

До Председателя на Научно жури,  
назначено със заповед на Ректора  
на Медицински университет, Варна  
N P-109-239/26.7.2019 год.

### СТАНОВИЩЕ

От проф. Борислав Георгиев Георгиев, дм,  
Началник на Клиника по кардиология към МБАЛ „Национална кардиологична болница”  
Член на научното жури за конкурса за придобиване на академичната длъжност „доцент” в  
област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт”, професионално направление  
7.1. "Медицина" и научна специалност „Кардиология”,  
обявен в ДВ бр. 43 от 31.05.2019 г.

За горепосочения конкурс са подадени документи от един кандидат – гл. ас. д-р Мария Стоянова Димова-Милева, д.м. от Клиника по „Вътрешни болести“, Катедра „Пропедевтика на вътрешните болести“ към Факултет по медицина, в УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, гр. Варна. Представените от кандидата документи са в съответствие с изискванията на регламента за академичната длъжност „доцент” и правилника на Медицински университет - Варна. Не откривам пропуски в представената документация и декларирам, че нямам общи научни трудове с докторанта.

#### Биографични данни

Мария Стоянова Димова-Милева завършва медицина в МУ-Варна през 2001 г. През 2014 г. придобива специалност „Вътрешни болести“ и през 2018 г - специалност „Кардиология“. Д-р Мария Стоянова Димова-Милева придобива научна степен „доктор“ през 2017 г. след защита на дисертационен труд на тема „*Проспективно проследяване на сърдечно-съдовия статус и сърдечно-съдовата патология при пациенти с таласемия майор*”.

#### 1. Научно-изследователска дейност

##### 1.1. Публикации.

Д-р Мария Димова-Милева е представила за конкурса:

- Авторска монография на български език със заглавие „*Анемия и сърдечно-съдови промени*“, 2019 г., издадена от Медицински Университет-Варна
- 1 глава в съавторство в монография
- 22 реални пълнотекстови публикации, от които 1 публикация на английски език (в списания с импакт-фактор)
- 10 цитирания в българска литература в нерелативирани списания с научно рецензиране

##### 1.2 Научни форуми.

Д-р Мария Димова-Милева е представила 11 публикувани резюмета от научни изследвания представени у нас или в чужбина и 10 участия в студентски сесии.

От представените публикации и цитирания д-р Мария Димова-Милева покрива минималните държавни изисквания по ЗРАСРБ от 2018 г. и ПРАС на МУ-Варна от 2018 г.

## 2. Профил на научно-изследователската, практическа и приложна дейност

В съответствие с профила на научна работа в клиниката по Вътрешни болести и специалността ѝ по кардиология, основни направления са сърдечно-съдови аспекти на някои заболявания от общата интерна. Особен е интересът на каидата към таласемията.

## 3. Най-съществени научни приноси

### Теоретико-методологични и практико-приложни приноси

#### *I. Научни приноси свързани с анемия и сърдечно-съдови промени*

Авторска монографията (В-3-1) разглежда и обобщава известното до този момент в научната литература за етиологията, патогенезата и прогностичната стойност на анемията върху сърдечно-съдовата структура и функция. В подробности е разгледана най-често срещащата се желязо-дефицитна анемия и неблагоприятното ѝ въздействие върху сърдечната дейност, както и влиянието на желязния дефицит, без налична анемия. Представени са най-съвременните диагностични показатели, използвани в практиката, както и методите за лечение. Разгледано е влиянието на анемичния синдром при исхемична сърдечна болест, при артериална хипертония и нарушения в ритъма.

Представен е анализ на други видове анемии, най-вече вродени хемоглобинопатии върху сърдечно-съдовата система. За първи път в кардиологичната литература в България са описани промени, които настъпват при болни със сърповидно-клетъчна анемия. Друга важна част от работата е връзката между таласемията и сърдечно-съдово засягане. Разгледани са основните патофизиологични механизми на отлагане на желязо в органите и в частност в сърце и съдове, но се подчертава, че само това не може да обясни всички патологични изменения, настъпващи в сърдечно-съдовата система. Анализирани са всички най-съвременни диагностични способности за ранно откриване на сърдечно засягане и са представени подходите за лечение и проследяване.

#### *II. Научни приноси в областта на сърдечно-съдово увреждане и оценка на сърдечната функция при пациенти с Таласемия майор*

Статиите (А-1-1, Г-8-4, Г-8-10, Г-8-12, Г-8-13) разглеждат разпространението на пациентите с това най-често моногенно заболяване в България и света, уврежданията, които настъпват от самото заболяване и като следствие от лечението. Сърдечно-съдовите увреждания са водеща причина за заболяемост и смъртност при пациентите с таласемия, като отлагането на желязо в миокарда се счита за основна патофизиологична причина.

За първи път в България е направена съпоставка между пациентите с таласемия майор, подлежащи на редовни хемотрансфузии и съответстващи по възраст и пол здрави контроли. Направена е съпоставка между антропометричните показатели на пациентите с таласемия над 18 годишна възраст и съответни контроли, като се установява, че пациентите с таласемия са с намалена телесна площ в сравнение с контролите. Сравнени са хемодинамични показатели като резултатите сочат по-голяма сърдечна честота, по-голям минутен обем и по-висок сърдечен индекс, разлики в артериалното налягане и периферното съдово съпротивление не се установяват. Сравнение е направено и за някои ехокардиографски показатели. Изследвани са и биохимични показатели - стойността на NT-proBNP, която е по-висока при пациентите с таласемия в сравнение с контролите. Установява се, че пациентите с повишена стойност NT-proBNP имат по-голям индексирани обем на лявото предсърдие, в сравнение с пациентите с нормална стойност на този показател. Такава съпоставка не е правена до момента не само в България, но и при изследване на таласемични популации в други страни.

Количественото измерване на желязното отлагане в тъканите се прави чрез ядрено-магнитно резонансно изследване по метод на T2\*, като изследваната стойност е време и се измерва в милисекунди. На такова изследване подлежат всички пациенти, на които се провеждат редовни хемотрансфузии след навършване на 10-12 годишна възраст и това дирижира дозировката на хелиращата терапия. Провежда се или ежегодно, или през две години, в зависимост от резултата. При пациентите в изследваната кохорта, се установява, че стойността на T2\* (нормално трябва да е над 20 мсек.), не корелира с фракцията на изтласкване - такива са данните и от международната литература; не корелира със стойността на NT-proBNP, не корелира с показателите за стрейн.

### *III. Научни приноси свързани с ритъмните нарушения при пациентите с таласемия*

Ритъмните нарушения при пациентите с таласемия имат различен патогенетичен механизъм, от този при останалите пациенти. Този аспект на сърдечно-съдово засягане е представен в обзорна статия по въпроса. Разгледани са епидемиологията на тези нарушения - от най-безобидните до живото-застрашаващи, обяснени са патофизиологичните пътища на настъпване на ритъмни промени на клетъчно и молекулно ниво; обсъдени са методите на диагностика, проследяване, лечение и профилактика, като са представени данни от най-съвременните изследвания в областта, както и указания от последните препоръки за лечение на трансфузионно-зависима таласемия.

### *IV. Научни приноси свързани със сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия*

Лечението на сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия се извършва от специализиран в тази област екип и в център за редки анемии. Терапевтичното поведение има няколко важни отлики от това при останалите пациенти със сърдечна недостатъчност с редуцирана фракция на изтласкване. В статията за лечение на сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия са дадени указанията за прилагане на хелаторните препарати - кои препарати при кои пациенти, схемите за интензивна терапия при остро настъпило влошаване на сърдечната функция, конвенционална терапия за сърдечна недостатъчност, като са използвани ръководствата за поведение при сърдечно-съдово увреждане при пациенти с таласемия на американската сърдечна асоциация и на международната федерация по таласемия.

### *V. Научни приноси свързани с бъбречно увреждане при пациенти с Таласемия майор и захарен диабет*

Бъбречно увреждане при пациенти с Таласемия майор, резистивен Доплер индекс на ренални артерии при пациенти със Захарен диабет, съвременни биомаркери за ренална дисфункция са анализирани в няколко публикации (Г-7-2, Г-7-4, Г-8-17). Бъбречното засягане при таласемия не е сред водещите усложнения на това заболяване, по-малко е изучавано и в световен мащаб, и за него се знае недостатъчно. За първи път в България се публикува статия, специално посветена на реналните промени при пациенти с таласемия, методите - образни и биохимични за ранна диагностика на настъпващите изменения.

За бъбречните изменения при захарен диабет се знае много, статиите разглеждат приложението на най-съвременните биохимични маркери и доплерехографски характеристики на ренални артерии за ранна диагноза на бъбречно засягане, като е представен собствен опит на авторите.

### *VI. Научни приноси в областта на сърдечно-съдово засягане при щитовидна патология*

Поредица от статии обхващат проблема (Г-7-5; Г-8-2, Г-8-16). В обзорната статия за сърдечно-съдово засягане при хипертиреоидизъм са представени последните научни открития на ниво кардиомиоцити и молекулярни механизми на засягане на сърдечната дейност при хипертиреоидизъм. Пулмонална хипертония може да настъпи при повишена и намалена функция на щитовидната жлеза. Тази взаимовръзка е по-слабо изучавана в световната литература, и за първи път в България се представя обзорна по проблема статия. В друга статия е разгледано взаимодействието между нарушената щитовидната функция, захарния диабет и развитието на сърдечно-съдово засягане чрез клиничен случай.

*VII. Научни приноси свързани със сърдечна недостатъчност и придружаващи състояния, биомаркери, лечение*

В поредица от публикации (Г-8-3, Г-8-5, Г-8-11, Г-9-1) са представени възможностите за лечение на сърдечната недостатъчност с придружаващо заболяване захарен диабет, с най-съвременния клас медикаменти SGLT2-инхибитори, и малък клиничен опит при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. Разгледани са натрупаните данни до момента за лечение с еритропоетин-стимулиращи агенти и сърдечно-съдово увреждане, както и препоръките, които се дават от на американската бъбречна федерация, американската сърдечна асоциация и европейската кардиологична асоциация за лечение на сърдечна недостатъчност. Представен е комплициран случай на пациент с механична клапна протеза на аортно място, тежка систолна дисфункция, висок клас сърдечна недостатъчност, захарен диабет и некротизиращ васкулит, като са обсъдени трудностите и възможностите, които има лекуващия екип пред комбинацията от толкова сложни заболявания в един и същи пациент.

Биомаркерите са мощно развиваща се област в медицината. В колективната монография „Биомаркери при сърдечно-съдови заболявания. От патогенезата до прогнозата“, Арбилис 2016, главата „Прогрес в приложението на биомаркерите в диагностиката, стратификацията на риска, лечението и прогнозата на сърдечната недостатъчност“, разглежда известните до този момент биомаркери за диагностика, прогностична оценка и проследяване на резултата от лечение при пациенти със сърдечна недостатъчност. Обсъдени са не само приложимите и вече имащи статут на „златен стандарт“ биомаркери каро NT-проBNP, но и такива, за които в момента се трупат данни за клиничната им приложимост.

*VIII. Научни приноси в областта на вродени сърдечни заболявания*

Статиите (Г-8-6, Г-8-8) представят съвременното лечение на някои от най-често срещаните вродени сърдечни малформации като коарктация на аортата, междупредсърден дефект. Дискутирани са трудностите и предизвикателствата за ранна и правилна диагноза, както и избора за корекция на установения дефект чрез интервенционален начин, избягвайки тежестта на отворената сърдечна операция.

*IX. Научни приноси в други области на вътрешните болести (Г-7-3, Г-8-15)*

За първи път в България е разработен проект, който изучава нагласите и интересите към българския фолклор сред студентите от университетите в Североизточна България. Статията представя този единствен по рода си проект и възможностите, които той разкрива пред младите хора: чрез редовно практикуване на народни танци по време на задължителните занимания по физкултура и спорт, да се запознаят с културата и традициите в българския фолклор, да изграждат нови приятелства.

За първи път в нашата литература е представен обзор по темата за фероптоза. Фероптозата е новоустановена форма на клетъчна смърт. Тя се различава от апоптозата и

некротата и е резултат от натрупване в клетката на зависима от желязо липидна пероксидаза. По време на окислителното фосфорилиране в митохондриите, което е процес, изискващ наличие на желязо, се синтезират и реактивни кислородни радикали, които, ако превишат възможността за неутрализиране от редуктазните системи, могат да доведат до увреждане на различни молекули, включително и нуклеинови киселини и в крайна сметка до смърт.

### **Теоретико-методологични приноси**

#### *I. Научни приноси в областта на сърдечно-съдово засягане при онкологични заболявания*

Темата за кардиотоксичността е изключително актуална днес, заради зачестяването на онкологичните заболявания, заради разработката на по-нови и мощни химиотерапевтици, чиито ефекти и въздействия не са оценявани проспективно (Г-8-8, Г-8-14). Статията за кардиотоксичност обсъжда механизмите на увреждане на ниво кардиомиоцити, молекулярните взаимодействия и биохимичните пътища на въвличане. Обсъдени са възможностите на образните методи за установяване на метастази в сърцето, локализация, която често не е търсена активно.

#### *II. Научни приноси в областта на пулмоналната хипертония при пациенти с бета-таласемия*

При таласемия интермедия (ТИ), наричана още нетрансфузионно-зависима таласемия, както е обозначавана и в ръководствата и която е около 20–25% от случаите на таласемия, пулмоналната хипертония се приема като най-тежката проява на сърдечно-съдово засягане и основната причина за сърдечна недостатъчност. По този въпрос няма много данни в нашата кардиологична литература. Статията разглежда в детайли епидемиологията, рисковите фактори, етиологията и патофизиологията на пулмоналната хипертония при пациенти с бета-таласемия, както и последните данни за приложение на специфично лечение.

#### *III. Научни приноси в областта на желязен дефицит като диагностични показатели и прогностична стойност при сърдечна недостатъчност*

Статията разглежда етиологията на желязния дефицит при пациенти със сърдечна недостатъчност, актуалните диагностични методи за диагноза, прогностичната стойност на желязния дефицит, наличните терапевтични възможности за коригиране на състоянието и ползата от тяхното приложение. Желязният дефицит сред пациентите със сърдечна недостатъчност е проблем, който все по-често ще съобразяваме като причина за трудно повлияване на оплакванията. Честотата е висока сред тази група болни, около 50%, което означава, че всеки втори с продължаваща симптоматика и на оптимална терапия може би има желязен дефицит. Това е много актуална проблематика към момента.

### **Практико-приложни приноси**

#### *I. Научни приноси в областта на Таласемия интермедия - епидемиология, генетични нарушения, диагностика, клинична характеристика и лечение*

Представени са (Г-7-1) най-новите виждания и открития в областта на нетрансфузионно зависима таласемия - методите за диагностика, особеностите на протичане, възможни усложнения и препоръчан лечебен подход. Пациентите с таласемия интермедия са по-слабо обхванати и проследявани от тези с таласемия майор, самото заболяване не се познава достатъчно добре. Статията дава ясни практически насоки за

поведение при пациенти с анемичен синдром и насочва клиничното мислене и към тази възможна етиология.

#### **4. Учебно-преподавателска и научно-организационна дейност**

Д-р Мария Димова-Милева е последователно асистент, асистент по вътрешни болести и асистент по кардиология от 2011 г. с учебна натовареност между 156 и 180 часа годишно (справка учебен отдел на МУ-Варна).

Учебната натовареност на д-р Мария Димова-Милева съответства на изискванията за учебна натовареност за заемане на академичната длъжност „доцент“.

#### **5. Членство в научни организации.**

Д-р Мария Димова-Милева е член на следните национални и международни научни организации:

- Дружество на Кардиолозите в България
- Европейско Кардиологично Дружество
- Българска Сърдечна и Съдова Асоциация

Според минималните изискванията на Медицински университет - Варна и на НАЦИД за заемане на академичната длъжност „Доцент“ д-р Мария Димова-Милева отговаря на повече от минималните изисквания.

Въз основа на горепосочените данни за д-р Мария Димова-Милева, тя може да бъде характеризирана като:

- изследовател, способен на самостоятелна творческа научна работа в областта на вътрешните болести и в частност кардиологията,
- ерудиран лекар с широк медицински периметър.

В заключение, считам, че д-р Мария Димова-Милева отговаря на изискванията на ЗРАСРБ и Правилника за условията и реда за придобиване на научни степени и заемане на академични длъжности в Медицински университет - Варна. Предлагам на уважаемото научно жури да ѝ бъде присъдена академичната длъжност „Доцент“ в област на висшето образование 7. „Здравеопазване и спорт“, професионално направление 7.1. "Медицина" и научна специалност „Кардиология“.

10.09.2019 г.

Изготвил:



(проф. Борислав Георгиев, дм)