

РЕЦЕНЗИЯ

на дисертационен труд на тема:

„Очни заболявания с дефицит на лимбални стволови клетки – диагностика, микроструктурен анализ и терапевтичен подход“, на д-р Зарка Иванова Стойчева, докторант самостоятелна форма на обучение, зачислена със заповед № Р-109-88/ 28.03.2016г., за присъждане на образователната и научна степен „Доктор“, научна специалност Офталмология, шифър 03.01.36, с научен ръководител проф.д-р Христина Николова Групчева, д.м.н. и консултант доц.Яна Манолова, д.м.

От проф.д-р Лъчезар Георгиев Войнов, д.м.,

Началник Катедра „Очни болести, ушни, носни и гърлени болести и орална хирургия” – ВМА, гр.София

Представеният ми комплект материали на хартиен и електронен носител е в съответствие със ЗРАС РБ и правилника на МУ-Варна.

Кратки биографични данни за докторанта

Д-р Зарка Иванова Стойчева завършва висшето си медицинско образование през 2013 год. в МУ „Проф.д-р Параскев Стоянов”, гр.Варна. През 2018 год. защитава специалност по очни болести. От 2016 год. до 2019 год. е редовен докторант в Катедра по офталмология на МУ-Варна.Членува в Българското дружество по офталмология, Съюза на офталмолозите в България, Североизточното дружество по офталмология и БЛС. Научните ѝ интереси са в областта на предната очна повърхност, и по специално приложението на стволови клетки при очни заболявания. Владее английски и немски език.

Дисертационния труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по очни болести и зрителни науки на МУ „Проф.д-р Параскев Стоянов”, гр.Варна.

Обем и структура на дисертацията:

Роговичният епител е част от биозащитната система на предната очна повърхност. Клетките са плътно подредени една към друга без междуклетъчни пространства. Непрекъснатия контакт с околната среда поставя роговичният епител в постоянен процес на обновяване и регенерация. Това е възможно благодарение на популацията от стволови клетки, разположени в лимбалната зона. Множество патологични състояния могат да увредят тази тъкан и да доведат до инсуфициенция на лимбалните стволови клетки, а това води до епителни дефекти с изразен роговичен синдром, обусловен от спецификата на инервацията на роговицата и водещ до влошаване качеството на живот. Това налага още по-детайлно проучване на областта на корнео-склералния лимб, както в норма, така и в различни патологични състояния.

Дисертационният труд е структуриран в съответствие с утвърдените изисквания и е написан на 208 страници, онагледен със 79 фигури и 17 таблици. Дисертацията съдържа следните раздели: Съдържание – 2 стр., Въведение – 2 стр., Списък на фигури и таблици – 7 стр., Абревиатури – 1 стр., Литературен обзор – 31 стр., Цел и задачи – 1 стр., Материали и методи – 17 стр., Резултати – 117 стр., Дискусия – 28 стр., Заключение – 2 стр., Изводи – 2 стр., Приноси – 2 стр., Публикации, свързани с дисертационния труд – 1 стр., Библиография – 38 стр.

Библиографията включва 358 литературни източника, от които 8 на кирилица и 350 на латиница, голяма част от които са публикувани след 2009г.

Оценка на актуалността на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи:

Уводът добре обосновава актуалността на проблема. Литературния обзор изчерпателно разглежда съвременното му състояние, като изводите от обзора са много добре структурирани. Общото впечатление от тази част е, че авторът много добре познава литературата и му дава възможност да намери нишата, която не е достатъчно коментирана и проучена у нас.

Целта на дисертационния труд е формулирана на базата на литературния обзор. Задачите, 6 на брой, са поставени конкретно и ясно за да разрешат поставената цел.

Настоящото проучване е проведено в Катедра по очни болести и зрителни науки на Медицински университет – Варна за период от 2 години (от 04.2016 г. до 06.2018 г.) и неговите бази. Всички изследвани пациенти са лекувани в Специализирана болница по Очни болести за активно лечение – град Варна. В проучването са включени общо 109 очи на 104 индивида разделени в две групи. Група I обхваща 64 пагидента с дефицит на лимбални стволови клетки. Група II (норма) обхваща 40 индивида.

Критерии за подбора на участниците включени в изследването:

Критерии за включване в Група I:

- Пациенти с клинична картина отговаряща на дефицит на лимбални стволови клетки;
- Диагностични критерии, посочена в таблица 5;
- Пациенти на възраст над 18 год.;
- Пациенти от Североизточна България;

Критерии за изключване от Група I:

- Пациенти под 18 год.;
- Пациенти с активна инфекция;

Критерии за включване в Група II (контролна група):

- Липса на анамнеза за системна или очна патология;
- Липса на анамнеза за извършени очни операции;
- Липса на анамнеза за употреба на топикални офталмологични медикаменти през последните 6 месеца;
- Липса на анамнеза за носене на контактни лещи;
- Най-добре коригирана зрителна острота BCVA ≥ 1.0
- Пациенти над 18 години.

Критерии за изключване от Група II (контролна група):

- При всички пациенти от контролната група е изследвано дясно око.
- Всички участници са подробно запознати с естеството на проучването и са подписали информирано съгласие за своето

участие. Всички изследвания са проведени при едни и същи условия от един екзаминатор.

След подробно снета анамнеза и провеждане на стандартен офталмологичен преглед, са извършени високоспециализирани изследвания необходими за целта на дисертационния труд – оптична кохерентна томография и *in vivo* конфокална микроскопия. На базата на данните е определена степента на дефицит на лимбални стволови клетки при всеки един от пациентите, включени в проучването. В зависимост от това при някои от тях, с лека и умерена степен на дефицит, на първи етап е предприето консервативно лечение с антибиотичен кохир и лубрикант без консервант, а при други пациенти са поставени меки терапевтични контактни лещи. При част от болните са изготвени автоложни серумни капки по описан стандартен оперативен протокол.

При неповлияване на обективната и субективна симптоматика при пациентите с проведено консервативно лечение, както и при тези с тежка степен на дефицит на лимбални стволови клетки, е предприето хирургично лечение.

Постоперативно, в зависимост от състоянието е назначена терапия включваща лубриканти без консервант; антибиотици, нестероидни противовъзпалителни; кортикостероиди, матрикс регенерираща терапия и други.

Постоперативния възстановителен период включва прегледи – на 8-ми ден, 25-и ден, 2-ри месец, 6-ти месец.

Дизайнът на проучването е добре разработен и е базиран на световните достижения. Информацията е събирана систематично и изчерпателно, а използваните методи за обработка и представяне на резултатите ни демонстрират ясно постигнатото от докторанта.

Резултати и обсъждане:

Резултатите от проучването показват важната роля на лечението на лимбалната инсуфициенция. Субективната симптоматика като критерий за качеството на живот на пациентите, в последните години придобива все по-голяма тежест при оценка на резултатите от лечебния процес.

Важна част от дискомфорта на пациента независимо от вида на заболяването е болката, която оказва влияние върху психоемоционалното им състояние.

Фотофобията е вторият фактор от субективната симптоматика, който оказва влияние върху качеството на живот на пациентите.

Зачервяването е друг субективен фактор, който по-често е свързан с естетичния вид и може да не предизвиква дискомфорт, както болката, фотофобията или сълзенето.

Сълзенето е следващия фактор от тази група, който предизвиква значителен дискомфорт у пациента и е свързан с влошаване качеството на живот.

Изводи:

Въз основа на получените резултати от дисертационния труд авторът прави и своите изводи:

1. Очните заболявания с дефицит на лимбални стволови клетки изискват извършването на прецизна диагностика и изборът на подходящ терапевтичен подход. Съвременната медицина предлага различни алтернативи в тази област.
2. В съвременната литература има ограничен брой проучвания изследващи лимбалната зона и използването на нови технологии за извършването на микроструктурен анализ, оценката на различен вид лечение и субективната симптоматика при пациенти с дефицит на лимбални стволови клетки, като липсва алгоритъм за диагностика и лечение според рисковия профил на тази група пациенти.

3. При проведеният анализ и направената оценка на етиологията на заболяванията характеризиращи се с недостатъчност на лимбални стволови клетки установихме, че с най-голяма честота са пациентите с очните заболявания като птериgium, инфекции/кератити, синдром на сухото око и булозна кератопатия следвани от състояния след механична или химическа травма, като най-често засегнато е едното око, като в повечето случаи това е дясно око.
4. Извършеният микроструктурен анализ на зоната на лимба показва, че резултатите от нашето проучване не се различават съществено от тези на другите автори, като средната плътност на дългите нерви е 10,6 нерва/mm², а средната плътност на суббазалния нервен плексус е 41,4 mm/mm².
5. Не беше установена съществена разлика между средния брой на клиновидните базални клетки в централния роговичен епител от гледна точка на възраст и на квадранта при роговичния епител на лимба.
6. При извършения сравнителен анализ на дебелината на епитела между пациентите на възраст под и над 40 години чрез IVCM и AS-OCT, се установи наличието на съществена разлика в средните стойности в отделните зони, като резултатите при пациентите над 40 години са сигнификантно по-ниски.
7. Анализът на проведените терапевтични подходи показва, че малко повече от две трети от пациентите са претърпели хирургична намеса, като най-често е прилагано лечението чрез трансплантация на амниотична мембрана, което се откроява с по-висока ефективност по отношение на регенерирането на роговичната повърхност, ограничаване на прогреса на конюнктивизацията, развитието на персистиращи епителни дефекти и инфекции, като в повечето случаи не се налага повтаряне на процедурата.

8. Оценката на субективната симптоматика и зрителната функция при пациентите с дефицит на лимбални стволови клетки показва, че в най-голяма степен влияние оказва болката следвана от фотофобията, които след провеждането на лечението с трансплантация на амниотична мембрана намаляват значително, като симптоматиката е сведена до минимална изява.
9. Основните рискови фактори за тотален дефицит на лимбални стволови клетки са химическите изгаряния и травмите, а рискови фактори за частична загуба са ятрогенните фактори и синдрома на сухото око.
10. Според резултатите от нашето изследване най-често срещаният рисков профил с дефицит на лимбални стволови клетки е млад мъж с намалена зрителна острота на засегнатото око, при който обективната и субективна симптоматика и настъпилите усложнения водят до значително намаляване на зрението до достигането на слепота и вследствие на това влошаване на качеството на живот.

Дисертационният труд на д-р Зарка Стойчева е базиран на собствени изследвания, представен е в завършен вид, като резултатите ще имат важно практическо приложение.

Критичните ми забележки към така представения ми научен труд е само към броя на изводите. Считам, че е по-редно при поставени 6 задачи, да има не-повече от 7 извода.

Приемам изводите и приносите от дисертационния труд, които дадактично са разделени в следните групи: приноси с познавателен характер, с научно-приложен характер и с практически характер.

Във връзка с дисертацията са публикувани 4 статии в наши и чужди списания.

В заключение смятам, че темата е актуална. Поставените задачи са решени. Получените резултати и основни изводи ще подобрят клиничната практика у нас. Направените критични бележки не намаляват стойността на работата. Като цяло считам, че представения дисертационен труд има

практическа насоченост и ще подпомогне офталмолозите при вземането на решения за терапевтично поведение, контрол, прогноза и рехабилитация при една многобройна група от трудни за диагностика и лечение пациенти.

Убедено предлагам на уважаемото научно жури към МУ-Варна да гласува положително за присъждане на д-р Зарка Иванова Стойчева на образователната и научна степен „Доктор” по научна специалност „Офталмология”.

10.06.2019г.

Гр.София

Проф.д-р Лъчезар Войнов, д.м.

