

Становище

от доц. д-р Бинна Ненчева, дм, вътрешен член на научното жури,
назначена със Заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-202/04.06.2020г.

относно

дисертационен труд на д-р Валери Шехеров, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор на науките“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

на тема: **Промени в преден очен сегмент при пациенти с диабет**

Кратки биографични данни

Д-р Валери Шехеров изучава медицина в JohannWolfgangGoethe-Universitat, Германия, продължава в Медицински университет – София през 2009 г. В периода 2011-2015 г. специализира в Катедрата по Очни болести и зрителни науки към Медицински университет – Варна. От 2017 г. д-р Шехеров е част от екипа на СБОБАЛ – Варна. През периода 2011 г. – 2020 г. д-р Шехеров провежда редица специализации, като през 2016 г. след успешно положен изпит придобива диплома на Европейското дружество по офталмология (Fellow of European Board of Ophthalmology-FEBO). Други по-важни специализации са:

2012 г. - Bausch&Lomb University Vision Care Learning System – Module2- Latest technical News in Fitting Toric Contact Lenses

2014 г. - 4th Balkan Ophthalmic Wetlab Course - Basic Cataract Surgery

2014г.- грант на Европейското дружество по офталмология за обучение в болница "Queen Victoria" East Grinstead Великобритания

2015г.-Bausch&Lomb University Vision Care Learning System - Module 3- Presbyopia and Contact Lenses

2015 г. - 5th Balkan Ophthalmic Wetlab Course - Advanced Cataract Surgery

2015 г. - SOE Congress Vien Basic Phacocourse; Suturing Techniques: Eye Emergency Care

2016 г. - Лазери в офталмологията - лечение при очни заболявания - МУ-Варна

2017 г. - Ултразвукова диагностика в офталмологията - МУ-Варна

2017 г. - Очна трансплантация - МУ-Варна

2017 г. - Съвременни методи за изследване на структурните промени в ретината(ФАГ и ОСТ) - МУ-Варна

2020г.Страбология МУ- Варна

2020г.Интравитреално приложение на медикаменти МУ-Варна

2020г.Хирургия на ретина и стъкловидно тяло МУ-Варна

Актуалност на проблема

Глобалните процеси и прогресиращата световна и национална тенденция на застаряване на населението, пряко рефлектират със значителен ръст на редица социално значими заболявания- като диабета. Диабетната невропатия е често недиагностицирано усложнение достигащо до 50% при пациенти с диабет, съпроводена с прогресивна загуба на нервни влакна. Чест проблем при пациенти с диабет е клетъчната дисфункция и забавяне на възстановителните процес след нараняване и инфекция. Конфокалната микроскопия улавя ранните промени в нервния плексус, преди да са налице клинични прояви. Тя дава възможност да „надникнем“ в процесите на дегенерация на нервните влакна при диабет и оценим регенерацията при здрави и болни субекти, което открива възможности за създаване на нови стратегии за превенция и стимулиране на регенерацията. Всичко това прави проучването особено важно и ще даде възможност за създаване на нови програми за предклинична диагностика на ретинопатията.

Структура на научния труд

Представеният дисертационен труд притежава обема и структурата отговарящи на приетите стандарти за присъждане на НС „Доктор на науките“. Той е развит на 157 страници, включително 68 фигури, 19 таблици и 2 приложения. от които 1 стр.увод, 72 стр. литературен обзор, 1 стр. цел и задачи, 2 стр. обект на изследването и алгоритъм на изследването, 23 стр. резултати, 3 стр. обсъждане, изводи и приноси.

Използваната литература е от 156 заглавия, от които 2 на кирилица и 154 на латиница.

Литературния обзор е изчерпателен включва 139 източника на латиница и 2 на кирилица и разглежда

Цел: Определяне на микроструктурните характеристики в преден очен сегмент при пациенти с диабет с помощта на съвременни методи за микроструктурен анализ и сравняване на промените с характеристиките на здрава роговица

За постигането на тази цел д-р Шехеров си е поставил 5 конкретни задачи.

1. Установяване на клинична разлика между роговиците на здрави индивиди и пациенти с диабет
2. Установяване на разликата между роговицата на здрави пациенти и пациенти с диабет
3. Извършване на модифицирана техника на конфокална микроскопия на здрави индивиди и пациенти с диабет
4. Микроструктурен анализ на роговицата при здрави пациенти и пациенти с диабет
5. Определяне на качество на живот при пациенти с диабет чрез попълване на анкетна карта определяща дискомфорта от преден очен сегмент

Материал и методи

Проучването е проведено в рамките на 6 години и включва три групи пациенти: 60 пациента- 120 очи, без клинични и лабораторни данни за диабет, разделени в три възрастови групи

Пациенти с давност на диабет по-малка от 10 години, без клинични данни за диабетна ретинопатия и системна невропатия-30 пациента/ 60 очи

Пациенти с давност на диабет повече от 10 години и непролиферативна диабетна ретинопатия-30/60 очи

Критерии за включване в проучването са:

Добро здраве и липса на системни заболявания

Без предхождащо очно хирургично и лазерно лечение

Без промени в слъзния филм

Всеки пациент в научната разработка е изследван двучно с ин виво лазер сканиращ конфокален микроскоп - Heidelberg Retinal Tomograph III с Rostock Cornea Module (HRT3-RCM) от Heidelberg engineering GmbH, Heidelberg, Germany.

Статистическият анализ е направен с Excel Microsoft Excel, версия 2003, (Microsoft Inc, Redmond WA) и стандартна програма за статистически анализ със стандартно отклонение.

Алгоритъмът на изследване включва:

Изследване на зрителна острота с таблица на Снелен, биомикроскопия на преден сегмент, офталмоскопия, роговична чувствителност, конфокална микроскопия.

При изследване н конфокална микроскопия е описана подробно находката и техниката на изследване на здрави пациенти във всички слоеве на роговицата. Стромата се раздели на предна, средна и задна строма. Със средна големина съответно предна строма 100 – 150 μm и големина на полето $0.0382 \pm 32 \text{ mm}^2$, средна строма 250 – 300 μm и големина на полето $0.0415 \pm 10 \text{ mm}^2$ и задна строма 450 – 500 μm и поле с размер $0.0355 \pm 11 \text{ mm}^2$. Средната дълбочина за визуализиране на ендотела при изследваните субекти е 550 – 670 μm и анализът се извърши с площ на полето $0.0149 \pm 12 \text{ mm}^2$.

Направен е качествен и квантитативен анализ .Анализът на данните от изследването при пациенти с диабет показват полиморфизъм и разлика в средния брой на повърхностните епителни клетки ,което корелира с тежестта на диабета. Базалният епител е повишена плътност.

Суббазалният нервен плексус показва по-голям диаметър на нервния плексус. Промени се констатира и при дължината, плътността на нервните фибрили и разклонения, като най- значителни са промените при пациенти с диабет и диабетна ретинопатия. Стромалните нерви са по-

плътни и с по-изразен тортуозитет. Резултатите от анализа показват значително намаляване на дължината на корнеалните нерви ($p < 0,001$) между контролната група и пациентите с диабет, като разликата достига по повече от 2 пъти намаляване. Плътността на нервните фибри показва същите резултати, като разликата между контролната група и пациентите с диабетна ретинопатия е приблизително 5 пъти ($p < 0.001$). Разликата в плътността на разклоненията между контролната група и пациентите с диабетна ретинопатия е повече от 3 пъти ($p < 0.001$).

Изследването показва редукция на кератоцитите при пациенти с диабет. Изразен полиморфизъм се наблюдава в ендотелните клетки при пациенти с диабет, без корелация с давността на заболяването.

Изследване на чувствителността също установява съществена разлика – $p < 0,01$, при пациентите с диабет се установява по-голяма честота на повишени тактилни прагове на роговицата, като тя се повишава с увеличаване на давността на заболяването

За оценка качеството на живот д-р Шехеров използва собствен въпросник, както и специализиран въпросник (NEI VFQ-25). Резултатите от анализа показват, че съществена разлика в подskalите на свързаното със зрението качество на живот при пациентите с диабет без усложнения и при тези с диабет и диабетна ретинопатия има по отношение на общата оценка за зрението, очната болка, затруднения в изпълнението на дейностите, цветното зрение и периферното зрение.

Резултати

Изследваните пациенти са разпределени по пол, възраст и етническа принадлежност

За всички пациенти, оценката на базалния епител е направена при средна площ $0.0254 \pm 11 \text{ mm}^2$ и дълбочина $80 \text{ }\mu\text{m}$. Стромата е разделена на предна, средна и задна строма.

Направен е качественият анализ на роговичния епител
Количествената оценка на суббазалния нервен плексус включваща:

- дължина на корнеалните нерви (NFL)
- плътност на нервните фибри (NFD)
- плътност на разклоненията (NBD)

Изследвана си кератоцити ,плътност и брой

Изследвани са ендотелни клетки- количествен анализ

При пациенти с диабет се наблюдава по-изразена полиморфност на базалния епител, като се наблюдава корелация между тежестта на диабета и клетъчния атипизъм установена съществена разлика в средния брой на повърхностните епителни клетки при лицата в контролната група и пациентите с диабет (втора и трета група) ($p < 0.05$)

Суббазалният нервен плексус се визуализира като хиперрефлекторни линейарни изображения, които са с по-голям диаметър от контролната група.

При оценката на суббазалния нервен плексус се сравнени дължината на корнеалните нерви (NFL), плътността на нервните фибри (NFD) и плътността на разклоненията (NBD) при контролната група, като се наблюдава значителна редукция и на трите характеристики при субекти с диабет Резултатите от анализа показват значително намаляване на дължината на корнеалните нерви ($p < 0,001$) между контролната група и пациентите с диабет, като разликата достига по повече от 2 пъти намаляване. Плътността на нервните фибри показва същите резултати

Строма

При качествения анализ на стромата не се откриват морфологични разлики в кератоцити в отделните групи субекти, които са включени в изследването. Установява се значителна редукция на кератоцитите в средната строма при пациенти с диабет в сравнение с контролната група и суспектно понижение на плътността на клетките в предната и задната строма.

Ендотел

Микроструктурният анализ на ендотелните клетки е показал изразен полиморфизъм и полимегатизъм при пациенти с диабет, като няма видима разлика при групите с различна давност на диабета. Сравнителният анализ показва, че ендотелните клетки значително намаляват при пациентите с диабет ($p < 0.01$)

Чувствителността на роговицата измерена с естезиометър при контролната група и при пациентите с диабет показва наличието на съществена разлика между двете групи ($p < 0,01$), като при пациентите с диабет се установява по-голяма честота на повишени тактилни прагове на роговицата, които се повишават с увеличаване на продължителността на заболяването. Анализирани са чувствителността според възрастта, дължина на нервните влакна и продължителност на диабета

Определяне на качество на живот на пациенти с диабет

Използван е National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). VFQ-25, който се състои от 25 въпроса, насочени към оценка на зрението, с 11 подскали, свързани с зрението, плюс допълнителен въпрос за оценка на общото здравословно състояние.

Участниците в анкетата са почти равномерно разпределени по пол. Анализът на възрастта показва, че по-възрастни са тези с диабет тип 2. Повече от половината са с давност на заболяването над 10 год-51,70% и 21,70% са с добър контрол на кръвната захар. Висок е процентът на пациентите запознати със заболяването и възможните усложнения, като всички са запознати с усложненията в очите.

При 58,30% се констатира промяна в зрението. Същевременно при анкетираните съобщават за замъгляване – 97,20%, често мигане – 38,90%, сухота – 56,7%. Изследването показва повишена чувствителност към различни дразнителни фактори от външната среда. При пациенти с по-голяма давност на заболяването е установена по-ниска зрителна острота.

Обсъждане

В обсъждането е направен подробен анализ на литературата разглеждаща параметрите на суббазалния нервни плексус и получените резултати са сравнени с други автори. Във всички публикации се установява, че се наблюдава занижена чувствителност на различни стимули и е показател за диабетна периферна невропатия. Намалването на плътността на суббазалния нервни плексус е характерна проява на диабетна невропатия на роговицата, с демонстрирана прогресия във времето. Плътността на корнеалните нерви, а значително по-малка при пациентите с давност на заболяването над 10 г. сравнена както със здрави индивиди, така и с пациенти с диабет с давност на заболяването под 10 г.

По-малко от $\frac{1}{4}$ от анкетираните лица с диабет поддържат нормални стойности на гликирания си хемоглобин. роговицата на пациенти с диабет имат и по-ниска чувствителност към химични, топлинни и студени стимули, което показва, че метаболитното заболяване засяга всички функционални класове на сензорните неврони на роговицата и/или нейните периферни аксони.

Д-р Шехеров установява, че при диабетици с тип 2 чувствителността е силно намалена по отношение на механични и химични стимули, докато при пациенти с тип 1 диабет е понижена по отношение на механични дразнения. Много по-рано се развива невропатията при пациенти с тип 2. Средният праг за топлинна стимулация на цялата група пациенти с диабет беше по-висок, отколкото в контролната група. Повърхностната температура на роговицата е по-ниска при пациентите с диабет. Параметрите на роговичните нерви съответстват на диабетна периферна невропатия и автономна невропатия и са основна причина за заболяемост и лошо качество на живот при пациенти с диабет. Авторът препоръчва измерване на чувствителността на роговицата да се провежда периодично при диабетици, което може да позволи ранна диагноза на невропатична сензорна загуба. Тези промени в чувствителността на роговицата, авторът свързва и със синдрома на сухото око, като резултат от увреждане на автономни нервни влакна. Честотата на оплакванията за сухо око сред пациентите с диабет е по-висока при пациентите с диабет тип 2.

Лошата зрителна острота е значително свързана с ниски оценки за свързаното със зрението КЖ, а оценките за общо здравословно състояние, обща оценка за зрението, очната болка и психичното здраве са понижени. От друга страна тези оценки са още по-ниски при пациентите с диабет и пролиферативна диабетна ретинопатия. Въздействието на диабета върху емоционалното благополучие и значението на запазването на зрителната острота за по-доброто КЖ, свързано със зрението е решаващо за грижите за пациентите с диабет.

Диабетът е заболяване познато отдавна на хората, но това не прави лесно заболяването за менажиране. Затова говорят данните за висока смъртност в резултат на заболяването, както и усложнение като диабетно стъпало, полиневропатия, диабетна ретинопатия, неоваскуларна глаукома. В дисертацията се разглежда малко изследвана област – промените в

предния очен сегмент. Използването на конфокалната микроскопия позволява да се видят на живо настъпилите промени в различните слоеве на роговицата. Констатираните промени свързани със силно намалена чувствителност по отношение на механични и химични стимули при пациенти с диабет дават възможност за ранна диагноза на невропатична сензорна загуба. Тези промени могат да ни дадат възможност за предвиждане на по- усложнено протичане на възпаление на роговицата, както и по- трудно възстановяване след факоемулсификация, а също и прогресия на заболяването.

Изводи:

Направени са 10 извода, от които най- важни са :

1. С прогрессиране на заболяването се установява значително намаляване на плътността на повърхностните епителни базални клетки
2. Суббазалния нервен плексус, показва изменение в дължината на нервните,плътност на нервните фибрили и разклонения
3. Значителна редукция на кератоцити
4. Значително намалена чувствителност,като състоянието се влошава с давността на заболяването.
5. При 68,30% има увеличена чувствителност към дим, прах, изсушаване.

Приноси с познавателен характер

Литературен обзор за измененията в роговицата при пациенти с диабет

Приноси с научно- приложен характер

- 1.Направен подробен анализ на измененията в роговицата при пациенти с диабет
- 2.Описани микроструктурни различия при пациенти с диабет и здрави индивиди
- 3.Извършен анализ на чувствителността на роговицата при пациенти с диабет и здрави индивиди

Приноси с практичен характер

- 1.Направен микроструктурен анализ на пациенти с диабет ,преминали на лечение в СБОБАЛ
- 2.Определена е чувствителността на роговицата към механични и топлинни стимули

3. Установени са предимствата на конфокалната микроскопия за ранна диагностика на измененията в преден очен сегмент при пациенти с диабет.

Публикации по темата на дисертационния труд са 5 от които 3 са на английски

Дисертацията е завършена научна разработка и отговаря на научните критерии обозначени в Правилника за прилагане на Закона за развитие на академичния състав в МУ-Варна

Обемът на дисертацията, актуалността на проблема, както и задълбочения анализ ми дава основание да предложа на Научното жури да гласува положително за присъждане на д-р Валери Шехеров на научната степен „ДОКТОР на МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ“.

Доц д-р Бинна Ненчева