014).

ПРЕПОДАВАТЕЛСКА ДЕЙНОСТ

доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА последователно заема длъжностите асистент (2008-2010) и главен асистент (2010–2015) в МУ - Варна, Катедра по Вътрешни болести, УНС по хематология. От 2015, след проведен конкурс заема академичната длъжност “Доцент” към МУ-Варна, Катедра по Вътрешни болести, УНС по хематология (Диплома №117/20.05.2015), а в последствие и ръководител на УС по хематология.

Съгласно представената справка, към 05.01.2023, доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА има общ преподавателски стаж от 14 год. и 10 мес., от които 2 год. и 1 мес. – като асистент, 5 год. и 1 мес. - като главен асистент, и 7 год. и 8 мес. – като доцент.

ОБЩО ОПИСАНИЕ НА ПРЕДСТАВЕНИТЕ МАТЕРИАЛИ ПО КОНКУРСА

Представените документи на доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА са пълни и отговарят напълно на законовите изисквания, регламентирани в Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му, както и тези, заложиени в Чл. 138. (1) от Правилника за развитие на академичния състав в МУ „Проф. П. СТОЯНОВ“ – Варна, като предоставят цялостна информация за професионалното ѝ развитие, научно-изследователската и публикационна активност и преподавателска дейност. Приложен е в пълен обем необходимият доказателствен материал.

II. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА НАУЧНАТА ПРОДУКЦИЯ И ОЦЕНКА НА НАУКОМЕТРИЧНИТЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЗА СЪОТВЕТСТВИЕ С МИНИМАЛНИТЕ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ЗАЕМАНЕ НА АКАДЕМИЧНАТА ДЛЪЖНОСТ „ПРОФЕСОР“

Представеният списък от всички научни трудове на доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА включва общо 74 публикации, 97 научни съобщения и 1 учебно пособие. От тях, извън тези, представени при разработването на дисертационния труд и при хабилизация, за участие

в настоящия конкурс са приложени общо 43 научни труда, които представляват 58.1% от цялостната научна продукция и 53 научни съобщения. Приложените общо 43 труда, 2 от заглавията представляват е-постери [#24;#25], представени на научен форум и не подлежат на рецензиране, независимо от научната им значимост. Останалите 41 включват: **23 оригинални статии** в пълен текст (56.1%) [#1-#5;#7;#8;#10;#11;#14;#19;#20;#23;#26;#29;#31;#34;#37;#39-#43]; **13 литературни обзора** (31.7%) [#13;#15-#18;#21;#22;#27;#28;#30;#32;#36;#38], и **5 редки случая** от клиничната практика представляващи казуистика [#6;#9;#12;#33;#35] (12.2%). Към документите са приложени и 45 [#a44-#a88] научни съобщения с отпечатани резюмета, 25 от които на международни форуми, повечето от които в престижни с списания с висок IF, 20 - представени на научни форуми в страната. Други 8 доклада на представени на алтернативни научни форуми.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [A1]. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“

доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е защитила успешно дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен “Доктор” на тема: „The role of dendritic cells in the hematopoietic defects in patients with myelodysplastic syndrome.“ в МУ - Патра, Гърция, по научна специалност 03.01.39 “Хематология и приливане на кръв” (служебна бележка, издадена от Висшата атестационна комисия, която с решение на №1809-ВАК/07.11.2007г)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Кандидатът изпълнява изискания показател – 50 точки от 50 необходими.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [B4]. Хабилизационен труд – научни публикации (не по-малко от 10), равностойни на/заместващи публикуван монографичен труд, в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

Представени са 10 публикации (#1-#10), вкл. 2 редки клинична случая (#6;#9) от които 4 на български език (#1-#3;#5) и 6 на английски език (#4;#6-#10). Три от трудовете са индексирани в международната база данни Scopus (#1;#2;#4), други 3 - в Web of Science (СAВI) (#3;#5;#9), и 4 – и в двете база данни (#6-#8;#10). Три от публикациите са в научни издания с импакт фактор (IF) и импакт ранг (SJR) - *Acta Medica Bulgarica* [#4 (2022) -IF 0,204/ SJR 0.120, Q4]; *Folia Medica* [#7 (2021) IF-0,84/SJR 0.203, Q4]; *Nuclear Medicine Review* [#9 (2016) - IF 0,55/SJR 0,217, Q4]; и 2 - в списание само с импакт ранг - *J IMAV* [#8 (2016) - SJR 0,225; #10. (2016) – SJR 0,225]. В 3 от статиите, Доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е първи автор [#1;#6;#10]; в 3 – втори [#4;#5;#9], и 3 - последен автор в [#2;#7;#8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Кандидатът изпълнява изискания показател – 156.02 точки при 100 необходими.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [Г7]. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация

Представени са 15 труда (вкл. 3 под печат), от които: 5 оригинални статии в пълен текст; 7 литературни обзора; 1 случай-казуистика от практиката и 2 научни съобщения под формата на е-постери, които не подлежат на рецензиране [#24;#25].

От останалите 13 труда, 2 са реферирани в двете бази данни - Scopus и Web of Science [#13;#20]; 7 в Scopus [#11;#12;#14;#15;#17;#18;#23] и 3 в Web of Science [#16;#19;#21]. 5 от статиите са публикувани в научни издания с IF [#20 - *New England Journal of Medicine* (2020) – IF-91,245; #12 - *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* (2023) – IF-3,14; *Rom. J. Intern. Med* (2022) - IF-1,703; #11 - *Cytology & Genetics* (2021) – IF 0.643; #14 *Archives of Hellenic Medicine* (2023) – IF-0.2].

На 4 труда доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е съавтор (#16;#17;#18;#21); на 1 втори автор (#22); на 5 последващ автор (#13;#15#19;#20;#23) и 3 - последен (#12;#14;#19)

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 231.45 точки.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [Г8]. Публикации и доклади, публикувани в нереферирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове

доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е представила 18 труда (вкл. 3 под печат), от които: 10 оригинални статии в пълен текст [#26;#29;#31;#34;#37;#39-#43]; 6 – литературни обзора [#27;#28 #30;#32;#36;#38] и 2 – случая-казуистика от практиката [#33;#35]. На 9 труда тя е първи автор [#32;#36;#43] или съавтор [#28;#33;#37-#39;#41], на 1- втори [#26]; последващ – в 4 [#29;#30;#34;#42] и последен – в 2 [#31;#40]

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 215.75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Общо за двата показателя от група Г доц. д-р Илина Мичева има – 231.45 точки [Г7] + 215.75 [Г8] = 447.2 точки при необходим минимален брой 200.

ПОКАЗАТЕЛИ ГРУПА [Д]. Цитирания или рецензии в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация или в монографии и колективни томове [Д10]; цитирания в монографии и колективни томове с научно рецензиране [Д11] и цитирания или рецензии в нереферирани списания с научно рецензиране [Д12]

От представената справка е видно, че доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА има общо 188 цитирания, от които 165 в [Д10] научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация или в монографии и колективни томове [2475 т.]; 7 – в [Д11] монографии и колективни томове с научно рецензиране [70 т.] и 16 – в [Д12] в нереферирани списания с научно рецензиране [80 т.]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Общо за показателите от група [Д] доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА има 2625 точки при необходимими 100.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [Е14]. Ръководство на успешно защитил докторант

Под ръководството на Доц. д-р И. МИЧЕВА успешно са защитени 4 дисертации за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“: (1) д-р М. Ефрайм: „Клинико-биологични и генетични маркери в рисковата стратификация при пациенти с миелодиспластичен синдром“ (2021) [40 т.]; (2) д-р С. Димитрова: „Първична, посттромбоцитемична миелофиброза - участието на инфламаторни цитокини (interleukin 6, interleukin 8) и регулаторите на желязната метаболитизъм (hepcidin) в патогенезата на анемичния синдром“ (2021) [40 т.]; (3) д-р Д. Ниязи: „Проучване върху бактериемите и инвазивните микотични инфекции при пациенти след автологна и алогенна хематопоеична стволово-клетъчна трансплантация“ (2022) [научен ръководител съвместно с проф. Т. Стоева - 20 т.]. В допълнение, към настоящия момент, Доц. д-р И. Мичева е научен ръководител на други 7 други докторанти, чийто дисертационни трудове са в процес на разработка.

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 100 т.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [Е15]. Придобрита медицинска специалност

Доц. д-р И. МИЧЕВА има 2 придобити специалности – Вътрешни болести (Диплома Рег. №003523/20.02.1999) [40 т.] и Клинична хематология (Рег. № 012038/31.01.2007 г. серия МУВ- 2007 №1457) [40 т.].

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 80 т.

ПОКАЗАТЕЛИ ГРУПА [E16-E19]. Участие в национален научен или образователен проект

доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА е участвала в разработването на 8 научно-изследователски проекти, които успешно са финализирани, както и в други 9, които са процес на реализация:

- **[E16] УЧАСТИЕ В НАЦИОНАЛЕН НАУЧЕН ИЛИ ОБРАЗОВАТЕЛЕН ПРОЕКТ (n=4):** (1) Клинични аспекти на междуклетъчни адхезии при плеврално възпаление и туморно метастазиране - Финансиране ЛС442/94 с НФ “Научни изследвания” МОНТ - 1994-1996 [15 т.]; (2) Инвазивни бактериални инфекции при пациенти след автоложна и алогенна костно- мозъчна трансплантация: етиологичен спектър и резистентност към стратегически бета- лактамни и гликопептидни антибиотици (№ 19019). Финансиране: Фонд Наука към МУ – Варна (2019-2022) [15 т.]; (3) Научни подходи към комплементарната и алтернативна медицина (КАМ)- концепция, контекст, качество на живот. Финансиране: Фонд Наука към МУ – Варна (2020-2022) [15 т.]; (4) ННП "Създаване на база данни на кръводарителите в Република България за маркери на трансмисивни инфекции", Финансиран от НФ “Научни изследвания” – МОН (2020-2022) [15 т.]

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 60 т.

- **[E17] УЧАСТИЕ В МЕЖДУНАРОДЕН НАУЧЕН ИЛИ ОБРАЗОВАТЕЛЕН ПРОЕКТ (n=3):** (1) Академичен проект на АГМТ, съвместно с България: „MAINTENANCE: Международно, многоцентрово, рандомизирано фаза III проучване с Rituximab като поддържаща терапия срещу наблюдение при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия” - проведено в клиника по Клинична хематология, МБАЛ “Св. Марина” ЕАД Варна, съвместно с Австрийската група АГМТ. Под изследовател - 2009-2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01118234> [20 т.]; (2) In vitro dendritic cell generation and peripheral dendritic cell subsets in patients treated with purine nucleoside analogs, Отчет за изпълнение на проект NATO EAP.RIG 982938: Return fellow - 2007-2010 [20 т.]; (3) A study of reactive oxygen species biological effects in the pathogenesis of myelodysplastic syndrome. Project of hematology Division, Department of internal medicine, Patras University Medical School, Patras, Greece and Hematology division. Department of Internal Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria. Laboratory coordinator - 2007-2009 [20 т.]

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 60 т.

- **[E18]. РЪКОВОДСТВО НА НАЦИОНАЛЕН НАУЧЕН ИЛИ ОБРАЗОВАТЕЛЕН ПРОЕКТ (n=1):** Първична, пост-еритремична, пост- тромбоцитемична миелофиброза - участие на инфламаторни цитокини (интерлевкин - 6, интерлевкин - 8) и регулаторите на желязния метаболизъм (хепцидин) в патогенезата на анемичния синдром. Д-р Ст. Димитрова, редовен аспирант с ръководител Доц. д-р Илина Мичева, дм. Научно-изследователски Проект на млади лекари до 35 години, специализанти и докторанти към БЛС (Договор№5/29.08.2019). - 2019-2021

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 30 т.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [E21]. Публикувано университетско учебно пособие или учебно пособие, което се използва в училищната мрежа

Бабачева В, Балаценко Г, Върбанов Х, Ганева П, Генова М, Герчева Л, Горанов С, Горанова-Маринова В, Грудева-Попова Ж, Игнатова К, Калева В, Милчева К, Мичева

И, Ненова И, Петров Я, Райнов Ю, Рачев Р, Сапунарова К, Симеонов С, Спасов Б, Спасов Е, Стоева В, Хаджиев Е, Цветкова Г, Шемелекова Л. “Ръководство за диагностика и лечение на хематологични заболявания“. 2018. Варна: Арт Трейсър. 544 с. ISBN: 978-619-7094-39-8

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 1.6 т.

ПОКАЗАТЕЛ ГРУПА [E22]. Обучение на стажанти, специализанти и докторанти (семинарни и практически занятия)

Спектърът на преподавателска активност на Доц. д-р И. Мичева включва разнообразни активност: практически упражнения и лекции по Клинична хематология със студенти по медицина – V-ти курс, вкл. и студенти англоезично обучение, ръководство на специализанти в Клиниката по хематология. Тя е била или е ръководител на 5 специализанта по клинична хематология: д-р Ст. Димитрова (2014-2018); д-р Д. Рибов (2019-2021); д-р Ал. Тодорова (2019-2023); д-р Н. Даскалова (2022-2026) и д-р Р. Луканов (2018-2022)

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ В ПОКАЗАТЕЛЯ – 30 т.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Общо за показателите от група [E] Доц. д-р И. Мичева има 361.6 точки при необходимими 100 т.

III. НАУЧНА ДЕЙНОСТ И ПРИНОСИ

От представената справка и приложените публикации са очертани разностранните научни интереси на Доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА. Всички приноси са получени в резултат на съвместни разработки в колектив с други изследователи, определени от конкретните цели и задачи, поради което приемам, че приносите на Доц. д-р ИЛИНА МИЧЕВА са равностойни на тези, на останалите членове на съответните авторски колективи.

Най-общо, приносите могат да се обобщят в следните основни направления:

МИЕЛОДИСПЛАСТИЧНИ СИНДРОМИ (МДС): Проучени са клиничните особености и хода на заболяването при пациенти с хронична миело-моноцитна левкемия и е установено, че прогнозата на заболяването е неблагоприятна със средна преживяемост 21,4 мес., като при не малка част от случаите заболяването трансформира в остра миелоидна левкемия (ОМЛ) в рамките средно на 13,1 мес., а средната преживяемост след трансформация е 2,5 мес. [#10]. Въз основа на проучване на 219 пациенти с МДС е установена значима разлика в преживяемостта при отделните подтипове по FAB и С30 (2016) класификациите, възрастта и пола, както и в зависимост от прогностичната група, определена по утвърдените скали за рискова стратификация (IPSS, IPSS-R, WPSS), като най-точна за прогнозата се явява IPSS-R [#37]. За пръв път в страната е анализирано значението на коморбидните индекси [Charlson коморбиден индекс, НСТ-comorbidity index (НСТ-CI), МДС-специфичен коморбиден индекс (MDS-CI), Comorbidity Evaluation-27 (ACE-27)] и степента на „уязвимост“ [Clinical Frailty Scale (CFS)] за изхода на МДС, като е намерена значима разлика в средната преживяемост според коморбидните индекси и CFS, независимо от IPSS-R, IPSS и WPSS, което добавя допълнителна прогностична информация към утвърдените прогностични системи [#a53,#a77]. Установено е, прилагането на MDS-CI индекс в подгрупите на WPSS позволява прецизиране на прогностичната оценка при пациентите с МДС [#39].

МИЕЛОФИБРОЗА (МФ): Изследвано е нивото на един от основните регулатори на желязната метаболитизъм – хепцидин при пациенти с различни форми и стадии на

миелофиброза. Установено е, че пациенти с новодиагностицирана МФ са с по-високи нива на хепцидин в сравнение с тези, с продължителна еволюция. Установени са различия в нивото на хепцидина, асоциирани с трансфузионната зависимост на пациентите, провеждането на циторедуктивна или таргетна терапия, левкоцитозата, възрастта, нивото на феритина, серумното желязо и IL-6. [#25;#a40;#a68;#a83]. Установено е също така, че високите нива на хепцидин корелират с висок риск по DIPSS, носителство на JAK2 V617F мутация, фибротична фаза по СЗО (2016), като липсва корелация с преживяемостта [#a41]. Анализирани са серумните нива на IL-6 и връзката им с клинично-лабораторните характеристики на пациенти с МФ, като е установено, че средните нива на IL-6 при всички пациенти МФ са значимо по-високи в спрямо тези, при здрави контроли, като най-високи стойности се наблюдават при пациенти със степен 3 на фиброза. Доказана и значима правопрпорционална зависимост между нивото на IL-6 и броя на хемотрансфузиите [#5;#a51;#a74]. Обобщен е 3-годишен опит на няколко центъра в страната с лечението с руксолитиниб на пациенти с първична МФ [#a84]. Проучено е влияние на нарушената хомеостаза на желязото върху патогенезата на анемията при МФ, като е установена значима корелация между нивото на хемоглобина, серумния феритин и тоталния желязо-свързващ капацитет. Промяната в нивото на серумния феритин е косвен признак за значимостта на нивата на хепцидин и интерлевкини за тежестта на анемията ПМФ [#8].

ОСТРИ ЛЕВКЕМИИ: Проведено е ретроспективно проучване върху честота и спектъра на хромозомните аберации към момента на диагнозата при възрастни пациенти с ОМЛ, като е установен абнормен кариотип в 46% от пациентите. Въз основа на данните от кариотипизацията, пациентите са стратифицирани в групи с благоприятен (9.5%), междинен (69.8%) и с неблагоприятен риск (20.6%), като 2-годишната обща преживяемост е била съответно 64%, 24% и 10% в отделните групи [#a47;#a66, #a73]. Проучена е ефикасността на лечението с азациитидин при пациенти с МДС и ОМЛ. Установено е, че на 18-ия месец, 60% от пациенти с МДС са живи, в сравнение с 41.7% при ОМЛ. Средната обща преживяемост е била 12.6 месеца при пациентите с МДС, и 5.4 месеца – при тези, с ОМЛ [#43;#a90]. Описани са някои редки случаи от практиката - пациентка с предходни карцином на млечна жлеза и овариален карцином, развила свързан с предходното цитотоксично лечение t-МДС с комплексен кариотип, висок риск по IPSS, която в рамките на два месеца прогресира в t-ОМЛ, висок риск и бърз фатален изход [#33]; както и рядък случай на пациент с Ph(+) остра лимфобластна левкемия с ABL1 T315I мутация, при който след ранен рецидив е постигнат успех посредством инотузумаб+понатиниб, последвано от аlogenна ХСК и поддържаща терапия с понатиниб [#6].

МНОЖЕСТВЕН МИЕЛОМ (ММ): Проведен е ретроспективен анализ на цитогенетичния профил на новодиагностицирани пациенти с ММ, оценен чрез конвенционален цитогенетичен анализ и флуоресцентна in situ хибридизация (FISH), като абнормен кариотип е установен при 16% от пациентите, в преобладаващия брой от случаите под формата на комплексен кариотип. Чрез FISH, в 23% от случаите е доказана del(17p13). Установеният цитогенетичен профил е бил асоцииран значимо с всички прогностични променливи, вкл. и с общата преживяемост [#3;#14;#19;#a52]. Представен е опитът с поддържащата терапия с Bortezomib при пациенти с ММ след постигане на пълен отговор (CR) или много добър частичен отговор (VGPR), като е установено, че при медиана на проследяване от 31,8 месеца при нито един от тези пациенти не е регистрирана прогресия, докато при повечето при пациенти на наблюдение такава е настъпила в рамките на медианен период от 24,17 месеца [#a62]. В рамките на проучването PORT (NCT04412707), са сравнени фармакокинетичните особености при

централно [централен венозен катетър (ЦВК)] и периферно приложение на мелфлуфен, като е и оценена локалната поносимост на периферното приложение на препарата. Установено е, че разликите фармакокинетичните параметри, свързани с начина на приложение на препарата нямат клинични последици, тъй като тяхната продължителност на плазмена експозиция е кратка. Не са установени локални реакции след периферно приложение на мелфлуфен [#a49;#a50]. Оценена е ролята на 18F-FDG PET/CT при определяне на обхвата на костната болест и екстрамедуларното ангажиране и стадирането на новодиагностицирани пациенти с ММ. Установено, че 18F-FDG PET/CT е по-висока специфичност и чувствителност и има ключова прогностична стойност при ММ [#a60;#a61]. Изследвани са патогенетичните механизми с установено или предполагаема значение за развитието на миелом-индуцираната костна болест. Установено е, че серумните нива на периостин, sRANKL и остеоптин постепенно нарастват в хода на клиничната еволюция от MGUS в по-напреднали стадии на мултиплен миелом, отразявайки тежестта на костната деструкция [#64]. Корелации с тежестта на костната болест са доказана и по отношение на серумните нива на инхибиторите на каноничният Wnt сигнален път - склеростин и DKK-1, които са отговорни за диференциацията на остеобластите [#65]

ИНФЕКЦИОЗНИ УСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХЕМАТОЛОГИЧНИ НЕОПЛАЗИИ: Проучени са спектърът и антибиотичната резистентност на бактериалните патогени, свързани с инфекции на кръвта при пациенти с хематологични неоплазии. Установени са: доминиране на Грам(-) бактерии, задържащо се високо ниво на ESBL-продуциращи представителите на семейство Enterobacteriaceae и на множествено резистентните Enterococcus faecium, и висок дял на карбапенем-резистентни Acinetobacter baumannii и метицилин-резистентните коагулаза(-) стафилококи (CoNS), както и появата на инвазивни карбапенем-резистентни изолати от семейство Enterobacteriaceae [#2]. Проучено е производството на слайм в изолати на Staphylococcus spp. при бактериемия при пациенти след ТХСК, като е определена връзката между производството на слайм и носителството на ica гени, както и корелацията между ica и резистентността към метицилин [#4]. Оценено клиничното значение на теста за Aspergillus Galactomannan antigen (GM) в диагностиката на инвазивна белодробна аспергилоза при пациенти с хематологични неоплазии, вкл. и след ТХСК при изследване на кръвни проби и проби от бронхоалвеоларен лаваж [#7;#a83]. Анализирани са видовото разнообразие на клинично значими Staphylococcus spp. изолати, получени от хемокултури на пациенти с централен венозен катетър (CVC) след ТХСК, като е определена и тяхната лекарствена чувствителност. Установено е, че CoNS са най-честата причина за свързаните с катетър инфекции, като S. epidermidis е преобладаващият вид. Всички изолати на CoNS са били резистентни на метицилин и с намалена чувствителност към други антимикробни средства [#26]. Изследвани са честотата и спектъра на мултирезистентни бактерии (MDR) чревни колонизатори. Идентифицирани са гени, свързани с резистентност, съответно - blaSHV, blaCTX-M, blaTEM с цефалоспорини от 3-то поколение, blaVIM - с карбапенем, vanA - с гликопептидната резистентност. [#a46]. Анализирани са in vitro активността на цефтазидим-авибактам (CZA) спрямо разширен спектър бета-лактамаза продуциращи (ESBL) и карбапенем резистентни Грам(-) бактерии, открити от кръвни и фекални проби на пациенти след ТХСК, като е установено, че CZA е с изразена активност срещу продуцентите на ESBL, но ефекта ѝ е ограничен срещу продуцентите на карбапенемази [#a63]. Анализирани са видовото разнообразие и профил на резистентност към антимикотични лекарства на изолати Candida spp., получени от клинични материали на пациенти след ТХСК [#a71].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ НА ХСК: Анализирани са резултатите от приложението на автоложна ТХСК при пациенти с ММ, като получените резултати потвърждават ефикасността и безопасността на терапевтичния подход, като се отбелязва, че постигането на CR+VGPR преди трансплантация е фактор за удължена OS и PFS. [#1,#a76]. Оценени са резултатите от прилагането на хаплоидентична трансплантация на периферни стволови клетки, като при 81,8% от тях е приложен миелоаблативен кондициониращ режим, а при останалите – кондициониране с намален интензитет. Като част от профилактиката на GvHD при почни всички е приложен циклофосфамид след трансплантация и само при 1 - антиtimoцитен глобулин. Установено, че 72,2% от пациентите са живи след трансплантация, като 45,5% са постигнали ремисия, а при 27,3% - е настъпил рецидив [#a45;#a75]. Оценени са резултатите от спасяваща автоложна ТХСК на пациенти с рефрактерни неХоджкинови лимфоми (НХЛ) и болест на Ходжкин, като е установено, че пълна или парциална ремисия е постигната съответно в 39% и 61% от болните на 3-ия месец след трансплантацията, а 39% - са прогресирали в рамките на 6 месеца. Изчислената петгодишната преживяемост е 78% [#a54]. Сравнение са резултатите от прилагането на различни химио-G-CSF протоколи (DHAP;CY;IGEV, ICE,СНОЕР, VTD-RACE) за целите на мобилизация на периферни стволови клетки при пациенти с лимфоми, получили автоложна ТХСК. Установено е, че средният добив при успешно мобилизирани е $8,44 \times 10^6$ /кг, като различните химио-G-CSF имат сравнима ефективност с приемлива токсичност и превъзхождат CY-G-CSF за мобилизиране на стволови клетки [#a57]. Представен е случай на успешна де сенсibiliзация при пациент с ОМЛ и донор-специфични антители преди хаплоидентична алогенна трансплантация на ХСК [#a72].

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНИ НЕОПЛАЗИИ: В рамките на първото многоцентрово ретроспективно проучване в страната са анализирани резултатите от лечението с Brentuximab Vedotin (BV) на пациенти с рефрактерност или с рецидив на Ходжкинов лимфом след автоложна ТХСК, които са получили от 2 до 5 линии терапия. Наблюдавано е подобрене на терапевтичния отговор, удължаване времето до прогресия и увеличена обща преживяемост. Установено е, че единственият значим прогностичен фактор, определящ по-дълга ремисия е постигнатият отговор: в групата с CR+PR до момента на анализа PFS не е достигната, докато при пациентите със стабилна болест или прогресия тя е 7 мес. Броят на курсовете, проведени с BV, е независим фактор, който влияе на OS и PFS [#23,#a55, #a56,#a58,#a81] Изследвана е експресията на VEGF при новодиагностицирани пациенти с агресивни и индолентни НХЛ, като са установени значимо по-високи нива на VEGF при пациентите спрямо здрави контроли, при индолентни спрямо агресивни лимфоми, и при високи спрямо нормални стойности на LDH. Пациентите с интермедиен и висок риск, и с повишени нива на VEGF имат неблагоприятна прогноза и кратка обща преживяемост [#31]. Изследвано е нивото на тромбоцитно-неутрофилните комплекси (PNC) при пациенти с индолентни и агресивни НХЛ, като са установени значимо по-високи нива на PNC при пациентите с НХЛ в сравнение със здрави контроли, както и при агресивните спрямо индолентните НХЛ. Съобщава се и обратно-пропорционална зависимост между PNC и стойностите на хемоглобина. [#34]. Оценена е ефикасността и безопасността на лечението с TruximaTM, комбинирана с различни химиотерапевтични схеми [CHOP, Bendamustin, FC, MINE, ACVBP, COP, ICE, Leukeran] при пациенти с НХЛ и хронична лимфоцитна левкемия. (ХЛЛ). Установено, че при 30% от пациентите е постигнат пълен отговор, при 56,7% - частичен отговор, стабилно заболяване при 13,3%, като прогресия е наблюдавана само в 1 случай. Не са отчетени неочаквани странични ефекти [#a59]. Представяни са редки клинични случаи очертаващи някои важни аспекти на клиничната практика: предимствата на 18F-FDG PET/CT в диагностицирането и проследяването на пациент с генерализиран НХЛ с множество екстранодални лезии, особено за установяване на

дифузно инфилтриращи органите лезии [#9]; рядък случай на пациентка с тежка форма на миастения гравис, вероятно свързана с рецидив на ХЛЛ, при която е започнато лечение с комбинирана таргетна и имунотерапия, с приемлива поносимост [#12]. Докладван е и рядък случай на млада жена с Лангерхансовата хистиоцитоза с мултисистемно засягане, включително кости, орбита, белодробна система и централна нервна система. След химиотерапия в продължение на 6 месеца с постигнат парциален отговор, с PET/CT позитивна лезия в дясната илиачна кост, и настъпила прогресия на заболяването една година по-късно [#35].

ДРУГИ: Обобщен е 10-годишен опит в изследването на хромозомните аберации при пациенти с хематологични неоплазии, като са определени относителния дял на пробите с отклонения в кариотипа и спектърът на най-честите хромозомни аберации при отделните нозологии [#11;#29]. В рамките на мултицентрично, рандомизирано, двойно-сляпо, фаза 3 проучване са сравнени най-доброто поддържащо лечение плюс луспатерцепт спрямо плацебо при възрастни пациенти със трансфузионно зависима β -таласемия, като е установено, че прилагането на луспатерцепт позволява намаляване на трансфузионните нужди. Резултатите от това проучване водят до одобрението на медикамента и включването му в терапевтични ръководства [#20]. В рамките на друго многоцентрово проучване, на експериментален модел са изследвани TCR-зависимите взаимодействия между бластите и Т-клетките след *in vitro* инкубация с CD4xCD123 биспецифични антитела (BsAbs) с клетки от костен мозък при пациенти с ОМЛ. Установено е, че непосредственият контакт между Т-клетките и бластите чрез BsAb в някои случаи може да реактивира директно вече съществуващи тумор-специфични Т-клетки, като този вторичен Т-клетъчен отговор изисква кръстосано представяне от класическите APC или бластите директно, независимо от BsAb, които могат да бъдат блокирани от анти HLA или TCR антитела [#24]. Изследвана е потенциалната роля на HLA-II алелите за развитието на миелопролиферативни неоплазии, като е установено, че HLA клас II могат да ограничат свързаната с появата на JAK2 V617F и CALRmut онкогенеза [#a44]. Анализирани са “случайни находки, несвързани с конкретното заболяване”, установени при кариотипизация на пациенти с хематологични заболявания, което е позволило диагностицирането на неподозирано хромозомно разстройство или изискват генетично консултиране при рискови роднини от първи клас с възможно по-нататъшно въздействие върху тяхната репродукция. [#a48]; Представени са редица казуистични случаи, които обогатяват познанието за хетерогенността на хематологичните заболявания и допринасят за практическото диагностично-терапевтично поведение при състояния, които не съответстват на класическите представи за симптоматика, лабораторни промени и клинично протичане [#a86, #87,#a91, #a92, #a93, #a94].

ДРУГИ НАУЧНИ И ПРОФЕСИОНАЛНИ АКТИВНОСТИ

ДОЦ. Д-Р ИЛИНА МИЧЕВА е заместник председател на Управителния съвет на Българското сдружение по хематология и е председател на научна група „Миелопролиферативни неоплазии и Миелодиспластични синдроми“ и член на работната група по „Трансплантация на хемопоетични стволови клетки“ към сдружението. Член е на „Експертния съвет по Клинична хематология“ към Министерството на здравеопазването, както и е председател на работни комисии за оценка на здравни технологии към Национален съвет по цени и реимбурсиране на лекарствени продукти (НСЦР). Също така, тя е експерт към Programme Committee към Европейската Комисия и към “AML Community of excellence”

Член е на редакционната колегия на списанията „Хематология“ и „Pro medica“, и е била рецензент към водещи международни списания в областта на хематологията (*British Journal of Haematology, Asian Hematology Research Journal, Turkish Journal of Hematology* и др.). Рецензирала е изследователски проекти към фонд „Научни изследвания“ към Министерството на образованието и науката и към „Научно изследователска дейност“ към МУ-Пловдив. Била е член на научно жури за заемане на академичните длъжности „Професор“, „Доцент“, „Главен асистент“ и за придобиване на научната степен „Доктор“ към МУ-Варна, МУ-Плевен, МУ-Пловдив, ВМА-София

**СЪОТВЕТСТВИЕ НА КАНДИДАТА СПРЯМО МИНИМАЛНИТЕ НАЦИОНАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ
ОТ ЗРАСРБ И СПЕЦИФИЧНИТЕ ЗА МУ – ВАРНА ИЗИСКВАНИЯ**

ГРУПА	ПОКАЗАТЕЛИ	НЕОБХОДИМ МИНИМАЛЕН БРОЙ ТОЧКИ ЗА "ПРОФЕСОР"	ТОЧКИ НА ДОЦ. Д-Р ИЛИНА МИЧЕВА
А	1. Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор	50	50
В	4. Хабилизационен труд – научни публикации (не по-малко от 10) в издания, които са реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	100	156.02
Г	7. Публикации и доклади, публикувани в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация	200	231.45
	8. Публикации и доклади, публикувани в нереперирани списания с научно рецензиране или публикувани в редактирани колективни томове		215.75
	Общо Г7+Г8	200	447.2
Д	10. Цитирания или рецензии в научни издания, реферирани и индексирани в световноизвестни бази данни с научна информация или в монографии и колективни томове	100	2625
Е	14. Ръководство на успешно защитил докторант	100	100
	15. Придобита медицинска специалност		80
	16. Участие в национален научен или образователен проект		60
	17. Участие в международен научен или образователен проект		20
	18. Ръководство на национален научен или образователен проект		30
	20. Публикуван университетски учебник или учебник, който се използва в училищната мрежа		1.6
	22. Обучение на стажанти, специализанти и докторанти (семинарни и практически занятия)		30
	Общо Е	100	361.6
	Общо за всички групи показатели	550	3599.82

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представените документи, научната продукция, цитиранията, както и обемът на учебно-преподавателска дейност отразяват преподавателския опит, разностранните научни интереси, постиженията и приносите на доц. д-р ИЛИНА ДИМИТРОВА МИЧЕВА, дм, и я очертават като утвърден професионалист с авторитет в областта на клиничната хематология и изграден преподавател. Оценката на наукометричните ѝ показатели надвишава критериите и условията за заемане на академична длъжност „Професор“, регламентирани в Закона за развитието на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му, както и Правилника за развитие на академичния състав в МУ – Варна. Всичко това ми дава основанието да дам положително становище по кандидатурата на доц. д-р ИЛИНА ДИМИТРОВА МИЧЕВА, дм, и убедено да препоръчам на членовете на уважаемото Научното жури да гласуват положително за избора ѝ за заемане на академичната длъжност “Професор” в област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално направление 7.1. Медицина, научна специалност „Хематология“ за нуждите на МУ – Варна

София

18.04.2023

Проф. д-р Георги Балаценко, дм

