

До Председателя на научно жури,  
определено със Заповед № Р-109-317 / 21.07.2021  
на Ректора на Медицински университет-Варна

## СТ А Н О В И Щ Е

от проф. д-р Зорница Златарова, дмн

Медицински университет - Варна

назначена със Заповед на Ректора на МУ-Варна № Р-109-317 / 21.07.2021

**Относно:** Защита на 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 – социално значим проблем, анализ на ранните промени на микроструктурно ниво”**

### **Биографични данни:**

Д-р Дарина Косева е завършила медицина в МУ-Варна през 2015 година. От ноември същата година започва работа като лекар-ординатор в Специализирана болница по очни болести за активно лечение -Варна. От месец декември 2015 година д-р Косева започва специализация по „Очни болести” в СБОБАЛ- Варна, като по време на проведеното теоретично и практическо обучение работи активно в диагностичния блок, в очното отделение и като асистент в операционна зала. След конкурсен изпит през 2017 година д-р Косева е зачислена в редовна докторантура по научната специалност „Офталмология” към Катедрата по очни болести и зрителни науки на МУ-Варна. През 2020 година д-р Косева придобива специалност „Очни болести”. По време на докторантурата си д-р Косева участва в редица национални и международни научни форуми, и в един научен проект на МУ-Варна.. Положителна оценка за работата ѝ е полученото първо място в конкурса за най-добър електронен постер на ХХ Среща на СОЛБ „Право на зрение 2020” Април 2019, гр.Пловдив.

### **Актуалност на проблема:**

Диабетната ретинопатия (ДР) е едно от най-често срещаните очни заболявания със социално значение, класифицирано от СЗО като приоритетно очно заболяване. Прогресирането на диабетната ретинопатия и ненавременното лечение могат да доведат до инвалидизация на пациента в трудоспособна възраст. По данни на СЗО броя на диабетиците в света през 2045 година се очаква да достигне близо 700 милиона, което

респективно ще доведе до значимо увеличение на болните с диабетна ретинопатия. От голямо значение за навременното диагностициране на ДР е откриването на нови маркери за развитието ѝ, предшестващи известните клинични прояви на заболяването. В последните години се обръща особено внимание на ранните невродегенеративни промени, настъпващи в ретината на болни от захарен диабет и се въвежда концепцията за диабетната ретинопатия като невроретинална болест. Използването на оптичната кохерентна томография и ОСТ-А в рутинната клинична практика дава възможност за търсене и откриване именно на такива ранни микроструктурни промени в ретината, развиващи се в слоя на нервните влакна и ганглийните клетки, и ФАЗ. Към момента данните в литературата не са еднозначни. Според някои автори невродегенеративните промени предхождат микросъдовите в хода на развитие на ДР, а според други няма такава зависимост. До този момент познанията ни за връзката между индуцираната от ЗД невродегенерация на ретината и микроваскуларните промени все още са ограничени. Възможно е невродегенерацията да предшества съдовите промени свързани с ДР при някои групи пациенти, но при други невродегенерацията и микросъдовата компонента да възникват независимо една от друга. Ето защо дисертационният труд на д-р Косева, който изучава именно микроструктурните характеристики на ретината с ОСТ и ОСТ-А при болни от ЗД, взимайки под внимание и основните рискови фактори за развитие на ДР, и търси отговор на въпроса дали невродегенерацията предшества микросъдовите изменения е особено актуален.

### **Структура на научния труд:**

Дисертационният труд е структуриран според изискванията и е с обем 206 страници, които включват литературен обзор- 56 страници, материал и методи – 18 страници, резултати – 27 страници и обсъждане – 37 страници. Онагледен е с 15 фигури и 34 таблици. Библиографията включва 411 литературни източници, от които 7 на кирилица и 404 на латиница.

**Литературният обзор** е изчерпателен и включва съвременни източници по темата. Подробно са разгледани патогенезата и рисковите фактори за развитието на ДР, класификацията ѝ, клиничните ѝ прояви и основните методи използвани за диагностиката ѝ, като специално внимание е обърнато на мястото и ролята на ОСТ и ОСТ-А в този процес. Представена е актуална научна информация относно настъпващите невродегенеративни промени в ретината при болни със захарен диабет. Обзорът е добре структуриран и показва много добро познаване на достъпните литературни данни от автора му.

**Целта** на дисертационния труд е ясно формулирана: Да се изследват ранните микроструктурни промени в макулата и перипапилерния неврофибрилерен слой при болни от захарен диабет, като се анализират и рисковите фактори за развитие на диабетна ретинопатия.

За постигане на тази цел дисертантът си е поставил шест конкретни задачи.

## Материал и методи

Проучването е проведено в „СБОБАЛ- Варна“ ЕООД, в периода октомври 2018- март 2020 година. Изследвани са 212 индивиди, 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.

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).

Подробно са описани клиничните методи, с които са изследвани включените в проучването лица, използваните скениращи и анализни протоколи на апарата Zeiss Cirrus 5000 HD-ОСТ, както и широка гама статистически методи, осигуряващи достоверност на получените резултати. Данните са обработени с помощта на SPSS 20.0.0., MedCalc 11.6. и Statistica 5.0.  $P < 0.05$  се счита за статистически значимо.

## Резултати

Получените резултати са в съответствие с поставените задачи, представени са добре, като голяма част от тях са в табличен вид.

В групата на здравите очи се установява, че средната стойност на ретиналната дебелина и обем в макулата, дебелината на слоя на ганглийните клетки+вътрешният 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.

От резултатите свързани с втората задача става ясно, че се установява 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, но няма статистически значимо изтъняване на тези слоеве при пациенти със ЗД без ДР спрямо здрави лица. При останалите изследвани параметри липсват статистически значими разлики.

Резултатите от проведените с ОСТ-А изследвания в здрави очи показват, че съдовата и перфузионната плътност са най- ниски в централното поле и най- високи във външното ETDRS поле. Съдовата плътност в централното, вътрешното и външното ETDRS поле,

както и в цялата площ на макулата, намалява с нарастването на възрастта. Също така процента перфузионна плътност във цялата площ на макулата, както и в централната и външната ETDRS зона на здрави очи значимо намалява с напредване на възрастта.

От резултатите свързани с четвърта задача е видно, че индексът на циркулярност на FAZ корелира по-надеждно с микроциркулаторните увреждания при ДР, отколкото показателите, свързани с размера на фовеоларната аваскуларна зона; съдовата и перфузионната плътност в повърхностния капилярен плексус на макулата са статистически значимо по-ниски в очите с лека НПДР, отколкото в здравите очи, няма статистически значима разлика в стойностите на тези параметри между група I и група II A, нито между група II B и група II A.

Резултатите от анализите извършени в пета задача доказват, че най-значимите рискови фактори за развитие на ДР са продължителността на ЗД и качеството на гликемичния контрол, следвани от инсулинозависимостта и хиперхолестеролемията. Резултатите от изследването показват, че при 1% увеличение на гликирания хемоглобин „шанса“ за развитие на диабетна ретинопатия се увеличава почти два пъти ( $\text{Exp}(B)=1,73$ ). Установено е, 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%. Резултатите показват, че при увеличаване на общият холестерол има силно положително въздействие върху шанса за развитие на ДР при пациенти със захарен диабет. При 1-ца увеличение на общия холестерол [ $\mu\text{mol/L}$ ] (при равни други условия) шансът за развитие на ДР се увеличава над 2 пъти. Не е установена зависимост между развитието на ДР и наличието на артериална хипертония и тютюнопушенето.

Резултатите от изследването свързани с шеста задача показват, че няма статистически значима връзка между дебелината на GCL+IPL, перипапилерния RNFL, площта, периметъра, индекса на циркулярност на FAZ, съдовата и перфузионната плътност в макулата от една страна и HbA1c, давността на ЗД, инсулинозависимостта и нивата на общия серумен холестерол от друга.

## **Обсъждане**

В глава обсъждане дисертантът сравнява получените в неговото проучване резултати с публикуваните от други автори при подобни изследвания. Разгледани са сходствата и различията в посочените данни, като са обсъдени възможните причини за съществуващите несъответствия. Критичният анализ на научната информация по проблема в контекста на собствените резултати на автора показва задълбочените му познания по темата.

Д-р Косева прави седем ясно формулирани и обосновани извода от проведеното изследване. Като основни приноси на дисертационния труд мога да посоча следните:

1. Обстойно е разгледана концепцията за диабетната ретинопатия като невровакуларно заболяване. Направен е задълбочен литературен обзор на изследванията, извършени с помощта на ОСТ, 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 ОСТ-А за ранно откриване на патологични промени във фовеоларната аваскуларна зона и повърхностния капилярен плексус при болни от ЗД без ДР и такива с лека НПДР.
4. За пръв път в страната е проучено как най-вероятните рискови фактори за поява на ДР оказват влияние върху изследваните с ОСТ и ОСТ-А параметри.

**Публикации по темата на дисертационният труд:**

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

**Авторефератът** е написан на 79 страници и повтаря в съкратен вариант структурата и съдържанието на дисертацията.

Познавам д-р Косева от 2015 година, когато започна работа в СБОБАЛ-Варна. Преките ми впечатления са, че тя е отдаден на работата си млад лекар, стремящ се към непрекъснато придобиване на нови знания и умения. Успешно успява да съчетае клиничната с научната работа, добронамерена е към колегите и внимателна с пациентите.

В заключение, представеният дисертационен труд представлява завършена и добре структурирана научна работа, напълно отговаряща на изискванията на Закона за развитие на академичния състав в РБ, Правилника за прилагането му и съответния Правилник на МУ-Варна. Той е първото по рода си у нас задълбочено проучване върху микроструктурните промени в ретината при диабетици без или с лека степен на ДР, както и върху влиянието на рисковите фактори за развитие на диабетна ретинопатия върху тези промени.

Всичко това ми дава основание да дам своята положителна оценка и да предложа на Научното жури да присъди на д-р Дарина Яниславова Косева образователна и научната степен „доктор“ по научна специалност „офталмология“.

23.09.2021 г  
гр. Варна

проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.



