

# Рецензия

от проф. д-р Христина Групчева, д.м.н., FEBO, FICO(Hon).

Медицински университет-Варна

относно

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

на д-р Дарина Яниславова Косева

на тема

**„Диабетната ретинопатия – социалнозначим проблем, анализ на ранните промени на микроструктурно ниво“**

## **Кратки биографични данни:**

Д-р Косева е завършила медицина в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна (МУ – Варна) през 2015г., като веднага след това започва работа като лекар-специализант в „Специализирана болница по очни болести за активно лечение“ (СБОБАЛ) – Варна. По време на специализацията си по „Очни болести“ в СБОБАЛ- Варна, работи в диагностичния блок, в очното отделение и като асистент в операционна зала. През юни 2020г. тя успешно придобива специалност „Очни болести“. След конкурсен изпит през 2017г. д-р Косева е зачислена в редовна докторантура по научната специалност „Офталмология“ към катедрата по „Очни болести и зрителни науки“ на МУ – Варна, под ръководството на Проф. д-р З. Златарова, дмн. По време на своята работа като докторант д-р Косева участва в редица национални и международни научни форуми, като на един от тях е получила следната награда: Първо място в конкурса за най-добър електронен постер на XX Среща на СОЛБ „Право на зрение 2020“, април 2019г., гр. Пловдив. Като докторант д-р Косева е участвала в учебния процес на катедрата по „Очни болести и зрителни науки“, а като специализант в профилактичните програми на СБОБАЛ-Варна.

Д-р Косева има четири, свързани с дисертационният труд пълнотекстови публикации в научни издания. Участвала е със съобщения във два научни форума.

## **Въведение в проблема на дисертационния труд:**

Диабетната ретинопатия (ДР) е водеща причина за слепота в съвременния свят и е основна причина за влошаване на качеството на живот при диабетно болните. Поради нарастващия брой пациенти с диабет тип 2 и увеличаващата се продължителност на живота, пациентите, страдащи от ДР нарастват експоненциално. В миналото за патогенезата на ДР се акцентираше върху съдова патология, но днес невродегенеративната генеза става все по-широко застъпена. Последните години непрекъснато протичат изследвания за разбиране

и разширяване на новата концепция за ДР като невроретинална болест и се търсят обещаващи нови диагностични и терапевтични възможности за профилактика и лечение на това социалнозначимо заболяване. Новите технологии и особено оптичната кохерентна томография (ОСТ) и ангиография (ОСТ-А) са революция в диагностиката и проследяването на очните прояви на диабет. Последните поколения ОСТ дават микроскопско изображение на микроструктурните изменения в ретината. Тази подобрена диагностика налага извършването на проспективни проучвания, промяна на диагностичните критерии, създаване на нови диагностични маркери и обновяване на алгоритмите за диагностика и лечение.

Дисертационният труд на д-р Косева е посветен на микроструктурните особености на ретината при болни от ЗД чрез прилагане на най-съвременна технология в клиничната практика, а именно с ОСТ и ОСТ-А. Авторът правилно акцентира върху хипотезата, че невродегенерацията предшества микросъдовите изменения.

#### **Структура на научния труд:**

Дисертационният труд е с обем 206 страници и е онагледен с 15 фигури и 34 таблици. Трудът е разпределен както следва: литературен обзор – 56 страници, методология – 18 страници, резултати – 27 страници, обсъждане – 37 страници. Библиографията включва 411 литературни източници, от които 7 на кирилица и 404 на латиница, повечето от които от последната декада.

**Авторефератът** повтаря в съкратен вариант структурата и съдържанието на дисертационния труд и е с обем 79 страници.

**Литературният обзор** е посветен на микроструктурните промени и новото разбиране за техния ефект върху хода на заболяването. Специални аценти са поставени върху скрининга и новите диагностични методики. На база направения литературен обзор, авторът заключава, че още по-големи възможности за ранна диагностика на микросъдовите промени, се разкриват с приложението на ОСТ-А. Откриването на дискретни промени във фовеоларната аваскуларна зона и съдовата, както и в перфузионната плътност в макулата могат да се използват като прогностичен белег за хода на диабетната ретинопатия.

**Целта** на дисертационния труд е добре формулирана както следва:

Да се изследват ранните микроструктурни промени в макулата и перипапиларния неврофибрилен слой при болни от захарен диабет, като се анализират и рисковите фактори за развитие на диабетна ретинопатия.

За изпълнение на целта са поставени **6 задачи**:

1. Да се изследват количествените микроструктурни характеристики на макулата, с помощта на ОСТ, в здрави очи, както и в очите на пациенти със захарен диабет, без и с лека степен на диабетна ретинопатия.
2. Да се сравнят количествените показатели, характеризиращи ретиналната дебелина и обем в макулата. Дебелината на слоя на ганглийните клетки и вътрешния плексиформен слой, както и дебелината на перипапиларния неврофибрилен слой

при пациенти със захарен диабет, без и с лека степен на диабетна ретинопатия и здрави очи.

3. Да се изследват характеристиките на фовеоларната аваскуларна зона и повърхностният капилярен плексус в макулата на здрави очи, както и в очите на болни от захарен диабет, без и с лека степен на диабетна ретинопатия с помощта на OCT- А.
4. Да се сравнят количествените показатели, характеризиращи фовеоларната аваскуларна зона, съдовата плътност и перфузионната плътност в макулата при пациенти със захарен диабет, без и с лека степен на диабетна ретинопатия и здрави очи.
5. Да се анализира влиянието на различни рискови фактори върху вероятността за развитие на диабетна ретинопатия.
6. Да се потърси връзка между най-важните рискови фактори за развитие на диабетна ретинопатия и микроструктурните характеристики на макулата, както и перипапилерния неврофбрилерен слой.

#### **Материали и методики:**

Проучването е проведено в лечебното заведение „СБОБАЛ- Варна“ ЕООД, управлявано от МУ – Варна, в периода октомври 2018 – март 2020г. Изследвани са 212 субекта, от които мъжете са 92 (43,4%), а жените 120 (56,6%). За целите на проучването пациентите са разпределени в две основни групи:

I контролна група – 75 здрави индивиди (148 очи) без наличие на ЗД. В контролната група са включени 32 мъже и 43 жени, като разпределението по пол и възраст в тази група съответстват на лицата със ЗД;

II група – 137 индивиди с наличие на захарен диабет (248 очи), 60 мъже и 77 жени. Тази група е разделена на:

- II А подгрупа: болни от ЗД, без ДР – 71 пациенти (140 очи);
- II В подгрупа: болни от ЗД, с лека НПДР (според ICO класификацията) – 66 пациенти (108 очи).

Методите за изследване на пациентите включват: анамнеза, най-добра коригирана зрителна острота (BCVA), измерване на ВОН, биомикроскопия, изследване на очно дъно (стереоофталмоскопия с +90 D леща), оптична кохерентна томография и OCT – ангиография. Използвана е съвременна технология Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT комбинирана с AngioPlex™ OCT ангиография. За целите на дисертационния труд са адаптирани скениращи и анализни протоколи. Скениращите протоколи, използвани в изследването, са „Macular cube 512x128” , „Optic disc cube 200x200” и „Angiography 6x6 mm”. Анализните протоколи, използвани в изследването са „Macula thickness analysis”, „Ganglion cell Analysis”, „ONH and RNFL analysis” и “Angiography Analysis”

Данните от OCT и OCT-A са анализирани за двете групи както следва: ILM-RPE Thickness-дебелината на ретината от вътрешната гранична мембрана до ретиналния пигментен епител (ILM- RPE), Volume cube (mm<sup>3</sup>) – обем на макулния куб, Thickness Avg Cube(μm) – средна дебелина в макулния куб); Average GCL+IPL Thickness – средната дебелина на слоя на ганглийните клетки и вътрешния плексиформен слой (GCL+IPL) в макулата; Minimum GCL+IPL Thickness – минимална дебелина на слоя на ганглийните клетки и вътрешния плексиформен слой (GCL+IPL) в макулата; Average RNFL Thickness Optic disc – средна дебелина на слоя нервни влакна около диска на зрителния нерв (Superior – горен квадрант,

Inferior – долен квадрант, Nasal – назален квадрант, Temporal – темпорален квадрант); FAZ – AngioPlex Superficial – Фовеоларна аваскуларна зона, измерена в повърхностния съдов плексус на ретината (Area – площ на FAZ, Perimeter – периметър на FAZ, Circularity – кръгообразна форма на FAZ); ETDRS Vessel Density – плътността на съдовете във ETDRS полетата в повърхностния ретинален съдов плексус (Central – централно поле, Inner – вътрешно поле, Outer – външно поле, Full – в цялата площ); ETDRS Perfusion density – перфузионната плътност е променлива, изобразяваща общата площ на перфузирана васкулатура на единица площ в област на интерес (Central – централно поле, Inner – вътрешно поле, Outer – външно поле, Full – в цялата площ).

Проблем на съвременните технологии е събирането на огромни информационни пакети, чийто анализ е труден, а понякога дори невъзможен. Независимо от горепосочения огромен обем от информация и параметри, авторът е успял да извърши обработка на данните, подбирайки подходящите статистически методи и статистически софтуерен пакет SPSS 20.0.0., MedCalc 11.6. и Statistica 5.0.

#### **Резултати:**

Резултатите са предсатвени стегнато и са добре онагледени. Особен интерес представлява негативната корелация между възрастта и девет от десетте измерени OCT параметри. Това придава по-голяма тежест на последващите различия установени между групите с и без заболяване. Установена е разлика в средните стойности на показателя average GCL+IPL Thickness в различните групи – тя е видна между група I и група II B, както и между група II A и група II B. Още по-интересна находка е значимата разлика в минималната дебелина на слоя ганглийни клетки и вътрешния плексиформен слой при група II B спрямо група I и група II A.

По отношение на находките от неинвазивната ангиография, съдовата плътност в групата на здравите очи е най-ниска в централното поле и най-висока във външното поле(ETDRS). Перфузионната плътност следва същата тенденция. При анализа на съдовата плътност в централното, вътрешното и външното ETDRS поле, обаче са установени възрастови различия (намаление с възрастта). Не е установена статистически значима връзка между трите изследвани групи относно фовеоларната аваскуларна зона и фовеоларния аваскуларен периметър. Разлика е установявна в циркулацията.

Направени са и важни прогностични анализи. Например за лицата с наличие на захарен диабет шансът за развитие на ДР се увеличава от 8,3% до 14,4% с всяка година.

С помощта на статистически методи не успяхме да установим наличие на съществено значимо влияние на типа на ЗД върху шанса за поява на ДР. Резултатите на автора показват, че вероятността за развитие на ДР при лицата, които приемат инсулин е по-висока спрямо тези, които не приемат инсулин. Калкулираният шанс за развитие на ДР при инсулинозависимите пациенти е по-висок с 2,71% (до 5,54%) спрямо същия при лицата, които са на перорално лечение на ЗД.

Интересен е фактът, че данните от изследването на д-р Косева не потвърждават тезата, че наличието на фамилна обремененост със ЗД може да се приема като причина за развитие

на ДР. Още по-интересно е наблюдението за липса на връзка между ДР и наличието на артериална хипертония при изследваните лица както и ДР и тютюнопушене. Вероятната причина за това е размера на проучването.

Независимо от това, повечето резултати на автора са в съответствие с публикуваната литература. Например според анализа на д-р Косева 1% увеличение на гликирания хемоглобин увеличава почти два пъти ( $\text{Exp}(B)=1,73$ ) „шанса“ за развитие на диабетна ретинопатия. Установено е още, че шансът за развитие на ДР при лицата, които имат гликиран хемоглобин над 7%, е между 5 и 10 пъти по-висок, спрямо лицата, които поддържат стойности под 7%. Установено е също така, че при лицата, чиито нива са над референтните граници шансът за развитие на ДР се увеличава от 2,74 пъти до 5,38 пъти спрямо лицата, при които кръвната захар е в референтни граници. Подобна е тенденцията и при увеличаване на общия холестерол: единица увеличение на общия холестерол [ $\mu\text{mol/L}$ ], при равни други условия, увеличава шанса за развитие на ДР над 2 пъти.

Анкетната карта, използвана в проучването е основа за изследване на факторното влияние на другите участващи променливи, включени в развитието на диабетна ретинопатия. Най-силно е влиянието на гликирания хемоглобин. От 5,75 до 12,65 пъти се увеличава шансът за развитие на ДР в комбинация със напредването на възрастта и давността на захарния диабет.

Това първо по своя характер високотехнологично изследване на ретиналната морфология при пациенти с диабет в България и сравнението със здрави индивиди, дава основания на автора да направи **7 извода**, по важни от които са:

- В здрави очи средната стойност на ретиналната дебелина и обем в макулата, дебелината на слоя на ганглийните клетки плюс вътрешния плексиформен слой в макулата, и дебелината на перипапиларният RNFL, намаляват с напредване на възрастта, докато дебелината на ретината в централното макулно подполе остава стабилна през целия живот.
- Липсва статистически значима разлика в дебелината и обема на ретината в макулата, както и в дебелината на перипапиларния слой нервни влакна в здрави очи, диабетици без ДР и диабетици с лека степен на НПДР. Установява се статистически значимо изтъняване на слоя на ганглийни клетки и вътрешен плексиформен слой при болните от ЗД с лека степен на НПДР спрямо здравите лица, както и спрямо болните от ЗД без ДР. Липсва статистически значимо изтъняване на тези слоеве при пациенти със ЗД без ДР спрямо здрави лица.
- Съдовата и перфузионната плътност в повърхностния капилярен плексус на макулата са статистически значимо по-ниски в очите с лека НПДР, отколкото в здравите очи. Те са важен биомаркер за появата на ДР, но намаляването им не предхожда появата на клинични белези на ДР.
- Най-значимите рискови фактори за развитие на ДР са продължителността на ЗД и качеството на гликемичния контрол, последвани от инсулинова зависимост и хиперхолестеролемията.

Дисертационният труд на д-р Косева поставя начало на нов етап в микроструктурните проучвания на ретината при пациенти със социалнозначими заболявания. Ориентацията на автора към диабетната ретинопатия е много актуална, поради факта че честотата на това заболяване се увеличава в национален мащаб, а за съжаление показателите за добър контрол, са трудно постижими за българската популация. На базата на този добре структуриран труд и аналитичният подход към резултатите са очертани **8 приноса**, от които най-важни са следните:

1. Обстойно е разгледана концепцията за диабетната ретинопатия като невровакуларно заболяване. Направен е задълбочен литературен обзор на изследванията, извършени с помощта на OCT, подкрепящи или отхвърлящи хипотезата за наличието на невродегенеративни промени в ретината, предхождащи съдовите, при болни със захарен диабет.
2. За пръв път в България е проведено сравнително изследване на ретиналните дебелина и обем в макулата, дебелината на слоя на ганглийните клетки и вътрешния плексиформен слой в макулата, и дебелината на перипапиларния неврофибрилерен слой при здрави лица, болни от ЗД без ДР и болни от ЗД с лека НПДР.
3. За пръв път в България са изследвани и анализирани диагностичните възможности на OCT-A за ранно откриване на патологични промени във фовеоларната аваскуларна зона и повърхностният капилярен плексус при болни от ЗД без ДР и такива с лека НПДР.
4. Доказано е, че индексът на циркулярност на фовеоларната аваскуларна зона, следван от съдовата и перфузионна плътност в повърхностния капилярен плексус, са най-надеждните OCT-A показатели за ранни микроциркулаторни увреждания при диабетна ретинопатия.  
Потвърдено е, че давността на захарния диабет и качеството на гликемичния контрол са най-значимите рискови фактори за поява на диабетна ретинопатия.

Познавам д-р Косева от студентската скамейка до момента, в който вече е изграден офталмолог. Тя се отличава с упоритост и постоянство, както и с отлични професионализъм и отношение към пациентите. Бих и препоръчала да продължи работата си върху откриване на нови микроструктурни маркери при заболяване на ретината, използвайки оптична кохерентна томография и ангиография.

В заключение, представеният дисертационен труд представлява завършена научна работа, отговаряща на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в Република България, Правилника за прилагането му и съответния Правилник на МУ-Варна. Всичко това ми дава основание да гласувам положително и да предложа на уважаемото Научното жури да гласува положително за присъждане на д-р Дарина Яниславова Косева на образователна и научната степен „доктор“ по научна специалност „офталмология“.

21.09.2021 г.  
гр. Варна

проф. д-р Христина Грулчева, д.м.н.