

# **РЕЦЕНЗИЯ**

От доц Бинна Ненчава д. м. вътрешен член на научно жури  
назначена със Заповед на Ректора № R-109-632/13.11.2018г.

Относно дисертационен труд  
На Д-р Жана Симова

За присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ по научна специалност  
„Офталмология“, шифър 03.01 36 на тема:

**Микроструктурни характеристики на роговицата и тяхната динамика след  
факоемулсификация- възможности за повлияване**

## **Биографични данни**

Д-р Жана Валентинова Симова е родена в гр. Варна на 31.03.21983г. Завършила с отличие Природо-математическата гимназия в гр. Варна през 2001г. Същата година е приета в Медицински Университет- Варна. Дипломира се през 2007г. с отличен успех и печели стипендия за специализация в Израел. Започва специализация по очни болести в МУ – Варна и СБОБАЛ Варна през август 2008г. От февруари 2012г. е хоноруван асистент към Катедра по Очни болести в МУ-Варна, а от следващата година е назначена като асистент в катедрата. От февруари 2013г. работи като лекар ординатор в СБОБАЛ-Варна. През същата година печели проект на МОН за подбор на докторанти и пост-докторанти и млади учени за обучение във високотехнологични научни комплекси и инфраструктури на тема: „Усвояване, внедряване и разпространение на нови методики за лечение на детски очни заболявания, с акцент върху ретинопатия на недоносеното“ и специализира в няколко болници в Лондон. От 2014г до септември 2016г, когато излиза в отпуск по майчинство се занимава с диагностика и лечение на ретинопатия на недоносените в СБОБАЛ - Варна и СБАГАЛ – Варна. През май 2014г. се дипломира като специалист по очни болести и полага успешно изпита за Дипломата на Европейския Борд по Офталмология (EBOD) в Париж, Франция. Преминала е редица курсове за повишаване на професионалната си квалификация и е участвала със съобщения в редица национални научни форуми и в Конгреса на Европейското Офталмологично Общество (SOE) през 2015 във Виена, Австрия. Основни интереси : преден очен сегмент, роговица и ретинопатия на недоносените. Владее свободно английски език. Член е на БЛС, БДО, СОЛБ и съюза на контактолозите в България.

## **Актуалност на проблема**

Съвременните методи за образна диагностика в офталмологията позволяват детайлно изследване на очните структури при максимално физиологични условия. Това предоставя възможността както за прецизна предоперативна оценка на корнеята, така и за наблюдаване, проследяване и анализиране на промените в нея след оперативна намеса.

През последните години се развиха много оперативни техники при катаракта имащи за цел по-бързо и безопасно опериране на катаракта, както и постигане на най- добрият постоперативен ефект. Много фактори имат отношение към увреждане на ендотелните

клетки по време на факоимулсификация-предоперативни (травма, възраст, предходни операции, придвижаващи заболявания) и такива свързани със самата операция- вид на инцизия, време и сила на УЗ, оксидативен стрес причинен от разтвора, увреждане от фрагментите на ядрото, вид на вискоеластика.

## **Структура на научния труд**

Дисертационният труд се състои от 137 страници: заглавие 1 стр., Съдържане – стр., Въведение – 1 стр, Резюмета на български и английски език - 7 стр, Списък с фигури и таблици и съкращения - 6 стр., Литературен обзор – 40стр, Цел и задачи - 1 стр., Материали и методи - 9 стр., Резултати - 22 стр, Обсъждане - 12 стр., Обобщение - 2 стр., Изводи - 2 стр., Приноси - 2 стр., Библиография – 28 стр. Дисертационния труд е онагледен чрез 55 фигури и 7 таблици. Библиографската справка се състои от 445 заглавия, 422 на латиница и 23 на кирилица. Цитираните заглавия от последните 10 години са 212, от които 145 са публикувани през последните 5-6 години.

### **Цел**

**Основната цел на настоящия научен труд е да се направи оценка на микроструктурните характеристики на здрави роговици след стандартизирана факоемулсификация с имплантация на заднокамерна ИОЛ, чрез приложение на съвременни високотехнологични методи за изследване и визуализация на роговицата, както и да се обследват възможностите на медикаментозното повлияване в постоперативния период.**

За постигането на целта са поставени 6 точно формулирани задачи:

1. Анализ на микроструктурните характеристики на здрави роговици на пациенти с катаракта, на които предстои оперативно лечение
2. Анализ на промените в роговицата на микроструктурно ниво през постоперативния период при пациенти със стандартна постоперативна медикаментозна терапия
3. Анализ на микроструктурните характеристики на роговицата при пациенти с добавен локален нестероиден препарат към стандартната постоперативна медикаментозна терапия
4. Сравнителен анализ на микроструктурните характеристики на роговицата при пациенти със стандартна постоперативна медикаментозна терапия и тези с добавен локален нестероиден препарат
5. Анализ на субективната оценка на пациентите в постоперативния период в зависимост от приложената терапия
6. Препоръка за терапевтичен алгоритъм

## **Литературният обзор**

Литературният обзор разглежда етиопатогенеза на катаракта, както и фактори имащи отношение към успеха на операцията- дизайн и материали на ИОЛ, вискосубстанции, а също и грижите в постоперативния период. Внимание е обърнато на несторидни противовъзпалителни средства, представена е синтезата на простагландини. Направен сравнителен анализ на КС и НСПВС. Представител на тази група медикаменти е Бромфенак 0,09% (Йелокс)

Подробно е описана роговицата на микроструктурно ниво с количествена оценка на ендотелната гъстотата. Описани са възрастовите промени във всички слоеве на роговицата И количествените и качествени изменения в ендотела настъпващи след операция.

## **Материал и методи**

За изпълнение на задачите и постигане на целта на разработката, в проучването са изследвани 100 очи на 88 пациенти, оперирани за катаракта. Всички пациенти се оперират от един и същ опитен хирург чрез една и съща оперативна техника – факоемулсификация с имплантация на заднокамерна ИОЛ, осъществена под местна анестезия. Пациентите са разпределени на случаен принцип в две групи според терапевтичния режим. В група I са включени 50 очи на 46 пациенти, на средна възраст 71,12 години, които получават стандартната постоперативна локална терапия - антибиотик и кортикостероид. В група II са разпределени 50 очи на 42 пациенти, на средна възраст 69,3 години, при които към стандартната постоперативна локална медикаментозна терапия е добавен локален нестериоиден противовъзпалителен препарат (bromfenac 0,09%), накапван два пъти дневно за един месец.

Субективната оценка на пациентите за качество на зрението, дискомфорт и болка се оценява с помощта на въпросници, които те попълват при една предоперативна и три постоперативни визити.

На всички пациенти включени в изследването са проведени следните изследвания на деня преди операцията, на първия постоперативен ден, на седмия и тринадесетия ден:

- Изследване на зрителна острота
- Биомикроскопия на преден очен сегмент
- Специфични методи:
  - Оптична кохерентна томография на роговица чрез предносегментна OCT система (Topcon 3D SD OCT 2000).
  - Лазерсканираща конфокална микроскопия на живо (HRT Rostock Cornea module)

С помощта на предносегментна оптична кохерентна томография се извършва оценка и проследяване на архитектониката на оперативната рана при трите постоперативни посещения. Измерва се, автоматично или ръчно, централната роговична дебелина при всеки от прегледите. Чрез лазер-сканираща конфокална микроскопия се анализира количествено ендотелноклетъчната гъстота, както предоперативно така и промените в нея след операцията, които се съпоставят с оптично

измерените стойности на централната роговична дебелина. Осъществява се качествен анализ на клетките и структурите в различни корнеални слоеве.

## **Собствени проучвания**

### **Резултати от въпросници**

В деня преди операцията 16% от контролната група и 12% от тестовата група оценяват зрението си като „много лошо“, а като „лошо“ съответно 46% и 52%. Непараметричният статистически анализ показва сходно разпределение на отговорите сред двете групи. На първия постоперативен ден 68% от контролната група оценяват зрението си като „добро“ или „много добро“, докато процентът за тестовата група е 72, а освен това 8% от анкетираните класифицират зрението си като „отлично“- има статистически значима разлика в отговорите в двете групи. Седмица след операцията за отстраняване на катаракта 62% от контролната група и 86% от тестовата оценяват зрението си като „много добро“ или „отлично“. Отново се констатира статистически значима. В края на периода на проследяване разликите в отговорите на пациентите, касаещи зрението им са статистически значимо различни, но всички пациенти го оценяват като „добро“ и по-високо.

Субективната оценка на пациентите за качество на зрението, дискомфорт и болка се оценява с въпросници.

Анализът на субективната оценка на пациентите относно стабилността на зрението им показва подобрение по този критерий постоперативно.

Анализът на субективната оценка за дразнене от светлината демонстрира лека динамика към намаляване честотата на това оплакване постоперативно, без статистически значима разлика между групите

Анализът на отговорите на въпроса относно субективното усещане за дискомфорт (вкл. дразнене, парене, сърбеж и др.) показва повишаване честотата на тези оплаквания през първата седмица след операцията за катаракта и последващо връщане към предоперативните стойности.

При 15% се установява наличие на болка с продължителност 24 часа след операцията и в следващите 2-3 дни тя постепенно затихва.

### **Микроструктурен анализ**

С помощта на оптичната кохерентна томография се изследва оперативната рана. При анализирането на архитектониката ѝ са забелязани някои характерни особености, които могат да се разпределят в две основни групи: изменения в епителната (външната, склералната) част на раната и изменения в ендотелната (вътрешната) страна на раната. Измененията по външната страна на раната са: епителни були (10%) и епително отзяване (38%). Морфологичните особености по вътрешната страна на оперативната рана са: ендотелно отзяване, разминаване на раневите ръбове, локално отлепване на ДМ и ретракция на раната, което показва тенденция към намаляване във времето

### **Централната роговична дебелина**

Предоперативните стойности на централната роговична дебелина са 550,50  $\mu\text{m}$  за контролната група и 558  $\mu\text{m}$  за тестовата група. Установи се, че през първия следоперативен ден централната роговична дебелина значително се увеличава и при

двете групи. През първата постоперативна седмица стойностите на CCT намаляват в сравнение с първия постоперативен ден, а до края на месеца почти достигат предоперативните нива.

Ендотелноклетъчната гъстота предоперативно е средно 2415 кл./мм<sup>2</sup> за група I и 2417,5 кл./мм<sup>2</sup> за група II. Установява се намаляване на гъстотата на хексагоналните клетки след операцията и стабилизиране до края на първия месец след опранията.

Констатирани са статистически значима корелация между относителната ендотелноклетъчната загуба и относителното нарастване на CCT спрямо изходните стойности.

Постоперативно се наблюдава нарушаване правилната форма на клетките и те изглеждат оточни, ядрата стават видими

### Качествен анализ

Качествения анализ на **епителните клетки** се наблюдава лека загуба на очертания на криловидни клетки само през първият постоперативен ден. Не се констатира динамика в гъстотата и морфология на тези клетки. В 73 очи се наблюдават хиперрефлексивни малки телца **Строма** -Наблюдаваните промени в кератоцитите са израз на трансформирането им във фибробласти и миофибробласти и са по изразени в средна и задна строма **Кератоцитите** стават по ясно видими. **Ендотел** -Наблюдава се нарушение във формата и нехомогенност на ендотелни клетки Нервни влакна- Наблюдава се неправилен ход и нехомогенност на рефлексността най- изразени около 7-ия ден.

В глава **Обсъждане** д-р Жана Симова правилна е отбелязала, че удовлетвореността от операцията за катаректа не е свързан само с добрата зрителна острота, но и със субективната оценка на пациента след нея, като обръща внимание на относителността на тази оценка. Анализът на резултатите от въпросникът показват, че по- добри оценки дават групата пациенти използвали Бромфенак постоперативно. Дисертантът е направил и обстоен анализ на фактори свързани със субективната оценка – ментално и физическо здраве образованост, възраст.

Оценката на оперативната рана е важен фактор за намаляване на риска от постоперативни усложнения. Два са факторите повлияващи интегритета на оперативната рана- механично увреждане и термична травма. Д-р Симова обръща внимание на ролята на епителното отзвяване и риска от ендофталмит. Наличието на епителни були в областта на разреза д-р Симова обяснява с ендотелна дисфункция и стромален оток. По – ниското ендотелно отзвяване, установено в изследването авторът обяснява с хидратация на хирургичния отвор. Авторът прави обстоен преглед на причините за локализирано отлепване на ДМ след факоемулсификация. И доказва, че то може да бъде констатирано с AS-OCT. Анализиратки ендотелното разминаване дисертантът прави извода, че големината на отвора и хидратацията имат решаващо значение за конфигурацията и зарастване на корнията.

Базирайки се получените резултати д-р Симова определя предносегментната оптична кохерентна томография като сигурен и информативен метод за визуализация на морфологичните промени в хирургичния разрез, позволяващ проследяване на промените в динамика. ЦРД е фактор имащ отношение към функционалната оценка на

роговицата. Благодарение на този метод тя установява, че нарастване на ЦРД е максимално през 1 и 7 ден, след което намалява. Резултат съобщен и от други автори.

Резултатите от анализа дават основание на д-р Симова да направи заключение, че склерокорнеалния тунел води до по-малко увреждане на ендотелни клетки.

Ендотелната клетъчна гъстота и ендотелната клетъчна загуба не дават представа за процеса на възстановяване на роговицата след операция, докато морфологичните промени изразявачи се в увеличен клетъчен размер, нарастване на коефициента на вариация и намаляване на дела на хексагоналните клетки, показват увеличение между 1 и 7 ден и след това бавно намаляване.

Морфологичните промени в суббазалния нервен плексус доказват неврогенното възпаление на клетъчно ниво по време на операцията. Липсата на динамика в числеността и морфологията на дендритните клетки след операция доказва липсата на имунологична активност в роговицата.

Съвременните методи за микрострукторен анализ позволяват да се визуализират промени в кератоцитите, които са свързани с промени в белтъчния състав на цитоплазмата и синтезата на колаген и протеогликан, имащи отношение към процеса на оформяне на цикатрикс.

## Изводи

Морфологичните промени се възстановяват спонтанно и не водят до усложнения през ранния постоперативен период.

Централната корнеална дебелина се увеличава след неусложнена операция на катаракта през първата седмица и след това постепено достига отново предоперативните си стойности в рамките на първия постоперативен месец. Това потвърждава преходността на корнеалния едем след неусложнена факоемулсификация.

Загубата на ендотелни клетки е най-голяма през първите 24 часа след факоемулсификация, след което тя се стабилизира до 30-ия ден. Няма зависимост между цифровите стойности на централната роговична дебелина и ендотелноклетъчната гъстота преди и след операция на катаракта, но съществува положителна такава между относителната промяна в тези параметри. Доказва се значителна статистически значима положителна корелация между степента на корнеалния едем през първия ден след операцията и тоталната ендотелноклетъчна загуба. Микроструктурният анализ на роговицата демонстрира, че умерената ендотелноклетъчна загуба води до различно изразен плеоморфизъм и полимегатизъм и преходно нарушение във функцията на ендотелните клетки, корелиращи със степента и продължителността на корнеалния едем. Липсата на динамика в морфологията и гъстотата на дендритните клетки в роговицата доказва, че възпалението след неусложнена факоемулсификация няма имунен характер. Микроструктурният анализ на суббазалния нервен плексус показва, че нарушената сетивност на роговицата и промените в предната очна повърхност, свързани с това, се дължат на хирургично-индуцираното неврогенно възпаление на клетъчно ниво.

По-ниската честота на оплакванията от очен дискомфорт след операцията на пациентите от тестовата група предполага, че бромфенак има потискащ ефект върху това възпаление.

## **Приноси**

### **Приноси с познавателен характер**

1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор върху съвременните методи за микроструктурен анализ на роговицата
2. Направен е прецизен анализ на нормалните възрастови промени в роговицата, наблюдавани чрез IVCM
3. Направен е обзор на публикациите за микроструктурните промени в роговицата след операция на катаракта
4. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор на ефективността на bromfenac при лечението на болка и възпаление след неусложнена операция на катаракта.

### **Приноси с научно приложен характер**

1. За първи път в България е направено изследване на морфологичните промени на роговицата след неусложнена факоемулсификация с помощта на иновативни методи за микроструктурен анализ – AS-OCT и IVCM.
2. За първи път е направен комплексен анализ на промените в роговицата след операция за катаракта в динамика както и на взаимовръзките между тях.
3. Проведено е изследване на субективната оценка (респективно на качеството на живот) на пациентите за възстановителния им период след неусложнена операция на катаракта
4. За първи път в страната е направено контролирано проучване върху ефективността и приложимостта на топикално НСПВС за лечение на болка и възпаление след неусложнена факоемулсификация.

### **Приноси с практически характер**

1. С помощта на конфокална микроскопия на живо се потвърди наличието на микроструктурни промени в почти всички слоеве на роговицата след неусложнена факоемулсификация с имплантация на ИОЛ
2. Доказа се връзката между преходното нарушение във функцията на ендотелните клетки и степента и продължителността на корнеалния едем.

Д-р Симова има три публикации

Операцията за катаракта е една от най- масовите операции в света,, но това не е прави рутинна, защото тя крие много „подводни камъни“. Изводът от разработената дисертация на д-р Симова, е че трябва да се подхожда индивидуално като се отчитат предоперативните рискови фактори, като възраст, придвижаващи заболявания, предходни травми и операции , степен на зрялост на катарактата. Прекрасно онагледените промени в слоевете на роговицата

проследени във времето ни дават представа за сложните процеси които протичат в нея под влияние на интраоперативните фактори като вид на оперативен разрез, качество на оперативния инструментариум, оперативна техника, опит на хирурга Със своята разработка Д-р Симова прави малка крачка към разгадаване на сложните постоперативни процеси на микроструктурно ниво в роговица използвайки иновативни техники. Разработката на д-р Симова ще помогне още повече да се прецизира факоемулсификацията и вероятно няма да е далеч времето когато постоперативния роговичен едем ще остане в историята.

Всичко това ми дава основания на предложа на Научно жури да гласува положително за присъждане на научна степен „Доктор“ на д-р Жана Симова

Рецензент: Доц Бинна Ненчева

