

**НА ВНИМАНИЕТО НА ЧЛЕНОВЕТЕ
НА НАУЧНОТО ЖУРИ /НЖ/, ОПРЕДЕЛЕНО
СЪС ЗАПОВЕД , ИЗДАДЕНА
ОТ РЕКТОРА
СУ „СВ. КЛ. ОХРИДСКИ“, СОФИЯ**

РЕЦЕНЗИЯ

**от проф. дмн Радка Младенова Аргирова, лекар-вирусолог, Клинична
Лаборатория, УМБАЛ Токуда, София**

Относно защита на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ по професионално направление: 7.1. Медицина, Докторска програма „Очни болести“, Научна специалност: „Очни болести“

На Д-р Славена Емилова Стойкова на тема: **„Клинично и прогностично значение на SARS-CoV-2 в предния очен сегмент при хоспитализирани пациенти с Ковид инфекция“**

Научен ръководител: Доц. Дида Казакова, д.м.

УВАЖАЕМИ ЧЛЕНОВЕ НА НАУЧНОТО ЖУРИ,

Представеният ми за рецензия дисертационен труд съдържа 134 страници, включващи 52 таблици, 60 фигури, 2 схеми, библиографска справка с 143 литературни източника. Трудът е конструиран съгласно стандартните изисквания – увод, литературен обзор, цел и задачи, материали и методи, резултати, дискусия, изводи, използвана литература. Отделно са приложени приноси, научни публикации и научни съобщения. Трудът е разгледан и насочен за защита с решение на Факултетния съвет на Медицинския факултет на СУ „Св. К. Охридски“ от 28.02.2025 г. с протокол № 134.

Д-р Славена Емилова Стойкова е родена през 1977 г. Висшето си медицинско образование е получила в МФ на МУ - София през 2002 г. От 2004 до 2010 г. е ординатор в Очно отделение на УБ „Лозенец“ – София. От 2010 г. досега е асистент по офталмология към Медицински факултет на Софийския Университет, Очна клиника на УБ „Лозенец“, а като офталмолог практикува и в други медицински центрове. Придобита специалност по Очни болести в Медицински факултет на Медицинския университет – София, 2010 г. В същата година след спечелен конкурс става редовен асистент по офталмология към Катедра по Хирургически болести на Медицински Факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“. През 2017 г. защитава успешно дисертационен труд на тема: „Проучване връзката между амиодароновата

кератопатия и реалната плазмена концентрация на активната субстанция“ за присъждане образователна и научна степен „доктор“ към Факултет по химия и фармация на Софийски университет „Св. Климент Охридски. През 2023г. е зачислена като свободен докторант към Катедра „Хирургични болести, акушерство и гинекология“ Медицински факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ по тема „Клинично и прогностично значение на SARS-Cov-2 в предния очен сегмент при хоспитализирани пациенти с Ковид инфекция“. В момента е лекар-ординатор в Очно отделение на МБАЛ „Лозенец“ ЕАД.

Многостранното ѝ езиково образование – английски, руски, немски, френски език, както и богатият ѝ и разностранен трудов и преподавателски стаж говори за теоретични и практически познания извън рамките на областта на офталмологията.

АКТУАЛНОСТ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Един от първите медицински специалисти, които алармира за опасността от епидемичен взрив от заболяване, подобно на остър респираторен дистрес синдром, е офталмологът д-р Уенлианг Ли /Li Wenliang. Той работи в болницата в Ухан и предупреждава колегите си за наблюдавани сериозни усложнения при пациенти с новия вирус, известен малко по-късно като SARS-CoV-2. Санкциониран е и заплашван със съд за неверни твърдения и всяване на паника. За съжаление, той се инфектира с вируса при офталмологичен преглед на пациент и не след дълго развива фудруаятна пневмония, от която умира.

Едва ли е необходимо да ви убеждавам в актуалността на този труд! В условията на пандемия се озовахме внезапно, без предварителни знания и подготовка по клинична и лабораторна диагностика, без особени познания за вируса-причинител, без каквато и да е дори проста препоръка от МЗ или специализирана професионална гилдия, нито пък протокол за работа с инфекциозно болни в условията на многопрофилна болница, без специфични антивирусни средства и т.н. В тези условия всички специалисти, вкл. офталмолозите, трябваше да впрегнат знания и опит за диагностициране и лечение на инфекцията, без да пренебрегват и научните наблюдения и изследвания, въпреки интензивността на пандемията.

Вирусът-причинител атакува ACE2 рецептора, който се намира в повечето човешки органи, което обуславя мултиорганните прояви на инфекцията - белите дробове, съдове, сърце, бъбреци, вкл. очната повърхност с основание се посочва като потенциален път на проникване на SARS-CoV-2 вируса в организма. Описана е едновременно експресия на ACE2 рецептори и протеазата TMPRSS2 в конюнктивния, роговичния и лимбалния епител при възрастни, което заслужено причислява тези клетки от очната повърхност към възможните входни врати за инфекцията. ACE2 рецептори са доказани в човешката ретина, RPE и хороидеята, което обяснява и проявите в задния сегмент на окото при пациенти с Ковид - съдови оклузии, витрит, хориоидит, оптичен неврит. **Посочените факти аргументират актуалността на дисертационния труд – от една страна чисто епидемиологичното значение на окото като входна врата на инфекцията, а от**

друга – очната патология с различна тежест, времетраене и прогноза на протичане, връзка с основната инфекция, офталмологични признаци и алгоритми на лечение.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР описва основните морфологични, биохимични, антигенен и генетичен състав на SARS-CoV-2, репликацията му, особеностите на неговото разпространение и епидемиология. Дискутират се поотделно известните от литературата знания за засягането на ПОС, роговицата, субконюнктивалната тъкан, еписклерата, клепачите. Анализът на литературния обзор води до няколко извода:

- 1. SARS-CoV-2 е заразен и причинява очна патология и без наличие на респираторни синдроми.** Той може да бъде доказан върху очната повърхност и в слъзния филм чрез PCR. Това значи, че са необходими сериозни предпазни мерки както в офталмологичните практики, така и в общомедицинските амбулатории.
- 2. Не винаги при наличие на SARS-CoV-2 в ПОС има корелация с офталмологични усложнения и с общия ход на Ковид.**
- 3. Описано е огромно разнообразие в субективните оплаквания при откриване на инфекция в ПОС, вкл. и по време след заразяването.**
- 4. Данните в литературата са недостатъчни, за да се направи връзка между инфекцията в ПОС, общото протичане на COVID-19 и коморбидните състояния, от една страна, и необходимостта от приложение на лекарствена и реанимационна терапия, от друга.**

Като цяло обзорът е много подробен, информативен, винаги се подчертават спорните или недостатъчни данни, така, че **в края на обзора целта и задачите ясно се очертават.** Разбира се, използвана е най-съвременна литература. Забелязах малка грешка : „Още през 2003 в статия на Loon et al. е описано пробовземане и PCR тест за SARS-CoV-2 в слъзен секрет на болни със суспектен остър респираторен дистрес синдром....“ /стр.11/, разбира се, през 2003 г. става дума за SARS-CoV, а не за SARS-CoV-2. Приемам това за техническа грешка.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ Те са ясно и точно формулирани, прави впечатление прогностичната насоченост, както и по-широкият поглед към диагностично-терапевтичния алгоритъм с оглед възможностите за използването му за лечение.

РЕЗУЛТАТИ Те са основата на дисертационния труд. Пациентите – 100 очи, 50 души, средна възраст – 57 г., 46% жени и 54% - мъже, 48% - с придружаващи заболявания и 52% - без такива, и са разпределени в две основни групи: наличие / липса на антиген на SARS-CoV-2 , впоследствие доказани чрез PCR , като пациентите са лекувани в отделение за неинтензивно лечение. Периодът на пробовземане и изследване е кратък – септември – декември 2021г. Именно през декември 2021 г. COVID-19 бележи най-високия си пик. Няма данни дали и колко от пациентите са ваксинирани/преболедували/контактни. Подобни данни биха обогатили резултатите. Използван е RT-PCR Kit LiliFTM, който анализира реакцията по три вирусни гена – RdRP (RNA-Dependent RNA Polymerase), N (Nucleocapsid) и E (Envelop). Резултатите

показват, че не се намира статистически значима зависимост между резултатите от очния PCR тест и изследваните 21 променливи параметъра, характеризиращи както офталмологичния, така и други състояния, валидни за целия организъм.

Резултатите от изследване на статистическа връзка между SARS-CoV-2 в очна проба и някои променливи показатели са показани в Табл. 13/14 и схема 2. Тук подчертавам, че подобни данни се търсят и обобщават статистически за първи път у нас. Що се отнася до световната литература, достъпни изследвания и резултати има само за някои от тях. **Всъщност, схема 2 представя принос на дисертанта към знанията ни за протичане на инфекцията с COVID-19 с ударение върху субективните очни оплаквания и редица обективни офталмологични параметри и такива на организмово ниво, както и въздействието на редица важни и често животоспасяващи терапевтични процедури.**

ИЗВОДИ И ПРИНОСИ Като цяло, съм съгласна с представените изводи и приноси. Имам обаче и някои забележки. Извод N5 не е необходим, тъй като става дума за общоприето задължително поведение. В извод N6 не е удачен изразът „правят впечатление“. Извод N7 не е убедителен, тъй като приложените антибиотици биха повлияли възпалителния процес – предимно интерстициална пневмония, а връзката на последната с положителния PCR от слъзната плака не е съвсем ясна – имам предвид резултатът на самия докторант, че само 12% от постъпилите пациенти са с положителен PCR в слъзния филм /Извод N 2/. Може би ще обясните защо само 4% от лицата с положителен PCR в слъзния филм са получили антивирусна терапия. Интересно е също дали антивирусната терапия е прилагана заедно с антибиотичната. Броят на изводите може да се редуцира, но това е въпрос на авторско виждане.

Принос N 2 не е необходим, той по същество е с потвърдителен характер.

Публикационна активност. Докторантката представя 3 статии /1 – на английски език, с SJIF=5=995, в нея е първи автор и 2 – на български/ - също първи автор и по темата на дисертацията, както и 2 съобщения на научни форуми у нас в съавторство с различни колективи. Няма данни за цитирания.

Критични бележки и препоръки към дисертационния труд. Преди всичко този труд трябва да се задълбочи, като се добавят данни относно наличие/липса на специфична ваксинация и възможна зависимост с положителния PCR. Останалите ми забележки са представени в съответните раздели.

Авторефератът отразява точно и пълно същността на дисертационния труд, изводите, приносите, публикациите и участията на автора по темата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Дисертационният труд на д-р Славена Емилова Стойкова представя за първи път у нас проучване, което систематично анализира слъзния секрет на болни с COVID-19 за наличието на SARS-CoV-2 с най-съвременни и безупречно изпълнени методи и прави съпоставка с проявената клинична и офталмологична находка. Това е и главният принос на този дисертационен труд и този принос би имал важно значение

при възникване на бъдещи епидемии. Трудът е завършен, данните са статистически обработени, изводите са обосновани, макар и на места да съществува възможност за корекции. Като имам предвид този важен принос, публикационната активност, както и перспективността на темата , убедено ще гласувам за присъждане на д-р Славена Емилова Стойкова научното и образователно звание „доктор“ , за което призовавам и останалите членове на научното жури.

София, 26.05.2025 г.

Рецензент:

/Проф. дмн Радка Аргирова, вирусолог/