

## **РЕЦЕНЗИЯ**

от проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.

назначена със заповед № Р-109-184/08.04.2025г. за член на Научното жури

относно

защита на дисертационен труд

от д-р Владислава Николаева Йоцова

на тема „Съвременни възможности за диагностика на ендотелната дистрофия на Фукс“

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност  
„Офталмология“, шифър 03.01.36

с научен ръководител: проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н.

### **Кратки биографични данни**

Д-р Йоцова завършва медицина в Медицински университет - Плевен през 2013 г. През 2014 година започва специализация в „Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение“ - Варна (УСБОБАЛ - Варна), като през декември 2018 година придобива специалност „Очни болести“ след успешно положен изпит във ВМА - София. През януари 2019 г. започва работа като офталмолог в УСБОБАЛ - Варна. През 2020 г., след конкурсен изпит, д-р Йоцова е зачислена в редовна докторантура по научната специалност „Офталмология“ към катедрата по „Очни болести и зрителни науки“ на МУ - Варна. От 2020 година е асистент към УС „Медицински оптик“, Медицински колеж, МУ - Варна. Д-р Йоцова е участвала в редица курсове, между които хирургия на стъкловидно тяло и ретина, ултразвукова диагностика в офталмологията, амниотична мембрана, интравитреално приложение на медикаменти и страбология. Научните ѝ интереси са в областта на диагностика и лечение на заболяванията на предния очен сегмент. Д-р Йоцова е съавтор в пет публикации, две от които са свързани с дисертационния труд. Участва в конгреси на Българското дружество по офталмология и Българското глаукомно дружество. Член е на Българското дружество по офталмология и Българския лекарски съюз.

### **Актуалност на проблема**

Роговицата е основен елемент от пречупващия апарат на окото. Анатомичната ѝ структура и физиологичните особености осигуряват нейната прозрачност, без която е немислимо нормалното протичане на зрителния процес. Fuchs ендотелната дистрофия на роговицата (FECF) е двустранно, асиметрично, бавно прогресиращо, невъзпалително, дегенеративно заболяване, което води до намаляване на броя на

ендотелните клетки, нарушаване на бариерната и помпената им функция, и хидратацията на роговицата. Това от своя страна води до намаляване на прозрачността на роговицата, на зрителната острота и поява на болка в напредналите случаи. FECD е сред най-честите форми на роговични дистрофии, разпространението ѝ е приблизително 4-7% сред общата популация, като е една от водещите причини за трансплантация на роговица.

Патогенезата на заболяването не е напълно изяснена, но е установено, че унаследяването му е автозомно-доминантно с променлива експресивност и непълна пенетрантност.

Диагнозата на ендотелната дистрофия на Фукс се основава на клиничната находка и медицинската история на пациента. Рутинният очен преглед и извършването на биомикроскопия могат да ни насочат към поставянето ѝ, но високоспециализираните диагностични методи като томографията на Scheimpflug, спекуларната и конфокалната микроскопия дават много по-прецизна информация за поставянето на диагнозата, а след това и за проследяване на прогресията на заболяването. Всеки от тези методи има своите предимства и недостатъци, като познаването им е изключително важно за правилното им използване и коректно поставяне на диагнозата.

Дисертационният труд на д-р Йоцова е посветен именно на изследването на пациенти с дистрофия на Фукс с Pentacam Scheimpflug томография и спекуларна микроскопия, което го прави актуален и практически полезен.

#### **Структура на дисертационния труд**

Структурата на представения дисертационен труд е съобразена със съвременните изисквания и стандарти, написан е на 179 страници и е онагледен с 43 фигури и 34 таблици. Включва следните раздели: съдържание – 3 страници, използвани съкращения – 2 страници, списък на фигурите – 3 страници, списък на таблиците – 3 страници, резюме на български език – 3 страници, резюме на английски език – 2 страници, въведение – 3 страници, литературен обзор – 45 страници, цел и задачи – 1 страница, материали и методи – 18 страници, резултати – 50 страници, обсъждане – 22 страници, обобщение – 2 страници, изводи – 1 страница, приноси – 1 страница, публикации и научни съобщения, свързани с дисертационния труд – 1 страница, приложения – 2 страници, използвана литература – 16 страници. Библиографията включва 217 литературни източника – 2 на кирилица и 215 на латиница.

**Литературният обзор** е изчерпателен и показва детайлно познаване на материята. Започва с преглед на исторически данни, анатомо-физиологичните особености на нормалната роговица и характерните промени при FECD. Следва преглед на епидемиологията, рисковите фактори, генетичните особености и основните патофизиологични механизми за развитие на дистрофията на Фукс. Детайлно са представени съвременните диагностични методи, включващи пахиметрия, спекуларна микроскопия, предно-сегментна оптична кохерентна томография, роговична томография и конфокална микроскопия. Д-р Йоцова прави преглед на основните принципи и възможности за лечение на пациенти с FECD: медикаментозно,

хирургично, регенеративно и тъканно инженерство. Обзорът е добре онагледен със снимки и фигури.

Целта на дисертационния труд е „Да се анализират и оценят топографските и микроструктурните показатели на роговицата при пациенти с различна степен на дистрофия на Фукс, изследвани с Pentacam Scheimpflug томография и спекуларна микроскопия.“

За постигането на тази цел докторантът си е поставил следните 5 задачи:

1. Да се извърши спекуларна микроскопия и Pentacam Scheimpflug томография на роговицата на пациенти с ендотелна дистрофия на Фукс.
2. Да се анализират получените резултати, като се извърши качествен и количествен топографски и микроструктурен анализ.
3. Да се оцени диагностичната стойност на генерираните роговични показатели при Pentacam Scheimpflug томография и спекуларна микроскопия на корнеята при пациенти с дистрофия на Фукс.
4. Да се анализират и обобщят предимствата от комбинираното прилагане на двете методики при съвременната диагностика на пациенти с роговична дистрофия на Фукс.
5. Определяне на качеството на зрението на пациенти с FECD чрез попълване на анкетна карта, определяща дискомфорта от предния очен сегмент.

#### Материал и методи

За целите на дисертационния труд е проведено проучване на територията на УСБОБАЛ – Варна ЕООД в периода май 2023- декември 2024 година. Изследвани са общо 89 индивиди, от които жените са 58 (65,17%), а мъжете са 31 (34,83%). Пациентите са разпределени в две основни групи: първа контролна група включва 42 пациенти (84 очи) без данни за наличие на FECD. В контролната група са включени 27 жени и 15 мъже, като разпределението по пол и възраст в тази група съответства на лицата с FECD. Втора група включва 47 индивиди (94 очи) с наличие на FECD, от които 31 жени и 16 мъже. Всяка група е разделена на подгрупи през 10-годишен интервал. При жените подгрупите са четири (на възраст 50-59 г., 60-69 г., 70-79 г., 80-89 г.). Мъжете са разделени на три подгрупи (на възраст 60-69 г., 70-79 г., 80-89 г.).

Всички пациенти са подписали информирано съгласие за участие в проучването, което е одобрено от КЕНИ при МУ-Варна с протокол №130/20.04.2023.

На всеки един пациент е снета медицинска и фамилна анамнеза. Всички субекти са преминали щателен офталмологичен преглед, включващ най-добра коригирана зрителна острота (BCVA), измерване на вътреочното налягане (ВОН), биомикроскопия,

изследване на очно дъно (стереоофталмоскопия с +90D леща), спекуларна микроскопия и роговична топография.

Спекуларната микроскопия е извършена с микроскоп Nidek CEM-530 по безконтактен начин, трикратно за всяко око. След приключване на изследването апаратът извършва автоматичен анализ на морфологията на роговичния ендотел. Изследвани са следните параметри: клетъчна плътност (CD), коефициент на вариабилност (CV), процент хексагонални клетки (HEX), централна дебелина на роговицата (CCT), брой преброени клетки (NUM), средна клетъчна площ (AVG) – измерване на средната клетъчна площ, стойността се увеличава с възрастта, тъй като полимегатизмът нараства, стандартно отклонение на средната клетъчна площ (SD), минимален (MIN) и максимален (MAX) брой клетки, които могат да бъдат автоматично преброени в едно поле.

За извършването на роговична топография е използван Pentacam HR (Oculus), работещ на принципа на Scheimpflug по стандартен протокол. Изследването е извършено безконтактно, трикратно за всяко око. След приключване на изследването апаратът извършва автоматичен анализ. С помощта на дисплея „4 Map Refractive“ са оценени загубата на паралелни изопахи и изместването на най-тънката точка на роговицата.

Д-р Йоцова е използвала съвременни статистически методи за обработка на данни, което гарантира надеждност на получените резултати, а именно дескриптивен анализ, Independent-Samples T-test, Paired-Samples T-test и One-Way ANOVA. Използван е софтуерният статистически пакет SPSS 19. Избрано е ниво на значимост  $\alpha=0.05$ , като за статистически значими се приемат всички стойности на  $p < 0.05$ .

## **Резултати**

### **1. Демографски резултати**

Резултатите от дескриптивния анализ показват, че средната възраст на жените с FECD е приблизително 71 години ( $SD \pm 9,428$ ), като най-ниската възраст е 54 г., а най-високата – 85 г. Средната възраст на мъжете с FECD е приблизително 75 години ( $SD \pm 6,928$ ), като най-ниската възраст е 65 г., а най-високата – 88 г.

### **2. Резултати от анализа на данните, получени от проведените високоспециализирани изследвания.**

#### **2.1 Резултати, получени при спекуларна микроскопия.**

Сравнени са резултатите от изследваните параметри от спекуларната микроскопия между пациенти с FECD и контролите при различните възрастови групи и пол. Сравнени са и пациентките с FECD от първа (50-59 г.) и четвърта (80-89 г.) възрастова група, за да се установи дали има прогресивна промяна в получените средни стойности от спекуларните микроскопски изображения. Доказана е статистическа значимост на фактора брой на роговични ендотелни клетки (NUM) - като е налице сигнификантно понижаване на техния брой при пациентките с FECD от 4-та възрастова група в сравнение с тези от 1-ва ( $p = 0,002$ ). Статистическа значимост е установена и при фактора клетъчна плътност (CD), като е налице сигнификантно намаление на

стойността при пациентите с FECD от 4-та група в сравнение с 1-ва възрастова група ( $p = 0,033$ ). Установена е статистическата значимост и на фактора максимален брой клетки, които могат автоматично да бъдат преброени в едно поле (Max), като е налице сигнификантно увеличаване на броя клетки ( $p = 0,031$ ). При анализ на резултатите е установено статистически значимо понижение на фактора процент хексагонални клетки (HEX) при пациентките в тази възрастова група спрямо контролите ( $p = 0,001$ ). По отношение на останалите променливи не е доказана статистическа значимост.

Направено е сравнение между пациентите (мъже) с FECD от първа (60-69 г.) и трета (80-89 г.) възрастова група, за да се установи дали има прогресивна промяна в получените средни стойности от спекларните микроскопски изображения. Доказана е статистическа значимост по отношение на всички изследвани фактори с изключение на фактора SD и CCT.

При сравнението между двата пола пациенти с FECD от съответната възрастова подгрупа е установено следното:

- При възрастова подгрупа 60-69 г. има статистическа значимост на фактора брой на роговични ендотелни клетки (NUM), като е налице сигнификантно по-нисък брой при жените с FECD спрямо мъжете от същата възрастова подгрупа. Статистическа значимост е установена и при фактора клетъчна плътност (CD), като е налице сигнификантно по-висок брой клетки при жените ( $p = 0,012$ ). Статистически значима разлика е установена и по отношение на следващите два параметъра - средна клетъчна площ (AVG) и стандартно отклонение на средната клетъчна площ (SD), като се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности при жените с FECD спрямо мъжете от същата възрастова подгрупа (съответно  $p = 0,001$  и  $p = 0,016$ ). В тази възрастова подгрупа е доказана статистическа значимост и на фактора коефициент на вариабилност (CV). При него се открива сигнификантно по-висока стойност при жените спрямо мъжете ( $p = 0,038$ ). Статистически значима разлика е установена и по отношение на минималния (MIN) брой клетки, които могат автоматично да бъдат преброени в едно поле, и централната роговична дебелина (CCT), като се наблюдават сигнификантно по-ниски стойности при жените с FECD спрямо мъжете от същата възрастова подгрупа (съответно  $p = 0,001$  и  $p = 0,011$ ). По отношение на останалите променливи не е доказана статистическа значимост в тази възрастова група.
- Възрастова подгрупа 70-79 г. — доказана е статистическа значимост единствено по отношение на фактора коефициент на вариабилност (CV), като е налице сигнификантно по-ниска стойност при жените ( $p < 0,001$ ).
- Възрастова подгрупа 80-89 г. — доказана е статистическа значимост на фактора клетъчна плътност (CD), като е налице сигнификантно по-нисък брой на клетките при мъжете с FECD в сравнение с жените ( $p = 0,006$ ). Статистическа значимост е установена и при фактора средна клетъчна площ (AVG), като е налице сигнификантно по-голяма клетъчна площ при мъжете ( $p = 0,012$ ).

Установена е статистическата значимост и на фактора максимален и минимален брой клетки, които могат автоматично да бъдат преброени в едно поле (Max) (Min), като е налице сигнификантно по-нисък брой при жените ( $p < 0,001$ ). Статистически значима разлика е установена и по отношение на фактора централна роговична дебелина (CCT), като при жените тя е сигнификантно по-ниска от тази при мъжете от същата възрастова подгрупа ( $p = 0,022$ ). По отношение на останалите променливи не е доказана сигнификантна значимост в тази възрастова група.

## **2.2 Резултати, получени при извършване на Pentacam Scheimpflug томография**

### **2.2.1 Денситометрия на роговицата**

С помощта на Pentacam Scheimpflug томограф е определена количествено непрозрачността на роговицата. Софтуерно роговицата е разделена на 4 концентрични радиални зони (първа, централна зона – с d 2 mm; втора – пръстен от 2 mm до 6 mm; трета – от 6 mm до 10 mm; четвърта – от 10 mm до 12 mm) и на 3 слоя (преден слой – 120  $\mu$ m, заден слой – 60  $\mu$ m и централен слой, който няма фиксирана дебелина, тя се определя чрез изваждане на двата известни слоя от общата дебелина на роговицата).

Сравнени са получените средни стойности в различните зони и слоеве между различните възрастови подгрупи и съответните контроли. Получените резултати са представени в табличен вид.

Сравнени са стойностите, получени от денситометриите, между пациентките с FECD във възрастовите подгрупи 50-59 г. и 80-89 г. В централната 2 mm зона се установява статистическа значимост на параметъра в предната и централната зона. В радиални зони 2-6 mm и 6-10 mm се забелязва клинично сигнификантно повишаване на параметъра. По отношение на роговичната денситометрия за цялата зона с диаметър 12 mm е установено, че и в трите слоя има статистически значимо повишаване на обратното разсейване на светлината.

При мъжете с FECD от възрастовите подгрупи 60-69 г. и 80-89 г. е направено сравнение на стойностите, получени от денситометриите, за да се установи наличието на прогресия в степента на обратното разсейване на различните слоеве и зони на роговиците. В централната 2 mm зона е установена статистическа значимост на параметъра в предната и задната зона, но не и на централната част, въпреки че се наблюдава увеличаване на степента на обратното разсейване и в нея. В останалите радиални зони е установено клинично сигнификантно повишаване на параметъра с изключение на задната част в радиална зона 10-12 mm, където стойността е гранична.

При анализ на денситограмите както при жени, така и при мъже, прави впечатление, че с напредване на възрастта при пациенти с FECD, обратното разсейване на светлината от десцеметовата мембрана постепенно се увеличава и денситограмата постепенно се променя от модел „стол с висока облегалка“ към модел „хамак“. Тези промени са по-изразени при мъжете с FECD.

Обобщението на резултатите, получени от роговичните томографии показва, че се наблюдава значително увеличаване на обратното разсейване на светлината на всички слоеве на роговицата, като най-силно то е в предния слой, последван от централния и задния слой. Също така, увеличаване в стойностите от денситометрията се наблюдава с напредване на възрастта както при контролите, така и при пациентите с FECD, като при последните е по-силно изразено. От получените резултати е видно, че прогресията при мъжете с FECD по възраст е по-изразена. При анализ на денситограмите също прави впечатление, че с напредване на възрастта от модел на „стол с висока облегалка“ постепенно се появява заден пик, съответстващ на увредената десцеметова мембрана, като този пик се увеличава и денситограмата добива вид на „двугърба камила“. Тази промяна отново е по-изразена при представителите на мъжкия пол.

#### **2.2.2 Определяне положението на най-тънката точка на роговицата спрямо центъра на зеницата.**

С помощта на 4 Maps Refractive е определен квадрантът, в който е локализирана най-тънката точка на роговицата при всяко едно око. Получените резултати са показани в графичен вид. Установено е, че най-честата локализация на най-тънката точка на роговицата се намира в долен темпорален квадрант, последван от долен назален, горен темпорален и едва при едно око най-тънката точка на роговицата се намира в горен назален квадрант, а при друго око съвпада с центъра на зеницата.

С помощта на 4 Maps Refractive е определена средната абсолютна стойност на изместването на най-тънката точка на роговицата по  $x$  и  $y$  ординатите спрямо центъра на зеницата. Установено е, че изместването на най-тънката точка при пациентите с FECD и контролите е по-изразено по  $x$  ординатата. От получените данни единствено при пациентките с FECD от 1-ва и 2-ра подгрупа се доказва статистическа значимост по фактора  $Y$  – като е налице сигнификантно увеличение на разстоянието на най-тънката точка на роговицата от центъра на зеницата (съответно  $p = 0,011$  и  $p = 0,014$ ). По отношение на  $X$  променливата при всички подгрупи и на  $Y$  променливата при 3-та и 4-та подгрупа не се доказва сигнификантна значимост. При мъжете не е установена сигнификантна значимост по  $X$  и  $Y$  променливите показатели при никоя от възрастовите подгрупи. Въпреки това прави впечатление по-голямото увеличение на разстоянието на най-тънката точка на роговицата спрямо центъра на зеницата при мъжете с FECD в сравнение с жените.

#### **2.2.3 Резултати, свързани със загубата на правилни изопахи сред пациентите с FECD**

При анализ на изопахите от пахиметричните карти, получени по време на Pentacam Scheimpflug томография, е установено, че процентът на загуба на правилни и успоредни изопахи се увеличава с възрастта при пациенти с FECD. Това отново е по-изразено при мъжете.

#### **3.3 Резултати от определяне на качеството на зрението на изследваните пациенти с FECD.**

Качеството на зрението се е променило при по-голямата част от пациентите с FECD. При жените в първите две подгрупи такава промяна е наблюдавана при 57,14%, докато при пациентите от последните две подгрупи такава промяна е установена при 100%. В сравнение с жените, 100% от мъжете в трите подгрупи съобщават за промяна в качеството на зрението.

В главата „Обсъждане“ последователно и детайлно са разгледани и анализирани собствените резултати и са сравнени с проучванията на други автори, като са посочени сходствата и различията между тях.

Д-р Йоцова прави 9 извода в дисертацията си, както следва:

1. Потвърдена е по-голямата честота на заболяването сред жените.
2. Влошаване на състоянието с напредване на възрастта.
3. Установени са повече промени в роговичните характеристики при мъжете спрямо жените с напредване на заболяването.
4. Микроструктурният анализ на роговицата при пациенти с FECD показва значително намаляване на плътността на ендотелните клетки на роговицата с прогресиране на заболяването.
5. От получените резултати от денситометрията се потвърждава, че с напредване на заболяването се увеличава обратното разсейване на светлината от роговичните слоеве.
6. С напредване на възрастта при пациентите с FECD се наблюдава по-голямо изместване на най-тънката точка на роговицата спрямо центъра на зеницата и се нарушава правилната форма на изопаките от топографските карти, получени с помощта на Pentacam Scheimpflug томограф.
7. ССТ при еднократен преглед не може да бъде сама по себе си показател за тежестта на заболяването, поради анатомични особености, но може да се използва като маркер за прогресия при проследяване на пациенти с FECD.
8. Липса на скрининг и диагностициране на заболяването.
9. Слаба информираност на пациентите по отношение на заболяването.

Като важни **приноси** на дисертационния труд с познавателен, научно-приложен и практически характер могат да се посочат:

1. Направен е подробен обзор на научната литература за измененията на роговицата при пациенти с FECD.
2. Анализирани са съвременните методи за диагностициране на FECD.
3. Направен е подробен анализ на измененията в роговицата при пациенти с FECD.
4. За първи път е направено проучване и анализ на резултатите от спекуларна микроскопия и Pentacam Scheimpflug томография при пациенти с FECD разделени по възраст и пол на територията на България.

5. Установени са предимствата на спекуларната микроскопия за ранната диагностика на измененията в ендотела при пациенти с FECD
6. Установени са предимствата на Pentacam Scheimpflug томографията за ранната диагностика на измененията в ендотела при пациенти с FECD.

#### **Публикации по темата на дисертационния труд**

Д-р Йоцова е представила две публикации, свързани с темата на дисертационния ѝ труд.

**Авторефератът** е написан на 90 страници и представлява кратко, но изчерпателно представяне на дисертационния труд.

Познавам д-р Йоцова от започването на специализацията ѝ в УСБОБАЛ-Варна. В годините тя се е проявявала като изключително съвестен и отдаден на работата си лекар и преподавател. Отзивчива, умееща да работи в екип, с желание за развитие и придобиване на нови знания и умения.

В заключение смятам, че представеният от д-р Владислава Йоцова дисертационен труд на тема „Съвременни възможности за диагностика на ендотелната дистрофия на Фукс“ е актуален, с подчертано научно-приложно значение. Дисертационният труд напълно отговаря на изискванията за присъждане на ОНС „доктор“, посочени в Закона за развитие на академичния състав в Република България и Правилника за прилагането му в МУ-Варна. Всичко това ми дава основание да дам своята положителна оценка и да предложа на уважаемото Научно жури да присъди на д-р Владислава Николаева Йоцова образователната и научна степен „доктор“ по научна специалност „офталмология“.

05.06.2025 г.

гр. Варна

Рецензент:

Заличено на основание чл. 5,  
§1, б. „В“ от Регламент (ЕС)  
2016/679

проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.