

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

# ДИСЕРТАЦИЯ

Д-р Милена Илиева Средкова

София, 2014 г.

## Съдържание

Използвани съкращения .....	3
I Въведение .....	4
II Литературен обзор .....	6
1. Определение и исторически данни .....	6
2.Епидемиология .....	8
3.Клинична характеристика .....	9
и очни асоциации	
4. Диагноза, измервания и .....	14
стадиране	
5. Патохистология .....	17
6. Патогенеза-теории .....	22
7. Системни асоциации .....	26
8. Лечение .....	35
9. Обобщение .....	38
III Цел .....	40
IV Задачи .....	41
V Материали и методи .....	42
VI Резултати .....	58
VII Обсъждане .....	97
VIII Изводи .....	112
IX Приноси .....	113
X Приложения .....	114
XI Библиография .....	127

## **Списък на използваните съкращения**

**AHI** - apnea-hypopnea index

**BMI** - body mass index

**ВРСФ** - време на разкъсване на слъзния филм

**EDS** - синдром на Ehlers Danlos

**FES** - floppy eyelid syndrome, синдром на халтавия клепач

**LA** - levator advancement

**LCP** - lateral canthus plication

**LES** - lax eyelid syndrome

**MC**- medial canthus plication

**MMP** - матрикс металопротеиназа

**REM**- rapid eye movements

**RDI** - respiratory disturbance index

**TS4** - тарзален стрип на четири клепача

**TS2** - тарзален стрип на два клепача (горен и долен)

**UB** – upper blepharoplasty

# I Въведение

Клепачът като неразделна част от зрителния орган е уникален по своята структура, многообразни функции и значение. Механичната защита на очната ябълка се осъществява не само от тарзалната пластинка и клепачната кожа, но и от прилежащите структури-мигли и вежди. Чрез тях окото е предпазено от увреждащи фактори на окръжаващата ни среда като слънчева радиация, прах, въздух и течности. Тарзалната пластинка и свързаните с нея латерален и медиален кант поддържат позицията и движението на булба. Мигателният рефлекс разпределя равномерно слъзния филм върху роговицата и така способства за поддържането на рефрактивната ѝ функция, придвижва попадналите върху очната повърхност чужди тела до слъзното езерце, непосредствено защитава очната ябълка. Възможността за пълно отваряне и добро затваряне на клепача е свързана не само с осъществяването на зрителната функция, но и с поддържането на физиологичния ритъм сън-бодърстване. Всяка промяна в положението, структурата и подвижността на клепача пряко повлиява не само зрителната функция, но и ежедневната дейност и качеството на живот на индивида. Тези патологични изменения са резултат както на очни, така и на системни заболявания.

Синдромът на халтавия клепач е хронично очно заболяване, характеризиращо се с преразтегнати и спонтанно обръщащи се клепачи, папиларен конюнктивит и очно възпаление. Смята се, че е резултат на обструктивна сънна апнея, заболяване, по-често установено при мъже със затлъстяване, а симетрията на изява зависи от предпочитаната за сън страна на тялото. Синдромът придобива все по-голямо значение в клиничната практика на офталмолога поради широкия спектър на асоциирана очна патология (дерматохалаза, птоза, ектропион, дистихиаза, блефарит, кератоконус, оток на зрителния нерв, централна серозна ретинопатия). Заболяването се асоциира със системни заболявания като хипертония, ИБС, диабет, мозъчносъдова болест. Поради придружаващите

затлъстяване и сънна апнея пациентите с халтав клепач са носители на по-висок риск от смърт поради сърдечносъдов, мозъчносъдов инцидент или пътнотранспортно произшествие. По-висока е и честотата на първична откритоъгълна глаукома и нормотензивна глаукома.

Пациентите с халтав клепач се оплакват от постоянно дразнене и зачервяване на очите, съпроводено със секрет и често са лекувани за „хроничен конюнктивит“ с топикални медикаменти, комбинация от кортикостероид и антибиотик. В останалите случаи се поставя диагноза „сухо око“, предлага се лечение с лубриканти, а състоянието на клепача, останалата очна патология и системните страдания на пациента не са обект на насочено наблюдение и оценка или се подценяват.

Понастоящем се приема, че синдромът на халтавия клепач е маркер за наличие на сънна апнея, така че навременното му разпознаване би довело до диагностициране на свързаната с него патология. Лечението му е консервативно и хирургично, винаги съпроводено и зависимо от лечението и контрола на системните и асоциираните очни заболявания.

## II Литературен обзор

### 1. Определение и исторически данни

Синдромът „халтав клепач“ (floppy eyelid syndrome) е описан за първи път от Culbertson и Ostler през 1981 година. Авторите обобщават клиничната триада халтав, спонтанно обръщащ се горен клепач със задебелена и хипертофична тарзална конюнктива и дифузен папиларен конюнктивит при 11 мъже на средна възраст и със затлъстяване. Асиметрията на изява е свързана с предпочитаното за сън положение на тялото, а при някои пациенти е наблюдавано обръщане на клепача върху възглавницата по време на съня. Препоръчаното лечение е недопускане на еверзия на клепача през нощта чрез поставяне на превръзка или защитна пластина. [34] През 1982 год. Rasiuc и Mier публикуват клиничен случай на жена с халтав клепач [118], а през 1983 г има две публикации за халтавия клепач. Ragnovic описва 7 пациенти и предполага влиянието на ендокринни, дерматологични други фактори за проявата на заболяването, като при един от пациентите е наблюдавано значително повлияване на субективните оплаквания след рязко намаляване на теглото. [120] През същата година Schwartz, Gelender и Forster описват синдрома при 7 пациенти с хроничен конюнктивит, а по-късно е публикувано още едно заглавие. [69, 139] През 1984 год. Gerner и Hughes предлагат оперативно лечение при пациент с хиперглицинемия и халтав клепач, а година по-късно Dutton съобщава резултатите от скъсяване на клепача при четирима пациенти, както и установените след хистопатологично изследване неспецифични възпалителни промени. [46, 62] Всички публикувани до този момент заглавия съдържат описание на малки групи пациенти с различна демографска характеристика и съпътстваща патология. Затова Van den Bosch и Lemij правят предложение за въвеждане на нов термин “lax eyelid syndrome“ (отпуснат клепач), който да включва пациентите с преразтегнат горен клепач, но без задължителните за първоначално описания „floppy eyelid“ (халтав клепач)

затлъстяване и мъжки пол. [152] По-късно се използва и термина „acquired lax eyelid syndrome“ (придобит отпуснат клепач), за да се разграничат пациентите с „класическия“ халтав клепач от останалите. [29] Описан е и т.нар синдром на „застъпващия се клепач“ (eyelid imbrication syndrome), който се характеризира с „възсядане“ на долния от горния клепач и хроничен папиларен конюнктивит, причинен от дразненето на горната тарзална конюнктива от миглите на долния клепач. Освен при пациенти с халтав клепач това състояние е наблюдавано след скъсяване на долния клепач при операция за ектропион или по-рядко като вродено заболяване. [30, 40, 75, 116, 133]

Понастоящем няма единно мнение за терминологията на заболяването, но повечето автори приемат, че под „халтав клепач“ (floppy eyelid) се разбира комбинацията от преразтегнат лесно евертиращ се горен клепач, мек и еластичен тарз, папиларен конюнктивит и очен дискомфорт при пациент със затлъстяване. [51, 59]

## 2. Епидемиология

Въпреки многото проучвания и съобщения по проблема „халтав клепач“, все още няма публикувани данни за честотата му. Досега е известно, че заболяването засяга по-често мъже със затлъстяване във възрастовата група 49-60 години, но няма яснота за разпределението по пол или раса. Единствената информация в литературата е на базата на изследвания за честотата на синдрома сред пациенти с обструктивна сънна апнея. [53, 76, 100, 102] Karger и съавтори съобщават сравнително ниска честота: 2.3% на синдрома сред пациенти със сънна апнея, McNab намира FES при трима от 20 пациенти, докато Chambe и съавтори установяват 25.8% честота сред 127 пациенти с ОСА. [33] Вероятно една от причините за липса на данни за честотата на заболяването е, че диагнозата често се пропуска или се поставя след дълъг период на оплаквания. Друга причина е липсата на консенсус за дефинирането на синдрома. [45]

Ако приемем твърденията на повечето изследователи на синдрома, че повече от 90% от пациентите с халтав клепач имат сънна апнея, то за честотата му може да се съди косвено от честотата на сънната апнея в популацията. (Таблица 1)

Таблица 1 Проучвания за честотата на синдрома „халтав клепач“

Изследователи	Година на публикуване	Честота на халтав клепач
McNab	1997	5 %
Robert et al.	1997	2.3%
Mojon	1999	20.83%
Karger	2006	2.3 - 4.5%
Kadyan et al.	2010	31.5% ОСА
		3.8% контроли
Chambe et al.	2011	25.8%
Beis et al.	2012	34.5% ОСА
		16% контроли

### 3. Клинична картина и очни асоциации

#### 3.1 Оплаквания

Основните оплаквания на пациентите с халтав клепач са от очен дискомфорт, изразяващ се в съзене и дразнене на едното или двете очи, по-изразено след ставане от сън, чувство на чуждо тяло, зачервяване, гъст секрет, замъглено зрение. В някои случаи пациентът сам съобщава за обръщане на клепача върху възглавницата по време на сън или за влизане на мигли в окото. Други характерни оплаквания са спадане на клепачите, надвисване на клепачната кожа и „затваряне на очите“. [29, 34] Тези оплаквания са неспецифични и често се диагностицират и лекуват като „хроничен конюнктивит“. В ретроспективно проучване на 70 пациенти, оперирани за отпуснат клепач, Burkat и Lemke намират, че основните оплаквания на тези пациенти са съзене (85.7%), дразнене или чувство на „чуждо тяло“ (80%) и зачервяване на очите в 68.6% от случаите. По-редки са оплакванията от сутрешен секрет по клепачите (38.6%), замъглено зрение (17.1%) и сърбеж (8.6%). При 78% от тези пациенти е провеждано лечение с противовъзпалителни топикални средства или лубриканти без подобрене средно 17 месеца. Средният период от появата на оплаквания до хирургичното лечение е 38 месеца. [29]

#### 3.2. Клинични белези

3.2.1. Най-важният клиничен белег е преразтегнатият, лесно евертиращ се горен клепач. Еверзията на клепача се наблюдава при минимална вертикална тракция, при докосване и разтъркване на клепача или спонтанно. Тарзът е мек, свръхреластичен, с „гумена“ консистенция. При обръщане на клепача тарза лесно се нагъва. За измерване на разтегливостта на клепача са предложени няколко теста: тест за вертикална тракция на горния клепач, тест за хоризонтална тракция на клепача, тест за изтегляне на мигления ръб напред. [29, 72, 100] Измерва се отстоянието от мигления ръб на изтегления клепач до лимба или булба в милиметри.

3.2.2. Друг основен клиничен белег е папиларният конюнктивит, засягащ предимно тарзалната конюнктива на горния клепач до формиране на гигантски папили. Описан е клиничен случай на пациент, опериран за суспектен себацеен карцином, имитиран от хроничните възпалителни промени на тарзалната конюнктива. [100] Резултат от хроничния папиларен конюнктивит е и муцинозният секрет, отделящ се предимно сутрин. В повечето публикувани статии наличието на папиларен конюнктивит е задължително условие за поставянето на диагнозата халтав клепач. Fleishman и Hoffmann обаче описват случай на пациент с халтав клепач и изразени симптоми на дразнене без наличие на папиларен конюнктивит. [58]

3.2.3. Птозата на миглите и липсата на паралелизъм в хода им е характерен за халтавия клепач признак, описан за първи път от Langford и съавтори през 1998 год. [82] В ретроспективно изследване на документи и фотографии на 12 последователни пациенти с халтав клепач те намират птоза и липса на успореден ход на миглите при всички. Това им дава основание да твърдят, че птозата на миглите е характерен за синдрома на отпуснатия клепач признак.

Птоза на миглите е наблюдавана и при блефароптоза, лепра, ихтиоза, в резултат на лечение с латанопрост. [31, 66, 93, 142] Въпреки това тя се счита за типична за халтавия клепач и се среща в почти 100% от случаите. Наличието на птоза и неправилен ход на миглите е белег, суспектен за халтав клепач и насочва диагностичното търсене към другите характерни за синдрома признаци. [100]

### 3.3. Очни асоциации

#### 3.3.1. Клепачи и очна повърхност

Асоциация с блефарохалаза установяват Goldberg и съавтори [63], а с ектропион Goldberg, Coden, Hornblase и Mitchell. [64]

При пациентите с халтав клепач са докладвани и други клинични белези като птоза на клепача, дисфункция на мейбомиевите жлези и блефарит. Gonnering и Sonneland описват клиничен случай на 41 годишен мъж с халтав клепач и тежка сквамозна метаплазия на мейбомиевите жлези, придружена от нарушение на слъзния филм. [65]

За първи път асоциация с птоза описват Downes и съавтори през 1989 год. при

пациент с пахидермопериостоза. [44] Те предполагат, че синдрома се изявява в две форми-системна и локална форма, засягаща само клепачите. В последващи публикации асоциацията му с блефароптоза при наличие или не на системни заболявания е честа. [75, 100, 114] Наличието на преразтегнат долен клепач изследват Burkat и Lemke при група от 80 пациенти, на които са оперирани и четирите клепача. [29] Van Nouhuys и съавтори намират акара *Demodex brevis* в ацините на мейбомиевите жлези при пациенти с халтав клепач. [153] В търсене на асоциация с мейбомииита Liu и съавтори изследват слъзния филм на 16 пациенти с халтав клепач. Чрез измерване на ВРСФ, вида на разпределението на липидния слой на слъзния филм, скоростта на изпарение на водната фаза и инфрачервена термометрия те намират статистически значима корелация между увреждането на слъзния филм, особено на липидната му фаза, и степента на халтавия клепач. [90]

В едно съвременно проучване «случаи-контроли» за асоциациите на халтавия клепач Ezra и съавтори намират сериозна асоциация с птозата на миглите, дерматохалазата, промените в дължината на медиалния и латералния кант, с ширината на клепачната цепка и функцията на леватора. [53]

### 3.3.2. Роговица

Още по време на първите описания на синдрома се споменава и асоциираната роговична патология - суперфициален точковиден кератит, роговични язви, роговична неоваскуларизация, кератоконус. [43, 58, 70, 121] Описани са и тежки случаи на микробен кератит и перфорация на роговицата. [26, 45]

Първото споменаване на асоциация между кератоконуса и халтавия клепач е на интердисциплинарна среща през 1982 год., когато са описани 5 случая на пациенти с халтав клепач и кератоконус.[144] По-късно Parunovic описва последователно два случая на пациенти с кератоконус и халтав клепач. [120, 121] Donnenfeld предполага връзката между двете заболявания и намира, че и при двете симетрията зависи от предпочитаната страна за сън. [43] Culbertson и Tseng потвърждават тази находка и намират кератоконус при 11 от 60 пациенти с халтав клепач.[35] В обзор за халтавия клепач през 2010 год. Ezra и съавт. предполагат, че действителната честота на

кератоконус при халтав клепач е по-висока, но диагностицирането му в ранен стадий се подценява или затруднява от използваните различни образни методи на изследване. [51] Всички автори предполагат като причина за роговичната патология нарушената протективна роля на клепача и механичната травма на роговицата по време на нощната му еверзия, а в случаите с кератоконус се подозира ролята на търкането на очите като общ белег. [89]

### 3.3.3 Друга очна патология

Интересна и застрашаваща зрението асоциация е описаната спонтанна луксация на булба при пациент с халтав клепач и плитки орбити.[16, 54] Сублуксацията на булба се дели на спонтанна, волева и травматична. Спонтанната сублуксация на булба е най-често описваната в литературата и е наблюдавана при плитки орбити, краниофациални дизостози (синдром на Крузон) или в резултат на промяна в обема на орбитното съдържимо както при тиреоидна офталмопатия. Дължи се на внезапно преместване на булба пред орбитния ръб, придружено от контракция на орбикуларния мускул и води до преразтягане на зрителния нерв. Най-често се провокира от манипулации, предизвикващи ретракция на клепачите-изследвания, поставяне на контактни лещи, притискане на клепача във възглавницата по време на сън.[81] В резултат на рязкото преместване на булба напред се наблюдават проптоза, експозиционна кератопатия, венозна конгестия в ретината и оптична невропатия. Засиленият корнеален рефлекс от незащитената роговица води до още по-силна контракция на орбикуларния мускул в опит за мигане, което прави репонирането на сублуксирания булб трудно.

В случаите с халтав клепач се предполага, че състоянието настъпва в резултат от невъзможността на преразтегнатите клепачи и клепачни лигаменти да поддържат булба в нормална позиция. Хирургичното лечение при сублуксиращ се булб се състои в скъсяване на клепача в случаите с лека проптоза и преразтегнати клепачи или декомпресия на орбитни стени при по-тежки случаи.[138]

Друга рядка находка при пациенти с халтав клепач е нодуларният фасциит на клепача - заболяване, описано при повтаряща се травма на мускулно-сухожилния комплекс и

наблюдавано предимно по крайниците. Дължи се на реактивна пролиферация на миофибробласти и се проявява се като бързо нарастващ, постепенно самоограничаващ се подкожен възел или маса. Среща се при млади хора предимно по горните крайници и диференциалнодиагностично трябва да се разграничава от фибросарком. В областта на клепача нодуларният фасциит може да се наблюдава като покожен възел, епibuлбарно в областта на залавяне на извънчните мускули или да имитира псевдотумор на орбитата. В случаите на клепачно засягане предполагаемият патогенетичен механизъм също е хроничната механична травма на клепача.[80, 135, 145]

## 4. Диагноза, измервания и стадиране

### 4.1. Диагноза

За поставяне на диагнозата халтав клепач е необходимо наличието на триадата преразтегнат клепач, папиларен конюнктивит и хронично възпаление на окото. През 1997 год. две групи учени предлагат количествени измервания на разтегливостта на клепача. McNab и съавтори прилагат вертикален тракционен тест на горния клепач при 20 пациенти със сънна апнея за диагностициране на синдрома. Измерва се придвижването на мигления ръб в милиметри при вертикална тракция през миглите нагоре. Установени са средни стойности на вертикално изместване на клепача от 15 до 25 мм при пациентите с халтав клепач и 7 до 12 мм при незасегнатите пациенти. [100] Robert и съавт. също проучват разтегливостта на клепача при 69 пациенти със сънна апнея и намират повишена разтегливост на клепача, но при малък брой пациенти тя е в съчетание с папиларен конюнктивит. В това проучване те измерват разстоянието от мигления ръб до центъра на зеницата след мануална тракция върху горния клепач. [131] Burkat и Lemke в споменатото вече ретроспективно проучване на 80 пациенти с «придобит отпуснат клепач» предлагат оценка на долния клепач чрез измерване на разстоянието долен миглен ръб-предна повърхност на булба при вертикална тракция на долния клепач и «snap-back» тест. За ексцесивна разтегливост на долния клепач приемат разтегляне на 6 мм и положителен «snap back» тест. В същото проучване авторите измерват разтегливостта на горния клепач при вертикална тракция на латералната му трета. [29] Друг тест е предложен от Iyengar и Khan, които измерват отстоянието от мигления ръб до най - изпъкналата точка от предната повърхност на роговицата след изтегляне на горния клепач за миглите напред. Изследователите установяват малка разлика между измерванията на двата горни клепача при асиметричен халтав клепач.[72] Същата методика използват Ezra и съавтори в проучването «случаи-контроли» от 2010 год. за очните асоциации на синдрома. [53] През 2007 год. Karger и съавтори отново в проучване на честотата на халтавия клепач сред пациенти със сънна апнея измерват разтегливостта на клепача чрез силата, нужна за изместването му с 5 мм и предлагат устройство за това

измерване. За нерезорбируем конец, залепен с медицински левкопласт за кожата на клепача, е закачена златна тежинка. Аналоговият изход на устройството е свързан с усилвател и с дигитален волтметър, а сигналът му се предава на компютър. След прилагане на вертикална тракция на клепача чрез устройството се измерва трикратно силата, нужна за изместване на клепача с 5 мм. Изчислена е медианата на тази сила за двата горни клепача.[76] В последното публикувано проучване за асоциацията халтав клепач-сънна апнея, Veis и съавтори оценяват разтегливостта на клепача чрез мануална еверзия и измерване на времето, за което клепачът остава евертиран. Ако еверзията на клепача персистира повече от 3 секунди, се приема, че е преразтегнат. [23]

Във всички публикувани досега изследвания се използва вертикална тракция за измерване на разтегливостта на клепача, но различните изследователи я прилагат в различните му части (по средата, в латералната трета, през миглите напред), както и измерват отстоянието на мигления рѐб до различни точки (горен лимб, център на зеницата, преден полюс на роговицата). Затова все още няма приет консенсус за начина на измерване на клепачната разтегливост.

#### 4.2. Стадиране

Все още няма общоприета схема за стадиране на тежестта на заболяването. Според разтегливостта на горния клепач и видимата тарзална конюнктива при вертикален тракционен тест и поглед надолу Liu и съавтори предлагат следните степени на тежест на синдрома:

степен «0»-липсва халтав клепач-няма видима тарзална конюнктива;

степен «1»-лека степен-видима е по-малко от 1/3 от тарзалната конюнктива;

степен «2»-умерена-видима е между 1/3 и 1/2 от тарзалната конюнктива;

степен «3»-тежка-видима е повече от половината на тарзалната конюнктива. [90]

В публикувано през 2011 год. проучване за асоциацията между синдрома и сънната апнея Chambe и съавтори предлагат друга схема на стадиране според разтегливостта на горния клепач при хоризонтална тракция:

степен «0»-нормална еластичност на клепача;

степен «1»-асимптоматичен хиперлакситет на клепача-клинична диагноза на «Iax

eyelid syndrome»;

степен «2»-хипереластичност на клепача, съчетан с папиларен конюнктивит-клинична диагноза на «floppy eyelid syndrome»;

степен «3»- степен «2» и еверзия на тарза при при хоризонтална тракция на клепача;

степен «4»-степен «3» и персистираща еверзия на тарза.[33]

Във вече споменатото клинично проучване за взаимовръзката халтав клепач-сънна апнея или халтав клепач -затлъстяване Veis и сътр. предлагат друга схема на стадиране:

“свр̀хеластичен клепач”-лесна еверзия на клепача при мануална тракция, която персистира повече от 3 секунди независимо от погледа надолу;

«халтав клепач първа степен (безсимптомен)» - клепачът остава в еверзия до 6 секунди независимо от позицията на булба и волевите съкращения на орбикуларния мускул

«халтав клепач втора степен (симптомен)»-еверзията персистира при същите условия повече от 6 секунди. [23]

## 5. Патохистология

В първата статия, описваща синдрома Culbertson и Ostler съобщават резултати от натривка от конюнктивата и тарзоконюнктивална биопсия, извършени при някои от пациентите. Резултатите показват неспецифична кератинизация на конюнктивния епител, съпроводена с възпалителна папиларна реакция и мононуклеарни инфилтрати в конюнктивата и тарза. [34] Последващите публикации потвърждават намеренията в конюнктивата и тарза патохистологични промени. [46, 47, 70, 75, 77] В едно от тези проучвания Dutton за първи път споменава екстрацелуларния матрикс в тарза. Насочено към състоянието на екстрацелуларния матрикс е и патохистологичното изследване с трансмисионна електронна микроскопия на тарза на трима пациенти, осъществено от Goldberg и съавтори. Те намират близки патоморфологични промени при пациенти с блефарохалаза и халтав клепач-неспецифично възпаление и нормален тарзален колаген. [63] Arockar-Mettinger също установява нормална структура на тарзалния колаген и еластин. [21]

Друга група проучвания са фокусирани върху промените в мейбомиевите жлези при синдрома на халтавия клепач. Gonnering и Sonneland изследват спесимен от клепач на пациент и намират сквамозна метаплазия на дуктусите на мейбомиевите жлези, кистична дегенерация на ацините и заместване на някои от тях с грануломатозна тъкан. [65] Van den Bosch и Lemij описват четири клинични случая на пациенти с халтав клепач, но без затлъстяване. В хистопатологичното изследване на материала от клепачите е установена липоматозна атрофия на мейбомиевите жлези и хронично възпаление на околната тъкан, а в два от случаите е доказано инфектиране с акара *Demodex brevis*. [152] Вероятната връзка между причинените от акара патологични промени и синдрома на халтавия клепач проучват по-късно същите автори, но с по-голяма група пациенти и сравняват резултатите с 20 контролни случайно избрани спесимена. Те намират статистически значима връзка между двете състояния и предполагат етиологична зависимост между тях. [153]

По същото време Netland и съавтори сравняват патохистологичните промени при 11

клепача на пациенти със синдрома и 5 контроли, като обръщат внимание на тарзалния еластин. Освен типичната за заболяването възпалителна реакция на конюнктивната lamina propria те не установяват възпалителни промени в тарза. След оцветяване по Verhoeff находката е: значително намаление на еластичните влакна в тарза, както и различно от контролите разпределение на тези фибри между ацините на мейбомиевите жлези. Освен в тарза редукция на еластичните влакна е установена и в орбикуларния мускул. Имунохистохимичното и електронномикроскопското изследване на колаген тип I и III не установява промени в количеството или периодичността на колагеновите фибрили в сравнение с контролните спесимени. Това дава основание на авторите да предполагат, че причината за хипереластичността и намалената ригидност на клепача е увредата на еластичните фибри след повтарящ се механичен стрес. [114] В публикация за хирургичното лечение на халтав клепач Valenzuela и съавтори изследват патохистологично ексцизиран тарз при 11 пациенти и намират инфилтрация от неспецифични възпалителни клетки в конюнктивния епител и субепителната строма, сквамозна метаплазия на епитела на конюнктивната повърхност, атрофия на мейбомиевите жлези. Оцветяването по Verhoeff потвърждава загубата на еластични влакна в ексцизираната тъкан. [151] Промени в количеството на еластичните влакна е установено и в увуларната тъкан след увеопалатопластика при пациенти със сънна апнея. [14] Друго проучване предлага още по-задълбочено изследване на промените в еластичните влакна на тарза при 11 спесимена от халтав клепач и 10 контроли. [136] Авторите му използват светлинномикроскопско и електронномикроскопско изследване на ултраструктурата на еластичните влакна, както и имунохистохимично изследване на еластин разграждащите ензими матрикс металпоротеинази (MMP) и неутрофил еластазата. От тези ензими четири са еластази-желатиназите MMP-2 и MMP-9, матрилизинът MMP-7 и макрофагеалната металоеластаза MMP-12.

Изследователите проучват отделно областите на тарза, богати на мейбомиеви ацини или с оскъдни жлези. И при това изследване се доказва намаленото количество на еластичните влакна, особено в бедните на жлези участъци от тарза, както и в клепачната кожа и около корените на миглите.

Ултраструктурните промени, намерени за еластичните фибри включват: по-рехавата сърцевина на еластичното влакно с повече окръжаващи микрофибрили и множество изолирани микрофибрили. Имунохистохимичното изследване показва повишена експресия на MMP-2 (желатиназа А) металопротеиназата в конюнктивния епител, субепителната строма, в стената на кръвоносни съдове в тарза и стромата между ацините на мейбомиевите жлези. Оцветяването е най-значително на местата с изразена възпалителна инфилтрация субепително, периваскуларно и в участъците на липогрануломатозно възпаление в стромата и липсващо в нормалната стромална съединителна тъкан. В клепачната кожа активност на MMP-2 е установена в миглените фоликули, потните жлези и субепителната строма. MMP-9 (желатиназа В) е намерена с повишена експресия при пробите от халтав клепач в сравнение с контролите, като тази експресия е локализирана в базалноклетъчните слоеве на конюнктивния епител, субепителните възпалителни инфилтрати, стените на кръвоносните съдове и междуацинната съединителна тъкан, в кръвоносните съдове и корените на миглите в кожата. MMP-7 също е с повишена експресия в тези области без възпалителните инфилтрати, а в кожата- епитела, стените на кръвоносните съдове и миглените фоликули.

Единствено имунореактивността на MMP-12 не е била променена при това изследване. Оцветяването за неутрофил еластазата е положително в полиморфноядрените гранулоцити субконюнктивно и в конюнктивния епител на халтавите клепачи, но не и в тарзалната строма или кожата.

Промените в количеството на еластичните влакна в кожата и нейните придатъци, установени в проучването, дават основание на авторите да предположат патогенетичен механизъм за птозата и неправилния ход на миглите при халтавия клепач.

Предположение за дефекти в структурата на колаген V правят Segev и съавтори в паралелно проучване на очните изяви при пациенти със синдром на Ehlers Danlos (EDS) и роговичната патология при мишки, носители на генетичен дефект на локуса COL5A1. Всичките 7 пациенти са със синдром на отпуснатия клепач и по-

тънки роговици. Изследването на роговиците на мишките с мутация установява около 49% намаление на колаген V и около 26% редукция на стромалната дебелина, задебеляване, но намалена плътност на колагеновите фибрили в стромата. [140]

Все пак повечето изследователи на синдрома ”халтав клепач” смятат, че клиничните му прояви са резултат от промени в количеството на еластичните влакна в тарза, а колагеновите фибрили са непроменени. Това становище не може да се подкрепи от принципно различните биомеханични характеристики на двата типа влакна, т.е. загубата на еластични влакна би довела до по-ниска еластичност и по-висока ригидност на засегнатите тъкани и обратно.

В последното публикувано проучване относно структурните промени в екстрацелуларния матрикс при халтав клепач през 2011 год. Ezra и съавтори сравняват 30 проби от халтав клепач с проби от здрава тъкан на клепачи с базоцелуларен карцином и клепачи на пациенти след екзантерация на орбитата. Използвани са проби на пациенти, подбрани да съответстват по възраст на контролите. Извършени са оцветяване по Verhoeff за зрели еластични влакна и по Gomori за елаунинови микрофибрили, по Lillie- за зрелите влакна, елауниновите и оксилатановите микрофибрили. При имунохистохимичното изследване са търсени антитела срещу колаген I и III и маркери на клетки на възпалението- CD-68, CD-20 и CD-3. За по-голяма точност на изследването са оценявани поотделно перимейбомиевите и интермейбомиевите области на тарза. Резултатите показват редукция на зрелите еластични влакна и в двете изследвани области на тарза, но относително увеличаване на елауниновите и оксилатановите микрофибрили. По отношение на колаген 1 и 3 се наблюдава повишен интензитет на оцветяването и в двете области на екстрацелуларния матрикс в сравнение с контролните спесимени. Маркерите на T и B-клетъчните линии CD-20 и CD-3 не са позитивирани както при случаите, така и при контролите, а CD-68 експресиращи клетки (макрофаги) са намерени в конюнктивната lamina propria на пробите от халтави клепачи. Авторите на това проучване предполагат, че описаните промени във фенотипа на еластичните фибрили и количеството на колагена са резултат от адаптивен процес

вследствие на повтарящ се механичен стрес на тарза и клепачните тъкани при синдрома на отпуснатия клепач.[55]

Същите изследователи правят задълбочени проучвания на биомеханичните характеристики на тарзалните фибробласти на халтави и незасегнати от заболяването клепачи. Те изготвят клетъчни култури от тарзални, конюнктивни и от орбикуларен мускул фибробласти и изследват контрактилните им свойства, чувствителността им към повтарящ се механичен стрес и способността да запазват клетъчната хомеостаза при тези условия. Допълнително са изследвани експресията на филаментарен актин и алфа-гладкомускулен актин, отговорни за изграждането на цитоскелетона и т.нар „стрес-фибрили“, както и експресията на 20 гена с вероятно влияние върху фенотипа и функцията на фибробластите. В резултат на експеримента се доказва, че фибробластите от халтав клепач показват променена чувствителност на тензионен стимул, т.е. нужна е повече сила, за да предизвика контракция, но тази реакция като характер е подобна на контролите. По отношение на експресията на алфа гладкомускулен и филаментарен актин, не е установена разлика между случаите и контролите. Изследването на генната експресия намира разлика само в два гена- PPP1R3C (инхибиторна субединица на протеин фосфатаза 1) и VCAM-1 (съдовклетъчна адхезионна молекула).[52]

## 6. Патогенеза-теории

### 6.1.Механична теория

Първите автори, описали синдрома, предполагат, че повтарящата се механична травма е причина за папиларния конюнктивит и хроничното дразнене на очите. Culbertson и Ostler подкрепят твърдението си с факта, че симптомите са по-изразени на страната, на която пациентът спи, оплакванията са по-изявени сутрин след събуждане, както и че от тази страна се наблюдава еверзия на клепача през нощта. По-късно механичната теория намира привърженици сред авторите, установили, че синдрома на отпуснатия клепач се среща по-често при пациенти със заболявания, свързвани с търкане на очите, например кератоконуса. [89] Easterbrook публикува клиничен случай на 31 годишна пациентка с халтав клепач и „навик да дърпа клепача си“.[47] Boulton и Sullivan също подкрепят механичната теория в описание на четири клинични случая на пациенти с ментална ретардация и халтав клепач, обяснявайки клепачната патология с причинената от постоянното търкане на очите хронична механична травма.[27] Някои автори намират слабости в тази теория, например Parunovich описва пациент с халтав клепач и роговични промени, при който никога не е имало нощна еверзия на клепача и при който симптомите значително са намалели след значителна редукция на телесното тегло. В същата статия се задава въпросът защо при пациенти с едностранен халтав клепач са наблюдавани конюнктивни и роговични промени и в двете очи.[120] В подкрепа на механичната теория е и наблюдаваната от McNab промяна (хиперкератоза, пигментация ) не само в клепачната кожа, но и на кожата на тази лицева половина, на която пациентът предпочита да спи или е подложена на друго механично въздействие като търкане.[100]

## 6.2. Теория за апозицията клепач-булб

Подкрепящите тази теория смятат, че промененият поради неизвестна причина тарз причинява халтавост на горния клепач, непълно прилягане на клепача върху булба, нарушено приплъзване на тарзалната конюнктива по него и в резултат-лошо овлажняване на очната повърхност и папиларен конюнктивит.[63, 139] Тази теория може да се причисли към механичната теория и да обясни последиците от механично индуцираните промени в клепача-папиларен конюнктивит, нарушения в очната повърхност и роговични промени.

## 6.3. Възпалителна теория

В статията си „*Blepharochalasis and floppy eyelid syndrome*” Goldberg и съавтори намират прилики в клиничните характеристики на блефарохалазата и халтавия клепач. [63] Поради установения патохистологично неспецифичен възпалителен процес и при двете заболявания, те предполагат, че и двете заболявания имат общ патогенетичен механизъм. Gonnering и Sonneland намират тази теория за „логично заключение“ и добавят предположението, че дисфункцията на мейбомиевите жлези също участва в този общ патогенетичен механизъм. [65] Към възпалителната теория могат да се причислят и предположенията за приноса на акара *Demodex brevis* в патогенезата на тарзалната увреда. Van Nouhuys и съавтори изследват хистологично тъкан от клепачи на шестима пациенти с халтав клепач и намират акара в пет от тях. Сравнявайки ги с 20 случайно подбрани спесимена от клепач, те установяват статистически значима разлика в честотата на заразяване с акара при халтавите клепачи и предполагат, че причинената от акара деструкция на мейбомиевите жлези води до последваща увреда на тарза.[153] По-късно обаче тези предположения не са намерили убедителна подкрепа. *Demodex brevis* и *Demodex folliculorum* са акари, поселяващи кожата, мейбомиевите жлези и пилосебацейния фоликул на миглите на клепача, както и външния слухов проход. Хранят се с кожни клетки

и мастно съдържимо от космените фоликули. При пенетрация в дермиса, паразитите причиняват хиперплазия и кератинизация на епитела, вторична възпалителна реакция а оттам и кожни проблеми като акне, розацея и фоликулит. В областта на клепачите колонизацията с демодекс е свързана прояви на хроничен блефарит, дисфункция на мейбомиевите жлези и папиларен конюнктивит. [36, 149]

В последното публикувано проучване по този проблем се поддържа тезата, че демодекозата е причина за очен дискомфорт поради нарушенията в липидната фаза на слъзния филм и папиларната реакция на конюнктивата към алерген, произлизащ от акара. [84]

#### 6.4.Теория за исхемия –реперфузия на тарза

Според тази теория притискането на клепача по време на сън предизвиква исхемия от натиска върху тарза. След промяна в позицията или при събуждане се инициира реперфузия на исхемичната област, което води до освобождаване на свободни радикали и оксидативно увреждане на тарзалната строма. Към тази област се насочват полиморфноядрени левкоцити, формират се папили, а това води до постепенно допълнително увреждане на тарза и околните структури. Теорията за исхемия–реперфузия на тарза е пряко свързана с предполагаемата етиологична връзка между сънната апнея и халтавия клепач. При сънна апнея парциалното налягане на кислорода в системното кръвообръщение през нощта е ниско и това води след себе си цяла каскада от патологични биохимични процеси.[90] В подкрепа на тази теория е намереното повишено ниво на серумния лептин при пациенти с халтав клепач и затлъстяване. Поради участието на лептина като дозозависим регулатор на експресията на ММР-9 се смята, че индуцираната от сънната апнея хипоксия води до повишаване на секрецията на лептин, последвано от активация на еластолитичната ММР-9, а оттам и до разграждане на тарзалния еластин. Авторите на това предположение смятат , че подобен механизъм е в основата на увулофарингеалните промени при синдром на сънна апнея.[146]

## 6.5. Генетични теории

В описание на клиничен случай на 31 годишен пациент с халтав клепач и хиперглицинемия Gerner предполага X-свързано унаследяване на заболяването според наблюденията, че са засегнати само мъже.[62] Lee и съавтори в проучване на роговичните промени, асоциирани с халтавия клепач, също предполагат генетичен механизъм за възникване на заболяването. Те описват фамилна ставна хипермобилност и свръхразтегливост на кожата при двама от изследваните пациенти и предполагат, че исхемично-реперфузионните процеси в тарза са само утежняващ фактор при пациенти с генетично абнормален колаген или еластин.[83]

## 6.6 Други теории

Kestelyn предполага първично засягане на орбикуларния мускул при хистологично изследване на материал от клепач на пациент с дългогодишна давност на заболяването. Намерените абнормално тънки мускулни влакна на орбикуларния мускул дават основание на автора за такова предположение.[77] В литературата няма описани други изследвания, потвърждаващи тези находки.

## 7. Системни асоциации

### 7.1. Сънна апнея

Най-изследваната системна асоциация на синдрома е тази със сънната апнея. Първите съобщения за наличие на сънна апнея при пациенти с халтав клепач са при описаните единични клинични случаи.[120] Gonnering и Sonneland описват типичния пациент с халтав клепач и споменават наличието на сънна апнея, без да търсят връзка между тях. [65] Goldberg описва пациент с халтав клепач, екстропион и респираторен синдром на Пикуик (хиперсомнолентност, хиповентилция и затлъстяване). [64]

През 1990 Woog et al. правят връзка между сънната апнея и синдрома на халтавия клепач. Те изследват трима пациенти с халтав клепач и сънна апнея и предполагат, че при двете заболявания има съединителнотъканна патология в областта на главата и шията.[157]

Две години по-късно Brown и Potter описват клиничен случай на 16 годишно момче с халтав клепач, затлъстяване и сънна апнея, а през 1993 год. Karesh и съавтори назовават един от пациентите си като тип „Пикуик”.[28, 75]

Синдрома на обструктивна сънна апнея е заболяване, проучвано обстойно и за дълъг период от време. Най-честите му симптоми са нощно хъркане, повишена сънливост през деня и нарушена концентрация. По дефиниция се характеризира с епизоди на частична или пълна обструкция на горните дихателни пътища по време на сън. Това се проявява с т.нар апноични паузи или спиране на дишането за повече от 10 секунди или хипопнеи- намален въздушен поток (30 до 50%) независимо от опита за вдишване. При стадиране на заболяването се използва показател “respiratory disturbance index”(RDI), който е идентичен на apnea-hypopnea index-броя на апнеите и хипопнеите по време на сън за един час. В резултат на епизодичната хипоксия и десатурация на кислорода по време на апноичната пауза се повишава венозното и интракраниалното налягане, симпатиковия тонус и артериалното налягане, последвани от увеличаване на церебралния кръвен ток. В

края на апнеята мозъчният кръвен ток се забавя. Тези промени в мозъчното кръвообращение предизвикват функционални последици по отношение на ежедневните дейности на пациента- когнитивни нарушения, ексцесивна дневна сънливост, личностови промени. Дневната сънливост е сериозен рисков фактор за пътнотранспортни произшествия или трудови злополуки.[57] Периодичната обструкция на горните дихателни пътища и инспираторните опити на гръдната мускулатура водят до отрицателно интраторакално налягане и промени в сърдечната функция. Повишеният симпатиков тонус и вазоконстрикция причиняват сърдечни аритмии и рязко повишаване на артериалното налягане чрез активиране на ренин-ангиотензиновата система. Така синдромът на обструктивна сънна апнея е идентифициран като втората лечима причина за хипертония.[32] Хипоксията и продължително повишеното системно артериално налягане увреждат съдовия ендотел, променяйки отговора към вазодилататори като азотен окис, а оттам следва дисбаланс между вазодилатация/ вазоконстрикция.[74] Повишени са нивата на вазоконстриктори като endothelin-1, а това допълнително засилва съдовата дисрегулация.[74] Хипоксията и последващата реперфузия предизвикват активиране на каскадата на възпалението, което е доказано чрез повишените нива на възпалителните маркери. В обобщение, последиците от нелекуваната сънна апнея включват системна артериална и пулмонална хипертензия, миокардни инфаркти и инсулти, описани са и повишено тромбообразуване, метаболитен синдром, диабет.

Рисковите фактори за сънна апнея са мъжкият пол, затлъстяването, наличието на „по-дълъг“ горен дихателен път и висока степен по класификацията на Mallampati, [94] ретрогнатията, хъркането. За предиктор на сънна апнея се счита увеличената обиколка на врата-над 43 см за мъжете и над 41 см за жените. При деца рисков фактор за сънна апнея е уголемяването на тонзилите.[155]

Рисковите за сънна апнея пациенти могат да се скринират по тези показатели или да се използват въпросници като широко употребяваните „Berlin questionnaire“ и „Epworth sleepiness scale“. И двата въпросника отчитат риска от сънна апнея на базата на анамнестични данни за наличие на хъркане и степента му, тежестта на

дневната сънливост и влиянието и върху способността на пациента да осъществява ежедневните си задължения.[115]

Диагностицирането и стадирането на заболяването се извършват чрез т.нар. нощна полисомнография. При стандартизираното изследване се осъществява цял комплекс от измервания- електроенцефалография за определяне фазите на съня, електроокулограма за детерминиране на фазата на бързите очни движения (REM), субментална електромиограма за допълване информацията за фазите на съня, поради факта, че мускулният тонус е най-нисък по време на фазата на бързите очни движения. За отчитане на респираторните събития се извършват запис на шума от хъркането, измерване на инспираторния поток (отчитат се апнеи и хипопнеи), детекция на респираторните движения поотделно на гръдния кош и абдоминалната мускулатура (по време на апнеите се регистрират парадоксални мускулни контракции), на движенията на краката и позицията на тялото на пациента чрез сензор на стернума. За документиране на хипоксемичните последици се прави измерване на кислородната сатурация на артериалната кръв чрез пулсов оксиметър и електрокардиограма за отчитане на тахиаритмии в резултат на апноична пауза.

След анализ на полисомнографския доклад заболяването може да се стадира и да се предложи лечение.

Според общоприетата класификация сънната апнея се стадира като: липса на сънна апнея-АHI  $\leq 5$ , лека степен АHI  $>5, \leq 15$ , умерена степен АHI  $>15, \leq 30$ , тежка степен АHI  $>30$ .

Лечението на сънната апнея се дели на консервативно и хирургично, но и при двата типа лечение се цели „разширяване“ на горните дихателни пътища. На първо място се препоръчва редуциране на телесното тегло и избягване на ексцесивна употреба на алкохол, който води до понижен тонус на фарингеалната мускулатура. Най-широко разпространено е лечението с постоянно позитивно въздушно налягане чрез назална маска (CPAP) или ноздрени апликатори (BiPAP). При ретрогнатия се използват стоматологични шини за промяна динамичните взаимоотношения между долна и горна челюст. Хирургичното лечение включва

избутване напред на долната челюст или намаляване на обема на перифарингеалната тъкан с цел механично „освобождаване“ на горния дихателен път от компресия. Тези хирургични методи са в областта на лицевочелюстната хирургия-мандибуломаксиларна хирургия или оториноларингологията-увеопалатофарингопластика.

Синдромът на сънна апнея се асоциира с очна патология като първична откритоъгълна или нормотензивна глаукома, едем на зрителния нерв и повишено интракраниално налягане, предна исхемична оптикопатия, централна серозна ретинопатия. Предполагаемите механизми на увреждане са свързани с промените в интракраниалното налягане и очния кръвен ток, индуцирани от апноично/хипопноичните паузи.[155]

Връзка между сънната апнея и глаукома търсят редица изследователи. В няколко последователни години от 1999 до 2002 год. Daniel Mojon публикува три проучвания, свързани с честотата на глаукома при пациенти със сънна апнея. При изследване на 114 суспектни за сънна апнея пациенти се диагностицират двама с нормотензивна и трима пациенти с първична откритоъгълна глаукома, или 7.2% от изследваната група. Индексът RDI позитивно корелира с измереното вътреочно налягане, промените в зрителното поле, глаукомните изменения в диска на зрителния нерв и диагнозата глаукома.[106]

В следващото проучване се изследват пациенти с установена глаукома за сънна апнея и се установява по-висока от сравнената с исторически контроли честота на сънна апнея-20%.[107]

В последното проучване се прави полисомнографско изследване на 14 пациенти с нормотензивна глаукома, разпределени по възраст. С най-висока честота на сънна апнея е групата на възраст над 64 години.[108]

Все пак най-сериозно проучваната асоциация на сънната апнея е със синдрома на халтавия клепащ.

След спорадичните описания на клинични случаи с халтав клепащ и сънна апнея, McNab прави обобщение на дотогава описаните случаи и добавя свои пациенти с халтав клепащ. През 1997 год той изследва детайлно 17 пациенти с халтав клепащ за

сънна апнея и други 20 пациенти със сънна апнея за признаци на халтав клепач чрез тест за „вертикално издърпване на горния клепач“. За отговарящи на критериите за халтав клепач се приемат пациентите с лесна еверзия на клепача при вертикална тракция и папиларен конюнктивит. При всички пациенти са измерени физикални показатели като ръст и тегло, изчислен боди-мас индекс, описани са навиците за сън. От 8 пациенти с халтав клепач, извършили полисомнография, всички са с различна степен на сънна апнея. От групата на 20 пациенти с доказана сънна апнея един е с „типичен халтав клепач“, а други двама имат повишена разтегливост на клепачите, но са безсимптомни. Не всички пациенти от двете групи имат затлъстяване. В дискусиата авторът предлага халтавия клепач да се използва като насочващ за сънна апнея белег. [100] По-късно McNab описва клиничен случай на пациент с халтав клепа и сънна апнея, при който е наблюдавано значително намаляване на оплакванията и реверзия на клиничните белези на халтав клепач след лечение с CPAP. [101] По същото време Robert и съавтори изследват 69 пациенти с нарушения в съня, като 1/3 от тях са със сънна апнея. При пациентите със сънна апнея се установява повишена разтегливост на клепача, но не и папиларен конюнктивит.[131]

Десет години по-късно McNab обобщава резултатите от изследванията на всички негови пациенти с халтав клепач. От тях 96% са със симптоми, суспектни за сънна апнея, а от 17 изследвани с полисомнография заболяването е доказано при 16. За да направи предположение защо измежду пациентите с доказана сънна апнея много малък процент имат халтави клепащи, той сравнява 12 пациенти с халтав клепач и сънна апнея с голяма група пациенти от лаборатория за сънна апнея. Резултатите показват, че пациентите с халтав клепач са по-млади, имат по-висока степен на затлъстяване и по-тежка степен на сънна апнея според индекса апнея-хипопнея и кислородната сатурация в артериалната кръв.[103]

В проучване за очните асоциации на синдрома на сънна апнея Mojon и съавтори изследват пациенти със и без сънна апнея за признаци на засягане на клепачите и очната повърхност. Индексът на нарушение в дишането (RDI) позитивно корелира със степента на разтягане на клепача, наличието на халтав клепач, пролапса на

слъзните жлези. Този индекс също съответства положително на възрастта и степента на затлъстяване. Така се установява, че 53% от пациентите със сънна апнея имат клепачна патология, но само 4.5% имат роговични промени като кератоконус и ендотелна дистрофия.[105]

Karger и съавтори също изследват група пациенти с доказана сънна апнея, за да установят честотата на халтав клепач.[76] Те намират халтав клепач само при 5% от тях.

В обзор за асоциациите на сънната апнея с очни заболявания De Groot предлага насочено да се изследват пациентите със сънна апнея за признаци на халтав клепач, исхемична оптична невропатия или оток на зрителния нерв, глаукома, а при пациентите с халтав клепач да се търси сънна апнея.[38]

През 2010 Ezra и съавтори в проучване случаи-контроли правят изследване на асоциациите на халтавия клепач със сънна апнея и кератоконус, но при контролиране на фактори като затлъстяване, пол и възраст. След коригиране за тези фактори се установява строга асоциация със сънната апнея, кератоконуса и предпочитаната страна за сън.[53] Една от идеите на авторите за патогенезата на синдрома е свързана с променената възбудимост на централната нервна система при сънна апнея. Намалената възбудимост вероятно води до липса на рефлекторен отговор със събуждане при механичното притискане на клепача от нощната еверзия.

В проспективно проучване на 127 суспектни за сънна апнея пациенти Chambe и съавтори изследват връзката с халтав клепач. Те стадираат заболяването според степента на разтегливост на клепача на разтеглив и „класически“ халтав клепач. И в това проучване се установява, че степента на тежест на сънната апнея корелира със степента на клепачна разтегливост, степента на затлъстяване, възрастта, наличието на хипертония и диабет. В 25% от пациентите със сънна апнея е намерен разтеглив клепач от втора до четвърта степен, което отговаря на критерия за халтав клепач. Разтегливост от първа до четвърта степен (от отпуснат до халтав клепач) са намерени при 44 % от популацията със сънна апнея. В тази статия се поставя въпроса за необходимост от изследване на клепачите при пациентите със

сънна апнея и насочване на пациентите с отпуснати клепачи за полисомнографско изследване.[33]

## 7.2. Затлъстяване

Затлъстяването е умножаващ се здравен проблем в страните с добре развита икономика. Наречен още „болест на цивилизацията“, този проблем води до сериозни и необратими последици за здравето на индивида. За страна като САЩ например, където около 64% от популацията е с наднормено тегло или затлъстяване, затлъстяването вече е на първо място преди пушенето като причина за смърт.

Основните здравословни проблеми, свързани със затлъстяването, са диабетът, сърдечносъдовите заболявания, сред които артериалната хипертония с всичките си усложнения, повишеното ниво на холестерола, жлъчнокаменната болест, остеоартритът. Асоциирани със затлъстяване са и някои онкологични заболявания-ендометриален, бъбречен, дебелочревен карцином и ракът на гърдата.

Очната патология, асоциирана със затлъстяване, включва катаракта, повишено вътреочно налягане, свързана с възрастта макулопатия. Предполагаемите механизми са свързани с повишеното ниво на лептин и лептиновата резистентност, а оттам и установеното експериментално натрупване на свободни радикали в клетките при това състояние. Друго възможно обяснение е в намерените повишени нива на С-реактивен протеин и други компоненти на възпалението в серума на пациенти със затлъстяване. Със затлъстяването се свързват и промени в позицията на клепача като ентропион на долния клепач и халтав горен клепач.[125]

Най-широко използвано е градирането на заболяването чрез, т.нар индекс на телесното тегло или боди мас индекс (BMI), представляващ съотношението между ръста в сантиметри и теглото в килограми. При индекс над 25 състоянието се класифицира като наднормено тегло, а над 30 се определя като затлъстяване.

Още при първото описание на синдрома халтав клепач затлъстяването е включено като задължителен за фенотипната изява на заболяването белег. Въпреки че в някои от последващите публикации са обособени групи пациенти с халтав клепач

и без затлъстяване, повечето изследователи на синдрома намират този белег при страдащите от заболяването пациенти.

В ретроспективен обзор на клинични случаи и литературен обзор Fowler и Dutton обобщават повечето публикувани статии за асоциациите на синдрома на халтавия клепач. Тяхната теза е, че връзката между сънната апнея и синдрома на халтавия клепач не е етиологична, а се дължи на общия и за двете заболявания фактор затлъстяване. Въпреки това клиничната връзка между двете заболявания е много важна поради това, че при пациентите с халтав клепач честотата на сънна апнея и свързаните с нея системни заболявания са в пъти по-високи от тези в общата популация.[59]

Затлъстяването като съпътстващ фактор при халтав клепач изследват и Veis и съавтори.[23] Те изследват 81 пациенти със сънна апнея и 54 пациенти без това заболяване, като измерват и стадируют разтегливостта на горния клепач и групират пациентите според индекса на телесното тегло. В резултат установяват, че в групата на пациентите със затлъстяване и без апнея има по-малък брой пациенти с халтав клепач в сравнение с групата апнея и затлъстяване и тази разлика е статистически значима.

### 7.3. Кожни заболявания и халтав клепач

При описанията на пациент с халтав клепач често се споменават и кожни промени като хиперпигментация на клепачите и околоочната област, хиперкератотични лезии, „преждевременно остаряване“ на кожата на клепачите с подчертана асиметрия, съответстваща на асиметрията на заболяването. Обяснението за появата на тези лезии е механичното увреждане от притискане по време на сън или от търкане на околоочната област. Наблюдавани са и розацея, псориазис, атопична екзема. [58, 65, 139] В случаите с розацея като патогенетичен фактор се включва и инфектирането с акарите от вида *Demodex*.

Downes описва интересна асоциация с пахидермопериостозата-заболяване, засягащо кожата, ставите и дългите кости. Характеризира се с появяващо се след пубертета загрубване на кожата на лицето с поява на дълбоки бръчки, гънки и

хиперплазия на мастните жлези, възловидно задебеляване на пръстите на ръцете и осификация на дългите кости.[44] Фенотипната изява на заболяването в областта на клепачите не се различава от халтав клепач, но всъщност патохистологично се изразява в натрупване на колаген.

## 8. Лечение

От момента на първите описания на синдрома до днес се наблюдава значителен прогрес по отношение на лечението му.

Първите му изследователи, Culbertson и Ostler, като лечение предлагат поставяне на защитна пластина за през нощта. По-късно се предлагат затваряне на засегнатото око с превръзка, поставяне на лубриканти, топикален кортикостероид, както и хигиена на клепача.[42, 100, 103, 117, 139] Други автори предлагат временна оклузия на слъзните пункти. [132]

Хирургично лечение е предложено още в първите няколко години след първоначалното описание на заболяването. Най-общо се състои в прилагане на методи за „скъсяване“ и хоризонтално „стягане“ на клепача, за да се избегне нощната му еверзия. Всъщност се прилагат способности, идентични на тези при лечение на ектропион на долния клепач. Основните хирургични процедури са: пентагонална ексцизия на тарз в цяла дебелина на клепача, латерален тарзален стрип, пликация на латералния кант, латерална тарзорафия.

### 8.1. Латерален тарзален стрип

Този метод е описан от Tenzel през 1977 и популяризиран от Anderson за лечение на ектропион на долния клепач. Модифициран е с оформяне на периостеално ламбо, за което се фиксира тарзалната лентичка. [150] За първи път като метод за лечение на халтав клепач го използва Gerner през 1984.[62] Dutton също прилага латерален тарзален стрип при един от пациентите си.[46] През 2005 год. Burkat го прилага при 70 пациенти с „хлабав“ клепач, които като фенотипна изява не отговарят на описанието за халтав клепач. Той извършва едноетапна операция на четирите клепача и прилага модификацията с оформяне на периостеални ламба, с 91% успех за период от 52 месеца[29]

### 8.2. Пентагонална ексцизия

При този метод се извършва перпендикулярна на мигления ръб ексцизия на

кожа, мускул и тарз за хоризонтално скъсяване на клепача. Описан е от много автори като хирургична процедура при халтав клепач. [46, 75, 92, 111, 114]

В стремежа си да постигнат по-добри резултати Valenzuela и съавт. предлагат модификация на пентагоналната ексцизия. При изследване на серия от 24 пациенти с халтав клепач те установяват предимно медиално преразтягане на горния клепач със засягане на медиалния горен кант. Оперативната техника, която предлагат, се състои в косо ориентирана пентагонална ексцизия на тарз, започваща на 3 мм латерално от слъзната пункта и с ширина 10-12 мм, насочваща се темпорално и с допълнителна ексцизия на кожа без орбикуларен мускул, съпадаща с линиите на кожна разтегливост. При така направения разрез след зашиване оперативният ръб попада непосредствено медиално на лимба, което намалява вероятността за постоперативно дразнене. Авторите съобщават за постоперативен успех на процедурата за 18 месечен период на проследяване.[151]

Periman също предлага модификация на пентагоналната ексцизия-косо ориентирана в областта на латералния клепачен ъгъл за избягване на перпендикулярния на клепача цикатрикс. Ръба на тарза след ексцизията се зашива за горния латерален кант, без да се извършва допълнително скъсяване или пликация на канта. За период на проследяване от средно 39 месеца авторите съобщават 100% хирургичен успех.[122]

Madjilessi и сътр. описват пентагонална ексцизия , комбинирана с вертикално скъсяване на тарза при 7 пациенти с халтав клепач и успех при четири от тях.[92]

### 8.3. Пликация на латералния кант

Процедурата се състои в зашиване на латералния ръб на горния тарз за периоста на латералната стена на орбитата без инцизия на самия кант. [87] Използва се при реконструкция на долен клепач, естетична блефаропластика на горни клепачи. [56, 98, 130] За лечение на халтав клепач е описана от един автор.[75]

#### 8.4. Латерална тарзорафия

Методът е използван като временно или постоянно лечение на пациенти с халтав клепач или като предшестваща латерален стрип процедура. Има съобщения за латерална тарзорафия при деца с халтав клепач или при пациенти с умствена изостаналост с цел да се предотвратят корнеалните усложнения. [48, 100]

За оценка на ефекта от хоризонталното скъсяване на клепача Medel и съавтори предлагат импресионно цитологично изследване на конюнктивата преди и след такава хирургия. В проучване на 16 пациенти с халтав клепач, претърпели пентагонална ексцизия на клепача, е установено значително подобрене на клетъчната морфология на 16 следоперативна седмица.[97]

Mills и съавтори проучват ефекта на хоризонталното скъсяване на горния клепач при пациенти с халтав клепач и птоза. В проспективно проучване на следоперативните стойности на разстоянието миглен ръб-зеничен рефлекс (MRDI) при 24 оперирани пациенти те намират статистически значимо намаляване на спадането на клепача след хоризонтално скъсяване като самостоятелна процедура. [104]

През 2010 год. Ezra и съавтори сравняват дълготрайните резултати от четири хирургични процедури за корекция на халтав клепач при 71 пациенти: пентагонална ексцизия, медиална и латерална кантална пликация, медиален тарзален стрип, латерален тарзален стрип. При неизвестна за оценяващия изследовател хирургична процедура е търсен процентът на рецидив след хирургия. Резултатът показва, че пликцията на медиалния и латералния кант и латералният и медиалният тарзален стрип превъзхождат пентагоналната ексцизия на тарз при хирургия на халтав клепач. [50]

## Обобщение от литературния обзор

Синдромът „халтав клепач“ е състояние на придобита свръхразтегливост на горния клепач с неизвестна етиология. „Типичният“ пациент с халтав клепач е мъж на средна възраст със затлъстяване, със симетрично или несиметрично засягане в зависимост от предпочитаната страна за сън. Основните оплаквания от сълзене, дразнене, сутрешен секрет, са неспецифични и са причина за погрешна или ненавременна диагноза и неадекватно лечение. Загубилият ригидност, свръхеластичен, подобен на гума тарз се обръща спонтанно или при минимална тракция, а това причинява редица патологични промени в очната повърхност, клепачната и булбовата конюнктива, застрашаващи зрението увреди на роговицата, вариращи от точковиден кератит до стапяне, перфорация и неоваскуларизация. Халтавият клепач е преразтегнат, с множество кожни гънки, надвисващи над мигления ръб, придружен от птоза на клепача, птоза и неправилен ход на миглите, съпроводен с груби папили по тарзалната конюнктива и муцинозен или мукопурулентен секрет. Често се наблюдават и блефарит, преразтегнат долен клепач, удължени латерален и медиален кант, птоза на слъзните жлези. Все още няма общоприета схема за дефиниране, диагностициране и стадиране на заболяването. Не е известна и честотата на заболяването.

Патохистологично е установена загуба на еластични влакна в тарзалната пластинка, повишена реактивност на еластолитичните ензими и промяна в контрактилитета на тарзалните фибробласти, но причината за тази реакция е все още неизвестна.

Заболяването се асоциира с множество очни и системни заболявания, като най-сериозна е връзката със сънната апнея. Мнозинството от пациентите с халтав клепач страдат от сънна апнея и са изложени на риск от свързаните с нея заболявания- исхемична сърдечна болест, ритъмни сърдечни заболявания хипертония, диабет, очни заболявания-глаукома, оток на зрителния нерв,

венозна тромбоза на съдовете на ретината, централна серозна ретинопатия.

Многократно е повишен рискът от пътнотранспортни и трудови злополуки.

Лечението на пациентите с халтав клепач е комплексно: лечение на сънната апнея с редуция на телесното тегло, маска с позитивно въздушно налягане, хирургични прийоми; лечение на очната патология с консервативни способности или методи за хоризонтално скъсяване на клепача и протекция на очната повърхност.

Много важни са навременната диагноза и лечение на синдрома както поради сериозните очни усложнения, с които е свързан, така и поради факта, че е маркер за наличие на животозастрашаващата сънна апнея.

## **III Цел**

**Проучване на клиничните характеристики и възможностите за ранна диагноза на синдрома на халтавия клепач, установяване и анализ на очните и системните му асоциации**

## **IV Задачи**

- 1. Проучване на честотата на синдрома сред пациенти с профилактични прегледи**
- 2. Проучване на основните клинични характеристики на заболяването**
- 3. Изработване на схема за ранна диагноза и стадиране на заболяването**
- 4. Анализ на очните асоциации**
- 5. Проучване на системните асоциации**
- 6. Предложение за допълнение към оперативното лечение**

## **IV Материали и методи**

### **1.Звена за събиране на дисертационния материал**

1. Амбулатория на Медицински център „акад.Пашев“ София;
2. Амбулатория на Медицински център“Деница“  
Монтана;
3. Стационар на Специализирана Очна болница “акад. Пашев“ София;
4. Лаборатория за изследване на заболяванията на съня-  
УМБАЛ“Александровска“

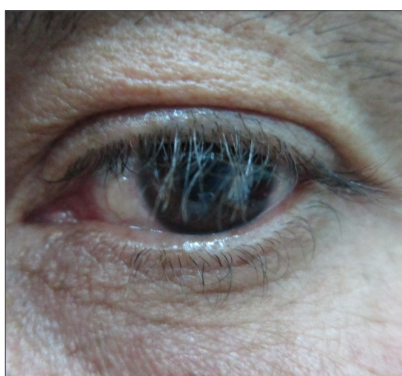
## **2. Материали и методи**

1. Проспективно проучване за честотата на синдрома сред 312 последователни пациенти на МЦ”Пашев” и МЦ”Деница“, прегледани по повод задължителни профилактични прегледи. Период: януари -юни 2012 год;
2. Проучване „случаи-контроли“ за приложимост на вертикален тракционен тест при диагностициране на халтав клепач;
3. Проучване „случаи-контроли” за очни и системни асоциации сред 97 последователни пациенти със синдром на халтавия клепач и 81 последователни амбулаторни пациенти без заболяването (контроли), съответстващи на групата случаи по възраст и пол, период на проследяване януари 2010-декември 2011 год.
4. Ретроспективно проучване на резултатите от хирургично лечение на 54 последователни пациенти с халтав клепач за периода януари 2010-декември 2011.

## 2.1. Проучване за честотата на синдрома „халтав клепач” сред пациентите, преглеждани профилактично

За целта на проучването са изследвани 312 последователни пациенти, посетили амбулаторията на Медицински център „акад.Пашев” и амбулаторията на Медицински център “Деница“ за периода януари-юни 2012 година, по повод осигуряван от работодателя ежегоден профилактичен преглед, независимо от наличието или липсата на оплаквания. При всички пациенти освен рутинен очен преглед е извършен подробен оглед на клепачите и околоочната област. Пациентите с птоза на миглите са изследвани чрез вертикален тракционен тест на горен и долен клепач, хоризонтален тракционен тест, еверзия на клепача и биомикроскопия за оценка на папиларен конюнктивит.(Фиг.1, Фиг 2)

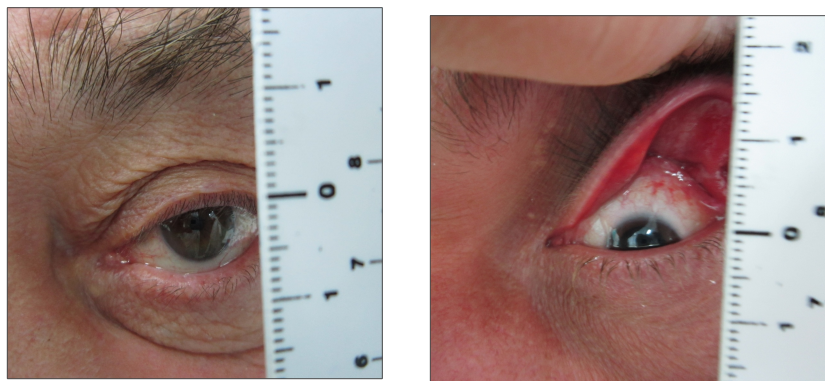
**Фигура1.** Птоза и неправилен ход на миглите



Вертикален тракционен тест е извършен по способ, подобен на предложения от McNab. [100]

McNab предлага мануална тракция на горния клепач на границата между средната и латералната 1/3 през кожата. Измерва се придвижването на мигления ръб в милиметри. За положителен тракционен тест се считат стойности над 12 мм. Ние извършваме тракция в латералната трета на горния клепач-фиг.2 и 3

**Фигура 2 и 3.** Вертикален тракционен тест на горен клепач



По същия способ се прилага вертикален тракционен тест на долния клепач. Измерва се придвижването на мигления ръб в милиметри, положителен над 6 мм. (Фиг. 4)

**Фиг. 4** Вертикален тракционен тест на долен клепач



Хоризонтален тракционен тест се извършва по същия начин, но с тракция в хоризонтална посока.

На всички пациенти със стойности на вертикалния тракционен тест над 12 мм за горен клепач, лесна еверзия на клепача и папиларен конюнктивит е поставена диагноза «халтав клепач».

## **2.2 Проучване „случаи-контроли“ за приложимостта на вертикален тракционен тест при изследване на клепачната разтегливост и диагностициране на халтав клепач**

Изследването включи 30 последователни амбулаторни пациенти, посетили амбулаторията на Медицински център „акад. Пашев“ за преглед по повод изписване на очила-група „контроли“ и 19 последователни пациенти с диагностициран халтав клепач-група „случаи“. Пациентите от контролната група не са имали други оплаквания. Проучването продължи 2 седмици-от 04.01.2013 год. до 16.01.2013 год. Приложихме трикратно вертикален тракционен тест на горния и долния клепач чрез мануална тракция през кожата на клепача в латералната му половина и при поглед напред за двете очи-способ, предложен от Alan McNab (виж фиг. 2, проучване I). За статистически анализ е използвана средната аритметична от трите стойности. Измерихме и разстоянието миглен ръб-център на зеницата за горен и долен клепач (MRD I, MRDII), както и дължината на латералния кант. За поставяне на диагноза халтав клепач бе необходимо да се наблюдава папиларен конюнктивит и разтегливост на горния клепач над 12 мм при вертикална тракция в съчетание с лесна еверзия на клепача.

## **2.3. Проучване „случай-контроли“ на степента, очните и системните асоциации на синдрома „халтав клепач“**

В това проучване са включени група „случай“- 97 последователни пациенти с халтав клепач, група „контроли“ - 81 последователни пациенти без халтав клепач, групирани по възраст и пол с групата случаи. Всички пациенти са прегледани и проследени за период от 2 години в амбулаторията на МЦ „акад.Пашев“ (януари 2010-декември 2011 год.). Търсихме очни и системни асоциации на заболяването като сравнявахме двете групи по всички изследвани критерии. Проучихме:

**Демографските и социални характеристики**-възраст при поставяне на диагнозата, пол, професия.

За диагностициране, стадиране и установяване на очни асоциации на синдрома осъществихме пълен очен преглед, включващ:

**Анамнеза** за настоящите оплаквания, давност на оплакванията при поставяне на диагнозата, описание на основните оплаквания. Основните оплаквания, които пациентите споделиха и според които ги разпределихме са:

- замъглено зрение;
- зачервяване, дразнене и сълзене от едното или двете очи;
- попадане на мигли в очите;
- спадане на клепачите;
- секрет от окото/очите сутрин;
- без оплаквания (за очила или профилактичен преглед).

В таблицата за статистическа обработка включихме като показатели анамнестичните данни за давност на оплакванията, предхождащо лечение с лубриканти или кортикостероидни/антибиотични капки.

## **Оглед на клепачите и околоочната област;**

- наличие на кожни промени-хиперкератоза, папиломи
- птоза и неправилен ход на миглите (частична-в латералната  $\frac{1}{2}$  на клепача, тотална - на целия клепач);
- функция на леватора на горния клепач в милиметри;
- положение на супрацилиарната гънка и кожата над нея, позиция на мигления ръб на горен и долен клепач (MRDI, MRDII); птоза на клепача се дефинира при  $MRDI < 3$  мм.
- дължина на латералния кант, за удължен латерален кант се счита дължина над 12 мм;
- тестове за разтегливост на клепача-вертикален тракционен тест на горния и долния клепач;

Диагноза халтав клепач поставихме при наличие на положителен горен тракционен тест, лесна еверзия на клепача и папиларен конюнктивит.

Като променливи в статистическия анализ използвахме;

- симетрия на засягането;
- дерматохалаза;
- птоза и неправилен ход на миглите;
- птоза на клепача;
- птоза на слъзните жлези;
- удължен латерален кант;
- ектропион;
- папиларен конюнктивит;
- суперфициален кератит;
- други очни заболявания.

## **Стадиране на халтавия клепач:**

За диагноза и стадиране на халтавия клепач използвахме изработената от нас схема-приложение 1. При определяне на степента на заболяването използвахме модифициран вариант на класификацията на Chambe за халтавост на клепача, като приложихме вертикална тракция на клепача:

**Първа степен**=отпуснат клепач (lax eyelid)-положителен вертикален тракционен тест на горния клепач, без папиларен конюнктивит; Означен със символ „1“ при въвеждане като променлива в статистическата обработка.

**Втора степен**=безсимптомен халтав клепач-положителен горен тракционен тест, лесна еверзия на клепача, папиларен конюнктивит; Символ „2“

**Трета степен**=симптомен халтав клепач- положителен вертикален тракционен тест, лесна еверзия при тракция, видими без обръщане на клепача папили по тарзалната конюнктива, хиперемия на конюнктивата със секрет; Символ „3“

**Четвърта степен**-всички изброени белези и персистираща еверзия на клепача. Символ „4“ . (прил.1)

Разпределихме пациентите в четири групи според степента на заболяването, които въведохме като променлива „степен“ в статистическата обработка.

Извършихме още:

3. Изследване на зрителна острота, рефрактометрия кератометрия;

**Биомикроскопия** за оценка на мигления ръб, конюнктивата, роговицата, ириса, лещата, оцветяване с флуоресцеин за оценка на очната повърхност и доказване на роговична патология;

## **Установяване на глаукома**

При пациентите, суспектни за глаукома, извършихме:

-измерване на средно ВОН от три последователни визити, периметър, офталмоскопия, ОСТ-изследване на перипапиларния слой на нервните влакна, оценка на ДЗН (фундусбиомикроскопия), изследване на макулата;

критерий за поставяне на диагнозата глаукома бе наличието на:

-средно ВОН над 21mmHg,

-екскавация на ДЗН над 0.5,

-типични периметрични промени или ОСТ данни за изтъняване на слоя на нервните влакна

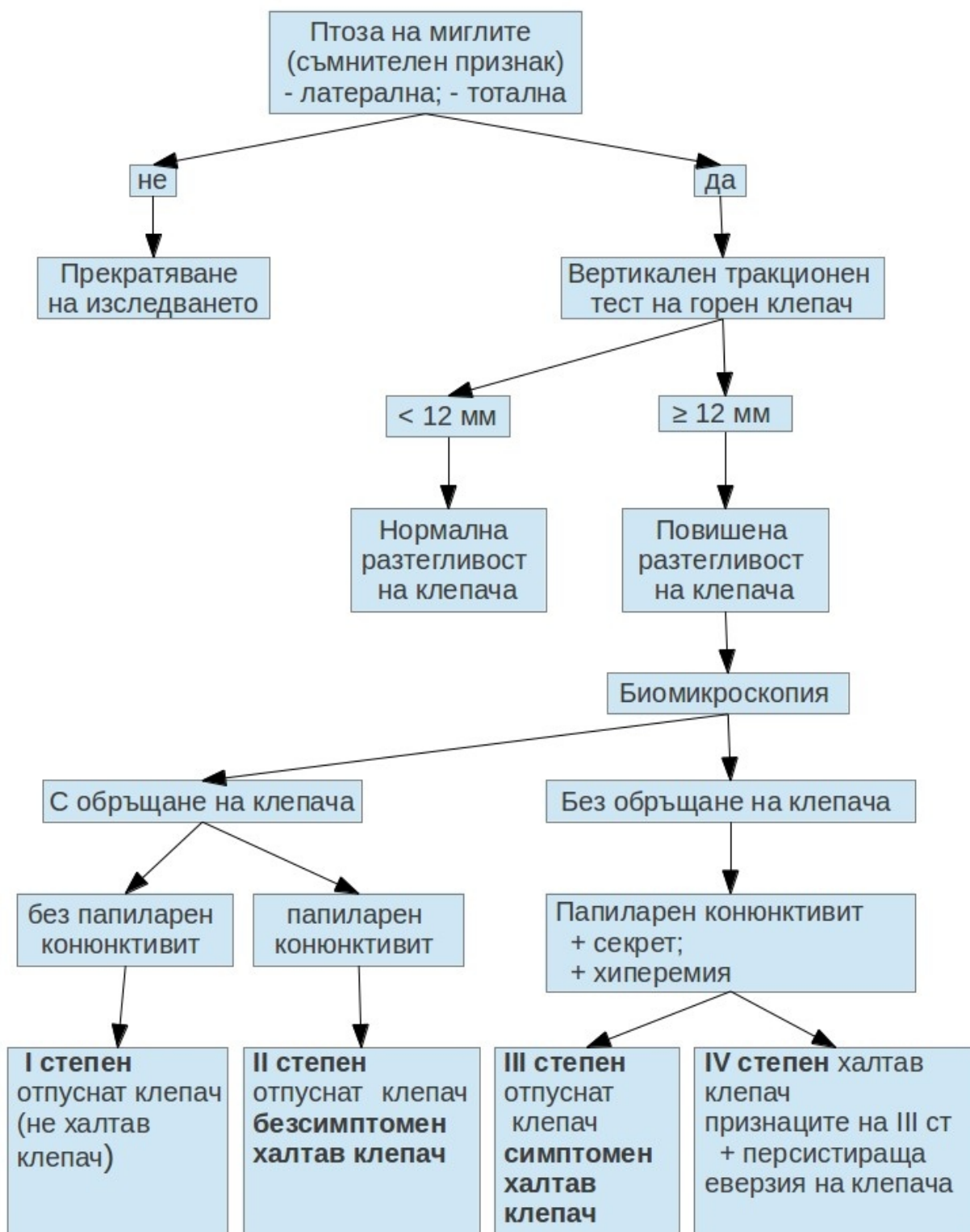
При средно ВОН под приетото за статистическа норма и положителни критерии за промени е ДЗН и периметър/или ОСТ поставихме диагноза „глаукома с ниско ВОН“

-Очна хипертензия-ВОН над 21mm Hg без офталмоскопски, периметрични и ОСТ данни за глаукомна увреда

При въвеждане на данните за статистически анализ средното ВОН въведохме като числова променлива, а промените в ДЗН и ОСТ данните като категорийни променливи, съответно типични за глаукома периметрични промени – символ „1“, без промени-символ 0, ОСТ данни за глаукома символ „1“, без ОСТ данни за глаукома-символ „0“

## Приложение 1

### Схема за диагноза и стадиране на халтав клепач





### 3. Колко често хъркате

- а. Почти всеки ден
- б. 3-4 пъти седмично
- в. 1-2 пъти седмично
- г. 1-2 пъти месечно
- д. Никога или почти никога

*Ако отговорът е „а“ или „б“ -1 точка*

### 4. Пречи ли Вашето хъркане на другите?

- а. Да
- б. Не
- в. Не знам

*Ако отговорът е „а“ -1 точка*

### 5. Забелязал ли е някой спиране на дишането Ви, докато спите?

- а. почти всеки ден
- б. 3-4 пъти седмично
- в. 1-2 пъти седмично
- г. 1-2 пъти месечно
- д. Никога или почти никога

*Ако отговорът е „а“ или „б“ - 2*

*точки*

**Раздел 1 е положителен, ако има 2 или повече точки**

## Раздел 2

### 6. Колко често се чувствате уморен/а или неразположен/а след сън?

- а. Почти всеки ден
- б. 3-4 пъти седмично
- в. 1-2 пъти седмично
- г. 1-2 пъти месечно
- д. Никога или почти никога

*Ако отговорът е „а“ или „б“ -1 точка*

### 7. При ставане от сън, чувствате ли се уморен/а, неразположен/а или в недобра форма?

- а. Почти всеки ден

- б. 3-4 пъти седмично
- в. 1-2 пъти седмично
- г. 1-2 пъти месечно
- д. Никога или почти никога

*Ако отговорът е „а“ или „б“-1 точка*

### **8. Задрямвал/а, заспивал/а ли сте, докато шофирате“**

- а. Да
- б. Не

Ако „да“:

*Ако отговорът е „а“-1 точка*

### **9. Колко често се случва това?**

- а. Почти всеки ден
- б. 3-4 пъти седмично
- б. 1-2 пъти седмично
- г. 1-2 пъти месечно
- д. Никога или почти никога

**Раздел 2 е положителен , ако сборът от точките е 2 или повече**

### Раздел 3

### **10. Имате ли високо кръвно налягане?**

- а. Да
- б. Не
- в. Не знам

**раздел 3 е положителен, ако отговорът на въпрос 10 е „да“ или боди мас индексът (BMI) на пациента е повече от 30 кг/м<sup>2</sup>**

Според отговорите на въпросника пациентите се разпределят на:

**С висок риск-** два и повече раздела с положителни отговори от въпросника

**С нисък риск-**един раздел с положителен отговор

За риска от сънна апнея извършихме и антропометрични измервания: BMI, обиколка на врата, критерий за затлъстяване бе BMI>30

Критерий за риск от сънна апнея – обиколка на врата мъже >44 см, жени >41 см  
Пациентите с висок анамнестичен и физикален (обиколка на врата, BMI) риск от сънна апнея бяха насочени за нощна полисомнография.

#### **Диагностициране на сънна апнея:**

Полисомнография -извършена бе нощна полисомнография и пълен запис с цифрова система за регистрация на EEG, EOG,EMG, ECG, дихателни движения на гръдна стена и корем, оксиметрия, позиция на тялото, въздушен поток, хъркане, пулсова честота, движения на краката на 77 пациенти, суспектни за сънна апнея

-анализ на apnea/hypopnea index (AHI), respiratory disturbance index (RDI)

Критерий за наличие на сънна апнея - спиране на дихателния поток за 10 сек и повече.

При направен полисомнографски доклад освен наличие или не на сънна апнея бе извършено стадиране на заболяването според степента на апнея-хипопнея индекса:

#### **Степени сънна апнея**

лека степен AHI>5, ≤ 15,

умерена степен AHI >15, ≤ 30,

тежка степен AHI>30

Пациентите са разпределени на три групи според това стадиране.

По време на полисомнографския запис бе извършено и титриране с CPAP и BiPAP за преценка на последващото лечение

## **2.4. Ретроспективно проучване на резултатите от хирургичното лечение на пациенти с халтав клепач**

Осъществихме ретроспективно проучване на резултатите от хирургичното лечение на 54 последователни пациенти с халтав клепач. Периодът на проследяване бе от януари 2010 до декември 2011 год, с интервал на проследяване на всеки 6 месеца. Преценка за хирургичния метод направихме спред тежестта и симетрията на заболяването, оплакванията на пациента и наличната асоциирана клепачна патология. Извършихме следните хирургични интервенции:

1. Пликация на латералния кант с и без медиална конюнктивопластика на долен клепач- 6 случая. (LCP±MC) От тях с медиална конюнктивопластика 4 случая. Критерий за избор на метод бе отпуснат клепач първа и втора степен в съчетание или не с начална еверзия на слъзните пункти.

2. Латерален тарзален стрип на горен и долен клепач (TS)-23 случая.

На четирите клепача (TS4)-13 случая, от тях с медиална конюнктивопластика на долен клепач 2 случая (TS4+MC); с едновременна корекция на блефароптозата (TS4+LA)-1 случай.

На горен и долен клепач на едното око (TS2)-10 случая, от тях три случая с едновременна корекция на блефароптоза (TS2+LA);

Критерий за избор бе халтав клепач първа, втора и трета степен в съчетание с отпуснат долен клепач и еверзия (със или без атрезия) на слъзната пункта.

3. Блефаропластика на горен клепач с едновременна корекция на блефароптозата и птозата на миглите и пликация на латерален кант(UB+LCP)- 25 случая. Птозата на миглите се коригира чрез отпрепариране и позициониране на предната ламела на клепача в областта на супрацилиарната гънка. Критерий за избор при този метод бе халтав клепач от втора до четвърта степен в съчетание с изразена блефароптоза или асиметричен халтав клепач.

Предварителният и следоперативният преглед на пациентите извършихме по

представения в предишното проучване ред. Критерий за хирургичен успех бе редуциране на оплакванията и липсата на рецидив за периода на проследяване.

## 2.5 Статистическа обработка и анализ

Данните от скрининговото проучване, проучването случаи-контроли и проучването за хирургично лечение въведохме и обработихме таблично чрез програмата MS Excel. За статистически анализ използвахме програмата SPSS-20. В първия етап на статистическата обработка данните от числовите променливи изследвахме с метода на Колмуторов-Смирнов за вида на честотното разпределение.

При сравняване на числовите променливи възраст, давност на оплакванията, вътреочно налягане, боди мас индекс, обиколка на врата за проверка на нулевата хипотеза използвахме непараметрични методи за статистически анализ.

За оценка на връзката между две категорийни променливи като степен на заболяването и клиничен белег (птоза на миглите, папиларен конюнктивит и т.н.) приложихме  $\chi^2$  - Chi-квадрат Test или тест на Крускал-Уолис.

За проверка на нулевата хипотеза при сравняване на категорийни и числови променливи използвахме дисперсионен анализ ANOVA. Такива бяха връзките между степента на заболяването халтав клепач и числови променливи като давност на оплакванията, обиколка на врата, боди мас индекс.

P-стойностите  $<0,05$  дефинирахме като сигнификантни, а  $p \leq 0,01$  – като силно сигнификантни.

## VI Резултати

### 1. Резултати от проучването за честотата на синдрома „халтав клепач“ сред пациентите, преглеждани профилактично

Нашата цел беше да търсим активно заболяването сред пациентите без оплаквания. За целеви контингент използвахме възрастовата група на работещите хора, които подлежат на ежегодни профилактични прегледи, осигурявани от работодателя. За период от 6 месеца двама лекари прегледаха 312 пациенти, изпратени за профилактичен преглед от служба «Трудова медицина». Разпределението им според местоработата е представено на таблица 2.

**Таблица 2.**

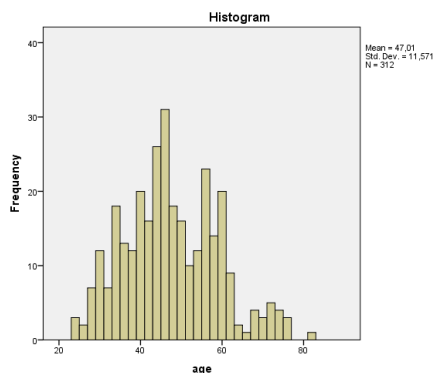
Месторабота	СОУ-средно общобразователно училище	РПУ-районно полицейско управление	ВиК дружество “Водоснабдяване и канализация“	ОПУ областно пътно управление	АВА спорт производство на оборудване за парапланеризъм	БНР българско национално радио
Брой пациенти	48	18	64	56	72	54
Мъже	12 (25%)	18( 100%)	22 (34%)	36 (64%)	42 (58%)	47 (87%)
Жени	36 (75%)	0	42 (66%)	20 (36%)	30 (42%)	7 (13%)

На таблица 3 и фиг. 5 е представена описателна статистика по демографския показател възраст.

**Таблица 3** Възрастово разпределение на изследваните

Брой пациенти	Валидни	312
	Липсващи	0
Средна аритметична		47.01
Стандартна грешка на средната аритметична		0.655
Медиана		46
Мода		46 <sup>a</sup>
Стандартно отклонение		11.571

**Фигура 5** Хистограма на възрастовото разпределение



Средната възраст на изследваната група е 47 години, разпределени по пол съответно на 177 мъже (56.73%) на средна възраст 48.29 год. и 135 жени (43.27%), средна възраст 45.05 год.

На пациентите бе снета анамнеза за наличие на оплаквания и по този показател бяха групирани на:

- без оплаквания;
- с намалено зрение (за очила);
- с дразнене и/или зачервяване на очите.

На диаграма 1 е представено процентно разпределение на пациентите според основните оплаквания.

**Диаграма 1.** Разпределение на пациентите според основните оплаквания

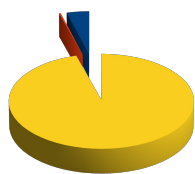


На всички пациенти бе направен обстоен очен преглед с особено внимание към клепачите и околоочната област. Насочващият белег бе наличието на птоза и неправилен ход на миглите. На пациентите с птоза и неправилен ход на

миглите, била тя едностранна или двустранна, приложихме тест за вертикална тракция на клепача, последван от биомикроскопия за установяване на папиларен конюнктивит. При стойности на теста над 12 мм, лесна еверзия на клепача и папиларен конюнктивит, засягащ тарзалната конюнктива на горния клепач, поставяхме диагноза халтав клепач. (Прил.1)

Халтав клепач намерихме при 14 пациенти, които представляват 4.49% от цялата група и съответно 13 мъже (7.34% от мъжете) и една жена (0.74% от жените). Средната им възраст е 50.71(±2.9) год. (Диаграма 2)

**Диаграма 2** Процентно разпределение на пациентите с «халтав клепач» сред общата група изследвани.



- Мъже с халтав  
клепач 4,17%
- Жени с халтав  
клепач 0,32%
- Здрави 95,51%

От пациентите с халтав клепач 7 (50%) са се оплаквали от замъглено зрение за близо, четирима (30%) са без оплаквания, а трима (20%) са имали дразнене и/или зачервяване на очите по време на профилактичния преглед.

При пациентите без халтав клепач без оплаквания са били 19.5%, с оплаквания от дразнене и зачервяване 26.2%, а с намалено зрение 71.1%. Разпределението всички пациенти според оплакванията е показано на табл.4, 5 и 6

**Таблица 4** Процентно разпределение на всички пациенти според оплакването от дразнене и зачервяване

floppy			честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
0	валиден	0	220	73,8	73,8	73,8
		1	78	26,2	26,2	100,0
		общо	298	100,0	100,0	
1	валиден	0	11	78,6	78,6	78,6
		1	3	21,4	21,4	100,0
		общо	14	100,0	100,0	

**Таблица 5** Процентно разпределение на всички пациенти според оплакването от намалено зрение

floppy			честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
0	валиден	0	85	28,5	28,5	28,5
		1	212	71,1	71,1	99,7
		2	1	0,3	0,3	100,0
		общо	298	100,0	100,0	
1	валиден	0	4	28,6	28,6	28,6
		1	10	71,4	71,4	100,0
		общо	14	100,0	100,0	

**Таблица 6** Процентно разпределение на пациентите без оплаквания

floppy			честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
0	валиден	0	239	80,2	80,5	80,5
		1	58	19,5	19,5	100,0
		общо	297	99,7	100,0	
	липсващ	системен	1	0,3		
	общо		298	100,0		
1	валиден	0	4	28,6	28,6	28,6

	1	10	71,4	71,4	100,0
	общо	14	100,0	100,0	

Сравнихме според оплакванията пациентите с халтав клепач и пациентите без това заболяване и установихме, че няма статистически значима зависимост между оплакванията от дразнене и зачервяване и наличието на халтав клепач-табл. 7 ( $F=0.156$ ,  $p=0.693$ )

**Таблица 7** Проверка на нулевата хипотеза «Няма връзка между оплакванията от дразнене и зачервяване и наличието на халтав клепач

	сбор от квадрати	разлика	средна квадрат	F	значимост
между групите	0,030	1	0,030	0,156	0,693
в групите	59,941	310	0,193		
общо	59,971	311			

Не намерихме връзка и между оплакванията от замъглено зрение и наличието на халтав клепач. След проверка на нулевата хипотеза «няма връзка между оплакванията от намалено зрение и наличието на халтав клепач» намерихме стойност на коефициента  $F=0.001$ , и ниво на значимост  $P=0.976$  Това ни даде основание да приемем нулевата хипотеза. (Табл. 8)

**Таблица 8** Проверка на нулевата хипотеза за връзка между оплакванията от намалено зрение и наличие на халтав клепач.

	сбор от квадрати	разлика	средна квадрат	F	значимост
между групите	0,000	1	0,000	0,001	0,976
в групите	65,179	310	0,210		
общо	65,179	311			

Разлика открихме само при пациентите без оплаквания-в тази група установихме статистически значима разлика между пациентите със и без халтав клепач, със стойност на коефициента  $F=22,467$  и ниво на значимост  $p<0.0001$ .,табл 9

**Таблица 9** Анализ на нулевата хипотеза за връзка между показателя «без оплаквания» и наличието на халтав клепач

	сбор от квадрати	разлика	средна квадрат	F	значимост
между групите	3,601	1	3,601	22,467	0,000
в групите	49,531	309	0,160		
общо	53,132	310			

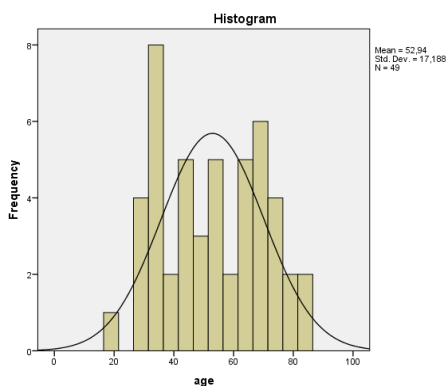
Поради малкия брой на пациентите с халтав клепач не е извършвана допълнителна статистическа обработка за зависимости между демографските показатели и фактора «халтав клепач». Такава детайлна обработка е направена в проучването «случай-контроли» от глава III на изложението.

## 2. Резултати от проучването „случаи-контроли” за приложимостта на вертикален тракционен тест при изследване на клепачната разтегливост и диагностициране на халтав клепач

В продължение на две седмици за периода от 04.01. до 16.01.2013 год. прегледахме 30 последователни пациенти, посетили амбулаторията на Медицински център „акад. Пашев“ по повод изписване на очила, без други оплаквания. За същия период изследвахме и 19 пациенти с вече поставена диагноза “халтав клепач“. От пациентите без клепачна патология 15 бяха мъже, а 15- жени, на средна възраст 51, 10 год.( min17, max 83, медиана 49,50) Пациентите с халтав клепач бяха 16 мъже и 3 жени на средна възраст 55,74 год. (min 31 max 86, медиана 53). Разпределението на пациентите от двете групи по възраст е представено на таблица 10 и фигура 6.

**Таблица 10** Честотно разпределение всички пациенти по възраст

floppy		N	минимум	максимум	средно	стандартно отклонение	асиметрия	
							станд. грешка	
0	възраст	30	19	82	51,10	17,586	0,081	0,427
	валиден брой	30						
1	възраст	19	31	85	55,74	16,584	0,066	0,524
	валиден брой	19						

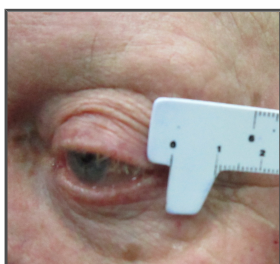


**Фигура 6** Хистограма на честното разпределение на всички пациенти с халтав клепач по възраст

На всички пациенти приложихме трикратно

вертикален тракционен тест на горния и долния клепач чрез мануална тракция през кожата на клепача в латералната му половина и при поглед напред за двете очи. Този тест е предложен от Mc Nab, като тракцията се прилага в средата на горния клепач. Ние приложихме тракция в латералната му половина и измерихме придвижването на мигления рѳб в милиметри.(фиг. 2 и 3, виж методи)

За статистически анализ използвахме средната аритметична от трите измерени стойности. За по-голяма прецизност на проучването измерихме и разстоянието миглен рѳб-център на зеницата за горен и долен клепач (MRD I, MRDII), както



и дължината на латералния кант, също трикратно. (фиг. 7)

**Фигура 7.** Измерване дължината на латералния кант

За да поставим диагноза халтав клепач при изследваните пациенти трябваше да се наблюдава папиларен конюнктивит и повишена разтегливост на горния клепач при вертикална тракция със средна стойност над 12 мм. Резултатите от измерванията на вертикалния тракционен тест на горен клепач са представени на табл. 11

**Таблица 11** Стойности на вертикален тракционен тест на горен клепач при пациенти с и без халтав клепач

Халтав клепач		N	Минимална стойност	Максимална стойност	Средна стойност		Стандартно отклонение
						Станд. грешка	
не	ВТТ горен клепач Д.О.	30	5,00	13,00	9,533	0,364	1,995
	ВТТ горен клепач Л.О.	30	6,00	13,00	10,066	0,324	1,779
	Общ брой	30					
да	ВТТ горен клепач Д.О.	19	11,00	19,00	14,447	0,570	2,488
	ВТТ горен клепач Л.О.	19	12,00	19,50	14,868	0,486	2,120
	Общ брой	19					

Както се вижда от представената таблица, средните стойности на вертикалния тракционен тест за горния клепач се различават при пациентите със и без халтав клепач. Средната стойност на теста за пациентите без клепачна

патология е 9,53 мм ( $\pm 1,99$ мм) за дясно око и 10 мм ( $\pm 1,77$ мм) за лявото око.

За пациентите с халтав клепач стойностите са съответно 14,4мм ( $\pm 2,48$ мм) и 14,8мм ( $\pm 2,12$ мм). При тези пациенти има по-голямо отклонение от средната стойност и за двата клепача.

При двама от пациентите без халтав клепач са измерени стойности на теста над 12 мм и не е наблюдаван папиларен конюнктивит, което ни дава основание да смятаме, че се касае за повишена разтегливост на клепача или начален стадий на халтав клепач.

В нашето проучване измерихме и вертикалната халтавост на долните клепачи чрез тракция надолу на клепача по средата в близост до мигления ръб по същия способ както на горния клепач. Резултатите са обобщени в табл. 12

**Таблица 12** Стойности на вертикален тракционен тест на долен клепач при пациенти с и без халтав клепач

Халтав клепач		брой	Минимум	Максимум	Средна		Стандартно отклонение
						Станд. грешка	
не	ВТТ долен клепач Д.О.	30	6,00	21,00	12,566	0,663	3,635
	ВТТ долен клепач Л.О.	30	5,00	20,00	12,050	0,712	3,904
	Общ брой	30					
да	ВТТ долен клепач Д.О.	19	10,00	21,00	17,315	0,586	2,556
	ВТТ долен клепач Л.О.	19	10,00	21,00	17,526	0,603	2,632
	Общ брой	19					

Между измерените стойности за разтегливост на долния клепач също установихме разлика. Средната стойност за пациентите без клепачни заболявания за дясно око е 12,56 мм ( $\pm 3,6$  мм) и 12,05 мм ( $\pm 3,09$  мм) за ляво око. При пациентите с халтав клепач тези стойности са по-високи: средно 17,31 мм ( $\pm 2,55$ мм) мм за дясно око и 17,52 мм ( $\pm 2,63$ мм) за ляво око. Разлики между двете групи пациенти забелязахме и при измерване на латералния кант. Табл. 13

**Таблица 13** Дължина на латералния кант при пациенти със и без халтав клепач

Халтав клепач		брой	Минимум	Максимум	Средна		Станд. отклонение
						Станд. грешка	
не	ЛК Д.О.	30	9	17	12,50	0,398	2,177
	ЛК Л.О.	30	9	16	12,50	0,403	2,209
	брой	30					
да	ЛК Д.О.	19	8	21	14,63	0,766	3,337
	ЛК Л.О.	19	8	20	14,63	0,718	3,131
	Общ брой	19					

За оценка на положението на мигления ръб на горен и долен клепач измерихме отстоянието на мигления ръб от центъра на зеницата за горен и долен клепач- MRDI, MRDII (marginal reflex distance). Табл. 14

**Таблица 14** Стойности на MRDI и MRDII при пациенти с и без халтав клепач

Халтав клепач		брой	Минимум	Максимум	Средна		Станд. отклонение
						Станд. грешка	
не	MRDI Д.О.	30	1,0	4,0	3,300	0,147	0,805
	MRDI Л.О.	30	1,0	4,0	3,333	0,157	0,864
	MRDII Д.О.	30	4,5	7,0	5,850	0,151	0,832
	MRDII Л.О.	30	4,0	7,0	5,883	0,145	0,795
да	MRDI Д.О.	19	2,0	4,0	3,316	0,128	0,558
	MRDI Л.О.	19	1,0	4,0	3,342	0,171	0,746
	MRDII Д.О.	19	5,0	8,0	6,263	0,149	0,653
	MRDII Л.О.	19	5,0	8,0	6,395	0,160	0,698

След прилагане на дисперсионен анализ на получените резултати установихме, че има статистически значима разлика в измерванията на вертикалния тракционен тест както за горните, така и за долните клепащи ( $P < 0.001$ ), както и за дължината на латералния кант ( $p < 0.05$ ) между двете групи пациенти. Такава разлика не установихме за стойностите на MRDI и MRDII. ( $p = 0.09$ ). Табл.15

**Таблица 15** Резултати от дисперсионен анализ за зависимост на стойностите на вертикален тракционен тест от наличието на синдром на халтавия клепач

		сума квадрати	разлика	средна квадрат	F	значимост
ВТТ горен клепач Д.О.	Между групите	280,902	1	280,902	58,182	0,000
	В групите	226,914	47	4,828		
	Общо	507,816	48			
ВТТ горен клепач Л.О.	Между групите	268,212	1	268,212	72,956	0,000
	В групите	172,788	47	3,676		
	Общо	441,000	48			
ВТТ долен клепач Д.О.	Между групите	348,864	1	348,864	28,923	0,000
	В групите	566,912	47	12,062		
	Общо	915,776	48			
ВТТ долен клепач Л.О.	Между групите	262,365	1	262,365	24,614	0,000
	В групите	500,972	47	10,659		
	Общо	763,337	48			
ЛК Д.О.	Между групите	52,854	1	52,854	7,351	0,009
	В групите	337,921	47	7,190		
	Общо	390,776	48			
ЛК Л.О.	Между групите	52,854	1	52,854	7,814	0,007
	В групите	317,921	47	6,764		
	Общо	370,776	48			

Обобщеният резултат от това проучване показва, че след приложение на вертикален тракционен тест можем да разграничим пациентите с повишена клепачна разтегливост и халтав клепач от тези без такива промени. При състояния на повишена разтегливост на клепача са повишени и стойностите на вертикалния тракционен тест за долния клепач, както и дължината на латералния кант.

### 3 . Проучване «случай-контроли» за степента, очните и системните асоциации на синдрома „халтав клепах“

За целите на това проучване включихме 97 последователни пациенти с диагностициран халтав клепах. За краткост на изложението ги наричаме група «случай».

За контролна група избрахме 81 последователни пациенти без халтав клепах, групирани по пол и възраст с групата «случай». В изложението ги наричаме «контроли». И двете групи пациенти изследвахме и проследявахме за период от 2 години (януари 2010-декември 2011 год.)

Дефинирането на халтав клепах се извърши при наличие на критериите положителен тракционен тест, лесна еверзия на клепахата и папиларен конюнктивит. Демографските характеристики на групите «случай» и «контроли» са представени на таблица 16 и 17 и фигури 8 и 9.

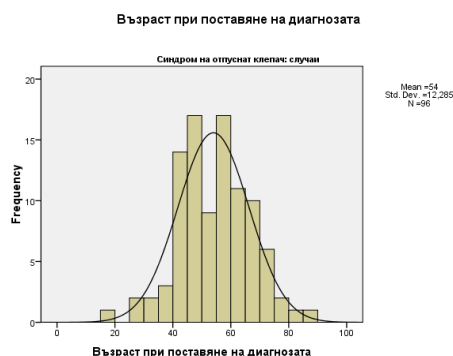
**Таблица 16** Описателна статистика на група «случай»-признак пол.

		Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Валидни	1-мъже	82	84,5	84,5	84,5
	2-жени	15	15,5	15,5	100,0
	общо	97	100,0	100,0	

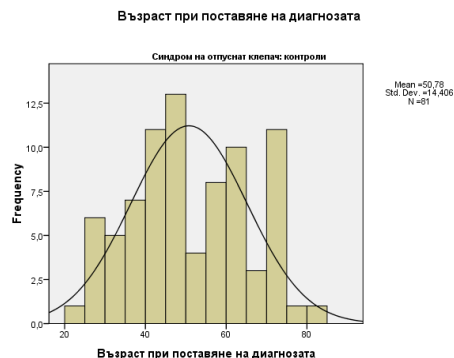
**Таблица 17** Разпределение на група «контроли» по пол

		Честота	Процент	Валиден процент	Кумулативен процент
Валидни	1-мъже	74	91,4	91,4	91,4
	2-жени	7	8,6	8,6	100,0
	Общо	81	100,0	100,0	

**Фигура 8 и фигура 9** Хистограма на разпределението по възраст на група «случай» и група «контроли»



След



извършване на теста на Колмугоров-Смирнов и от представените хистограми се вижда, че разпределението по възраст на група «случаи» се различава от нормалното, затова при последващия статистически анализ са използвани непараметрични методи.

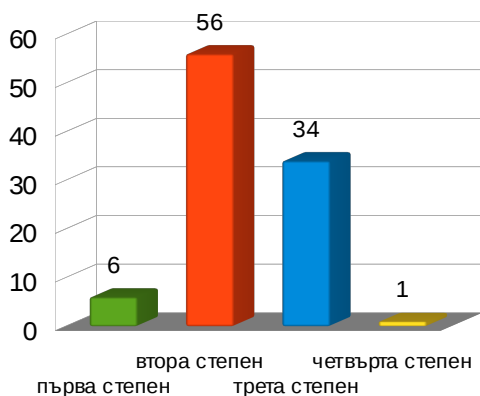
За да си осигурим точност при съпоставката между двете групи проверихме дали има разлика по показателя «пол» между двете групи. Формулирахме нулева хипотеза, че няма разлика между двете групи по този показател. Използвахме метода  $\chi^2$  и установихме, че трябва да приемем нулевата хипотеза, тъй като получихме стойност на коефициента Pearson Chi-квадрат=1,896, а на показател  $p=0.1689$ , т.е.  $p>0.05$  (табл. 18). Така доказахме, че няма статистически значима разлика между двете изследвани групи по признака «ПОЛ».

**Таблица 18** Кростабулация на «случаи» и «контроли», признак «пол»

			Синдром на отпуснат клепач		
			контроли	случаи	общо
Пол	1 мъж	брой	74	82	156
		%	41,6%	46,1%	87,6%
	2 жена	брой	7	15	22
		%	3,9%	8,4%	12,4%
	Общо	брой	81	97	178
		%	45,5%	54,5%	100,0%

В групата случаи разпределихме пациентите според стадия на заболяването на четири групи (виж.методи-стадиране). Резултатите са показани на диаграма 3.

Синдром на халтавия клепач  
Степени



**Диаграма 3** Разпределение на пациентите с халтав клепач според степента на заболяването

Най-многобройна бе групата пациенти с втора степен на заболяването, или безсимптомен халтав клепач, което включва всички признаци на халтав клепач без наличие на спонтанна еверзия на клепача и без наличие на видими без обръщане на клепача папили по

тарзалната конюнктива. С четвърта степен, или с персистираща еверзия на клепача, бе един пациент, затова не е включен в статистическия анализ. Едностранно бе засягането при 36 пациенти (37,11%), а двустранно-при 61 (62,89%). При проверка на връзката между степента на заболяването и симетрията на засягане не установихме статистически значима връзка между тези показатели. ( $p=0.86$ , метод  $X^2$ )

Следващият показател, който анализирахме, беше давността на оплакванията на пациентите с халтав клепач до момента на поставяне на диагнозата, измервана в месеци. Продължителността на оплакванията варираше от 1 месец до 4 години, средно 21.91 месеца.

Най-често болните се оплакваха от дразнене и зачервяване (74%) и замъглено зрение (64%).

39.18% от нашите пациентите са били с типични оплаквания 2 и повече години преди поставяне на диагнозата. Без характерни за заболяването оплаквания са били 20.6% от пациентите.

Въпреки продължителния период на оплаквания, част от пациентите са останали недиагностицирани. Така 42% от тях са лекувани за „хроничен конюнктивит“ с комбинация от антибиотични и кортикостероидни капки, а 43% са получвали капки „изкуствена сълза“ за „сухо око“.

След прилагане на метода  $X^2$  установихме, че има статистически значима разлика между случаи и контроли по отношение на оплакванията „дразнене и зачервяване“ ( $X^2=13,948$ ,  $P<0.0001$ ) „сутрешен секрет“ ( $X^2=12,186$ ,  $P<0.0001$ ) и „падане на клепачите“ ( $X^2=23,839$ ,  $P<0.0001$ ). Табл. 19, 20, 21

**Таблица 19** Халтав клепач и „дразнене и зачервяване“

	Стойност	Разлика	Асymp. значимост (две страни)	Ехact значимост (две страни)	Ехact значимост (1- sided)
<b>Pearson X<sup>2</sup></b>	<b>13,948<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	12,815	1	0,000		
степен вероятност	14,065	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,000	0,000
линеарна по линеарна асоциация	13,870	1	0,000		
брой на валидни случаи	178				

**Таблица 20** Халтав клепач и „сутрешен секрет“

	стойност	разлика	Асymp. значимост (две страни)	Ехact значимост (две страни)	Ехact значимост (1- sided)
<b>Pearson X<sup>2</sup></b>	<b>12,186<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	10,696	1	,001		
степен вероятност	13,772	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
линеарна по линеарна асоциация	12,118	1	,000		
брой на валидни случаи	178				

**Таблица 21** Халтав клепач и „падане на клепачите“

	стойност	разлика	Асymp. значимост (две страни)	Ехact значимост (две страни)	Ехact значимост (1- sided)
<b>Pearson X<sup>2</sup></b>	<b>23,839<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	22,079	1	0,000		
степен вероятност	27,068	1	0,000		
Fisher's Exact Test				0,000	0,000
линеарна по линеарна асоциация	23,705	1	0,000		

	стойност	разлика	Асymp. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1- sided)
Брой валидни случаи	178				

В групата «случаи» направихме анализ на връзката между степента на заболяването и основните оплаквания и намерихме, че такава връзка има при оплакванията от «падане на клепача» и «попадане на мигли в очите». Така връзка не установихме за другите оплаквания (табл.22)

**Таблица 22** Анализ на връзката между основните оплаквания и степента на «халтав клепач»

	замъглено зрение/за очила	дразнене и зачервяване	падане на клепачите	Сутрешен секрет	попадане на мигли в окото	без оплаквания, характерни за синдрома
Хи-квадрат	1,032	4,306	12,168	4,347	11,549	2,931
разлика	2	2	2	2	2	2
Асymp. значимост	0,597	0,116	0,002	0,114	0,003	0,231

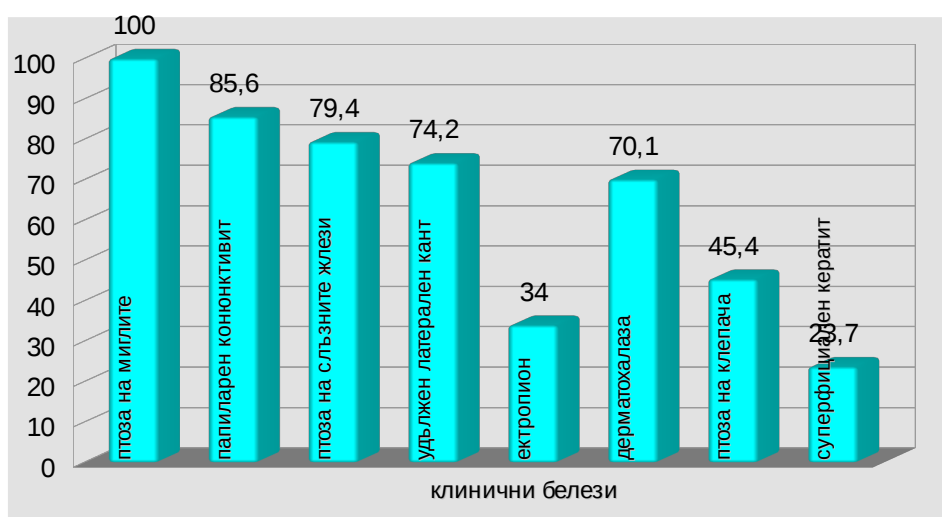
### 3.1. Очни асоциации

След групирането на пациентите според стадия на заболяването оценихме състоянието на клепачите, конюнктивата, роговичната повърхност и лещата, за да изследваме очните асоциации на синдрома. Изследваните показатели бяха:

- птоза и неправилен ход на миглите с две степени- «1» и «2» (виж методи);
- птоза на клепача;
- дерматохалаза;
- птоза на слъзната жлеза с два варианта- «1»-едностранна, «2»-двустранна;
- удължен латерален кант;
- ектропион;
- папиларен конюнктивит;
- суперфициален кератит;
- катаракта, дефинирана като помътняване на лещата, водещо до редуцирана под 0.7 зрителна острота.

Честотното разпределение на тези клинични белези е изобразено на диаграма 4.

**Диаграма 4** Клинични белези в асоциация с халтав клепач



Както се вижда от диаграмата, най-често срещаният белег е птозата и неправилният ход на миглите на горния клепач-намерен е при всички пациенти с халтав клепач. Сред контролната група намерихме птоза на миглите само при 8 пациенти (9%). Установихме статистически много силна връзка между този белег и степента на заболяването като използвахме отново  $X^2$  ( $X^2=53,177$ ,  $P<0.0001$ )-табл.23 и 24

**Таблица 23** Кростабулация случаи/контроли по признака «птоза на миглите»

			Синдром на отпуснат клепач		
			контроли	случаи	общо
птоза на миглите	0	брой	72	34	106
		%	40,4%	19,1%	59,6%
	1	брой	9	62	71
		%	5,1%	34,8%	39,9%
	2	брой	0	1	1
		%	,0%	,6%	,6%
	Общо	брой	81	97	178
		%	45,5%	54,5%	100,0%

**Таблица 24** Анализ на нулевата хипотеза за липса на асоциация между «птоза и неправилен ход на миглите» и «степен на халтав клепач»

	стойност	разлика	Асумр. значимост (две страни)
Pearson $X^2$	53,177 <sup>a</sup>	2	,000
степен вероятност	58,318	2	,000
линейна по линейна асоциация	52,197	1	,000
брой на валидни случаи	178		

За да установим връзка между степента на заболяването и степента на признака «птоза и неправилен ход на миглите» използвахме теста на Крускал-Уолис. Формулирахме нулева хипотеза «Няма връзка между тоталната птоза на миглите и степента на халтав клепач», резултатите от анализа на която са представени на таблици 25 и 26.

**Таблица 25** Разпределение на пациентите в група «случаи» по степен на заболяването

	степен	N	средна
птоза на миглите тотално (целия клепач)	1	6	25,42
	2	56	41,25
	3	34	64,51
	общо	96	

**Таблица 26** Приложение на теста на Крускал-Уолис за проверка на нулевата хипотеза, групираща променлива-степен на заболяването-Резултат-има статистически значима зависимост между птоза на миглите тотално и степен на заболяването ( $\chi^2 = 27,393$ ,  $p < 0,0001$ ).

	<b>птоза на миглите тотално</b>
Chi-квадрат	<b>27,393</b>
разлика	<b>2</b>
Asymp. значимост	<b>0,000</b>

Така установихме, че колкото по-изразена е птозата в съчетание с неправилен ход на миглите, толкова по-напреднал е стадият на заболяването халтав клепач.

Следващият клиничен белег, папиларният конюнктивит, е задължителен за дефиниране на заболяването. Ние използвахме наличието на папили по тарзалната конюнктива, видими при обръщане или без обръщане на клепача при стадирането на синдрома за разграничаване на стадий 2 от стадий 3. (виж методи)

В нашата група «случаи» папиларен конюнктивит се отбеляза при 85.6% от пациентите. Останалите пациенти са в подгрупата на стадий 1- отпуснат, но не «класически» халтав клепач. Отново установихме статистически значима разлика с група «контроли».(табл 27 и 28)  $P < 0.0001$

**Таблица 27** Кростабулация по признака «папиларен конюнктивит»

Признак			Синдром на отпуснат клепач		
			контроли	случаи	общо
папиларен конюнктивит	0 няма	брой	47	14	61
		%	26,4%	7,9%	34,3%
	1 има	брой	34	83	117
		%	19,1%	46,6%	65,7%
	общо	брой	81	97	178
		%	45,5%	54,5%	100,0%

**Таблица 28** Анализ на нулевата хипотеза, признак «папиларен конюнктивит»

	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)
<b>Pearson X<sup>2</sup></b>	<b>37,236<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>
Continuity Correction <sup>b</sup>	35,326	1	0,000
степен вероятност	38,572	1	0,000
Fisher's Exact Test			
линеарна по линеарна асоциация	37,027	1	0,000
Брой валидни случаи	178		

С дерматохалазата и ектропиона на долния клепач също намерихме положителна асоциация. В изследваната група «случаи» намерихме, че 70.2% от пациентите са с дерматохалаза, 74%- с удължен латерален кант, а 34% са с ектропион на долния клепач. (фиг. 10)

**Фигура 10** 64 годишен пациент с дерматохалаза, халтав клепач и ектропион

При нашето проучване проверката на нулевата хипотеза с метода X<sup>2</sup> показва стойности на  $p < 0.001$  (табл.29)

**Таблица 29** Анализ на нулевата хипотеза: «няма връзка между случаи-контроли по признаците дерматохалаза и ектропион»

	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)
Pearson X <sup>2</sup>	21,584 <sup>a</sup>	2	0,000
степен вероятност	24,250	2	0,000
<b>линеарна по линеарна асоциация</b>	<b>21,172</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>
Брой на валидни случаи	178		

Установихме висока честота и на птоза на слъзната

жлеза при групата «случаи»-79.4% и положителна асоциация със синдрома. (табл. 30 и 31, фиг. 11)

**Фигура 11** Птоза на слъзната жлеза при 55 год. пациентка с халтав клепач



**Таблица 30** Анализ на нулевата хипотеза за връзка между птозата на слъзните жлези и синдрома «халтав клепач»

	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)
Pearson X <sup>2</sup>	87,980 <sup>a</sup>	2	,000
степен вероятност	98,573	2	,000
линейна по линейна асоциация	86,097	1	,000
брой на валидни случаи	178		

**Таблица 31** Кростабулация на групите «случаи» и «контроли» по признака птоза на слъзните жлези

Признак			Синдром на отпуснат клепач		
			контроли	случаи	общо
птоза на слъзните жлези	0	брой	73	19	92
		%	41,0%	10,7%	51,7%
	1	брой	8	77	85
		%	4,5%	43,3%	47,8%
	2	брой	0	1	1
		%	,0%	,6%	,6%
	общо	брой	81	97	178
		%	45,5%	54,5%	100,0%

Друга асоциация на халтавия клепач, която изследвахме, бе с повърхностния точковиден кератит.

При нашите пациенти кератит се описа в 23.7 % от случаите като фино

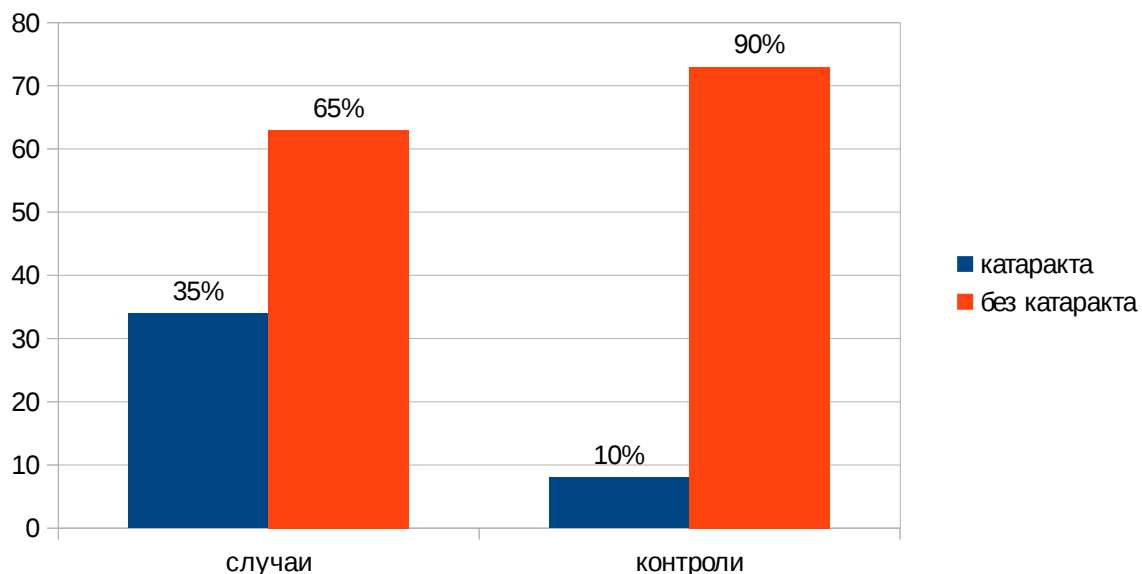
точковидно багрене от флуоресцеин по цялата роговична повърхност, а при един пациент намерихме филиформен кератит. Като сравнихме резултатите с групата контроли, намерихме положителна, макар и не толкова силна асоциация с точковидния кератит. (табл. 32)

**Таблица 32** Връзка между халтав клепах и точковиден кератит,  $\chi^2=4.753$ ,  $p=0.02$

	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1-sided)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>4,753<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,029</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,936	1	0,047		
степен вероятност	4,924	1	0,026		
Fisher's Exact Test				0,032	0,022
линейна по линейна асоциация	4,726	1	0,030		
Брой валидни случаи	178				

Интригуваща бе асоциацията на халтавия клепах с катаракта. Честотното разпределение по този белег на двете групи пациенти е представено на диаграма 5

**Диаграма 5** Процентно разпределение на пациентите според признака «катаракта»



След

статистическа обработка и анализ на данните установихме положителна асоциация със синдрома на халтавия клепах. (табл.33)

**Таблица 33** Проверка на нулевата хипотеза за връзка между «катаракта» и «халтав клепащ», метод  $\chi^2$ ,  $\chi^2=7.075$ ,  $P=0.008$

	стойност	разлика	Асимп. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1-sided)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>7,075<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,008</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	6,202	1	0,013		
степен вероятност	7,276	1	0,007		
Fisher's Exact Test				0,011	0,006
линеарна по линеарна асоциация	7,036	1	0,008		
Брой на валидни случаи	178				

Друго заболяване, асоциирано с халтавия клепащ, е глаукомата. Тъй като много голяма част от пациентите с халтав клепащ страдат от сънна апнея, влиянието само на фактора «халтав клепащ» за развитие на глаукомно увреждане не може да се изучава като на независим фактор. Нашите пациенти бяха изследвани за глаукома след отчитане на съмнителни за заболяването признаци-повишено ВОН, промени в диска на зрителния нерв. Допълнителните изследвания бяха периметрия и оптична кохерентна томография. В резултат установихме, че има статистически значима разлика между случаи и контроли само по показателя «съмнителни за глаукома ДЗН»:  $\chi^2=6,557$ ,  $p=0.01$ . За показателите «суспектен периметър» и «суспектни за глаукома ОСТ данни» не намерихме разлика между двете групи, съответно  $\chi^2=1,526$ ,  $p=0.217$ ,  $\chi^2=1,902$ ,  $P=0.12$ . При анализ в група случаи дисперсионният анализ показва, че няма статистически значима връзка между степента на заболяването халтав клепащ и средните стойности на ВОН. ( $P=0.169$  за дясно око,  $P=0.426$  за ляво око) Резултатите от статистическия анализ са представени на таблица 34.

**Таблица 34** Дисперсионен анализ ANOVA

		сбор квадрати	на разлика	средно квадрат	F	значимост
Възраст при поставяне на диагнозата	между групите	531,716	2	265,858	1,772	0,176
	в групите	13805,273	92	150,057		
	общо	14336,989	94			
средно ВОН ДО	между групите	61,882	2	30,941	1,813	0,169
	в групите	1570,238	92	17,068		
	общо	1632,119	94			
средно ВОН ЛО	между групите	35,979	2	17,989	0,860	0,426
	в групите	1923,642	92	20,909		
	общо	1959,621	94			

В групата случаи направихме анализ чрез метода на Крускал-Уолис за зависимост на показателите катаракта и глаукома от степента на заболяването. Такава връзка доказахме само за катарактата- $X^2=7.005$ ,  $p=0.03$ . (табл. 35)

**Таблица 35** Анализ на зависимостта на признаците «глаукома» и «катаракта» от степента на заболяването халтав клепач

Крускал-Уолис	<b>Катаракта</b>	Глаукома
Chi-квадрат	<b>7,005</b>	0,994
разлика	<b>2</b>	2
Асимп. значимост	<b>0,030</b>	0,608

В резултат на нашия статистически анализ установихме, че няма данни за асоциация между заболяването глаукома, както и между периметричните промени, ОСТ данните и средното ВОН и заболяването халтав клепач. Пълен списък на придружаващите очни заболявания при двете групи пациенти е представен в приложение 3.

### 3.2. Системни асоциации

Най-често споменавана и най-сериозна е асоциацията халтав клепач-сънна апнея поради многобройните проучвания, търсещи етиологична връзка между двете заболявания.

Нашата задача бе на първи етап да идентифицираме пациентите, носители на рискови фактори за сънна апнея чрез използване на въпросник за анамнестичния риск от сънна апнея и измерване на физикалните показатели боди мас индекс и обиколка на врата. След използване на въпросника за риск от сънна апнея пациентите бяха разпределени като високо рискови-показател «1» и с нисък риск-показател «0».(приложение 2) Измерените стойности на боди мас индекса и вратната обиколка нанасяхме като числови променливи в таблицата за статистически анализ. Описателната статистика в този етап на изследването е представена на табл. 36 за група контроли и табл. 37 за група случаи.

**Таблица 36** Честотно разпределение по признака «анамнеза за ОСА» в група «контроли»

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	69	85,2	85,2	85,2
	1	12	14,8	14,8	100,0
	общо	81	100,0	100,0	

**Таблица 37** Честотно разпределение по признака «анамнеза за ОСА» в група «случаи»

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	24	24,7	24,7	24,7
	1	73	75,3	75,3	100,0
	общо	97	100,0	100,0	

Както се вижда от представените таблици, в групата на пациентите с халтав клепач 75.3% бяха с повишен анамнестичен риск за сънна апнея, а групата на контролите-само 14.8%.

Доказане статистическата значимост на този факт с метода  $\chi^2$ . (табл. 38)

**Таблица 38** Проверка на нулевата хипотеза „няма разлика между случаи и контроли по признака“анамнеза за ОСА“  $\chi^2=64,635$   $P < 0.001$

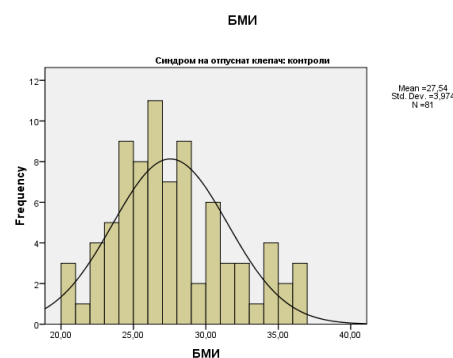
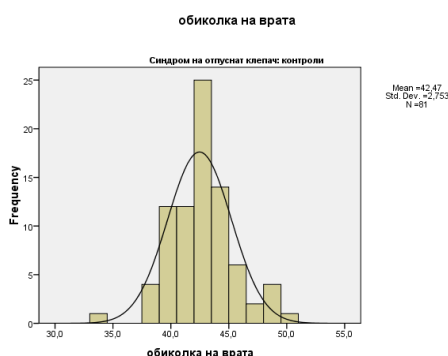
	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1- sided)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>64,635<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	62,235	1	,000		
степен вероятност	69,904	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
линейна по линейна асоциация	64,272	1	,000		
Брой валидни случаи	178				

И в двете групи пациенти измерихме показателите боди мас индекс и обиколка на врата, които са рискови фактори за сънна апнея.

За контролната група средната аритметична стойност на обиколката на врата беше 42.47( $\pm 2.7$ ) см, а средната на боди мас индекса бе 27.54( $\pm 3.9$ ).

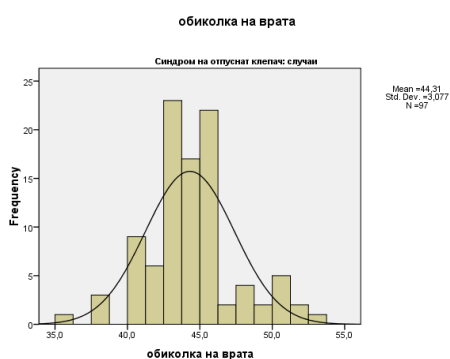
Хистограмите на описателната статистика за група „контроли“ са представени на фигури 12 и 13

**Фигура 12** Разпределение по признак“обиколка на врата“; **Фигура 13** Разпределение по признак БМИ

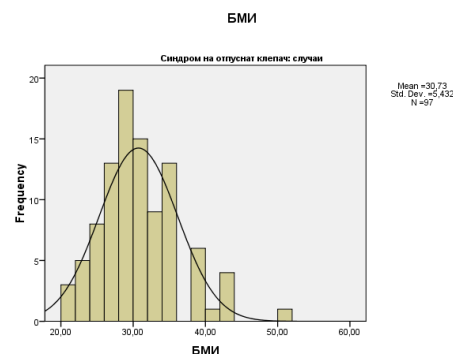


От фигури 14 и 15 се вижда, че средната аритметична на признака „обиколка на врата“ за група случаи е 44.31( $\pm 3.07$ )см, а средната на БМИ е 30.73( $\pm 5.4$ )

**Фигура 14** Разпределение по признак „обиколка на врата“; **Фигура 15** Разпределение по БМИ



Подробните таблици на описателната статистика са в приложение 4. За да установим дали има връзка между показателите боди

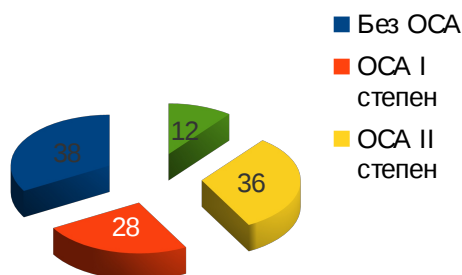


мас индекс и обиколка на врата и степента на заболяването „халтав клепащ“, приложихме дисперсионен анализ. Така доказахме, че съществува статистически значима връзка между тези показатели- $p=0.05$ . (табл. 39)

**Таблица 39** Резултати от дисперсионния анализ за връзка между боди мас индекс, вратна обиколка и степен на заболяването.

		Сбор от квадрати	Разлика	Средна	F	Значимост
обиколка на врата	между групите	53,711	2	26,855	<b>2,931</b>	<b>0,05</b>
	в групите	852,078	93	9,162		
	общо	905,789	95			
БМИ	между групите	168,136	2	84,068	<b>2,944</b>	<b>0,05</b>
	в групите	2655,828	93	28,557		
	общо	2823,964	95			

След като намерихме, че 75.3 % от пациентите с халтав клепащ са с висок анамнестичен риск от сънна апнея, пристъпихме към доказване на заболяването. Насочихме тези пациенти за нощна полисомнография и последващ анализ. От изпратените 73 пациенти с халтав клепащ 62 осъществиха изследването. Процентното разпределение според степента на сънна апнея е



представено на диаграма 5.

**Диаграма 5** Разпределение на пациентите в група „случаи“ по показател „сънна апнея.“

В групата „контроли“ само 12 пациенти бяха с висок анамнестичен риск за сънна апнея. От тях само 5 извършиха полисомнография, така че не можем да приложим статистическа обработка за анализ на данните от тази група. Нашето изследване показва, че 62% от пациентите с халтав клепач имат различна степен на сънна апнея.

При анализ в група „случаи“ намерихме зависимост между степента на халтав клепач и степента на сънна апнея, която е показана на таблица 40 (Тест на Крускал-Уолис,  $p=0.002$ ).

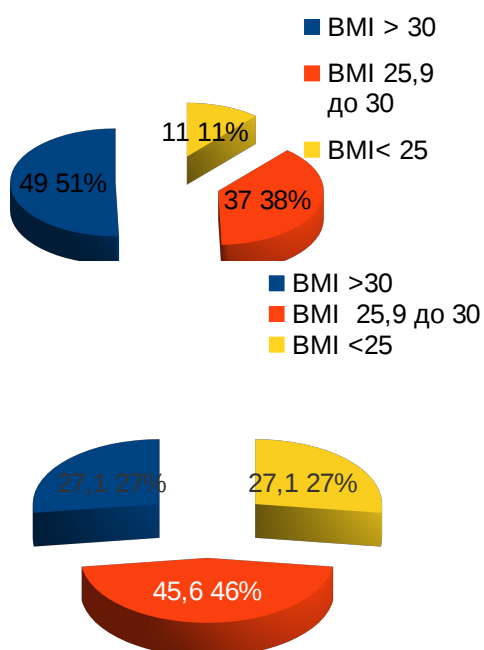
**Таблица 40** Зависимост между степента на „халтав клепач“ и степента на ОСА

	анамнеза за ОСА	степен на ОСА
$\chi^2$	2,112	12,417
разлика	2	2
Асимп. значимост	0,348	0,002

Заедно с асоциацията със сънна апнея проучихме и връзката на халтавия клепач със затлъстяването.

В нашите две групи пациенти изследвахме степента на затлъстяване чрез изчисляване на боди мас индекса им. Получихме следните резултати, илюстрирани от диаграма 6 и 7.

**Диаграма 6** Разпределение на пациентите от група „случаи“ по стойност на BMI



**Диаграма 7** Разпределение на пациентите от група „контроли“ според стойността на BMI

От диаграмите е видно, че в група „случаи“ броят на затлъстелите (BMI>30) е значително по-голям. Доказахме статистическата значимост на това наблюдение чрез анализ с метода  $\chi^2$  – таблица 41

**Таблица 41** Анализ на нулевата хипотеза „няма разлика между случаи и контроли по показател “затлъстяване“,  $\chi^2=8,101$ ,  $p=0,004$

	стойност	разлика	Асумп. значимост (две страни)	Ехакт значимост (две страни)	Ехакт значимост (1-sided)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>8,101<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,004</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	7,255	1	0,007		
степен вероятност	8,204	1	0,004		
Fisher's Exact Test				0,006	0,003
линейна по линейна асоциация	8,055	1	0,005		
Брой валидни случаи	177				

За да бъдем изчерпателни в анализа на системните асоциации, търсихме връзка и с хипертония и диабет при двете групи пациенти. Разпределението на пациентите в двете изследвани групи-контроли и случаи, е представено на таблици 42 и 43 за признака хипертония и на таблици 44 и 45 за признак „диабет“.

**Таблица 42** Разпределение на група „контроли“ по признак „хипертония“

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	46	56,8	56,8	56,8
	1	35	43,2	43,2	100,0
	общо	81	100,0	100,0	

**Таблица 43** Разпределение на група „случаи“ по признак“хипертония“

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	24	24,7	24,7	24,7
	1	73	75,3	75,3	100,0
	общо	97	100,0	100,0	

**Таблица 44** Разпределение на група контроли по признак „диабет“

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	68	84,0	84,0	84,0
	1	13	16,0	16,0	100,0
	общо	81	100,0	100,0	

**Таблица 45** Разпределение на група „случаи“ по признак „диабет“

		честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
валиден	0	78	80,4	80,4	80,4
	1	19	19,6	19,6	100,0
	общо	97	100,0	100,0	

За да проверим дали двете групи се различават по тези признаци, формулирахме двете нулеви хипотези, а именно “Няма разлика между случаи и контроли по признака хипертония“ и „Няма разлика между случаи и контроли по признака диабет“

След проверка на хипотезите по метода  $\chi^2$  установихме, че статистически значима разлика между двете групи има само за признака хипертония-т.е. пациентите с халтав клепащ имат по-често хипертония от контролната група.  $\chi^2=19.00$ ,  $p<0.001$ (табл. 46 и 47)

**Таблица 46** Проверка на нулевата хипотеза за разлика между случаи и контроли по признака “хипертония“

	стойност	разлика	Асymp. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1- sided)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>19,000<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	17,681	1	0,000		
степен вероятност	19,254	1	0,000		
Fisher's Exact Test				,000	0,000
линеарна по линеарна асоциация	18,893	1	0,000		
Брой валидни случаи	178				

**Таблица 47** Проверка на нулевата хипотеза за разлика между случаи и контроли по признака „диабет“  $X^2=0.375$ ,  $p=0.540$

	стойност	разлика	Asymp. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1- sided)
<b>Pearson Chi-Square</b>	<b>0,375<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,540</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,173	1	0,677		
степен вероятност	0,377	1	0,539		
Fisher's Exact Test				0,563	0,340
линеарна по линеарна асоциация	0,373	1	0,542		
Брой валидни случаи	178				

Проучвайки демографско-социалните характеристики на двете изследвани групи, установихме много интересна връзка между професията на пациентите и заболяването халтав клепач. Пълната информация за професиите на участниците в двете групи е представена в приложение 3. Намерихме, че заболяването халтав клепач се среща по-често при професионални шофьори. Затова първоначално сравнихме двете групи по професии и формулирахме нулева хипотеза, че няма статистически значима разлика между тях по този признак. След анализ чрез метода  $X^2$  получихме стойност на  $X^2=0.717$ , и  $p=0.397$ , и приехме нулевата хипотеза. (табл. 48)

**Таблица 48** Проверка на нулевата хипотеза “Няма разлика между група контроли и група случаи по професия“

	стойност	разлика	Асимп. значимост (две страни)	Ехаст значимост (две страни)	Ехаст значимост (1- sided)
<b>Pearson <math>X^2</math></b>	<b>0,717<sup>a</sup></b>	<b>1</b>	<b>0,397</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,392	1	0,531		
степен вероятност	0,726	1	0,394		
Fisher's Exact Test				0,510	0,267
линеарна по линеарна асоциация	0,713	1	0,398		
Брой валидни случаи	178				

След това анализирахме нулевата хипотеза „Няма връзка между степен на заболяването халтав клепач и професия „шофьор“ и чрез метода на Крускал-Уолис получихме, че  $X^2=7.835$ ,  $p=0.02$ , което ни позволи да я отхвърлим. (табл. 49)

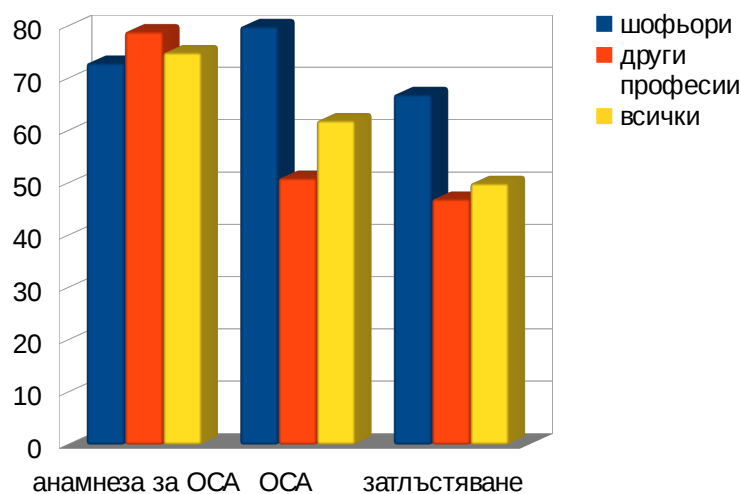
**Таблица 49** Анализ на нулева хипотеза за връзка между степен на халтав клепач и професия „шофьор“

	професия К
$X^2$	7,835
разлика	2
Asymp. значимост	0,020

Тъй като в групата на контролите пациентите с професия шофьор бяха малко на брой, не можахме да направим екзактен статистически анализ за сравнение между двете групи, затова продължихме изследването само в групата на пациентите с халтав клепач с професия шофьор. При използване на описателната статистика установихме следните разпределения според показателите анамнеза за сънна апнея, степен на сънна апнея и затлъстяване:

За показател анамнеза за сънна апнея 73 % от пациентите са с висок риск, 80% са с различна степен на сънна апнея, 67% са със затлъстяване. (диаг. 8)

**Диаграма 8** Разпределение според признаците анамнеза за сънна апнея, сънна апнея, затлъстяване в група „случай“



Като сравним резултатите на описателната статистика за цялата група случаи, се вижда, че има разлика между шофьорите и пациентите с други професии.

Използвахме метода  $X^2$ , за да установим има ли зависимост при шофьорите между степента на сънна апнея и степента на халтав клепач. (Табл 50) Отново поради относително малкия брой на тази група не можем осигурим достатъчно точен статистически анализ. Това ще е предмет на бъдещо проучване с по-голяма група пациенти.

**Таблица 50** Анализ на нулевата хипотеза “Няма връзка между степен на сънна апнея и степен на халтав клепач при шофьори”  $X^2=1.593$ ,  $p=0.6$ , нулевата хипотеза се потвърждава

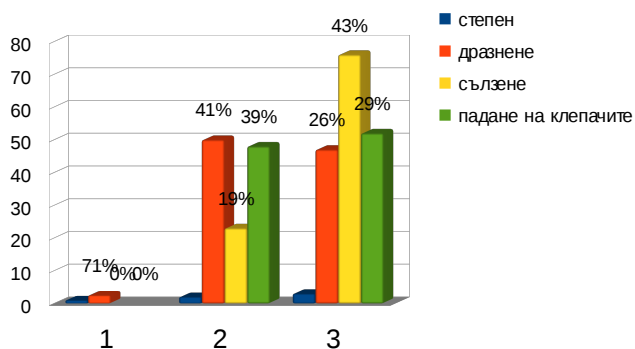
	стойност	разлика	Асимп. значимост (две страни)
<b>Pearson <math>X^2</math></b>	<b>1,593<sup>a</sup></b>	<b>3</b>	<b>0,661</b>
степен вероятност	2,275	3	0,517
линеарна по линеарна асоциация	0,594	1	0,441
Брой валидни случаи	13		

Като резултат на нашето изследване идентифицирахме една рискова група пациенти-шофьорите имат по-често халтав клепач, затлъстяване и сънна апнея.

## 4. Резултати от ретроспективното проучване за ефекта от хирургичното лечение на пациенти с халтав клепач

За периода януари 2010- декември 2011 година бяха оперирани 54 пациенти с различна степен на халтав клепач, 42 мъже и 12 жени, на средна възраст 55.3 години. Проследявахме пациентите на първия, третия и на всеки 6 месеца за период от 1 година и 4 месеца до 2 години и 4 месеца. Критерий за хирургичен успех беше липса на рецидив и редуциране на оплакванията за периода на проследяване. Разпределението им според степента на заболяването и основните оплаквания е представено на диаграма 9

**Диаграма 9** Разпределение на оперираните пациенти според степента на заболяването и



основните оплаквания

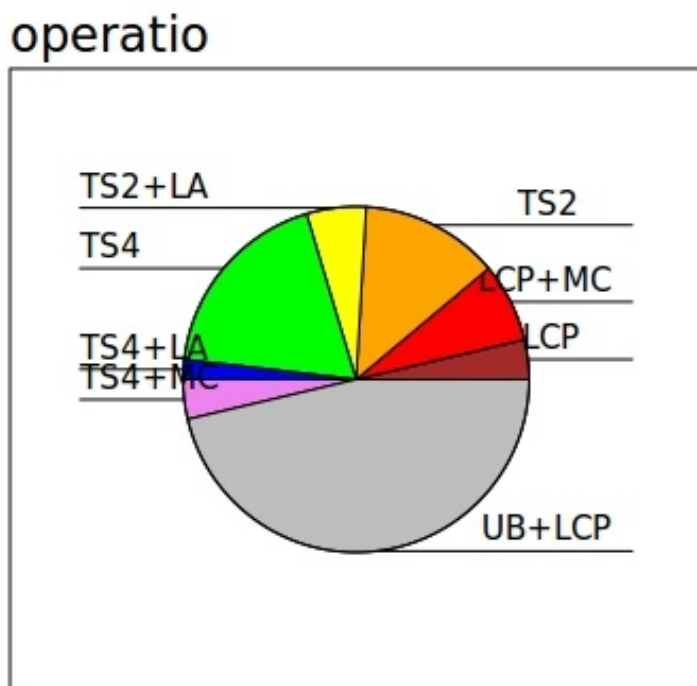
Както се вижда от диаграмата, при първа степен на заболяването основното оплакване на пациентите е било дразнене, при втора степен оплакванията са били от дразнене и спадане на

клепачите, докато при трета степен на заболяването най-честото оплакване е било сълзене, последвано от дразнене и падане на клепачите. При проверка на нулевата хипотеза за връзка между степента на заболяването и оплакванията, намерихме статистически сигнификантна връзка само при оплакването от сълзене- $F=5.33$ ,  $p=0.01$  (прил.3). Избрахме оперативен метод според типа на добавената клепачна патология. Разпределението на случаите според използвания хирургичен метод е представено на таблица 51 и диаграма 10.

**Таблица 51** Разпределение на случаите според хирургичния метод

Хирургична процедура	стойност	честота	процент	валиден процент	кумулятивен процент
LCP		2	3,70	3,70	3,70
LCP+MC		4	7,41	7,41	11,11
TS2		7	12,96	12,96	24,07
TS2+LA		3	5,56	5,56	29,63
TS4		10	18,52	18,52	48,15
TS4+LA		1	1,85	1,85	50,00
TS4+MC		2	3,70	3,70	53,70
UB+LCP		25	46,30	46,30	100,00
общо		54	100,0	100,0	

**Диаграма 10** Разпределение на случаите по вид хирургична техника



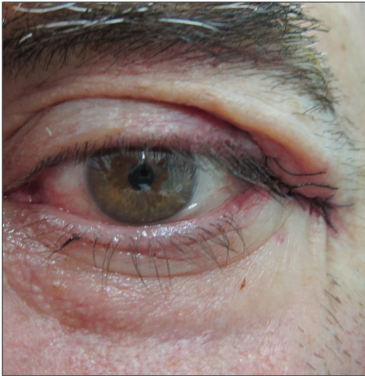
Приложихме следните оперативни техники :

#### 4.1.Пликация на латералния кант със и без медиална конюнктивопластика (LCP±MC)

Тази техника приложихме при 6 пациенти (11%) с халтав клепач втора степен и оплаквания предимно от сълзене. Хирургичният метод е описан от Lemke и съавтори. [88] Състои се в латерално “затягане” на клепачите чрез кантопексия за периоста чрез разрез от 5 мм по дължината на латералния кант. При

четирима от нашите пациенти допълнително извършихме медиална конюнктиволастика-ромбовидна ексцизия на конюнктива на 2 мм под слъзната пункта, за да коригираме еверзия на пунктата. (Фиг. 16)

**Фигура 16** Първи постоперативен ден на 64 год. пациент след пликация на латералния кант



При пациентите, оперирани по този начин, получихме следните резултати:

Редуциране на оплакванията – при всички пациенти, при един от тях остана оплакване от леко съзене. При всички пациенти се постигна пълен анатомичен резултат с латерално “затягане” на клепача и възвръщане на нормалната позиция на слъзната пункта. В тази група

пациенти не се наблюдава рецидив на заболяването за проследявания период от време.

#### **4.2. Тарзален стрип (TS4, TS4+LA, TS4+MC, TS2, TS2+LA)**

Тази техника е описана за корекция на ектропион на долния клепач от Tenzel[150], по-късно модифицирана от Anderson и други хирурзи [17]. Състои се в оформяне на лентичка от тарз латерално на клепача, която се освобождава от кожа, космени фоликули и конюнктива и се пришива за периоста на орбитния ръб в областта на латералния туберкулум. Тя е една от основните хирургични техники за лечение на халтав клепач и се прилага с различни модификации още от 1985 год. Ние използвахме тази техника във варианта без периостеални ламба и в следните комбинации при 23 пациенти (42% от случаите, табл.35):

- тарзален стрип на четирите клепача (TS4) при 10 пациенти (43%);
- тарзален стрип на четирите клепача с едномоментна корекция на блефароптоза (TS4+LA) при един пациент (4.3%);
- тарзален стрип на четирите клепача с медиална конюнктиволастика на долен клепач (TS4+MC)-2 пациенти (8.6%);
- тарзален стрип на горен и долен клепач на едното око (TS2) при 7 пациенти (30.4%);

-тарзален стрип на горен клепач с едномоментна корекция на птоза (TS2+LA) при трима (13%). фиг.17 и 18

**Фигура 17** Тарзален стрип на горен и долен клепач, интраоперативно

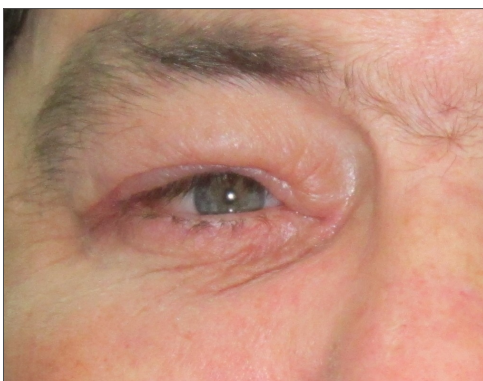


**Фигура 18** Антепозиция на апоневрозата на леватора преди хоризонталното скъсяване на клепача, интраоперативно



Подложихме на тази операция пациентите с двустранен или едностранен халтав клепач в съчетание с ектропион на долния клепач, както и при наличие на птоза. (фиг.19 и 20)

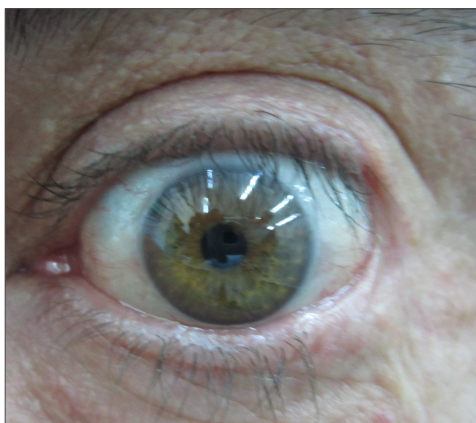
**Фигура 19** Предоперативен изглед на 45 годишен пациент с халтав горен и долен клепач в съчетание с птоза на миглите и клепача на дясно око



**Фигура 20** На първата седмица след операцията-тарзален стрип на горен и долен клепач с едномоментна корекция на блефароптозата

За периода на проследяване получихме следните резултати-при четирима пациенти (17%) установихме рецидив на първата година след операцията, като при двама се дължеше на дехисценция в областта на залавното място на новосъздадения кант. Този проблем решихме с повторно прикачване на латералния кант за орбитния ръб. (фиг. 21)

**Фигура 21** 66 годишен пациент с дехисценция в областта на латералния кант 1год. 5 мес. след операцията



При двама пациенти (8.6%) остана като оплакване сълъзене, което лекувахме с дилатация на долната слъзна пункта.

#### **4.3. Блефаропластика на горен клепач с пликация на латералния кант.**

Тази оперативна процедура включва ексцизия на кожа и мускул от горния клепач за корекция на дерматохалазата, антепозиция и щев за тарза на леваторната апоневроза, пликация на латералния кант и фиксиране на супрацилиарната гънка за корекция на птозата на миглите. Предпочетохме да я приложим при 25 пациенти с халтав клепач и изразена птоза на миглите и клепача, без наличие на ектропион на долния клепач и с основни оплаквания от спадане на клепача. (фиг. 22 и 23)

**Фигура 22** 41 годишен пациент с едностранен халтав клепач на дясно око, птоза на клепача и миглите, без засягане на долния клепач



**Фигура 23** На първата постоперативна седмица-блефаропластика с корекция на птоза на клепача и миглите и пликация на латералния кант



Резултатите са както следва:

- анатомично възстановяване на позицията на клепача и миглите-при всички пациенти;
- редуциране на оплакванията-при всички пациенти;
- преходно ограничено подуване в областта на латералния кант-при двама пациенти (8%) (фиг.15)

В резултат на така осъществените хирургични техники постигнахме добри постоперативни резултати както в анатомично, така и във функционално отношение - 93 % съобщиха за значително редуциране на оплакванията от сълзене, дразнене или спадане на клепачите. Четиримата пациенти с рецидив (7% от всички) са в групата с извършен тарзален стрип с фиксация за периоста. За да установим има ли зависимост между типа на операцията и рецидивите, формулирахме нулева хипотеза и приложихме дисперсионен анализ. Резултатите са представени на таблица 52

**Таблица 52** Проверка на нулевата хипотеза “няма връзка между типа на операцията и рецидива”,  $F=6.069$ ,  $p<0.05$ , нулевата хипотеза се отхвърля

	стойност	разлика	Асимп. значимост. (2-страни)
<b>Pearson <math>\chi^2</math></b>	<b>6,069<sup>a</sup></b>	<b>2</b>	<b>0,048</b>
степен вероятност	5,935	2	0,051
Линейна по линейна асоциация	5,903	1	0,015
Брой валидни случаи	54		

При двама пациенти се установи дехисценция в областта на латералния кант, а при другите двама пациенти рецидивът се изразяваше в рецидив на ектропиона на долния клепач, което коригирахме с допълнително хоризонтално скъсяване на клепача.

Ние не сме сравнявали дълготрайните резултати на използваните в това проучване методи поради това, че всички те коригират основно хоризонталната халтавост на клепачите чрез въздействие в областта на латералния кант и са

избрани в зависимост от степента на халтавост на клепача и придружаващата патология.

## **VII Обсъждане**

### **1. Обсъждане на резултатите от проучването за честотата на синдрома сред активно работещите**

До момента няма публикувани проучвания както в нашата, така и в световната литература за честотата на синдрома халтав клепач. Единствените данни са от проучвания на честотата на заболяването сред пациенти със сънна апнея поради факта, че над 90% от пациентите с халтав клепач имат сънна апнея.[51, 76, 100, 102, 103] Така косвено може да се съди за честотата на заболяването, но вероятно се пропускат пациентите в ранен, безсимптомен стадий.

Ние смятаме, че тази липса на данни се дължи на няколко причини. От редица публикации е известно, че заболяването често се пропуска поради неспецифичните белези на очно възпаление, които имитират «хроничен конюнктивит», сухо око или са съпроводени от блефарит. Така за продължителен период от време част от пациентите остават недиагностицирани. При друга група пациенти водещо е оплакването от «спадане на клепачите», което се диагностицира неправилно като птоза. Трето, пациентите в по-ранен стадий на «халтав клепач» нямат сериозни оплаквания и не търсят насочено помощ от офталмолог.

Затова нашата задача в това проучване беше да намерим пациентите с халтав клепач, които не са все още диагностицирани. Използвахме възможността чрез ежегодните профилактични прегледи, осигурявани от работодателите, да търсим заболяването във възрастовата група между 19 и 65 години, или групата на активно работещите хора. Това се вижда и от средната възраст на изследваните 312 пациенти, която бе  $47.01(\pm 11.5)$  год. (табл.2, резултати)

Както се вижда от таблица 1 (виж резултати), показваща разпределението на хората по месторабота, успяхме да обхванем пациенти с различни професии и съответно различно по характер професионално натоварване.

В изследваната група пациенти преобладават мъжете- 56.73% пред жените (43.27%). Това може да повлияе на нашите резултати поради факта, че синдрома

на халтавия клепащ се среща по-често при мъже.[34, 100] Затова не можем да приложим напълно резултатите за честотата на заболяването към по-голяма популация или за генералната съвкупност. Все пак може да се твърди, че след насочен преглед заболяването халтав клепащ може да се открие и преди пациентите да потърсят очен преглед заради оплаквания. Подкрепяме това твърдение с факта, че нашата проучвана група пациенти попада във възрастовата група, в която е описано заболяването.[34]

Тъй като изследваната група пациенти се състои от активно работещи хора, попаднали в нашето проучване поради ежегодното насочване за профилактичен преглед на очите и основно нуждаещи се от очила, смятаме, че данните ни за честотата на синдрома сред активно работещите хора са достоверни и са съответно 4.49% за цялата група. (7.34% от мъжете и 0.74% от жените)

В резултат на това проучване установихме, че и част от хората, посещаващи офталмолог за профилактичен преглед имат оплаквания, свързани с очно дразнене-16% от изследваните са се оплаквали от дразнене и зачервяване на очите в момента на прегледа, 63% са дошли за изписване на очила, а 21% са били без оплаквания. От групата на пациентите с халтав клепащ обаче 19,5% са били с оплаквания от дразнене и зачервяване на очите, 71,1% са били за изписване на очила, а 26,2 % не са имали оплаквания към момента на прегледа.

Статистически значима разлика между пациентите със и без халтав клепащ установихме само в групата без оплаквания, тоест, преди поставяне на диагнозата повечето от пациентите с халтав клепащ са били без оплаквания от дразнене. ( $F=22.467$ ,  $p<0.0001$ ) Това ни дава основание да твърдим, че заболяването «халтав клепащ» може да бъде диагностицирано в по-ранен стадий, преди появата на оплаквания.

Тъй като в това проучване групата на пациентите с халтав клепащ е малобройна, не направихме допълнителна статистическа обработка за зависимости между демографски и други показатели и фактора халтав клепащ. Основната ни цел бе да измерим честотата на заболяването, без да го стадираме или да търсим асоциации, така че ще използваме само този резултат в изводите от

проучването.

## **2. Обсъждане на резултатите от проучването „случаи-контроли” за приложимостта на вертикален тракционен тест при изследване на клепачната разтегливост и диагностициране на халтав клепач**

Основната цел на това проучване бе да установим дали можем с помощта на вертикален тракционен тест да диагностицираме повишена разтегливост на клепача и да изработим схема за диагноза и стадиране на синдрома на халтавия клепач. Трудностите при диагностициране на заболяването произлизат още от дефинирането му, тъй като все още има различия между авторите за точното му определение. В обзор за синдрома на халтавия клепач Ezra и съавтори предлагат под халтав клепач да се разбира хипереластичният, лесно евертиращ се клепач, в съчетание с папиларен конюнктивит. За тях папиларният конюнктивит е признакът, който разграничава възрастово променения, преразтегнат клепач, от заболяването халтав клепач.[51] В нашата работа сме приели тази дефиниция за халтав клепач.

Друго затруднение произтича от все още липсващия консенсус за начина на измерване на клепачната разтегливост. В стремежа си да постигнат обективно измерване на разтегливостта на клепача, множество автори са предложили различни методи за това измерване.

McNab предлага теста за вертикална тракция на горния клепач и измерва придвижването на мигления ръб, Burkat и Robert също предлагат вертикална тракция на горен и долен клепач заедно със “snap-back” тест, Mojon - тест за хоризонтална тракция, Iyengar прилага тест за предно издърпване на горния клепач, а Karger -устройство за измерване на силата, нужна за вертикалното преместване на клепача. [29, 72, 76, 100, 105]

В нашето изследване приложихме модифициран вариант на вертикалния тракционен тест, предложен от Burkat, McNab и Robert поради лесното му

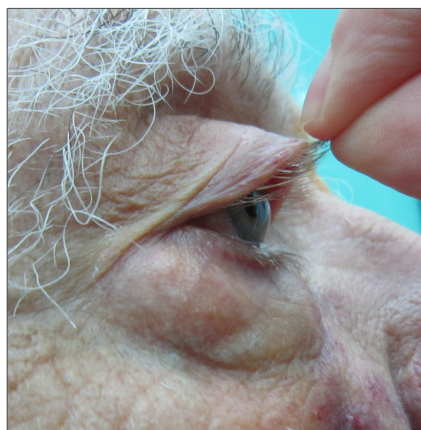
приложение и възможността за точно измерване и повтаряемостта на резултатите. За да потвърдим, че с помощта на този тест можем да разграничим случаите с повишена разтегливост на клепач, го приложихме на две групи пациенти-такива с диагностициран халтав клепач и контролна група от последователни амбулаторни пациенти, дошли за изписване на очила. Приехме, че при стойности на теста над 12 мм се касае за преразтегнат клепач, и доказахме, че има статистически значима разлика между контролите и случаите по този показател. ( $p < 0.05$ , таблица 5, проучване II) Допълнително установихме, че между двете групи има статистически значима разлика при тракционен тест на долния клепач и в дължината на латералния кант. (виж резултати от проучване II)

Нашите резултати се потвърждават от публикуваните преди това проучвания, използващи вертикална тракция на клепача.[29, 100, 105]

Предпочетохме да използваме вертикален тракционен тест пред теста за предно изтегляне на клепача поради зависимостта на втория тест от дължината на миглите на пациента. В този случай силата, приложена за издърпване на клепача напред, би била различна и това би довело до различни резултати. При вертикалния тракционен тест се прилага тракция през кожата на клепача, като опората е на орбитния ръб. Така се осигурява изтегляне само в една равнина, стабилна повърхност за придвижване на клепача и оттам и по-точни резултати.

Фигури 24 и 25

**Фигура 24** Тест за предно изтегляне на клепача



## Фигура 25 Вертикален тракционен тест



Друго предимство на вертикалното изтегляне на клепач е възможността веднага да се установи дали има птоза на слъзните жлези-състояние, асоциирано с халтавия клепач[105], както и да се наблюдава състоянието на тарзалната конюнктива.

Нашите резултати потвърждават и намерената от други автори повишена разтегливост на долния клепач при пациенти с халтав клепач.[21] Goldberg и съавт. установяват асоциация между халтавия клепач и ектропиона на долния клепач, а Ezra намира връзка и с функцията на леватора на горния клепач, т.е. при пациентите с халтав клепач леватора е с леко редуцирана функция [53, 64]

В резултат на нашето проучване и след прочит на публикуваната литература изработихме схема за ранна диагноза и стадиране на халтавия клепач, която приложихме в следващата глава от нашата работа- в проучването за степента, клиничните характеристики и асоциациите на синдрома. Изработената схема е представена в приложение 1 на глава “Материали и методи”.

Така при диагностициране на съмнителните случаи вече използваме вертикален тракционен тест на горния клепач, а за по-голяма прецизност в диагнозата прилагаме и тракционен тест на долния клепач и измерваме дължината на латералния кант.

### **3. Обсъждане на резултатите от проучването „случаи-контроли“ на степента, очните и системните асоциации на синдрома „халтав клепач“**

Както вече споменахме в предишната глава на нашето изложение, въпреки дългогодишното изучаване на синдрома на халтавия клепач все още остават неизяснени въпроси по отношение на дефинирането и стадирането му. Повечето автори смятат, че лесната еверзия на клепача е водещият признак.[51]

Предложени са няколко схеми на стадиране, които използват като основен критерий повишената разтегливост на клепача. Liu и съавтори използват като степенуващ признак видимата при вертикална тракция тарзална конюнктива, Chambe и колектив прилагат хоризонтална тракция и степенуват разтегливостта на клепача, а Veis предлага мануална еверзия на клепача и измерва времето за връщане в нормална позиция. Във всичките проучвания от този труд използвахме изработена от нас схема за диагностициране и стадиране на халтавия клепач. (прил 1) Тя се основава на измерване на клепачната разтегливост чрез приложение на вертикален тракционен тест, а стадирането е подобно на предложената от Chambe схема.[33] Задължителен за диагнозата халтав клепач бе папиларният конюнктивит, който може лесно да се установи по време на прилагане на вертикална тракция на клепача. В нашата схема разграничаващ безсимптомен от симптомативен стадий признак бе наличието на папили по тарзалната конюнктива, видими при мануална тракция, без обръщане на клепача.

В резултат на прилагането на тази схема направихме разпределение на групата “случаи” по степен на заболяването и установихме, че голяма част от тази група (56%) се състои от пациенти във втори стадий на заболяването, т.е. безсимптомен халтав клепач. Този резултат можем да си обясним с възможността за по-ранна диагноза на заболяването поради насоченото внимание на изследващия към търсенето му, както и поради прилагането на тракционен тест при всички

пациенти с птоза на миглите. Това ни позволява да откриваме заболяването при безсимптомни пациенти и доказва предимството на използвания метод.

Навременната диагноза е друг проблем, установен при изучаването на халтавия клепач. Поради неспецифичните симптоми пациентите с халтав клепач остават дълго време недиагностицирани или неправилно лекувани.[29, 45, 75] Една от задачите на това проучване бе да установим каква е била продължителността на оплакванията на пациентите преди поставянето на диагнозата и дали има връзка между степента на заболяването и оплакванията. Според Burkat и Lemke типичните за синдрома оплаквания са дразнене и зачервяване на очите, сутрешен секрет и попадане на миглите пред очите.[29]

С типични оплаквания от дразнене, зачервяване и попадане на миглите в очите бяха 39.18% от нашите пациенти 2 и повече години преди поставяне на диагнозата. Без характерни за заболяването оплаквания бяха 20.6% от пациентите. Въпреки продължителния период на оплаквания, част от пациентите бяха останали недиагностицирани. Така 42% от тях бяха лекувани за „хроничен конюнктивит“ с комбинация от антибиотични и кортикостероидни капки, а 43% бяха получавали капки „изкуствена сълза“ за „сухо око“.

Ние доказахме и статистически значима разлика между група „контроли“ и група „случай“ по отношение на основните оплаквания, характерни за синдрома. Когато анализирахме връзката на основните оплаквания със степента на заболяването обаче, намерихме статистическа значимост само за връзката степен на заболяването-оплаквания от „падане на клепачите“ и „попадане на мигли пред очите“. Това обяснява до известна степен трудностите при диагностициране на заболяването-пациентите във вече симптомните 3 и 4 стадий се оплакват от падане на клепачите и навлизане на мигли пред очите.

За ранната диагноза ни послужи белегът птоза и неправилен ход на миглите, наблюдаван още от първите изследователи на синдрома. Langford и Linberg го наричат «физикален белег» на синдрома.[82] Ние намерихме този признак при всички пациенти с халтав клепач и доказахме статистически силно сигнификантна разлика между случаи и контроли, както и връзка между

степената на заболяването и степената на птоза и неправилен ход на миглите. В резултат на нашето проучване можем да твърдим, че белегът «птоза и неправилен ход на миглите» е характерен за заболяването, а наличието му трябва да ни насочва към прилагане на допълнителни изследвания за диагностициране на халтав клепач.

По отношение на задължителният за дефиниране на заболяването признак, папиларният конюнктивит, намерихме, че 86.5% от пациентите в група «случаи» го притежават. Останалите пациенти причислихме към т.нар. отпуснат, но все още не халтав клепач (lax eyelid).

### **Изследване на очните асоциации на синдрома «халтав клепач»**

В нашето проучване установихме положителна асоциация на халтавия клепач с дерматохалазата, ектропиона на долния клепач, удължения латерален кант, което корелира с намерената от други автори.[53] Въпреки че Goldberg описва асоциация на халтавия клепач с блефарохалаза, в по-късните проучвания се намира положителна асоциация с дерматохалаза. [51, 53] Ние не намерихме нито един пациент с блефарохалаза и халтав клепач. Логично е да се намери положителна асоциация между халтав клепач и дерматохалаза поради естеството ѝ като заболяване — свързан със стареенето процес на загуба на еластични влакна, отслабване на съединителната тъкан, лимфен застой, изтъняване на епидермиса. От друга страна, блефарохалазата е рядко, понякога едностранно заболяване, характеризиращо се с периоди на екзацербация и ремисия на безболков едем на клепачите, водещ до атрофия на периорбиталната кожа. [86] Така че нашите резултати съвпадат с по-късно публикуваните данни за асоциация на халтавия клепач с дерматохалазата.

В статията си «Клепачни, конюнктивни и роговични находки при синдром на сънна апнея» Daniel Mojon намира висока честота на птоза на слъзната жлеза при пациенти със сънна апнея, както и асоциация с повишената разтегливост на клепача.[105] Ние също намерихме асоциация с птозата на слъзните жлези. Тази асоциация има практическо значение поради възможността за увреждане на жлезата по време на операция за хоризонтално скъсяване на горния клепач, каквато често се извършва при пациентите с халтав клепач.

Друга асоциация на синдрома «халтав клепащ», която изследвахме, бе с повърхностния точковиден кератит-състояние, описано още в най-ранните публикации при пациенти, страдащи от заболяването.[35, 42, 105] Намерихме такава асоциация и при нашите пациенти, макар и не с толкова изразена статистическа значимост. Можем да си го обясним отново със състава на групата «случаи»-повечето от тях са в ранен стадий на заболяването.

Анализирайки другите очни асоциации на синдрома, доказахме положителна асоциация с катарактата. За тази асоциация обаче може да се твърди, че е повлияна от други фактори. Много други физикални белези и заболявания като затлъстяване и диабет и при двете групи пациенти имат връзка с катарактата. В обзор за очните асоциации на затлъстяването Wong например установяват връзка между затлъстяването като фактор и катарактата като резултат. Вероятно комбинация от този и други фактори имат влияние при развитието на катаракта.

Друга много важна асоциация беше тази с глаукомата. В повечето публикувани статии се търси връзка между глаукома, била тя с ниско ВОН или с повишено ВОН, и заболяването сънна апнея поради това, че сънната апнея се счита за етиологичен фактор и при глаукома, и при халтав клепащ.[106, 107] Ние намерихме положителна асоциация на халтавия клепащ само с признака «съмнителен за глаукома ДЗН», но не и с повишеното ВОН, периметричните промени и ОСТ данните. Не можем да твърдим, че влиянието на фактора «сънна апнея» е изключено.

### **Изследване на системните асоциации на синдрома «халтав клепащ»**

Най-често споменавана и най-сериозна е асоциацията халтав клепащ-сънна апнея. Най-многобройни са и проучванията, търсещи етиологична връзка между двете заболявания, а най-широко застъпена е теорията за исхемия-реперфузия на тарза, обясняваща патогенезата на заболяването халтав клепащ с индуцираната от сънната апнея исхемия. [90, 136]

Нашето проучване имаше за задача първо да идентифицира рисковите за сънна апнея

пациенти по анамнестични данни и физикалните показатели обиколка на врата и боди-мас индекс, а след това и да установи наличието и степента на сънна апнея при тях.

Така намерихме висока честота на рискови пациенти в групата «случаи» и доказахме, че има статистически значима разлика по всички рискови фактори между група «контроли» и група «случаи». След извършване на полисомнография намерихме, че честотата на сънна апнея при пациентите с халтав клепащ е 62%. Резултатът ни се различава от публикуваните в литературата, което можем да си обясним с факта, че сме изследвали пациенти с всички стадии на халтав клепащ, а не само напредналите. Известно е, че преди да се развие синдром на сънна апнея, индивидът преминава през различни фази на нарушение на съня, които на полисомнографски запис не се отчитат като достатъчни за дефиниране на сънна апнея. В тази група вероятно попадат и част от пациентите с ранен стадий на халтав клепащ, които в нашето проучване са 56%. Допълнителна подкрепа на това твърдение идва от намерената от нас статистически значима връзка между степента на сънна апнея и степента на халтав клепащ.

Друга системна асоциация на синдрома е със затлъстяването. Както вече се изтъкна, затлъстяването се счита за рисков фактор за развитие на сънна апнея и халтав клепащ, както и за развитие на катаракта. През 2010 година Fowler и Dutton даже формулираха тезата, че връзката между синдрома на халтав клепащ и синдрома на сънна апнея се дължи на епифеномен, или на общ и за двете заболявания фактор, какъвто е затлъстяването.

Ние намерихме значителна и статистически значима разлика между случаи и контроли по отношение на признака затлъстяване. Пациентите от група «случаи» бяха с по-висок боди мас индекс в сравнение с контролите, а степента на затлъстяване корелираше със степента на халтав клепащ.

Резултатите ни съвпадат с публикуваните в предишни проучвания на McNab, Veis и други автори.[23, 100]Тези проучвания са в подкрепа на теорията за индуцираната от сънната апнея исхемия и последващата реперфузия с освобождаване на свободни радикали, стимулиращи на синтеза на лептин. Лептинът, който е дозозависим регулатор на еластолитичните ензими, се намира в повишена концентрация не само

при условия на исхемия, но и при пациенти със затлъстяване. Смята се, че стимулираните от лептина еластози разграждат тарзалния еластин, което води до типичните за халтав клепач промени в тарза.[146]

Въпреки че в нашето проучване статистически доказахме връзка между степента на сънна апнея, степента на затлъстяване и степента на халтавия клепач, не можем да твърдим със сигурност, че причинно-следствената връзка между тях е безспорна. Твърде много фактори и съпътстващи заболявания могат да повлияят и да модифицират тези взаимоотношения. Познавайки тези асоциации обаче, можем като клиницисти да подпомогнем диагностицирането и лечението на свързаната с халтавия клепач обща патология. В подкрепа на това твърдение е асоциацията с хипертония и диабет, които търсихме при пациентите с халтав клепач. Намерихме такава само с признака «хипертония».

### **Асоциация с професията «шофьор»**

Изключително интересни резултати ни показа анализът на професията в двете изследвани групи. Намерихме, че при професионалните шофьори се среща по-често халтав клепач. Доказахме статистически значима връзка между степента на халтав клепач и професията «шофьор», както и по-висока честота на рисковите за сънна апнея фактори затлъстяване и по-голяма от 44 см. вратна обиколка в подгрупата на шофьорите. Статистически значима бе и по-високата честота на сънна апнея в тази група. Така успяхме да идентифицираме една рискова за системни заболявания група. Известно е, че при пациенти със сънна апнея е неколккратно увеличен рискът от катастрофа при шофиране или трудова злополука.[15, 57] Резултатите от нашето проучване ни позволяват да предвиждаме все още неподозираните и недиагностицираните системни заболявания на един контингент от пациенти, при които е от изключителна важност да се намали риска от пътнотранспортни произшествия.

Поради малкия брой на пациентите шофьори в двете групи не успяхме да направим

допълнителен статистически анализ за разликите в двете групи по степен на сънна апнея. Това е предмет на по-обширни или насочени само към този контингент проучвания.

#### **4. Обсъждане на резултатите от проучването за хирургичното лечение на халтав клепач**

В това ретроспективно проучване включихме 54 оперирани пациенти с халтав клепач, като ги разпределихме на групи според използвания метод за хирургично лечение. Нашият избор на хирургична техника зависеше от степента на халтавост на клепача, наличието на асоциирана патология като ектропион, еверзия на слъзната пункта, блефароптоза, както и от основните оплаквания, довели пациента до решение за оперативна интервенция. Намерихме статистически значима връзка само между оплакването от сълзене и степента на заболяването.

Методите, които използвахме, се основават на латерално скъсяване на клепача с допълнителна корекция на съпътстващата патология като еверзия на слъзната пункта, блефароптоза, птоза на миглите.

Използвахме основно три метода- пликация на латералния кант със или без медиална конюнктивопластика, латерален тарзален стрип на горен и долен клепач, комбиниран или не с операция на блефароптозата, и латерален стрип само на горен клепач, съчетан с корекция на блефароптозата и птозата на миглите. Проследявахме пациентите на всеки 6 месеца за период от 2 години чрез системен очен преглед и анамнеза за оплакванията.

В резултат на хирургичното лечение 93% от пациентите съобщиха значително редуциране на оплакванията, което беше и нашият критерий за хирургичен успех. Рецидив на заболяването се установи при 7% от оперираните-двама бяха с дехисценция в областта на латералния кант, а двама-с рецидив на ектропиона на долния клепач, всички в групата с извършен латерален тарзален стрип. Нашето обяснение е, че при първите двама рецидивът се дължи на дехисценция вследствие на неконтролирано търкане с ръка на оперативната рана, което често се наблюдава при пациенти с халтав клепач. [29, 46]

В литературата са описани още хирургични техники за хоризонтално скъсяване на клепача, като повечето от тях са модификация на пентагоналната ексцизия на

тарз. Pegiman и съавтори предлагат косо насочена дъговидна ексцизия на тарз в латералната половина клепача, а Valenzuela описва медиална ексцизия на тарз с допълнителна ексцизия на кожа.[122, 151] Ние не предпочетохме този метод поради образуването на постоперативен цикатрикс, перпендикулярен на клепача, както и заради възможността за остатъчна неравност или назъбване на мигления рѐб. Такава операция извършихме при един пациент с тумор в медиалната 1/3 на горния клепач, при който наличието на халтав клепач беше “предимство” и улесни реконструкцията на клепача след ексцизията на тумора. Този пациент не е включен в групата за проследяване. В обзорно ретроспективно проучване за резултатите от основните техники за корекция на халтав клепач Ezga и съавтори доказват предимството на тарзалния стрип и пликацията на латералния кант със или без конюнктивопластика пред пентагоналната или дъговидната резекция на тарз.[50]

Ние също смятаме, че хирургичното лечение на халтав клепач с методи за хоризонтално скъсяване в областта на латералния кант е успешен и надежден метод. Когато има придружаваща еверзия на долната слъзна пункта тя може да се коригира успешно с медиална конюнктивопластика, а при наличие на блефароптоза операцията може да се разшири с антепозиция на апоневрозата на повдигащия мускул на клепача. Макар че хирургичното лечение на халтавия клепач е успешно, важно е да се лекуват системните заболявания на тези пациенти, каквито са сънната апнея и затлъстяването. В литературата има публикувани данни за обратно развитие на симптомите на очно дразнене след започване на лечение на сънната апнея с CPAP маска или значително редуциране на телесното тегло.[100, 121] От друга страна, са публикувани случаи на рецидив на халтавия клепач години след значително хоризонтално скъсяване на клепача, което вероятно се дължи на невъзможността на се прекъсне патогенетичната верига на заболяването.[29]

Ето защо ние окуражаваме пациентите с халтав клепач да прибегнат към лечение на сънната апнея и коригиране на телесното тегло, преди да пристъпим към хирургично лечение на очните проблеми, асоциирани с халтавия клепач.

## Изводи

1. Синдромът “халтав клепач” се среща при 4.39% от активно работещите хора;
2. Диагнозата му се поставя със закъснение поради неспецифичните оплаквания и липсата на диагностична схема;
3. Суспектен и характерен за синдрома белег е птозата и неправилният ход на миглите;
4. Диагнозата се улеснява след приложение на вертикален тракционен тест при пациенти с птоза и неправилен ход на миглите;
5. Основните клинични белези на синдрома “халтав клепач” са повишена вертикална разтегливост и лесна еверзия на клепача, папиларен конюнктивит, птоза на слъзните жлези, дерматохалаза, разтеглив долен клепач;
6. Заболяването ”халтав клепач” се асоциира с “глаукомни ДЗН” и катаракта;
7. Системните асоциации със затлъстяване и сънна апнея са статистически силно сигнификантни, а заболяването “халтав клепач” може да се използва като маркер за диагнозата им;
8. Синдромът “халтав клепач” се среща по-често при шофьори, рисков за пътнотранспортни произшествия контингент;
9. Хирургичното лечение чрез хоризонтално скъсяване на клепача в областта на латералния кант е успешно;
10. Хирургичната корекция на птозата на миглите като допълнение към скъсяването на клепача спомага за редуциране на оплакванията на пациентите.

# Приноси

## **I Научно – теоретични приноси**

1. Обстоен литературен преглед и систематизиране на актуалните данни по проблема “халтав клепач”
2. Първо проучване за честотата на заболяването сред групата на активно работещите хора;
3. Първо за страната проучване и анализ на очните и системните асоциации на заболяването “халтав клепач” с доказване на белега “птоза и неправилен ход на миглите” като характерен за синдрома;
4. Първо за страната проучване за приложимост на вертикален таркционен тест за диагностициране на халтав клепач;

## **II Научно – приложни приноси**

1. Разработване на схема за диагностициране на заболяването в предсимптомен стадий и за стадирането му, въвеждане на вертикален тракционен тест при диагностициране на синдрома;
2. Установяване на асоциация между заболяването “халтав клепач” и катаракта
3. Установяване на асоциация между заболяването и професията “шофьор”;
4. Разработване на допълнителен хирургичен метод за хоризонтално скъсяване на клепача с едновременна корекция на съпътстващата патология на клепача.

## **III Потвърдителни приноси**

1. Потвърди се асоциацията на синдрома “халтав клепач” с клепачна патология - дерматохалаза, птоза на слъзните жлези, ектропион, удължен латерален кант;
2. Потвърди се асоциацията на синдрома със системните заболявания затлъстяване и сънна апнея;
3. Потвърди се възможността за успешно хирургично лечение на заболяването.

## Приложения

### Таблицы на описателната статистика

#### I Проучване за честотата на халтав клепач сред активно работещите

Таблица 1 Разпределение на пациентите по пол

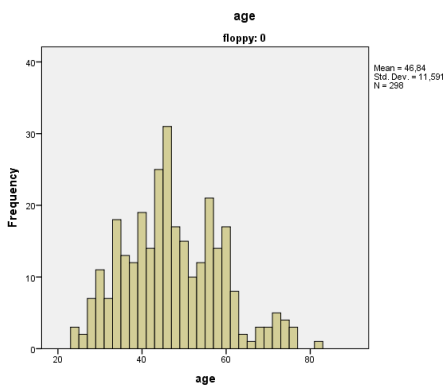
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
1	177	56,7	56,7	56,7
Valid 2	135	43,3	43,3	100,0
Total	312	100,0	100,0	

Таблица 2 Разпределение на пациентите по възраст

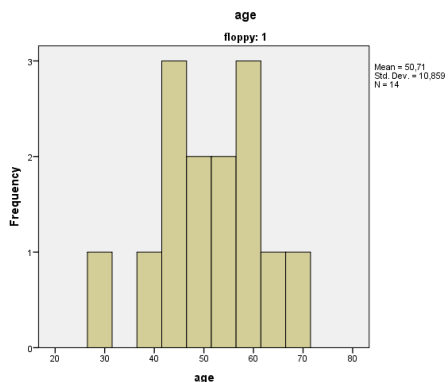
	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	24	3	1,0	1,0
	25	2	,6	,6
	27	2	,6	,6
	28	5	1,6	1,6
	29	11	3,5	3,5
	30	1	,3	,3
	31	3	1,0	1,0
	32	4	1,3	1,3
	33	8	2,6	2,6
	34	10	3,2	3,2
	35	7	2,2	2,2
	36	6	1,9	1,9
	37	6	1,9	1,9
	38	6	1,9	1,9
	39	9	2,9	2,9
	40	11	3,5	3,5
	41	8	2,6	2,6
	42	8	2,6	2,6
	43	11	3,5	3,5
	44	15	4,8	4,8
45	15	4,8	4,8	
46	16	5,1	5,1	

47	8	2,6	2,6	56,1
48	10	3,2	3,2	59,3
49	8	2,6	2,6	61,9
50	8	2,6	2,6	64,4
51	6	1,9	1,9	66,3
52	4	1,3	1,3	67,6
53	2	,6	,6	68,3
54	10	3,2	3,2	71,5
55	16	5,1	5,1	76,6
56	7	2,2	2,2	78,8
57	4	1,3	1,3	80,1
58	10	3,2	3,2	83,3
59	10	3,2	3,2	86,5
60	10	3,2	3,2	89,7
61	2	,6	,6	90,4
62	7	2,2	2,2	92,6
63	1	,3	,3	92,9
64	1	,3	,3	93,3
65	1	,3	,3	93,6
67	2	,6	,6	94,2
68	2	,6	,6	94,9
70	3	1,0	1,0	95,8
71	2	,6	,6	96,5
72	3	1,0	1,0	97,4
73	1	,3	,3	97,8
74	3	1,0	1,0	98,7
75	1	,3	,3	99,0
76	2	,6	,6	99,7
82	1	,3	,3	100,0
Total	312	100,0	100,0	

**Хистограма 1** Разпределение на пациентите без халтав клепач по възраст



## Хистограма 2 Разпределение на пациентите с халтав клепач по възраст

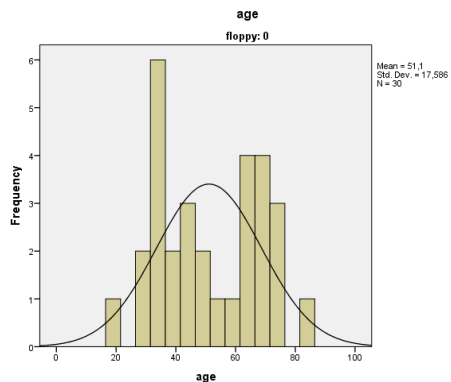


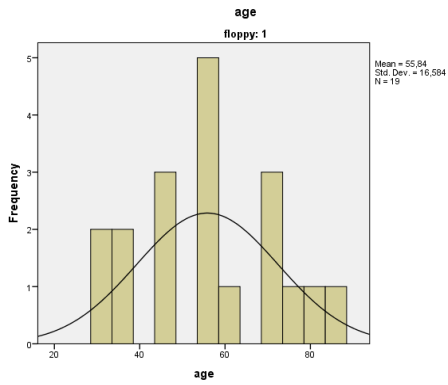
## II Проучване случай-контроли за приложимост на вертикален тракционен тест

Таблица 1 Разпределение на всички пациенти по възраст

N	Valid	49
	Missing	0
Mean		52,94
Std. Error of Mean		2,455
Median		54,00
Mode		35 <sup>a</sup>
Std. Deviation		17,188
Variance		295,434
Skewness		,046
Std. Error of Skewness		,340
Kurtosis		-1,189
Std. Error of Kurtosis		,668
Minimum		19
Maximum		85
Sum		2594

## Хистограма 1 Разпределение на група “контроли” по възраст





**Хистограма 2** Разпределение на група “случаи” по възраст

**Таблица 2** Разпределение на всички пациенти по пол

floppy			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
0	Valid	1	13	43,3	43,3	43,3
		2	17	56,7	56,7	100,0
		Total	30	100,0	100,0	
1	Valid	1	17	89,5	89,5	89,5
		2	2	10,5	10,5	100,0
		Total	19	100,0	100,0	

### III Проучване “случай”-”контроли” за очни и системни асоциации на заболяването халтав клепач

Таблица 1 Разпределение на група “контроли” по професия

		честота	процент	валиден процент	кумулятивенulative процент
валиден	авиомеханик	1	1,2	1,2	1,2
	автотенекиджия	1	1,2	1,2	2,5
	билетопродавач	1	1,2	1,2	3,7
	брокер	1	1,2	1,2	4,9
	горски работник	1	1,2	1,2	6,2
	готвач	1	1,2	1,2	7,4
	диригент	1	1,2	1,2	8,6
	държавен служител	1	1,2	1,2	9,9
	електротехник	1	1,2	1,2	11,1
	заварчик	1	1,2	1,2	12,3
	звукотехник	1	1,2	1,2	13,6
	икономист	3	3,7	3,7	17,3
	инженер	9	11,1	11,1	28,4
	ИТ	1	1,2	1,2	29,6
	компютърен специалист	1	1,2	1,2	30,9
	лекар	11	13,6	13,6	44,4
	леяр	1	1,2	1,2	45,7
	логист	1	1,2	1,2	46,9
	машинист	2	2,5	2,5	49,4
	мед.сестра	1	1,2	1,2	50,6
	мениджър	2	2,5	2,5	53,1
	миньор	2	2,5	2,5	55,6
	монтажник	2	2,5	2,5	58,0
	началник транспорт	1	1,2	1,2	59,3
	пожарникар	1	1,2	1,2	60,5
	полицай	5	6,2	6,2	66,7
	преводач	1	1,2	1,2	67,9
	снабдител	2	2,5	2,5	70,4
	строителен техник	2	2,5	2,5	72,8
	техник	2	2,5	2,5	75,3
	управител	1	1,2	1,2	76,5
	учител	3	3,7	3,7	80,2
	фармацевт	1	1,2	1,2	81,5
	химик	2	2,5	2,5	84,0
	художник	1	1,2	1,2	85,2
	шлосер	2	2,5	2,5	87,7
шофьор	9	11,1	11,1	98,8	
юрист	1	1,2	1,2	100,0	
общо	81	100,0	100,0		

а. Синдром на отпуснат клепач = контроли

Таблица 2 Разпределение на група „случаи“ по професия

професия	честота	процент	валиден процент	кумулятивенulative процент
автомонтаж	1	1,0	1,0	1,0
автотенекиджия	1	1,0	1,0	2,1
агроном	1	1,0	1,0	3,1
адвокат	2	2,1	2,1	5,2
военен	1	1,0	1,0	6,2
горски	1	1,0	1,0	7,2
готвач	2	2,1	2,1	9,3
дете	1	1,0	1,0	10,3
електроинженер	1	1,0	1,0	11,3
електротехник	1	1,0	1,0	12,4
заварчик	4	4,1	4,1	16,5
икономист	5	5,2	5,2	21,6
инженер	6	6,2	6,2	27,8
компютърен специалист	1	1,0	1,0	28,9
куриер	1	1,0	1,0	29,9
лаборант	1	1,0	1,0	30,9
лекар	2	2,1	2,1	33,0
мед.сестра	1	1,0	1,0	34,0
механик	2	2,1	2,1	36,1
монтажист	1	1,0	1,0	37,1
монтажник	1	1,0	1,0	38,1
началник смяна	1	1,0	1,0	39,2
нормировчик	1	1,0	1,0	40,2
одитор	1	1,0	1,0	41,2
печатар	1	1,0	1,0	42,3
полицай	2	2,1	2,1	44,3
преводач	1	1,0	1,0	45,4
програмист	3	3,1	3,1	48,5
проектант	1	1,0	1,0	49,5
селскостопански работник	2	2,1	2,1	51,5
служител	4	4,1	4,1	55,7
снабдител	1	1,0	1,0	56,7
строител	7	7,2	7,2	63,9
строителен инженер	1	1,0	1,0	64,9
строителен техник	1	1,0	1,0	66,0
счетоводител	4	4,1	4,1	70,1
техник	1	1,0	1,0	71,1
гърговец	1	1,0	1,0	72,2
гърговски представител	2	2,1	2,1	74,2
управител	4	4,1	4,1	78,4
учител	4	4,1	4,1	82,5
хотелиер	1	1,0	1,0	83,5
шофьор	15	15,5	15,5	99,0
юрист	1	1,0	1,0	100,0
общо	97	100,0	100,0	

**Таблица 3** Разпределение на група „контроли“ по придружаващи заболявания

други находки <sup>а</sup>				
	честота	процент	валиден процент	кумулятивенulative процент
валиден 0	26	32,1	32,1	32,1
астигматизъм	2	2,5	2,5	34,6
базоцелуларен карцином	2	2,5	2,5	37,0
блефарит	4	4,9	4,9	42,0
блефарит, мозъчна аневризма	1	1,2	1,2	43,2
блефароспазъм	1	1,2	1,2	44,4
глаукома	6	7,4	7,4	51,9
далекогледство	7	8,6	8,6	60,5
диабетна ретинопатия	2	2,5	2,5	63,0
ексфолиативна глаукома	2	2,5	2,5	65,4
катаракта	6	7,4	7,4	72,8
катаракта, атрезия на сл. пункти	1	1,2	1,2	74,1
конгенитална катаракта	1	1,2	1,2	75,3
ксантелазми	1	1,2	1,2	76,5
миопия	10	12,3	12,3	88,9
псевдофакия	3	3,7	3,7	92,6
рецесия на преднокамерния ъгъл	1	1,2	1,2	93,8
рцс	1	1,2	1,2	95,1
сухо око	1	1,2	1,2	96,3
хиперметропия	2	2,5	2,5	98,8
хордеолум, хиперемирани ДЗН, тортуозни съдове	1	1,2	1,2	100,0
общо	81	100,0	100,0	

а. Синдром на отпуснат клепач = контроли

Таблица 4 Разпределение на група „случаи“ по придружаващи заболявания

		други находки <sup>a</sup>			
		честота	процент	валиден процент	кумулятивенulative процент
валиден	0	47	48,5	48,5	48,5
	0 ексфол.синдром, ХОББ	1	1,0	1,0	49,5
	алергия	1	1,0	1,0	50,5
	атрезия на пункти	1	1,0	1,0	51,5
	атрезия на пункти, псевдофакия	1	1,0	1,0	52,6
	афакия	1	1,0	1,0	53,6
	базоцелуларен карцином	2	2,1	2,1	55,7
	блефарит	3	3,1	3,1	58,8
	блефароспазъм	2	2,1	2,1	60,8
	диабтна ретинопатия	1	1,0	1,0	61,9
	едем на ДЗН вдясно	1	1,0	1,0	62,9
	инсулт	1	1,0	1,0	63,9
	катаракта	2	2,1	2,1	66,0
	ксантелазма	1	1,0	1,0	67,0
	Лаймска болест, витрит,подагра	1	1,0	1,0	68,0
	ментална ретардация, биполярно разстройство	1	1,0	1,0	69,1
	миопия	1	1,0	1,0	70,1
	папилом	1	1,0	1,0	71,1
	папиломи	2	2,1	2,1	73,2
	периферна дегенерация на ретината	1	1,0	1,0	74,2
	предсърдно мъждене	1	1,0	1,0	75,3
	прекаран миокарден инфаркт	1	1,0	1,0	76,3
	пролапс на орбитно мастно тяло	2	2,1	2,1	78,4
	протрузия на орбитно мастно тяло	1	1,0	1,0	79,4
	псевдофакия	1	1,0	1,0	80,4
	псевдофакия, глауко	1	1,0	1,0	81,4
	птериgium	2	2,1	2,1	83,5
	ретинопатия централис сероза	5	5,2	5,2	88,7
	стеснение на долния носов ход	1	1,0	1,0	89,7
	тиреоидит на Хашимото	1	1,0	1,0	90,7
	тортуозни съдове	1	1,0	1,0	91,8
	филиформен кератит	2	2,1	2,1	93,8
	фтиза на десен булб	1	1,0	1,0	94,8
	херпетичен кератит	1	1,0	1,0	95,9
ХОББ	2	2,1	2,1	97,9	
ХОББ,пролапс на орбитно мастно тяло	1	1,0	1,0	99,0	
централна серозна ретинопатия	1	1,0	1,0	100,0	
общо	97	100,0	100,0		

**Таблица 5** Честотно разпределение на група „контроли“ по възраст, давност на оплакванията, средно ВОН, обиколка на врата и боди-мас индекс

		Възраст при поставяне на диагнозата	давност на опл. (месеци)	средно ВОН ДО	средно ВОН ЛО	обиколка на врата	БМИ
N	Valid	81	80	81	81	81	81
	Missing	0	1	0	0	0	0
	средно	50,78	23,38	17,35	17,97	42,473	27,5414
	станд. грешка of средно	1,601	1,909	0,349	0,467	0,3059	0,44155
	Median	49,00	22,00	17,00	17,00	42,000	26,7700
	Mode	62	12	17	17	42,0	27,70
	стандартно отклонение	14,406	17,075	3,139	4,207	2,7527	3,97394
	асиметрия	0,150	0,462	0,552	1,511	0,037	0,519
	станд. грешка of асиметрия	0,267	0,269	0,267	0,267	0,267	0,267
	Kurtosis	-,983	-0,606	0,088	3,519	1,308	-0,278
	станд. грешка of Kurtosis	0,529	0,532	0,529	0,529	0,529	0,529

а. Синдром на отпуснат клепащ = контроли

**Таблица 6** Честотно разпределение на група „случаи“ по възраст, давност на оплакванията, средно ВОН, обиколка на врата и боди-мас индекс

	Възраст при поставяне на диагнозата	давност на опл. (месеци)	средно ВОН ДО	средно ВОН ЛО	обиколка на врата	БМИ
Valid	96	97	96	96	97	97
Missing	1	0	1	1	0	0
средно	54,00	21,91	18,50	18,56	44,314	30,7265
станд. грешка of средно	1,254	1,398	,423	,464	,3124	,55153
Median	54,50	24,00	18,00	18,00	44,000	30,0000
Mode	42	24	17	17 <sup>a</sup>	43,0	28,00
стандартно отклонение	12,285	13,773	4,147	4,547	3,0766	5,43198
асиметрия	,007	,559	,681	1,857	,348	,915
станд. грешка of асиметрия	,246	,245	,246	,246	,245	,245
Kurtosis	,130	-,535	,509	6,531	1,122	1,625
станд. грешка of Kurtosis	,488	,485	,488	,488	,485	,485

Таблица 7 Описателна статистика за група „случаи“

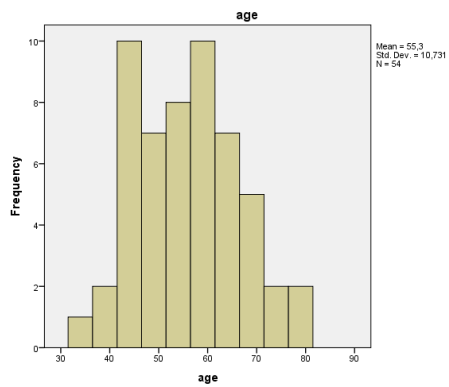
	степен	N	средно	стандартно отклонение	станд. грешка	95% Confidence Interval for средно		минимум	максимум
						Lower Bound	Upper Bound		
Възраст при поставяне на диагнозата	1	5	44,00	19,079	8,532	20,31	67,69	18	71
	2	56	54,43	12,177	1,627	51,17	57,69	29	85
	3	34	54,79	11,273	1,933	50,86	58,73	29	83
	4	1	53,00	.	.	.	.	53	53
	Total	96	54,00	12,285	1,254	51,51	56,49	18	85
давност на опл. (месеци)	1	6	14,00	13,008	5,310	,35	27,65	1	36
	2	56	19,07	12,177	1,627	15,81	22,33	1	48
	3	34	28,24	14,504	2,487	23,17	33,30	0	52
	4	1	13,00	.	.	.	.	13	13
	Total	97	21,91	13,773	1,398	19,13	24,68	0	52
средно ВОН ДО	1	6	15,42	2,871	1,172	12,40	18,43	12	20
	2	56	18,67	4,295	,574	17,52	19,82	11	30
	3	33	18,81	4,010	,698	17,39	20,23	13	31
	4	1	17,30	.	.	.	.	17	17
	Total	96	18,50	4,147	,423	17,66	19,34	11	31
средно ВОН ЛО	1	6	16,17	2,401	,980	13,65	18,69	14	19
	2	56	18,70	4,767	,637	17,42	19,97	11	41
	3	33	18,70	4,489	,782	17,11	20,29	13	35
	4	1	20,60	.	.	.	.	21	21
	Total	96	18,56	4,547	,464	17,64	19,48	11	41
обиколка на врата	1	6	42,417	4,1402	1,6902	38,072	46,762	35,0	45,5
	2	56	43,964	2,7467	,3670	43,229	44,700	38,0	51,5
	3	34	45,176	3,2634	,5597	44,038	46,315	38,0	53,0
	4	1	46,000	.	.	.	.	46,0	46,0
	Total	97	44,314	3,0766	,3124	43,694	44,934	35,0	53,0
БМИ	1	6	26,9267	4,53847	1,85282	22,1638	31,6895	21,00	32,20
	2	56	30,3046	5,05556	,67558	28,9508	31,6585	22,00	51,90
	3	34	32,1779	5,89584	1,01113	30,1208	34,2351	21,05	43,50
	4	1	27,8000	.	.	.	.	27,80	27,80
	Total	97	30,7265	5,43198	,55153	29,6317	31,8213	21,00	51,90

## IV Проучване за резултатите от хирургичното лечение на халтав клепач

Таблица 1 Разпределение на оперираните пациенти по възраст

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	34	1	1,9	1,9	1,9
	37	1	1,9	1,9	3,7
	38	1	1,9	1,9	5,6
	42	6	11,1	11,1	16,7
	43	1	1,9	1,9	18,5
	45	1	1,9	1,9	20,4
	46	2	3,7	3,7	24,1
	47	3	5,6	5,6	29,6
	48	1	1,9	1,9	31,5
	49	3	5,6	5,6	37,0
	52	1	1,9	1,9	38,9
	53	2	3,7	3,7	42,6
	54	2	3,7	3,7	46,3
	55	2	3,7	3,7	50,0
	56	1	1,9	1,9	51,9
	57	2	3,7	3,7	55,6
	58	2	3,7	3,7	59,3
	59	3	5,6	5,6	64,8
	60	2	3,7	3,7	68,5
	61	1	1,9	1,9	70,4
	62	3	5,6	5,6	75,9
	64	1	1,9	1,9	77,8
	65	2	3,7	3,7	81,5
	66	1	1,9	1,9	83,3
	67	1	1,9	1,9	85,2
	68	2	3,7	3,7	88,9
	69	1	1,9	1,9	90,7
70	1	1,9	1,9	92,6	
73	1	1,9	1,9	94,4	
74	1	1,9	1,9	96,3	
77	2	3,7	3,7	100,0	
	Total	54	100,0	100,0	

### Хистограма 1 Графично разпределение на оперираните пациенти по възраст



### Таблица 2 Разпределение на оперираните пациенти по пол

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1,00	43	79,6	79,6	79,6
	2,00	11	20,4	20,4	100,0
	Total	54	100,0	100,0	

## Използвана литература:

1. Ангелов Дж, Б. Ангелов Б. Възстановяване на вежда и клепач чрез свободна пластика на кожа при порочен цикатрикс и лагофталм след изгаряне. Български офталмологичен преглед 1996; бр. 2-3:52-54
2. Балабанов Ч, Парашкевова Б, Маринов Ц, Мургова С, Статева Д. Хирургично лечение на паралитичен ектропион с имплантация на ушен хрущял. The Trakia Journal of Sciences, 2008;6(2): 248–251
3. Балабанов Ч, Статева Д, Кривошийска Е. Приложение на мукозна трансплантация при реконструктивна хирургия на конюнктивни дефекти на клепачите и булба. Български офталмологичен преглед, 2012;56(2): 23–29.
4. Златарова З, Ненкова Б. Приложение на пластика по HUGHES при реконструкция на големи дефекти на долен клепач Български офталмологичен преглед:2008; 3:32-37
5. Конарева-Костянева М, Струменлиев П, Маринов Б, Ангелов Б. Синдром на сънната апнея при пациенти с първична откритоъгълна глаукома. Български офталмологичен преглед 1998 бр. 3: 52-55
6. Конарева-Костянева М, Христова Т, Атанасов М, Струмелиев П. Случаи на орбитен възпалителен синдром. Български офталмологичен преглед, 2003, бр 2: 45-51
7. Конарева-Костянева М, Струменлиев Р, Иванова А. Фамилна проява на псевдоксантома еластикум. Български Офталмологичен Преглед, 2008, бр 1: 12-17
8. Маджарова Л, Маджаров М. Възрастови промени в хоризонталните размери на клепачите – антропологично проучване. Български офталмологичен преглед 1998 бр. 3: 12-16
9. Маджарова Л. Вторична реконструкция на долен клепач и анофтальмична кухина при хирургичен анофтальм. Български офталмологичен преглед 2004 бр. 1:50-53
10. Маждракова-Чалманова И, Чилова-Атанасова Б, Балабанов Ч, Пенчева Д, Митов Т, Филипов Е. Учебник по очни болести. ИК „Касталия” 1995: 71-75
11. Панчева Т, Христова С. Поведение при ретракция на долния клепач след блефаропластика Български офталмологичен преглед 2003 бр. 2, стр. 65 – 69
12. Ранчов Г. Биостатистика и биоматематика. Еко Принт 2008
13. Чилова – Атанасова Б. Върху някои блефаропластични операции. Български офталмологичен преглед 2001; 1: 26-28
14. Abdal H, Pizzimenti JJ, Purvis CC. The eye in sleep apnea syndrome. Sleep Med. 2006;7(2):107-15
15. Aldrich JS Automobile accidents in patients with sleep disorders, Sleep 1989;12:487-94
16. Alexandrakis G, Tse DT, Chang WJ. Spontaneous globe luxation associated with floppy eyelid syndrome and shallow orbits. Arch Ophthalmol. 1999;117(1):138-9
17. Anderson RL, Gordy DD. The tarsal strip procedure. Arch Ophthalmol. 1979;97(11):2192-6
18. Apostolopoulos M, Papaspirou A, Damanakis A et al. Bilateral optic neuropathy associated with voluntary globe luxation and floppy eyelid syndrome. Arch Ophthalmol. 2004;122(10):1555-6
19. Arnoczky SP, Lavagnino M, Egerbacher M, Caballero O, Gardner K, Shender MA Loss of homeostatic strain alters mechanostat „set point“ of tendon cells in vitro. Clin Orthop Relat Res 2008;466:1583-1591
20. Archambault J, Tsuzaki M, Herzog W, Banes AJ. Stretch and interleukin-1 beta induce matrix metalloproteinases in rabbit tendon cells in vitro. J orthop Res. 2002;20(1):36-9
21. Arockar-Mettinger E, Haddad R, Konrad K, Steinkogler FJ. Floppy eyelid syndrome: light and electron microscopy studies. Klin Monatsbl augenheilkd. 1986;188(6):596-8
22. Barros EM, Rodrigues CJ, Rodrigues NR, et al. Aging of the elastic and collagen fibers in the human cervical interspinous ligaments. Spine J. 2002;2(1):57-62
23. Beis PG, Brozou K.G, Gourgoulis K. I, Pastaka D.Z, Chatzoulis D.Z, Tsironi E.E. The Floppy Eyelid Syndrome: Evaluating Lid Laxity and Its Correlation to Sleep Apnea Syndrome and Body Mass Index International Scholarly Research Network ISRN Ophthalmology Volume 2012
24. Bilenchi R, Poggiali S, Pisani C, et al. Floppy eyelid syndrome associated with obstructive sleep apnoea. Br J Dermatol. 2004;151(3):706
25. Bleyen I, White VA, Dolman PJ. Floppy Eyelid Syndrome and Ptosis in a Patient With Pachydermoperiostosis Ophthal Plast Reconstr Surg, Vol. 26, No. 4, 2010
26. Bouchard CS. Lateral tarsorrhaphy for a noncompliant patient with floppy eyelid syndrome. Am J Ophthalmol 1992;114(3):367-9
27. Boulton JE, Sullivan TJ. Floppy eyelid syndrome and mental retardation. Ophthalmology. 2000;107(11):1989-91

28. Brown MD, Potter JW. Floppy eyelid syndrome: a case report and clinical review. *J Am Optom Assoc.* 1992;63(5):309-14
29. Burkat CN, Lemke BN. Acquired lax eyelid syndrome: an unrecognized cause of the chronically irritated eye. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2005;21(1):52-8
30. Chandravanshi SL, Rathore MK, Tirkey ER. Congenital combined eyelid imbrication and floppy eyelid syndrome: Case report and review of literature *Indian J Ophthalmol.* Oct 2013; 61(10): 593–596.
31. Casson RJ, Selva D. Lash ptosis caused by latanoprost. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139(5):932-933
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-52
33. Chambe J, Laib S, Hubbard J, Erhardt C, Ruppert E, Schroder C, Malan A, Bourcier T, Bourgin PJ Floppy eyelid syndrome is associated with obstructive sleep apnoea: a prospective study on 127 patients *Sleep Res.* 2012 Jun; 21(3):308-15
34. Culbertson WW, Ostler HB. The floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(4):568-75
35. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Cornea.* 1994;13(1):33-42
36. Czepita D, Cuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin.* 2007; 53(1):63-67
37. Da Pra A, Brunzini M, Croxatto JO, Nano H. Floppy eyelid syndrome. 5 cases. *Ophthalmologie.* 1989;3(4):314
38. De Groot. "Eye diseases in patients with sleep apnea syndrome: a review.," *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, no. 312, pp. 43–51, 2009
39. Dhillon S, Shapiro CM. Sleep-disordered breathing and effects on ocular health. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(2):238-43
40. De Silva DJ, Fielder AR, Ramkissoon YD. Congenital eyelid imbrication syndrome. *Eye* (2006) 20, 1103–1104. doi:10.1038/sj.eye.6702141; published online 24 March 2006
41. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT, et al. Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome. *Ophthalmology.* 2005; 112(5):904-12
42. Diller R, Sant S. A case report and review of filamentary keratitis. *Optometry.* 2005;76(1):30-6
43. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP et al. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 1991; 98(11):1674-8
44. Downes RN, Mininni F, Collin JRO, et al. Floppy eyelid syndrome in pachydermoperiostosis. *Orbit.* 1989;8(2):93-9
45. Dufek MA, Shechtman DL. Floppy eyelid syndrome: a diagnostic dilemma. *J Am Optom Assoc.* 1999;70(7):450-4
46. Dutton JJ. Surgical management of floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(5):557-60
47. Easterbrook M. Floppy eyelid syndrome. *Can J Ophthalmol.* 1985;20(7):264-5
48. Eiferman RA, Gossman MD, O'Neil K, Douglas CH. Floppy eyelid syndrome in a child. *Am J Ophthalmol* 1990; 109(3):356-7
49. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. *Am J Ophthalmol.* 1981;91 (3):362-72
50. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, Bunce C, Shah-Desai S, Verity DH, et al. Long-term outcomes of surgical approaches to the treatment of floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 2010;117(4):839-46.
51. Ezra DG, Beaconsfield M, Collin RJ Floppy eyelid syndrome: stretching the limits *Survey of Ophthalmol* 2010 vol.55
52. Ezra DG, Ellis JS, Beaconsfield M, Collin JR, Bailly M Changes in Fibroblast Mechanostat Set Point and Mechanosensitivity: An Adaptive Response to Mechanical Stress in Floppy Eyelid Syndrome *Inv. Ophthalmol. And Vis. Sci.* Aug. 2010, vol 51
53. Ezra DG, Beaconsfield M, Wormald R, Sira M, Bunce C, Collin JR. The associations of Floppy eyelid syndrome-A Case Control Study *Ophthalmology.* 2010;117:831-838.
54. Ezra DG, Derriman L, Mellington FE, et al. Spontaneous globe luxation associated with shallow orbits and floppy eyelid syndrome. *Orbit* 2008;27(1):55-8
55. Ezra DG, Ellis JS, Gaughan C, Beaconsfield M, Collin R, Bunce C, Bailly M, Luthert P. Changes in tarsal plate fibrillar collagens and elastic fibre phenotype in floppy eyelid syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2011 Aug;39(6):564-71
56. Fagien S. Algorithm for canthoplasty: the lateral retinacular suspension: a simplified suture canthopexy. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:2042–53
57. Filndley LG, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea *Clin Chest Med.* 1992;13:427-35

58. Fleishman JA, Hoffman RO. An unusual case of floppy eyelid syndrome. *Ann Ophthalmol.* 1988;20(12):468-9
59. Fowler AM, Dutton JJ "Floppy eyelid syndrome as a subset of lax eyelid conditions: relationships and clinical relevance (an ASOPRS thesis *Ophthalmol. Plast. Reconstructive Surgery.* 2010 May-June 2010;26(3):195-204
60. Gao J, Grapo P, Nerem R, Wang Y. Co-expression of elastin and collagen leads to highly compliant engineered blood vessels. *J Biomed Mater Res A.* 2008;85(4):1120-8
61. Gardner K, Arnoczky SP, Caballero O, Lavagnino M. The effect of stress-deprivation and cyclic loading on the TIMP/MMP ratio in tendon cells: an in vitro experimental study. *Disabil Rehabil.* 2008;30(20-22):1523-9
62. Gerner EW, Hughes SM. Floppy eyelid with hyperglycemia. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(5):614-6
63. Goldberg R, Seiff S, McFarland J, et al. Floppy eyelid syndrome and blepharochalasis. *Am J Ophthalmol.* 1986;102(3):376-81
64. Goldberg RA, Coden DJ, Homblase A, Mitchell JP. Floppy eyelid syndrome associated with marked lower lid ectropion. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(5):610-2
65. Gonnering RS, Sonneland PR. Meibomian gland dysfunction in floppy eyelid syndrome. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 1987; 3(2):99-103
66. Guimaraes FC, Cruz AV. Eyelid changes in long-standing leprosy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 1998;14(4):239-243.
67. Gross RH, Mannis MJ. Floppy eyelid syndrome in a child with chronic unilateral conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997;124(1):109-10
68. Holbach LM. Diseases of the eyelid-conjunctival complex and corneal complications of lid disease. *Curr Opin Ophthalmol.* 1995;6(4):39-43
69. Huber-Spitzky V, Grabner G, Stur M. Syndrome of the flaccid eyelid (Floppy eyelid syndrome). *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1984;185(4):289-91
70. Imbert P, Williamson W, Leger F, et al. Bilateral corneal neovascularisation and floppy eyelid syndrome. A case report. *J Fr Ophthalmol.* 1990; 13(4):223-5
71. Ip MS, TSE HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:348-53.
72. Iyengar SS, Khan JA. Quantifying upper eyelid laxity in symptomatic floppy eyelid syndrome by measurement of anterior eyelid distraction. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg.* 2007;23(3):255
73. Kakizaki H, Zako M, Miyaishi O et al. The lacrimal canaliculus and sac bordered by the Horner's muscle form the functional lacrimal drainage system. *Ophthalmology.* 2005;112(4):710-6
74. Kato M, Thomson PR, Phillips BG et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2606-10
75. Karesh JW, Nirankari VS, Hameroff SB. Eyelid imbrication. An unrecognized cause of chronic ocular irritation. *Ophthalmology.* 1993;100(6):883-9
76. Karger RA, White WA, Park WC, et al. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1669-74
77. Kestelyn P, van Liefvering T, Goes F, et al. A rare case of chronic papillary conjunctivitis diagnosed after several years of evolution. Clinical and pathological findings. *Bull Soc Belge Ophthalmol.* 1993;248:61-6
78. Kielty CM, Sherratt MJ, Shuttleworth CA. Elastic fibers. *J Cell Sci.* 2002;115(pt 14):2817-28
79. Klapper SR, Jordan DR. Floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 1998;105(9):1582
80. Konwaller BE, Keasbey L, Kaplan L. Subcutaneous pseudosarcomatous fibromatosis (fasciitis): report of 8 cases. *Am J Clin Pathol.* 1955; 25:241-52
81. Kunesch J, Katz S. Spontaneous globe luxation associated with contact lens placement. *CLAO J.* 2002;28:2
82. Langford JD, Linberg JV. A new physical finding in floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology.* 1998;105(1):165-9
83. Lee WJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean J Ophthalmol.* 1996;10(2):116-21
84. Lee SH, Chun YC, Kim JH, et al. The relationship between Demodex and ocular discomfort. *Inv Ophthalmol Vis Sci,* 2010, Vol 51, 6
85. Leger F, Vital C, Negrier ML, Bloch B. Histologic findings in a series of 1540 corneal allografts. *Ann Pathol.* 2001;21(1):6-14

86. Leibovich I, Selva D. Floppy eyelid syndrome: clinical features and association in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2006;7(2):117-122
87. Lemke BN, Cook BE JR, Lucarelli MJ. Canthus-sparing ectropion repair. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2001;17(3):161-8
88. Lemke BN, Sires BS, Dortzbach RK. A tarsal strip-periosteal flap technique for lateral canthal fixation. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30(3):232-6
89. Lindsay RG, Bruce AS, Gutteridge IF. Keratoconus associated with continual eye rubbing due to punctal agenesis. *Cornea* 2000 Jul; 19(4):567-9
90. Liu DT, Di Pascuale MA, Sawai J, et al. Tear film dynamics in floppy eyelid syndrome. *Invest ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1188-94
91. Mack WP. Floppy eyelid syndrome and mental retardation. *Ophthalmology.* 2001;108(12): 2159-60
92. Madjlessi F, Kluppel M, Sundmacher R. Operation of the floppy eyelid. Symptomatic cases require surgical eyelid stabilization. *Klin. Monatsbl Augenheilkd.* 2000;216(3):148-51
93. Malik KJ, Lee MS, Park DJ, Harrison AR. Lash ptosis in congenital and acquired blepharoptosis. *Arch Ophthalmol.* 2007 Dec;125(12):1613-5
94. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:429-434
95. Mastrota KM. Impact of floppy eyelid syndrome in ocular surface and dry eye disease. *Optom Vis Sci.* 2008;85(9): 5. 814-6
96. Mazal Z. The floppy eyelid syndrome. *Cesk Oftalmol.* 1990;46(6):434-8
97. Medel R, Alonso T, Vela JI, Calatayud M, Bisbe L, Garcia-Arumi J. Conjunctival cytology in floppy eyelid syndrome: objective assessment of the outcome of surgery *Br J Ophthalmol* 2009 Apr;93(4):513-7
98. McCord CD, Boswell CB, Hester TR. Lateral canthal anchoring. *Plast Reconstr Surg.* 2003;112:222-237;
99. McMonnies CW. The evidentiary significance of case reports: eye rubbing and keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2008;85(4):262-9
100. McNab AA. Floppy eyelid syndrome and obstructive sleep apnea. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1997;13(2):98-114
101. McNab AA. Reversal of floppy eyelid syndrome with treatment of obstructive sleep apnoea. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2000;28(2):125-6
102. McNab AA. The eye and sleep. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33(2):117-25
103. McNab AA. The eye and sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2007; 11(4):269-76
104. Mills DM, Meyer DR, Harrison AR. Floppy eyelid syndrome: quantifying the effect of horizontal tightening on upper eyelid position. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1932-6
105. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J et al. Eyelid, conjunctival and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(6):1182-5
106. Mojon DS, Hess SW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome *Ophthalmology* 1999 May;106(5):1009-12
107. Mojon DS, Hess SW, Goldblum D, Boenke M, Koerner F, Mathis J. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000;214(2):115-8.
108. Mojon DS, Hess SW, Goldblum D, Boenke M, Koerner F, Gugger M, Mathis J. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome *Ophthalmologica* 2002 May-Jun;216(3):180-4.
109. Montero JA, Guerra A, Mateu C, Herreras JM, Calonge M. Alteraciones corneales y palpebrales en el Síndrome de Gaceta Optica Hiperlaxitud Palpebral (SHP). *Soc. Esp. Oftalmol.* 1997; 72: 445-452.
110. Moore MB, Harrington J, McCulley JP. Floppy eyelid syndrome. Management including surgery. *Ophthalmology.* 1986;93(2):184-8
111. Mortemousque B, Williamson W, Poirier L. Floppy eyelid syndrome. Apropos of 4 cases and review of the literature. *J Fr Ophtalmol.* 1995;18(8-9):542-7
112. Mullner-Eidenbock A, Moser E, Klebermass N. Ocular features of the congenital cataracts facial dysmorphism neuropathy syndrome. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1415-23
113. Negris R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *J Am Optom Assoc.* 1992;63(5):316-9
114. Netland PA, Sugrue SP, Albert DM, Shore JW. Histopathologic features of the floppy eyelid syndrome. Involvement of tarsal elastin. *Ophthalmology.* 1994;101(1):174-81

115. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using The Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999 Oct 5; 131(7):485-91
116. Odat TA, Hina SJ. Congenital combined eyelid imbrication and floppy eyelid syndrome. *J Optom.* 2010;3:91–3.
117. Otto H, Boke W. Papillary conjunctivitis in floppy eyelid syndrome a case report. *Fortschr Ophthalmol.* 1986; 83(4):410-1
118. Paciuc M, Mier ME. A woman with the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(2):255-6
119. Paciuc M. Floppy eyelid with hyperglycinemia. *Am J Ophthalmol.* 1985;99(5):619-20
120. Parunovic A. Floppy eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1983;67(4):264-6
121. Parunovic A, Ilic B. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1988;72(8):634-5
122. Periman LM, Sires BS. Floppy eyelid syndrome: a modified surgical technique. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2002; 18(5):370-2
123. Pham TT, Perry JD. Floppy eyelid syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(5):430-3
124. Price EB Jr, Silliphant WM, Shuman R. Nodular fasciitis: a clinicopathologic analysis of 65 cases. *Am J Clin Pathol.* 1961;35:122-36
125. Raina J, Foster JA. Obesity as a cause of mechanical entropion. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:123–5
126. Rao LG, Bhandary SV, Devi AR, Gangadharan S. Floppy eyelid syndrome in an infant. *Indian J Ophthalmol.* 2006; 54(3):217-8
127. Rapoza PA, Quinn TC, Terry AC, et al. A systematic approach to the diagnosis and treatment of chronic conjunctivitis. *Am J Ophthalmol.* 1990;109(2):138-42
128. Reifler DM. Floppy eyelids and crack eye syndrome. *Ophthalmology.* 1993;100(7):975
129. Reyniers R, Paridaens D. Spontaneous globe luxation and floppy eyelid syndrome in a patient with Hashimoto's disease. *Eye.* 2007;21(2):303-4
130. Rizvi M, Lypka M, Gaon M, et al. Minimally invasive lateral canthopexy (MILC). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:1434 – 6.
131. Robert PY, Adenis JP, Tapie P, Melloni B. Eyelid hyperlaxity and obstructive sleep apnea (OSA) syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 1997;7(3):211-5
132. Rossiter JD, Ellingham R, Hakin KN, Twomey JM. Corneal melt and perforation secondary to floppy eyelid syndrome in the presence of rheumatoid arthritis. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):483
133. Rumelt S, Kassif Y, Rehany U. Congenital eyelid imbrication syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:499–501
134. Samaha AN, Farah NT, Maaluf R. Floppy eyelid syndrome in a child with vernal catarrh. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1999;36(4):216-8
135. Shimizu S, Hashimoto H, Enjoji M. Nodular fasciitis: An analysis of 250 patients. *Pathology* 1984;16:161-66
136. Schlotzer-Schrehardt U, Stojkovic M, Hofmann-Rummelt C. The pathogenesis of floppy eyelid syndrome: involvement of matrix metalloproteinases in elastic fiber degradation. *Ophthalmology.* 2005;112(4):694-704
137. Scholten E, Marck KW, Grond AJ. Surgical correction of floppy eyelids. *Br J Plast Surg.* 1998;51(3):264-6
138. Scott T, Jones, Son T, Ho, Babak Maleki, Valenzuela A A. Eye Popping Disease: Common Characteristics and Management of Spontaneous Globe Subluxation. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2012;1: 198Y201
139. Schwartz LK, Gelender H, Forster RK. Chronic conjunctivitis associated with 'floppy eyelids'. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(12):1884-8
140. Segev F, Heon E, Cole WG, et al. Structural abnormalities of the cornea and lid resulting from collagen V mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(2):565-73
141. Seiff SR. Surgical management of seventh nerve paralysis and floppy eyelid syndrome. *Curr Opin Ophthalmol.* 1999; 10(4):242-6
142. Singh AJ, Atkinson PL. Ocular manifestations of congenital lamellar ichthyosis. *Eur J Ophthalmol.* 2005;15(1):118-122

143. Shah-Desai S, Sandy C, Collin R. Lax eyelid syndrome or 'progeria' of eyelid tissues. *Orbit*. 2004;23(1):3-12
144. Smolin G. Meetings, conferences, symposia. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(2):249
145. Stone DU, Chodosh J. Epibulbar nodular fasciitis associated with floppy eyelids. *Cornea*. 2005;24(3):361-2
146. Taban M, Perry JD. Plasma leptin levels in patients with floppy eyelid syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2006; 22(5):375-7
147. Tanenbaum M. A rational approach to the patient with floppy/lax eyelids. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(9):663-4
148. Tse DT. A simple maneuver to reposit a subluxed globe. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:410-1
149. Türk M, Oztrürk I, Sener AG et al. Comparison of incidence of Demodex folliculorum in blepharitis patients. *Tyrkie parazitoloj derg*. 2007;31(4):296-297
150. Tenzel RR, Buffam FV, Miller GR. The use of the "lateral canthal sling" in ectropion repair. *Can J Ophthalmol*. 1977; 12(3):199-202
151. Valenzuela AA, Sullivan TJ. Medial upper eyelid shortening to correct medial eyelid laxity in floppy eyelid syndrome: a new surgical approach. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005;21(4):259-63
152. Van den Bosch WA, Lemij HG. The lax eyelid syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1994;78(9):666-70
153. Van Nouhuys H, Van den Bosch WA, Lemij HJ, Mooy CM. Floppy eyelid syndrome associated with demodex brevis. *Orbit*. 1994;13(3):125-9
154. Viana GA, Sant'Anna AE, Righetti F, Osaki M. Floppy eyelid syndrome. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(5):333e-4e
155. Waller EA, Bendel RE, Kaplan J. Sleep disorders and the eye-review Mayo Foundation for Medical Education and Research Nov 2008;83(11):1251-1261
156. Whitnall SE. *Anatomy of the Human Orbit and Accessory Organs of Vision*. London Henry Frowde and Hodder and Stoughton 1921
157. Woog JJ. Obstructive sleep apnea and the floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(3):314-5
158. Weintraub, J M; Willett, W C; Rosner, B; Colditz, G A; Seddon, J M; Hankinson, SE A prospective study of the relationship between body mass index and cataract extraction among US women and men. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002 Dec
159. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrudj., Weber S., Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29; 328(17):1230-5.



