

ДО

ПРЕДСЕДАТЕЛЯ НА НАУЧНОТО ЖУРИ

ОБЯВЕНО СЪС ЗАПОВЕД 1773 от 25.06.2024

НА РЕКОРА НА МУ ПЛЕВЕН.

РЕЦЕНЗИЯ

От : проф. Д-р Христина Николаева Видинова- Захова, д.м.н

Професор по офталмология в Катедра „ Очни болести, УНГ болести и орална хирургия“, ВМА – София.

ОТНОСНО:

Дисертационен труд за присъждане на образователната и научна степен „Доктор” на **д-р Радина Калинова Киркова** на тема „ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОСТ-АНГИОГРАФИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С МАКУЛНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ, СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА И ХОРОИДАЛНА НЕОВАСКУЛАРИЗАЦИЯ.“

Заповед №1773 от 25.06.2024 на порф. Д-р Д. Димитров, д.м, ректор на МУ Плевен.

Биография и професионално развитие:

Д-р Радина Калинова Киркова е родена на 12.08.1990 год. Завършва Националния учебен комплекс по култура (НУКК) с лицей за изучаване на италиански език, гр. София.

От 2009- 2016 год. следва медицина в Медицинския университет София, а през 2016 започва специализацията си по Офталмология, към МУ София. Своята специалност за лекар офталмолог д-р Киркова придобива през март 2020 год. Междувременно завършва (2018 год) и магистратура по Обществено здраве и здравен мениджмънт към МУ София.

След придобиването на специалност д-р Киркова последователно работи, като лекар офталмолог, най- напред към УПМБАЛ „ Св. Йоан Кръстител“ София, а след това в Очна клиника „ Зрението“ и МБАЛ „ Св. София“.

В периода 2022-2023 год. работи като лекар офталмолог към Humanitas Research Hospital, Milano, Italy.

От 03.2024 специализира невроофтальмология към Университетът Вита Сапите Сан Рафаеле, Милано, Италия.

Д-р Киркова владее отлично италиански и английски език.

Дисертационният труд на д-р Радина Киркова е посветен на една важна и особено актуална тема ОСТ-А диагностиката при МДСВ. Макулната дегенерация свързана с възрастта е социално значимо заболяване и водеща причина за слепота в световен мащаб. Смята се, че приблизително 11 милиона души са диагностицирани с МДСВ в САЩ, а в световен мащаб техният брой достига до 170 милиона. Именно ранната диагностика и откриването на заболяването в най-началните му фази са от изключителна важност за успеха на проведената терапия. Ето защо новите методи на изследване, като ОСТ-А са от изключителен интерес в световен мащаб. Точно този иновативен метод е обект на изследване в дисертационния труд на д-р Киркова, който е не само актуален, но и много интересен от диагностична гледна точка.

По своята структура дисертационният труд на д-р Киркова е с общ обем от 163 стандартни страници и включва 20 фигури и 16 таблици, онегледяващи получените резултати. Библиографската справка е подробна и съдържа общо 179 литературни източника, от които само 3 на български език. Липсата на български източници, каквито безспорно има по темата, считам за грешка, която намалява стойността на дисертацията. Също така само около 3% от литературните източници са след 2020 год.

Дисертационният труд има правилна структура и включва съдържание, въведение, литературен обзор, цели и задачи, материал и методи, резултати, обсъждане, заключение, приноси, библиография, публикации и презентации, свързани с дисертационния труд, обединени в 7 отделни глави.

Литературният обзор обхваща 50 страници, обособени в 6 раздела, съдържа и 2 фигури. В него докторантката подробно се спира на епидемиологията и социална значимост на МДСВ. Заболяване описано още от Hutchinson през 1874 година, то е една от най-честите причини за инвалидизация и слепота в днешно време. Разяснени са подробно генетичните и рисковите фактори за поява и развитие на МДСВ, както и патогенетичните механизми. Тук д-р Киркова много точно обобщава, че като цяло патогенезата на заболяването не е напълно изяснена и поставя все още много въпроси. По-нататък в литературния обзор са разгледани клиничните характеристики на МДСВ както и нейната класификация. Недоумение буди разделянето на ексудативната форма на МДСВ от неоваскуларната форма

на МДСВ, което навсякъде се приема за една и съща форма, тъй като ексудативният елемент е последица от развиващата се неоваскуларна мембрана. Това смятам за грешка и неточност в изложението.

Литературният обзор подробно обсъжда диагностичните методи на изследване на МДСВ- Ф.А, ФАФ, индоцианин грийн ангиография, В-ехография. Особено място Д-р Киркова отделя на ОСТ методиката и ОСТ- А. Тя много задълбочено, точно и прецизно обяснява както техниката на ОСТ-А така и значението на метода, допълнителната информация, която дава и начина на интерпретиране на ОСТ-А резултатите. Това показва изключително добро владение на литературата по въпроса и засилва научната стойност на предоставения дисертационен труд. В последната глава от литературния обзор се разглеждат съвременните начини за лечение на МДСВ и връзката между съвременната диагностика и терапия на заболяването. Литературният обзор завършва със заключение, където са обобщени литературните данни и подчертани въпросите, които остават неизяснени и обект на проучване и дискусия.

Съвсем логично литературният обзор преминава в цел и задачи на дисертационния труд. Целта на научната разработка е ясно формулирана –

„Да се проучат възможностите на ОСТ-А при диагностицирането и проследяване на ефекта от лечението на пациенти с МДСВ и хороидална неоваскуларизация“.

За постигане на тези цели дисертантката си е поставила 6 задачи, всички без 2- „Прилагане на анти-VEGF интравитреална терапия при пациенти с МДСВ и ХНВ. Определяне на протокол на терапевтично поведение. Оценка на промяна на вида неоваскуларна мембрана“ , която е извън темата на дисертационния труд, другите са правилно формулирани и отговарят на поставената цел.

За постигане на целите и задачите на проучването е използван широк спектър от научни и практически методи, които са подробно описани в главата материал и методи. Разделът „Материал и методи“ обхваща 11 страници и е онагледен с 2 таблици и 1 фигура. Изследвани са пациенти от 3 лечебни заведения, а именно:

-СБАЛОБ Зрение, София:;

-Societe d experience liberal Barathon, Франция и

-Клиника по очни болести, УМБАЛ „ Д-р Георги Странски“ Плевен.

Проучването е извършено в рамките на 2 години за периода от 2018 до 2020 година и в него са включени 119 пациенти, 61 от които от Франция. Алгоритъмът за поставяне на диагноза, оценка на пациентите и определяне на терапевтично поведение е изцяло съобразен с възприетия модел за работа във Франция.

Включените в кохортата пациенти са новодиагностицирани случаи на МДСВ. Използвани са всички класически и специални обективни методи и специфични съвременни методики за оценка на МДСВ. Уникално за България и с приносен характер е изследването на пациентите с ОСТ-А и то с помощта на 3 вида апаратура-

- Heidelberg Engineering SPECTRALIS OCT-A
- Zeiss AngioPlex OCT/Cirrus HD-OCT 5000
- Nidek RS-3000 Advance 2.

Това дава една изключителна точност и прецизност на получените данни и повишава научната стойност на разработката. За анализ на получените резултати са използвани съвременни статистически методи, включващи както стандартния пакет SPSS 13.0, така и описателна статистика, корелационен анализ, тест на независими променливи, параметрични и непараметрични анализи.

Разделът „Резултати“ представлява основната част на дисертационния труд и обхваща 33 страници, като съдържа 14 добре структурирани таблици и е онагледен с 16 композитни фигури. В него д-р Киркова изхождайки от различните ОСТ-А морфологични варианти на НВ мембрани, търси връзки с пола, възрастта и зрителна острота на пациентите. Доказва с различни статистически методи, че морфологичния тип на мембраната не зависи от пола и възрастта на пациентите, а тези с ниска зрителна острота имат и по-малко диференцирани като морфологичен тип мембрани. Много точно и с приносен характер е разделянето на НВ мембрани според ОСТ-А характеристиките им на диференцирани- корал, медуза, мъртво дърво и недиференцирани такива- дантела, филаменти и др. Това има важна прогностична роля и е от практическо значение в ежедневната диагностика на заболяването. С много значимо приложение е и показаното в дисертационния труд ремоделиране на НВ мембрани под действието на проведената терапия с Eylea. Изясняването на този въпрос е от научно-приложно значение и има пряко отношение за прогнозата от провежданата терапия.

Оригинални и с подчертан приносен характер са резултатите свързани с дефинирането на ОСТ-А белезите на прогресия. Откриването на такива критерии и тяхното прилагане при проследяването на пациентите е от ключово значение за успешната терапия на МДСВ.

Разделът резултати завършва със съставяне на терапевтичен протокол, който в своята същност преповтаря известния протокол- pro renata,. В момента протоколът pro- renata все по-малко се използва в съвременната терапия на МДСВ за разлика от схемата treat and extent. Смятам, че тази част не е по темата

на дисертационния труд и няма достатъчно солидна статистика за да се предлага като вариант на терапевтичен протокол.

Дискусията е обособена в отделен раздел и обхваща 36 страници. В нея аналитично и критично са обсъдени получените резултати в сравнение с наличните в литературата данни. На някои места има преплитане на собствени резултати с обсъждането, но въпреки това анализът на данните е прецизен. Дискусията съвсем логично завършва с изводи на дисертационния труд. Те са общо 6, като отговарят напълно на поставените задачи. Биха могли да се формулират в малко по-обобщен и завършен вид, но като цяло представят добре резултатите от дисертационния труд.

Приносите, които аз намирам на дисертационния труд са 8, като от тях 4 са с научно-теоритичен характер, 1 с научно-приложен и 3 с потвърдителен характер. Представен е списък с три публикации, свързани с темата на дисертационния труд, 1 на английски език, в списание с импакт фактор и 2 в български реферирани списания. С тези статии се покриват изискванията на МУ – Плевен за три публикации при придобиване на образователна степен „Доктор“. Част от труда е представян на национални форуми, като общия брой на участие на докторантката в научни конгреси и конференции е 7. Авторефератът на дисертационния труд е написан на 68 страници, отговаря на всички изисквания за издаване на автореферат и точно отразява резултатите и приносите на дисертацията.

Заклучение:

Дисертационният труд на д-р Радиана Калинова Киркова е актуален, оригинален и с интересни научни и научно-приложни резултати. В него има редица грешки в класификацията и неточности в предложения терапевтичен протокол и липсваща библиография на български език, но въпреки това трудът има безспорна научна стойност в диагностиката и проследяване на резултатите от терапията на МДСВ. Някои от получените резултати за ремоделирането на НВ мембрани са изключително оригинални.

Ето защо, предвид всички гореизложени факти давам положителна оценка на дисертационния труд на д-р Радиана Калинова Киркова и си позволявам с пълна убеденост да предложа на членовете на Научното Жури да гласуват с положителен вот за присъждането и на научната и образователна степен „Доктор“ по научната специалност „Офталмология“.

27. 08.2024

Подпис: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/ Проф. Х. Видинова, дмн/

TO

THE CHAIRMAN OF THE SCIENTIFIC JURY

ANNOUNCED BY ORDER 1773 of 25.06.2024

OF THE DEAN OF MU PLEVEN.

REVIEW

From prof. Christina Nicolaeva Vidinova, MD, PH. D

Professor in Ophthalmology at the Department of Ophthalmology,
otorhinolaryngology and oral surgery, MMA, Sofia.

Dissertation work for awarding the educational and scientific degree "Doctor" of
Dr. Radina Kalinova Kirkova on the topic "APPLICATION OF OCT-ANGIOGRAPHY IN
PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION AND CHOROIDAL
NEOVASCULARIZATION."

Biography and professional development:

Dr. Radina Kalinova Kirkova is born on August 12, 1990. She graduated from the National Educational Complex for Culture (HUKK) with a lyceum for learning Italian language, Sofia. From 2009-2016, she studied medicine at the Medical University of Sofia, and in 2016 she began her clinical specialization in Ophthalmology at the Sofia Medical University. Dr. Kirkova obtained her specialty as an ophthalmologist in March 2020. In the meantime, she graduated (2018) with a master's degree in Public Health and Health Management at the Sofia University. After obtaining her specialty, Dr. Kirkova worked successively, as an ophthalmologist at UPMBAL "St. John the Baptist" Sofia, and then in the Eye Clinic "Zrenieto" and Medical Center "St. Sofia". In the period 2022-2023, she worked as an ophthalmologist at the Humanitas Research Hospital, Milano, Italy.

From 03.2024 she started specializing neuro-ophthalmology at the Vita Sapute San Raffaele University, Milan, Italy.

Dr. Kirkova is fluent in Italian and English.

The dissertation work of Dr. Radina Kirkova is dedicated to an important and extremely relevant topic OCT-A diagnostics in AMD. Age-related macular degeneration is a socially significant disease and a leading cause of blindness worldwide. It is estimated that approximately 11 million people have been diagnosed with AMD in the United States, and worldwide the number is as high as 170 million. It is the early diagnosis and detection of the disease in its initial phases that is extremely important for the success of the therapy.

That is why new research methods such as OCT-A are of exceptional interest worldwide. This innovative method is the subject of research in Dr. Kirkova's dissertation, which is not only up to date, but also very interesting from a diagnostic point of view.

According to its structure, Dr Kirkova's thesis has a total volume of 163 standard pages and includes 20 figures and 16 tables showing the obtained results. The bibliographical reference is detailed and contains a total of 179 literary sources, of which only 3 are in Bulgarian language. I consider the lack of Bulgarian sources, which undoubtedly exist on the topic, a mistake that reduces the value of the dissertation. Also, only about 3% of the literature sources are after 2020.

The dissertation has a standard structure and includes content, introduction, literature review, aims and objectives, material and methods, results, discussion, conclusion, contributions, bibliography, publications and presentations related to the dissertation, comprised in 7 separate chapters.

The literature review covers 50 pages, divided into 6 sections, and contains 2 figures. In it, the doctoral student dwells in detail with the epidemiology and social significance of AMD. A disease described by Hutchinson in 1874, it is one of the most common causes of disability and blindness nowadays. The genetic and risk factors for the occurrence and development of AMD, as well as the pathogenic mechanisms, are explained in detail. Here, Dr. Kirkova very accurately summarizes that, in general, the pathogenesis of the disease is not fully understood and still raises many questions. Further, in the literature review, the clinical characteristics of AMD as well as its classification are discussed. I find strange that there is a separation of the exudative form of AMD from the neovascular form of AMD. Everywhere in literature is assumed to have one wet form of AMD, that is because the exudative element is a consequence of the developing neovascular membrane. I consider this to be an error and an inaccuracy in the presentation. The literature review discusses in detail the diagnostic methods of

AMD - FA, FAF, indocyanine green angiography, B-ultrasound. Dr. Kirkova puts a special focus on the OCT methodology and OCT-A. She very thoroughly, accurately and precisely explains both the OCT-A technique and the importance of the method, the additional information it provides and the way to interpret the OCT-A results. This shows an extremely good knowledge of the literature from dr. Kirkova and strengthens the scientific value of the submitted dissertation work. In the last chapter of the literature review, the modern ways of treating AMD and the relationship between modern diagnosis and therapy of the disease are considered. The literature review ends with a conclusion, which summarizes the literature data and highlights the questions that remain unexplained and are the subject of research and discussion.

To achieve these goals, the doctoral student has outlined 6 tasks, all without 2- "Application of anti-VEGF intravitreal therapy in patients with AMD. Defining a therapeutic behavior protocol. Evaluation of change in the type of neovascular membranes after therapy', which is outside the topic of the dissertation. The other types of tasks are correctly placed and up to the stated purpose.

Logically the literature review continues to the purpose and tasks of the doctoral thesis. The aim of the dissertation work is well outlined-

"To investigate the possibilities of OCT-A in the diagnosis and follow-up of the treatment effect in patients with AMD and choroidal neovascularization".

To achieve the goals and objectives of the study, a wide range of scientific and practical methods were used, which are described in detail in the material and methods chapter. The material and methods section covers 11 pages and is illustrated with 2 tables and 1 figure. Patients from 3 medical entities were examined, namely:

- SBALOB Zrenie, Sofia.,
- Societe d experience liberal Barathon, France and
- Clinic for eye diseases, UMBAL "Dr. Georgi Stranski" Pleven.

The study was conducted over a 2-year period from 2018 to 2020 and included 119 patients, 61 of whom were from France. The algorithm for making a diagnosis, evaluation of patients and determination of therapeutic behavior is fully aligned with the adopted model of work in France. The patients included in the cohort were newly diagnosed cases of AMD

All classical and special objective methods and specific modern methodologies for evaluation of AMD were used in the study. Unique for Bulgaria and with a contributing nature is the examination of patients with OCT-A, and with the help of 3 types of equipment -

- Heidelberg Engineering SPECTRALIS OCT-A
- Zeiss AngioPlex OCT/Cirrus HD-OCT 5000
- Nidek RS-3000 Advance 2..

This gives an exceptional accuracy and precision of the obtained data and increases the scientific value of the study. Modern statistical methods were used in the dissertation, including both the standard package SPSS 13.0 and descriptive statistics, such as: correlation analysis, test of independent variables, parametric and non-parametric analyses.

The "Results" section is the main body of the dissertation and covers 33 pages, containing 14 well-structured tables and illustrated with 16 composite figures. In it Dr. Kirkova, outlines the different OCT-A morphological variant of neovascular membranes. She looks for correlations between neovascularization and gender, age and visual acuity of the patients. Various statistical methods showed that the morphological type of the membrane does not depend on the gender and age of the patients, and those with low visual acuity usually have less differentiated morphological type of membranes.

The definition of different types of neovascular membranes according to OCT-A characteristics such as – differentiated: coral, jellyfish, dead wood etc. and undifferentiated ones - lace, filaments, etc. is very precise and of a contributing nature. This has an important prognostic role and is of practical importance in the daily diagnosis of the AMD disease. The remodeling process of neovascular membranes under the effect of the Eylea therapy shown in the dissertation is also of great significance and practical application.

The clarification of these issues is of scientific and applied importance and have a direct impact on the prognosis of the therapy.

The results related to the OCT-A signs of progression are original and of contribution. The discovery of such criteria and their application in the follow-up of patients is of key importance for the successful therapy of AMD.

The results section ends with the compilation of a therapeutic protocol, which essentially repeats the well-known "pro renata" protocol. At the moment, the "pro-renata" protocol is less and less used in the modern therapy of AMD, in contrast to the "treat and extend" scheme. I believe that this part is not on the topic of the dissertation and does not have enough solid statistics for it to be offered as a therapeutic protocol.

The discussion is written in a separate section and covers 36 pages. It analytically and critically discusses the obtained results in comparison with the data available in the

literature. In some places there is an interweaving of own results with the discussion, but nevertheless the analysis of the data is precise.

The discussion quite logically ends with the conclusions of the dissertation work. There are 6 conclusions, and they fully meet the set up tasks. They could be formulated in a slightly more generalized and complete form, but in general they represent the results of the dissertation work well.

The contributions that I find in the dissertation work are 8, of which 4 are of a scientific-theoretical nature, 1 of a scientific-applied nature and 3 of a confirmatory nature. Dr. Kirkova has three publications related to the topic of the dissertation, 1 in English, in a journal with an impact factor and 2 in Bulgarian refereed journals. With these articles, the requirements of the MU - Pleven for three publications for the acquisition of the educational degree "Doctor" are met. Part of the work has been presented at national forums, and the total number of participations of the doctoral student in scientific congresses and conferences is 7. The autoreferat of the dissertation is written on 68 pages, meets all the requirements for issuing an abstract and accurately reflects the results and contributions of the dissertation.

Conclusion:

The dissertation work of Dr. Radina Kialinova Kirkova is up-to-date, original and with interesting scientific and practical-applied results. It has a number of errors in the classification and inaccuracies in the proposed therapeutic protocol and a missing bibliography in Bulgarian, but nevertheless has an indisputable scientific value in the diagnosis and follow-up of the results of the AMD therapy. Some of the obtained results on the remodeling of neovascular membranes are extremely original.

Therefore, in view of all the above facts, I give a positive assessment of the dissertation work of Dr. Radina Kalinova Kirkova and allow myself with full conviction to propose to the members of the Scientific Jury to vote with a positive vote for the awarding of the scientific and educational degree "Doctor" in the scientific specialty "Ophthalmology".

27. 08.2024

Signature: **На основание чл. 59 от ЗЗЛД**

/ Prof. Vidinova/