

Становище

От доц. д-р Младена Николаева Радева, дм

Катедра Очни болести и зрителни науки

Медицински университет – Варна

Вътрешен член на научното жури,

назначена със Заповед на Ректора на МУ- Варна № Р-109-405/20.11.2024г.

ОТНОСНО

Дисертационен труд на д-р Д-р Владислава Николаева Йоцова, за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

Тема на дисертационния труд:

„Съвременни възможности за диагностика на ендотелната дистрофия на Фукс“

Кратки биографични данни:

Автобиография: Д-р Йоцова е родена през 1988г. Завършва средното си образование през 2007 г. в ГПЧЕ “Екзарх Йосиф” гр. Разград с интензивно изучаване на немски език. В периода 2007 – 2013 г. следва медицина в Медицински университет Плевен. През 2014 година започва специализация в „Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение“–Варна (УСБОБАЛ-Варна). От 12.2018 година придобита специалност по Очни болести след успешно положен изпит във ВМА-София. През 2020г., 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 с научен ръководител проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н. От 2020 година е асистент към УС „Медицински оптик“, Медицински колеж – Варна.

Актуалност на проблема и литературен обзор:

Ендотелната роговична дистрофия на Fuchs (FECD) е значим офталмологичен проблем поради високата си разпространеност (4-7% сред населението) и водеща роля като причина за трансплантация на роговица (36% в САЩ). Заболяването, засягащо предимно лица над 40-50 години, особено жени, води до прогресивно намаляване на ендотелните клетки, което нарушава прозрачността на роговицата и причинява замъглено зрение, болка и трайна загуба на зрителна острота в напредналите стадии. Непълно изяснената патогенеза, свързана с генетични мутации и оксидативен стрес, подчертава необходимостта от по-нататъшни изследвания. Съвременните диагностични методи, като спекуларна и конфокална микроскопия, и новите терапевтични подходи, включително усъвършенствани хирургични техники, отразяват актуалността на темата и важността на разработването на ефективни стратегии за диагностика, лечение и управление на FECD, за да се подобри качеството на живот на пациентите.

Структура на научния труд:

Обща характеристика на дисертационния труд: Дисертационният труд е с обем 179 стандартни страници и е онагледен с 43 фигури и 34 таблици. Дисертацията включва следните раздели: Съдържание – 3 страници; Използвани съкращения – 2 страници; списък на фигурите – 3 страници, Списък на паблиците – 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; Благодарности – 1 страница. Библиографията включва 217 литературни източника – 2 на кирилица и 215 на латиница. Изследванията

във връзка с дисертационния труд са проведени в „Университетска специализирана болница по очни болести за активно лечение – Варна“ ЕООД.

Цел:

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.

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.

Материали и методи:

Настоящото изследване, одобрено от Комисията по етика при МУ-Варна (протокол № 130/20.04.2023), е проведено в УСБОБАЛ – Варна между май 2023 и декември 2024 г. и обхваща 89 индивида (58 жени, 31 мъже), разделени в две групи: контролна (42 души, 84 очи) без FECD и група с FECD (47 души, 94 очи). Пациентите са разпределени по пол и

възраст (подгрупи на 10-годишни интервали). Използвани са строги включващи и изключващи критерии, гарантиращи хомогенност на групите. Клиничните методи включват анамнеза, офталмологичен преглед (зрителна острота, ВОН, биомикроскопия, офталмоскопия), спекуларна микроскопия за анализ на ендотелните клетки (клетъчна плътност, полимегатизъм, хексагоналност, роговична дебелина) и роговична томография за денситометрия и топографски характеристики. Статистическият анализ е извършен със SPSS v19, използвайки дескриптивен анализ, Т-тестове и ANOVA при ниво на значимост $\alpha=0,05$. Всички процедури отговарят на етичните стандарти (Декларация от Хелзинки), като участниците са подписали информирано съгласие. Изследването предоставя ценни данни за диагностика и мониторинг на FECD, с акцент върху морфологията на ендотела и роговичната прозрачност.

Собствени проучвания. Резултати. Обсъждане.

Изследването обхваща 89 лица (58 жени, 31 мъже), разделени на група с Fuchs ендотелна дистрофия на роговицата (FECD) (47 души, 94 очи) и контролна група (42 души, 84 очи). Средната възраст на жените с FECD е $70,71 \pm 9,428$ години, а на мъжете – $75,44 \pm 6,928$ години. Спекуларната микроскопия (Nidek CEM-530) показва статистически значимо намаляване на броя на ендотелните клетки (NUM) при жените с FECD във възрастовите групи 60–69 ($p<0,001$), 70–79 ($p<0,001$) и 80–89 години ($p<0,001$), както и при мъжете в групите 70–79 ($p<0,001$) и 80–89 години ($p<0,001$). Установено е увеличение на стандартното отклонение на клетъчната площ (SD) при жените в групите 60–69 ($p=0,010$), 70–79 ($p=0,002$) и при мъжете в групите 70–79 ($p=0,001$) и 80–89 години ($p=0,006$). Коефициентът на вариабилност (CV) е значително повишен при жените в групите 70–79 ($p=0,005$) и 80–89 години ($p=0,031$), както и при мъжете в групите 70–79 ($p=0,002$) и 80–89 години ($p<0,001$). Процентът хексагонални клетки (HEX) е намален при жените в групите 70–79 ($p=0,010$) и 80–89 години ($p<0,001$) и при мъжете в групите 70–79 ($p=0,045$) и 80–89 години ($p<0,001$). Централната роговична дебелина (CCT) е значително увеличена при жените в групата 50–59 години ($p=0,010$) и при мъжете в групата 60–69 години ($p=0,001$). Сравнението между жените с FECD в групите 50–59 и 80–89 години показва намаление на NUM ($p=0,002$), клетъчна плътност (CD) ($p=0,033$) и HEX ($p=0,001$), както и увеличение на максималния брой клетки (Max) ($p=0,031$). При мъжете в групите 60–69 и 80–89 години се наблюдава намаление на NUM ($p=0,008$), CD

($p=0,039$), HEX ($p=0,006$) и увеличение на средната клетъчна площ (AVG) ($p=0,034$), Max ($p=0,023$) и минималния брой клетки (Min) ($p=0,027$). Между половете в групата 60–69 години жените имат по-висок CD ($p=0,012$), но по-ниски AVG ($p=0,001$), SD ($p=0,016$), Min ($p=0,001$) и CCT ($p=0,011$); в групата 70–79 години CV е по-нисък при жените ($p<0,001$); в групата 80–89 години мъжете имат по-нисък CD ($p=0,006$), но по-високи AVG ($p=0,012$), Max ($p<0,001$), Min ($p<0,001$) и CCT ($p=0,022$).

Pentacam Scheimpflug томографията показва, че при жените в групата 50–59 години роговичната денситометрия за зоната 0–12 mm е $20,138 \pm 2,2659$ при FECD срещу $16,900 \pm 0,7071$ при контролите ($p=0,005$), с повишено обратно разсейване в зоните 6–10 и 10–12 mm ($p<0,007$). В групата 60–69 години няма значима разлика ($p=0,903$), но се наблюдава повишено разсейване в задната част на зоната 0–2 mm ($p<0,001$). В групата 70–79 години няма значима разлика ($p=0,684$), но задната част на зоните 0–2 ($p=0,047$) и 10–12 mm ($p<0,001$) показва разлики. В групата 80–89 години денситометрията е $24,057 \pm 4,2583$ при FECD срещу $22,660 \pm 4,8454$ при контролите ($p=0,241$), с повишено разсейване в зоните 0–2 и 2–6 mm ($p<0,017$). Сравнението между жените в групите 50–59 и 80–89 години показва повишено разсейване в зоните 0–2, 2–6 и 6–10 mm ($p<0,012$). При мъжете в групата 60–69 години денситометрията е $18,750 \pm 0,7895$ при FECD срещу $22,890 \pm 2,5826$ при контролите ($p=0,002$), с повишено разсейване в зоните 6–10 и 10–12 mm ($p<0,041$). В групата 70–79 години няма значима разлика ($p=0,247$), но зоните 0–2 и 2–6 mm показват повишено разсейване ($p<0,040$). В групата 80–89 години денситометрията е $26,700 \pm 4,5233$ при FECD срещу $30,450 \pm 6,0973$ при контролите ($p=0,098$), с повишено разсейване в зоните 6–10 и 10–12 mm ($p<0,028$). Сравнението между мъжете в групите 60–69 и 80–89 години показва повишено разсейване във всички зони ($p<0,029$). Денситограмите показват прогресия от модел „стол с висока облегалка“ към „хамак“ с напредване на възрастта, по-изразена при мъжете.

Най-тънката точка на роговицата е най-често в долния темпорален квадрант. При жените с FECD в групите 50–59 и 60–69 години се наблюдава значително изместване по Y-ос ($p=0,011$ и $p=0,014$). При мъжете няма значимо изместване. Загубата на правилни изопахи нараства с възрастта: при жените в групата 50–59 години изопахите са правилни при 100%, в групата 70–79 години – при 44,5%, а в групата 80–89 години – при 31,25%. При мъжете в групата 70–79 години 50% показват загуба, а в групата 80–89 години – 100%. CCT, измерена чрез Pentacam и спекуларна микроскопия, показва по-високи

стойности при спекуларната микроскопия, със значима разлика при жените в групата 60–69 години ($p=0,046$) и мъжете в групата 70–79 години ($p=0,020$).

Качеството на зрението е влошено при 57,14% от жените в групите 50–59 и 60–69 години и при 100% в групите 70–79 и 80–89 години, като оплакванията включват замъглено зрение, отблясъци, фотофобия и усещане за чуждо тяло. При мъжете 100% от всички групи съобщават за влошено зрение. Фамилна обремененост е установена при 7 жени и 2 мъже. Информираността за FECD е по-висока при жените (11 срещу 3 мъже). Съпътстващи заболявания, главно хипертония и неинсулинозависим диабет, са често срещани, като 90,3% от жените и 75% от мъжете имат системни заболявания.

Обсъждане:

Настоящото проучване анализира параметрите на ендотелните клетки чрез спекуларна микроскопия (Nidek CEM-530) и роговичните промени чрез Pentacam Scheimpflug томография при 47 пациенти с FECD (31 жени, 16 мъже) и 42 здрави контроли, разделени по пол и възраст (50–89 години за жени, 60–89 години за мъже). Спекуларната микроскопия, „златен стандарт“ за оценка на ендотела преди кератопластика, показва значително намаляване на броя на ендотелните клетки (NUM) при жените в групите 60–69 ($p<0,001$), 70–79 ($p<0,001$) и 80–89 години ($p<0,001$), и при мъжете в групите 70–79 ($p<0,001$) и 80–89 години ($p<0,001$). Клетъчната плътност (CD) е по-ниска при жените ($2162,21 \pm 672,782$ клетки/ mm^2) спрямо контролите, с увеличен коефициент на вариабилност (CV) ($34,60 \pm 6,264\%$) и намален процент хексагонални клетки (HEX) ($62,14 \pm 7,477\%$) в групите 70–79 и 80–89 години ($p<0,031$). При мъжете в групата 80–89 години всички параметри (CD, CV, HEX, средна клетъчна площ – AVG) са значително променени ($p<0,007$), освен CCT. Сравнението между жените в групите 50–59 и 80–89 години показва намаление на NUM ($p=0,002$), CD ($p=0,033$) и HEX ($p=0,001$), а при мъжете между 60–69 и 80–89 години – намаление на NUM ($p=0,008$), CD ($p=0,039$) и HEX ($p=0,006$). Pentacam томографията разкрива повишено обратно разсейване на светлината, особено в предния слой, нарастващо с възрастта и по-изразено при мъжете с FECD. Денситограмите показват прогресия от модел „стол с висока облегалка“ към „двугърба камила“ при напредване на FECD, особено при мъжете (100% в групата 80–89 години). Най-тънката точка на роговицата е предимно в долния темпорален квадрант, с изместване по Y-ос при жените в групите 50–59 и 60–69 години ($p<0,014$). Загубата на правилни изопахи нараства с възрастта – от 0% при жените в групата 50–59 години до

68,75% в групата 80–89 години и 100% при мъжете в същата група. ССТ, измерена чрез Pentacam (напр. $552,875 \pm 25,159 \mu\text{m}$ при жени 50–59 години) и спекуларна микроскопия ($562,75 \pm 21,191 \mu\text{m}$), показва по-високи стойности при последната, със значителни разлики при жените 60–69 години ($p=0,046$) и мъжете 70–79 години ($p=0,020$). Качеството на зрението се влошава с възрастта – 57,14% от жените в групите 50–69 години и 100% в групите 70–89 години съобщават за замъглено зрение, отблясъци и фотофобия; при мъжете 100% от всички групи имат оплаквания. Фамилна обремененост е установена при 7 жени и 2 мъже, с по-висока информираност при жените (11 срещу 3 мъже). Съпътстващи заболявания (хипертония, диабет) са често срещани (90,3% при жените, 75% при мъжете). Изследването потвърждава, че спекуларната микроскопия е ключова за диагностика и проследяване на FECD, но ограничена при напреднал оток, докато Scheimpflug томографията открива субклиничен оток и прогнозира прогресия чрез денситометрия и изопахи. Новите технологии, включително изкуствен интелект, обещаваат подобрена диагностика, но изискват валидация.

Обобщение:

FECD е сред най-честите форми на дистрофия на роговицата, която е свързана с намаляване на броя на ендотелните клетки с по-голяма честота при жените. Проявява се в напреднала възраст. FECD е сред водещите причини за трансплантация на роговица в Съединените американски щати. Патогенезата на заболяването не е напълно изяснена, но е установено, че унаследяването му е автозомно-доминантно с променлива експресивност и непълна пенетрантност. Познаването на заболяването е от голямо значение, тъй като прогресията му е съпроводена от намаляване на прозрачността на собствената леща, което налага извършването на катарактална хирургия. Това крие риск от влошаване на вече съществуващата дистрофия. Преди извършването на факоемулсификация трябва да се направи цялостна оценка на състоянието на всеки пациент индивидуално и да се отхвърлят всички потенциални рискови фактори, които могат да доведат до неблагоприятен изход.

В този дисертационен труд и извършен преглед на приложението на различни технологии за визуализация и оценка на промените в роговицата при пациенти с FECD.

Съществуват различни методи за диагностика и проследяване на FECD. С помощта на биомикроскопията често, като случайна находка, могат да се установят началните

промени в роговицата, а също така да се проследи прогресията на заболяването: появата на стромален оток, субепителни и епителни були, фиброза, неоваскуларизация и намалена прозрачност на роговицата. С развитието на технологиите тези промени могат да бъдат фотографирани и сравнявани във времето. 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 пациента с FECD. Томографията на Scheimpflug може да се използва за проследяване на ССТ, загубата на паралелни изопахи, изместването на най-тънката точка на роговицата, фокалната депресия на задната роговична повърхност и денситометрията. Важни методи за изобразяване на роговицата и установяване на промените в нея са спекуларната микроскопия и конфокалната микроскопия. Първият метод е неинвазивен и широко използван, с помощта на който получаваме информация за броя, формата и размера на ендотелните клетки, като важно условие за успешното извършване на изследването е прозрачността на роговицата. За разлика от спекуларната микроскопия, независимо от прозрачността на роговицата, *in vivo* конфокална микроскопия (IVCM) може да бъде извършена. С нея, освен ендотелния слой, можем да визуализираме и останалите роговични слоеве. Не на последно място, с помощта на предноsegmentна оптична кохерентна томография (AS-OCT) се получава подробна информация за роговичния ендотел и Десцетовата мембрана и също намира място в диагностиката, стадирането и проследяването на пациенти с FECD.

Изводи:

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.

Приноси:

Приноси с познавателен характер

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.

Приноси с научно-приложен характер

1. Направен е подробен анализ на измененията в роговицата при пациенти с FECD.
2. Описани са микроструктурните различия в ендотела при пациенти с FECD и здрави контроли.
3. 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.

Приноси с практически характер

1. Направен е микроструктурен анализ на ендотела на пациенти с FECD, хоспитализирани по различни причини в СБОБАЛ Варна.
2. Установени са предимствата на спекуларната микроскопия за ранната диагностика на измененията в ендотела при пациенти с FECD.

3. Установени са предимствата на Pentacam Scheimpflug томографията за ранната диагностика на измененията в ендотела при пациенти с FECD.

Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. ЕНДОТЕЛНА ДИСТРОФИЯ НА ФУКС И ФАКОЕМУЛСИФИКАЦИЯ ПРИ КАТАРАКТА

2. ОЧНО ЗДРАВЕ В УСЛОВИЯ НА COVID-19 ПАНДЕМИЯ

Становище

Дисертационният труд на д-р Владислава Йоцова засяга изключително значима и сложна тема, свързана с ендотелната корнеална дистрофия на Fuchs (FECD), която е от голямо медицинско и социално значение поради високата си разпространеност (4-7% сред населението) и водеща роля като причина за трансплантация на роговица. FECD, засягаща предимно лица над 40-50 години, особено жени, води до прогресивно влошаване на зрението, което изисква прецизна диагностика, иновативни технологии и мултидисциплинарен подход за ефективно управление. Разработката на д-р Йоцова предоставя актуален и задълбочен поглед върху проблема, като осигурява ценни данни за морфологичните и функционални промени в роговицата, анализирани чрез спекуларна микроскопия и роговична томография при 89 индивида (47 с FECD и 42 здрави контроли). Трудът, с обем 179 страници, онагледен с 43 фигури и 34 таблици, се отличава с ясно формулирани цели и задачи, прецизност в изказа и систематично представяне на резултатите. Интерес будят изведените приноси с научно-приложен характер, включително първото в България проучване, анализиращо резултати от спекуларна микроскопия и Scheimpflug томография при пациенти с FECD, разделени по възраст и пол, както и установяването на по-изразена прогресия на заболяването при мъжете. Установено е значително намаляване на ендотелните клетки и хексагоналност с възрастта, повишен коефициент на вариабилност и прогресивно обратно разсейване на светлината, особено в предния роговичен слой, с характерна промяна в денситограмите. Анализът на качеството на зрението разкрива влошаване при 100% от пациентите в напредналите възрастови групи, като мъжете съобщават за по-тежки симптоми (замъглено зрение, отблясъци, фотофобия). Трудът подчертава необходимостта от подобрен скрининг и информираност, тъй като само 11 жени и 3 мъже са били запознати със заболяването си. Обемът на дисертацията, актуалността на проблема, задълбоченият анализ и практическата приложимост на резултатите ми дават основание да предложа на Научното жури да гласува положително за присъждане на д-р Владислава Йоцова на научната степен „ДОКТОР“.

Доц. д-р Младена Радева, дм, FEBO

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