

## **РЕЦЕНЗИЯ**

**от проф. д-р Албена Керековска, д.м.**

Катедра по социална медицина и организация на здравеопазването  
Факултет по обществено здравеопазване  
Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна

относно дисертационен труд за придобиване на образователната и научна степен  
**„ДОКТОР“**

в област на висшето образование „7. Здравеопазване и спорт“  
професионално направление „7.1. Медицина“  
научна специалност „**Офталмология**“

на д-р **Мария Руменова Бояджиева** – докторант в редовна форма на обучение

Тема на дисертационния труд:

**„МИКРОСТРУКТУРЕН АНАЛИЗ НА ЖИВО НА РЕДКИ ОЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ  
СЪС СЪВРЕМЕННИ ТЕХНОЛОГИИ“**

Научен ръководител:

**Чл. кор. проф. д-р Христина Николова Групчева, д.м.н,  
FEBO, FICO(Non), FBCLA, FIACLE**

**Основание за изготвяне на рецензията:** Заповед № Р-109-1 /05.01.2023г. на Ректора на Медицински университет - Варна за определяне на състав на Научното жури и Протокол №1/ 16.01.2023г. от проведено първо заседание на Научното жури.

### **Кратки биографични данни за автора на труда**

Д-р Мария Бояджиева е родена на 30.12.1983г. в гр. София. Завършва средното си образование през 2002г. в Природоматематическа гимназия „Акад. Сергей П. Корольов“, гр. Благоевград с интензивно изучаване на биология и английски език. През 2009г. завършва „Медицина“ в Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“- Варна. От 2009г. работи в Центъра за спешна медицинска помощ – Варна и Спешно приемно отделение, а година по-късно става част от екипа на Интензивно респираторно отделение на УМБАЛ “Св. Марина“ - Варна (сега Отделение за инвазивно лечение и неинвазивна вентилация - ОИЛНВ).

През 2016г. д-р Бояджиева започва специализация по „Очни болести“ в Специализираната болница по очни болести за активно лечение (СБОБАЛ) - Варна ЕООД. От 2017г. работи като хоноруван асистент към Катедрата по очни болести и зрителни науки в Медицински университет – Варна, а от 2018г., след конкурс, е назначена за редовен асистент към същата катедра. През 2018г. тя е зачислена за редовен докторант към Медицински университет – Варна с тема на дисертационния труд „Микроструктурен анализ

на живо на редки очни заболявания със съвременни технологии“. През 2020г. придобива специалност по Офталмология.

Д-р Бояджиева непрекъснато повишава квалификацията си като ежегодно посещава научни срещи и конференции в страната и чужбина. Участва в множество курсове и специализации, сред които: Курс по ортокератология – Париж (2019), Лятно училище в Линшьопин под ръководството на проф. Нил Лагали (2017г), както и множество обучения в България. Има над 17 научни публикации в национални и международни списания, три от които са свързани с дисертационния ѝ труд. Има 19 цитирания на научните публикации. Част е от авторския колектив на учебник по очни болести. В момента работи като специалист офталмолог в СБОБАЛ – Варна. Като редовен асистент в Катедрата по очни болести и зрителни науки тя има интензивна преподавателска дейност, като води практически занятия по очни болести на студенти по специалностите „Медицина“ (включително в англоезичната програма на обучение), „Дентална медицина“, „Медицинска сестра“, „Акушерка“ и „Медицински оптик“.

### **Актуалност и значимост на дисертационния труд**

Темата на дисертационния труд е насочна към изключително актуалното направление в медицината и здравеопазването – редки болести и възможности за тяхното управление. Редките очни заболявания са предизвикателство, което предстои да търси своето решение. Те засягат около 6% от световното население и оказват негативен ефект върху живота на пациентите, техните близки и обществото като цяло, което определя голямата им значимост. Много от тях са резултат не само на генетични мутации, но и на влиянието на различни фактори от околната среда.

Изучаването на редките очни заболявания ще открие нови хоризонти, както в диагностиката, така и в тяхното лечение. Повечето пациенти с рядко заболяване претърпяват дълъг и сложен път до поставяне на правилната диагноза. Приблизително половината от хората със съмнение за рядко заболяване нямат поставена диагноза, а в същото време процесът по диагностициране отнема средно 5-6 години. Резултатът е загуба на време, неподходяща терапия и необратимо увреждане на зрението.

Дефицитът на епидемиологични, научни и клинични данни за редките очни заболявания е в основата на забавянето на диагностиката, погрешното лечение, нарушеното качество на живот и страдание не само на самите пациенти, но и на техните семейства.

Това проучване е първото в страната, насочено към подобряване на управлението на редките очни заболявания, чрез насърчаване изготвянето на регистър за редките очни заболявания, създаването на експертен център и модел за вписване на рядко очно заболяване в списъка с редки заболявания на Република България.

### **Структура и съдържание на дисертационния труд**

Представеният дисертационен труд е с общ обем от 157 страници и е илюстриран с 14 таблици и 46 фигури. Структурата му е логично конструирана и балансирана и включва: въведение – 3 стр.; литературен обзор- 36 стр.; цел и задачи – 1стр; материали и методи – 31стр.; резултати – 38 стр.; обсъждане – 7стр.; изводи – 2 стр.; приноси – 1стр.; заключение – 1стр.; библиография – 8стр. и приложения – 14стр. В началото на дисертационния труд са поместени: резюме, списък на фигури и таблици и списък с използваните съкращения, а в края – публикации, свързани с дисертационния труд.

Използваната литература е прецизно описана в библиографската справка. Цитирани са 142 литературни източници, от които 17 на кирилица и 125 на латиница.

**Литературният обзор** е целенасочен, обстоен и добре структуриран. Демонстрирана е широка и актуална осведоменост на дисертантката, както и способност за обобщаване, систематизиране, извеждане на значима проблематика, задълбочено анализиране и интерпретиране на научната литература в изследваната област. Представен е анализ и обзор от български и чуждестранни научни публикации по отношение на редките очни заболявания. Дадено е определение за редки заболявания според Европейския съюз, СЗО, както и в различни страни. Разгледани са източниците на информация - онлайн платформи, пациентски общности, международна референтна база данни (Orphanet). В рамките на ЕС, Европейска комисия създава Европейски референтни мрежи, система за клинично управление на пациенти (CPMS). Важно е насочването на вниманието на обществото и пациентите към сайтове с регулирана и висококачествена информация. Създадена е уникална и иновативна платформа за трансгранично сътрудничество между специалисти за диагностика и лечение на редките заболявания, наречено Европейска референтна мрежа, т.нар. трансгранично здравеопазване в действие. Целта на тази платформа е връзка между клиницисти, пациенти и изследователи в цяла Европа, за улесняване обмена на опит при наличие на сложни и тежки казуси. Този обмен се улеснява още повече от създаването на веб-базирано приложение.

Акцент е поставен върху ролята на скрининга, в частност масовия неонатален скрининг, като една от най-ефективните форми на вторична профилактика, която дава възможност за ранна диагноза и лечение на редица тежки заболявания. Децата се изследват няколко дни след раждането, преди да се появят симптоми на заболяването. Над 50 заболявания могат да бъдат открити в ранен етап чрез неонатален скрининг и да се започне навременно лечение. Понастоящем в България се провежда масов неонатален скрининг за 3 заболявания – фенилкетонурия, вроден хипотиреоидизъм и вродена надбъбречна хиперплазия. В проучването - Current Status of Newborn Screening in Southeastern Europe от 2021г. като пречки за разширяване програмите за скрининг на новородени сред страните от Североизточна Европа (в това число и България) са посочени липсата на финансови ресурси, организация и политическа воля.

Към вторичната профилактика спадат и пренаталният скрининг и пренаталната диагностика, регламентирано в Наредба № 9 от 2019 г. за определяне на пакета от здравни дейности, гарантиран от бюджета на НЗОК и Наредба № 8 от 2016 г. за профилактичните прегледи и диспансеризацията. В контекста на редките заболявания, целта на пренаталния скрининг и ранна диагностика е идентифициране на майките с висок риск за предаване на рядко заболяване (въз основа на семейната анамнеза - раждане на дете с рядко заболяване, роднина с известно или подозирано генетично заболяване) или откриването на плод с рядко заболяване.

Поради ниското разпространение на тези заболявания, познанията са оскъдни, изследванията са ограничени, възможността за медицинска експертиза - рядка, а предлаганите грижи - често неадекватни. Д-р Бояджиева е представила и трудностите, свързани с разработването на безопасни и ефективни лекарства, биологични и медицински изделия за профилактика, ранна диагностика и лечение на тези състояния.

В Европа редките очни заболявания (РОЗ) са водещата причина за намалено зрение и слепота при деца и млади хора. Към днешна дата, според Orphanet, са описани над 900 редки очни заболявания.

Редките очните заболявания често са двустранни, асиметрични и прогресиращи. Ранното и правилно диагностициране на редките очни заболявания е от съществено значение за тяхната прогноза. Навременната намеса оказва значително влияние върху прогнозата за много потенциално ослепяващи заболявания. Иновациите в лечението на редките заболявания на окото са свързани с откриването на генетичния дефект и възможността за създаване на лечение, което може да повлияе на прогресията на болестта или дори да доведе до дефинитивно излекуване.

Изведена е потребността на българските пациенти с редки очни заболявания от адекватен достъп до достиженията на съвременната фармацевтична и молекулярна медицина в областта на изследванията и лекарствата-сираци, дефинирането на национални експертни центрове и изграждането на национална стратегия за хората с редки болести, основана на пълния обхват на нуждите им и съответна на ценностите на Европейския план за действие за редки болести.

**Целта** на научния труд е ясно и точно дефинирана. Изведени са шест основни **задачи**, логически последователни и насочени към постигане на основната цел: „проследяване на пътя на пациентите с редки очни заболявания, оценка на регистрационния режим, включване на очни заболявания в Националния регистър за редки болести и създаване на модел за клиничен регистър в полза на ежедневната офталмологична практика“.

**Методологията** включва документален, анкетен, моделиращ и клиничен метод.

Инструментариумът (въпросник) за анкетното проучване сред специалисти и специалисти по очни болести е разработен от дисертантката за целите на научното проучване.

Клиничната част от методологията е базирана на анализи, направени със съвременни високотехнологични методики за микроструктурен анализ на преден и заден очен сегмент, включващи:

- Оптична кохерентна томография извърешна с Zeiss Cirrus 5000 HD-OC със съответни сканиращи протоколи за преден и заден очен сегмент;
- Лазер-сканираща конфокална микроскопия на живо с HRT Rostock Cornea module с представен алгоритъм;
- Изследване на зрителното поле с Humphrey® Field Analyzer 3 с представен алгоритъм;
- Фотодокументиране на с Zeiss Digital Fundus Camera - Visucam 524;
- Електроретинография (ERG).

В допълнение към изследванията са приложени и резултати от изследване на зрителна острота и цветоусещане и биомикроскопия на преден очен сегмент и фундобиомикроскопия с +90 D леща.

Представени са подробни алгоритми за клинична оценка на заболявания на преден и заден очен сегмент. Предложена е и мултидисциплинарна екипна работа за проследяване и лечение при синдромни редки заболявания.

## Резултати

Резултатите са групирани и представени в шест раздела.

- 1<sup>ви</sup> раздел – преглед на Европейските правила и регистрационни режими за редки заболявания и редки очни болести. Преглед на Националния регистър за редки заболявания.

- 2<sup>ри</sup> раздел - оценка на познанията за редки болести сред офталмолозите чрез анкетно проучване, в което участват 51 специалисти и 23 специализанти по очни болести. Близо половината от участниците съобщават, че са срещали пациенти с редки очни заболявания. Над половината от анкетирани не лекуват и не реферират такива пациенти. От лекуващите редки очни заболявания (39.5% от всички анкетирани) – 42.1% са посочили, че лекуват всички видове редки заболявания, 30.3% - заболявания на преден очен сегмент, 10.5% са отбелязали, че лекуват редки очни заболявания на заден очен сегмент.

- 3<sup>ти</sup> раздел – клинична оценка на редки очни заболявания по класификацията на Orphanet. За целите на проучването са проследени 39 пациенти с рядко очно заболяване за периода 2017-2022г. в СБОБАЛ-Варна, които са разпределени в пет групи според класификацията на Orphanet. Средната възраст на проследените пациенти е 37 г. , като най-младият пациент е на 12 години, а най-възрастният на 62 години. Женският пол преваляра при редки заболявания на преден очен сегмент, а мъжкият при редки заболявания на заден очен сегмент.

- 4<sup>ти</sup> раздел, в който авторът създава модел за регистрация на рядкото очно заболяване аниридия, следвайки алгоритъма за регистрация на рядко заболяване и с покрепата на Асоциация Аниридия България. Подадени са документи за вписване на заболяването Аниридия в Националния списък за редки заболявания, като през м. Ноември 2022г. е получено одобрение от Комисията за редки заболявания и заболяването е включено в Националния регистър за редки болести. Успоредно с аниридията в списъка е включена и наследствената оптична невропатия на Лебер.

- 5<sup>ти</sup> раздел включва разработването на план за създаване на експертен център за редки очни заболявания в България. Установено е, че към дата 01.05.2022г. на територията на страната ни са регистрирани 20 експертни центрове по редки болести. СБОБАЛ – Варна, като високотехнологична база, е предложена за експертен център за редки очни заболявания. Подготвянето на самооценка и подаването на заявление, съгласно Наредба No16 от 2014г на МЗ са началните документи за стартиране на този процес.

- 6<sup>ти</sup> раздел - Създаване на модел за общодостъпен национален регистър за редки очни заболявания в България. На базата за направения анализ и натрупани данни е създаден проект на модел за регистър на редки очни заболявания в СБОБАЛ - гр. Варна. Целите на този модел са създаване на база от повтаряеми данни, която да послужи за подпомагане регистрацията на редки очни заболявания в Националния списък за редки очни заболявания, за подобряване на диагностика и лечението, клиничните изпитвания и създаването на добри практики. За тази цел ще бъде създаден шаблон - досие, базиран на облак, персонализиран според изискванията на отделното заболяване, включващ демографски данни, клинична история, диагнози, лекарства, медицински и хирургични процедури, тестове и резултати от изследвания, изображения и друга документация, която може да е необходима за отделното състояние.

## **Обсъждане**

Въпреки че България е една от първите държави с приет национален план/стратегия, днес все още липсва цялостна, ясна и последователна здравна политика по отношение на редките заболявания. Въпроси, свързани с профилактиката, диагностиката и лечението на някои редки заболявания, са частично застъпени в различни национални програми и закони, но без комплексно решение на множеството проблеми от медицинско, социално и етично естество. Д-р Бояджиева е представила и факторите, които ограничават достъпа на пациентите до специализирани лабораторни изследвания. България бележи сериозно изоставане по отношение на развитието на експертните си дейности и капацитет в областта на редките болести спрямо държавите в ЕС - сред одобрените от ЕК 1500 експертни центрове на територията на ЕС и Норвегия от страна на България има само 7. Отсъствието на български лечебни заведения в 19 от общо 24-те терапевтични области в обхвата на Европейските референтни мрежи лишава българските специалисти - клинични лекари и изследователи - от сътрудничество с експертните центрове в състава на ЕРМ. Страната ни е една от трите държави (заедно с Люксембург и Малта), официално посочени от Европейската комисия, които не са взели участие през 2019г. в процеса по присъединяване на лечебни заведения, доставчици на здравно обслужване, болници в рамките на европейските референтните мрежи (България не излъчва нито една болница за участие в тези 24 области в рамките на отправената през 2019г. от страна на Европейската комисия покана за присъединяване).

Д-р Бояджиева разглежда и ролята на електронните здравни досиета - част от Националната здравно-информационна система. Електронните медицински досиета предоставят възможност за лесен и достъпен начин за събиране на широк набор от данни и за обогатяване на информацията за повечето заболявания, в това число и редките. Наличието на електронно съхранени и кодирани данни ще осигури възможност за подобряване на медицинските грижи и обслужване.

## **Изводи**

Направени са 10 извода, които са ясно формулирани и логически произтичат от получените резултати.

Особено ценни от практическо значение са изводите, отнасящи се до: създаването на достъпен и функционален регистър за редки очни заболявания у нас, създаване на експертен референтен център за редки очни заболявания в България и участието му в Европейските референтни мрежи за подобряване на грижата и диагностиката на редките очни болести; необходимостта от вписване на повече редки очни заболявания в Националния списък с редки болести; потребността от създаване на алгоритми за добри практики и грижи за пациентите с редки очни заболявания и от повишаване на информираността на населението и специалистите, както и необходимостта от актуализиране на стандарта по Медицинска генетика, Наредба №26 на МЗ и диагностичните алгоритми и показания за провеждане на генетични и геномни изследвания.

Създаването на актуален, достъпен и функционален регистър за редки очни заболявания у нас е реалистично изпълнимо и може да представлява стъпка напред в епидемиологичните и клинични проучвания в тази област. Липсата на надеждни епидемиологични и клинични данни, генерирани в местни условия, е съществена пречка за ефективно планиране и управление на разходите за здравеопазване.

Необходимо е да се актуализира стандарта по „Медицинска генетика“, Наредба № 26 на МЗ и диагностичните алгоритми и показания за провеждане на генетични и геномни изследвания. Установяването на прецизна молекулярна диагноза за всяко генетично очно заболяване може да бъде постигнато само чрез генетично изследване и това ще позволи на клинициста да стратифицира клиничния риск по отношение на прогноза, съпътстващи заболявания, възможности за лечение и/или участия в клинични изпитвания. Финансирането на диагностичните генетични изследвания сега става само в рамките на Наредба 26 на МЗ – децата до 18г. възраст се изследват безплатно. За пациенти над 18г. с редки заболявания, на практика, не е осигурена генетичната диагностика, в рамките на действащите клинични пътеки и тези пациенти остават в голям брой от случаите недиагностицирани и неадекватно лекувани.

### **Приноси на дисертационния труд**

Приносите са с преобладаващо оригинален характер – с теоретично и практико-приложно значение.

За първи път в България е проведено сравнително проучване върху европейската и националната политика за редки очни заболявания. За първи път е изработен алгоритъм за диагностика и проследяване на пациенти с рядко очно заболяване. За първи път е разработен алгоритъм за включване на рядко очно заболяване в Националния списък за редки болести в България. За първи път е доказана необходимостта от създаването на регистър за редки очни заболявания у нас, както и на експертен център за редки очни заболявания. Оригинален приносен характер с голям потенциал за практическа приложимост има разработената методика за създаване и регистриране на експертен център за редки очни заболявания.

Много добро впечатление прави синтезираните от дисертантката в края на труда **ограничения на изследването.**

### **Публикации по проблематиката на дисертационния труд**

Във връзка с дисертационния труд докторантката представя три пълнотекстови публикации, две от които – в международни списания. Посочено е и едно участие в научна конференция у нас.

### **Заклучение**

Дисертационният труд представлява актуална, завършена и задълбочена научна разработка. Той е добре структуриран, с ясно дефинирани цел и задачи. Дизайнът на научното изследване е адекватно подбран. Методологията е комплексна и компетентно приложена. Резултатите са представени коректно и изчерпателно. Изводите са ясно формулирани и са основа на дисертационните приноси. Приносите са с преобладаващо оригинален характер и висок потенциал за практическа приложимост.

Дисертационният труд напълно покрива изискванията на Закона за развитие на академичния състав на Република България, Правилника за приложението му и Правилника за развитие на академичния състав на Медицински университет – Варна за придобиване на образователната и научна степен „Доктор“

Трудът представлява важна крачка към актуализиране и подобряване на подхода към един изключително значим здравен проблем. Макар и редки по отношение на

разпространението си, тези заболявания променят много съществено живота на засегнатите лица и техните близки. Създаването на алгоритми за работа, създаването на експертен център за редки очни заболявания, както и заявката за участие в ERN-EYE е важна посока в подобряване грижата за тези пациенти и тяхното благосъстояние.

Актуалната тематика, задълбоченият характер на проведеното изследване, приложената комплексна иновативна методика, получените резултати, извлечените изводи и приносите с предимно оригинален и приложен характер, ми дават основание да дам положителна оценка на дисертационния труд и убедено да предложа на Научното жури на ас. д-р Мария Руменова Бояджиева да бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“ по научна специалност „Офталмология“ в професионално направление 7.1. „Медицина“.

04. 06. 2023г.  
гр. Варна

Член на Научното жури:  
Проф. д-р Албена Керековска, д.м.

