МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОФТАЛМОЛОГИЯ

Д-Р МОНИКА ДИМИТРОВА ДИМИТРОВА

СЪВРЕМЕННИ МЕТОДИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ДИСФУНКЦИЯТА НА МЕЙБОМИЕВИТЕ ЖЛЕЗИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР“

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт
Професионално направление: 7.1 Медицина
Докторска програма: „Офталмология“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

ДОЦ. Д-Р НЕВЯНА ВЕЛЕВА - КРЪСТЕВА, ДМ

2025г.
гр. София

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на заседание на Катедрения съвет на Катедра по офталмология на Медицински факултет при МУ – София.

Дисертационният труд съдържа 174 страници и е онагледен с 25 таблици и 14 фигури и 1 приложение.

Библиографската справка съдържа 372 източника, от които 3 на кирилица, 369 на латиница и 5 интернет източника.

Научно жури:

1. **Проф. д-р Александър Хуго Оскар, дм**

вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология на Медицински факултет при МУ София

2. **Проф. д-р Христина Николаева Видинова – Захова, дмн**

външен член за МУ- София, Военномедицинска академия-София

3. **Доц. д-р Станислава Костова Иванова, дм**

вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология на Медицински факултет при МУ София

4. **Доц. д-р Атанас Димитров Калайджиев, дм**

външен член за МУ- София, Военномедицинска академия-София

5. **Доц. д-р Марин Ангелов Атанасов, дм**

външен член за МУ- София, Медицински университет - Пловдив

Резервни членове:

1. **Проф. д-р Снежана Веселинова Мургова – Балчева, дм**

външен член за МУ- София, Медицински университет - Плевен

2. **Доц. д-р Яни Тодоров Здравков, дм**

вътрешен член за МУ – София, Катедра по офталмология на Медицински факултет при МУ София

Публичната защита ще се състои на 02.10.2025г. от 14.00 часа в
гр. София, бул. „Св. Георги Софийски” №1,
УМБАЛ „Александровска” ЕАД,
в сградата на II-ра Хирургия , аудитория „Янко Добрев”.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ……4

I. ГЛАВА ПЪРВА. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР……..…….……6
1. Слъзен филм ……..……..……...……..7
2. Форми на сухо око…….……....11
3. Рискови фактори за развитие на мейбомиева дисфункции……..……14
4. Методи за оценка на сухото око…….……..…..…17
5. Мейбомиеви жлези и методи за оценка……..…….……..…...….27
6. Лечение на сухото око…….……...…..39
7. Изводи от литературен обзор……..……..……. 61

II. ГЛАВА ВТОРА ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО …..….64
1. Цел, задачи…….…….....64
2. Материали и методика на проучването...……..…….....65
2.1. Място на проучването…….……65
2.2. Обект на изследването…….……65
2.3. Критерии за подбор……..…....66
2.3.1. Критерии за включване…….66
2.3.2. Критерии за изключване……..…..……67
3. Методика на проучването ……..……...……..…..….....67
3.1. Снемане на анамнеза, определяне на очен статус ……..……67
3.2.Въпросници OSDI……...……..….68
3.3.Биомикроскопско изследване ……..……..…..71
3.4.Офталмоскопия……..……71
3.5.Тонометрия ……...……72
3.6.Измерване на неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT1, s; NIBUTAV, s)……..72
3.7.Мейбография и определяне на процентната липса на мейбомиеви жлези (MGL)……74
3.8.Ширмер тест (ST, mm)…….…75
3.9.Интензивна пулсова светлина (IPL)……76
4. Статистически методи ……..……..….80

III. ГЛАВА ТРЕТА РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ…….…...82
1. Резултати и обсъждане по задача 1…….82
1.1.Общи данни за пациентите, включени в проучването……..……...……82
1.2. Изследване на връзката между възрастовата група и степента на Мейбомиева дисфункция ……...83
1.3.Изследване на връзката между пола и степента на Мейбомиева дисфункция...86
1.4.Изследване на времето на разкъсване на слъзния филм……...88
1.5.Изследване на Ширмер тест……...…….…92
2. Резултати и обсъждане по задача 2……100
2.1.Изследване на времето на разкъсване на слъзния филм при оперирани за катаракта……..……102
2.2.Изследване на Ширмер тест при оперирани за катаракта…….....….104
3. Резултати и обсъждане по задача 3……....109
3.1. ВРСФ ……110

3.1.1. ВРСФ преди IPL…….110
3.1.2. ВРСФ след първа IPL процедура……...110
3.1.3. ВРСФ след втора IPL процедура……111
3.2. Ширмер тест ……..……111
3.2.1. Ширмер тест преди IPL:……..…….……...111
3.2.2. Ширмер тест след първа IPL процедура……111
3.2.3. Ширмер тест след втора IPL процедура……111
4. Резултати и обсъждане по задача 4…….115
5. Резултати и обсъждане по задача 5……134

ЗАКЛЮЧЕНИЕ, ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

Заключение…….....145
Изводи ...….....147
Приноси …….……...……..……..……...……...…….....149

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ …….……151

БИБЛИОГРАФИЯ…….152

ПРИЛОЖЕНИЯ …….173

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

MGD	**Meibomian Gland Dysfunction, дисфункция на мейбомиевите жлези**
MG	**Meibomian glands, мейбомиеви жлези**
IPL	**Intense Pulsed Light , интензивна пулсова светлина**
VEGF	**Vascular Endothelial Growth Factor , Съдов ендотелен растежен фактор**
АТФ	**Adenosine triphosphate , аденозинтрифосфат**
PPARg	**Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma, пероксизомен пролифераторно активиран рецептор гама**
OSDI	**Ocular surface disease index,индекс за оценка на очната повърхност**
STI	**Ширмер I**
STII	**Ширмер II**
TFI	**Tear film integrity , функционален слъзен индекс**
TMH	**Tear meniscus height, височина на слъзен мениск**
TBUT	**Tear Break-Up Time , време на разкъсване на слъзния филм**
NIBUT	**Non Invasive Break-Up Time, неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм**
OCT	**Optical coherence tomography; оптична кохерентна томография**
MGL	**Meibomian Gland Loss , загуба на мейбомиеви жлези**
MMP	**Matrix Metalloproteinases , матриксни металопротеинази**
LIPCOF	**Lid Parallel Conjuctival Folds, паралелни конюнктивални гънки**
NF-AT	**Nuclear factor of activated T-cells, нуклеарен фактор на активираните Т-клетки**
IL	**Интерлевкин**
MGX	**Meibomian Gland Expression , екпресия на мейбомиевите жлези**
DED	**Dry eye disease, синдром на сухото око**
SS	**Синдром на Съогрен**
CL	**Контактни лещи**
LLLT	**Low-Level Laser Therapy , Светлинна терапия с нисък интензитет**
QOV	**Quality of Vision questionnaire, въпросник за качеството на зрението**
SPEED	**Standardized Patient Evaluation of Eye Dryness,стандартизирана пациентска оценка на сухота в очите**
AZM	**Азитромицин**
ВРСФ	**Време на разкъсване на слъзния филм**
НВРСФ	**Неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм**

ВЪВЕДЕНИЕ

Синдромът на сухото око е често срещано очно състояние, засягащо приблизително 350 милиона души по целия свят. За този синдром говорим, когато окото не произвежда достатъчно сълзи (водно-дефицитна форма) или когато сълзите, които произвежда се изпаряват твърде бързо (евапоративна форма) или и двете. Най-честата причина за евапоративната форма на синдрома на сухото око е дисфункцията на мейбомиевите жлези (MGD). Водно-дефицитната форма се среща само при около 10-15% от пациентите, докато при над 85% от тях се наблюдава евапоративния компомент [Sheppard et al., 2023].

Мейбомиевите жлези (MG) секретират мейбум, образуващ липидния слой на слъзния филм [Nichols et al., 2011]. MGD включва намалена секреция на мейбум или променен състав на мейбума, което води до нарушаване на липидния слой на слъзния филм и ускорено изпаряване на сълзите [Mishra et al., 2023].

Пациентите с дисфункция на мейбомиевите жлези изпитват симптоми като парене, сърбеж и чувство за пясък в очите, които пречат на ежедневните дейности, а зрителни проблеми, като замъглено виждане, възпрепятстват задачи, изискващи ясно зрение [Lemp et al., 2012]. Тези персистиращи симптоми често водят до тревожност и депресия, като засегнатите лица съобщават за по-висок емоционален дистрес [Messmer et al., 2015]. Настоящата терапия на това заболяване дава приоритет на лечението на симптомите на очната повърхност, конвенционално с очни лубриканти. Въпреки това, при наличие на дисфункция на липидния слой е необходимо да се стремим да подобрим количеството и качеството на мейбума, да увеличим стабилността на слъзния филм и да намалим възпалението. Терапиите, използвани за тази цел, включват локални стероиди, добавки с омега-3 мастни киселини, локални имуномодулатори, автоложен серум, локален азитромицин, перорален доксициклин, топли

компреси, ръчна експресия на мейбомиевите жлези и други. Въпреки многобройните налични възможности, често има недоволни пациенти, с чувство на терапевтичен неуспех и фрустрация [Blackie et al., 2015].

Терапията с интензивна пулсова светлина (IPL) се предлага като безопасна и ефективна терапевтична опция за пациенти с евапоративна форма на сухота, свързана с MGD, въпреки че първоначално е разработена за козметичната дерматология [Rong et al., 2018]. Лечението с IPL включва използването на високомощна импулсна лампа, излъчваща широк спектър от некохерентна светлина, обикновено в диапазона от 500 nm до 1200 nm. Терапията обикновено се провежда в серия от сесии, разпределени във времето през няколко месеца [Cote et al., 2020]. Обективни тестове показват ефекта му върху структурата и функцията на MG, но малко са доказателства по отношение на симптоматичните промени. Въпреки липсата на абсолютна яснота относно механизма на действие, IPL терапията се установява като ефективно лечение за тази патология, чиято основна характеристика е симптоматологията.

Целта на настоящата работа е да се определи ефективността на IPL терапията при пациенти с MGD чрез проследяване на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) и Ширмер тест, както и чрез хипотези за подобрение на симптомите на очната повърхност, предлагайки я като ключово лечение за сухота в очите, свързана с MGD при рефрактерни сценарии и дори като опция от първа линия, като по този начин се предлага промяна в терапевтичните режими.

I. ГЛАВА ПЪРВА

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

През последните три десетилетия осведомеността за синдрома на сухото око се повиши значително в целия свят. Здравата очна повърхност е от съществено значение за поддържане на ясно зрение. Чрез взаимните усилия на много организации се научи много за основата и въздействието на това заболяване както и продължава опита за подобряване на клиничните грижи на засегнатите лица.

Сухото око става официално дефинирано като болестно състояние едва малко преди 30 години. Първата дефиниция за синдрома на сухото око е публикувана през 1995 г. и представлява:

„Сухото око е нарушение на слъзния филм поради слъзен дефицит или прекомерна слъзна евапорация, което причинява увреждане на интерпалпебралната очна повърхност и е свързано със симптоми на очен дискомфорт “ [Lemp et al., 19951] .

Благодарение на нарастващата информация относно диагностиката и терапията, до днес тази дефиниция е претърпяла известни изменения. Новата дефиниция, предложена от TFOS DEWS II през 2017 г., отразява по-задълбочено разбирането за патофизиологията на синдрома на сухото око. В нея се акцентира върху загубата на хомеостаза на слъзния филм, като същевременно се отчита значението на фактори като възпаление, хиперосмоларитет и невросензорни нарушения:

„Синдромът на сухото око е мултифакторно заболяване на очната повърхност, характеризиращо се със загуба на хомеостазата на слъзния филм и придружено от очни симптоми, при което нестабилността и хиперосмоларността на слъзния филм, възпалението и увреждането на очната повърхност, както и невросензорните аномалии играят етиологична роля“ [Craig et al., 2017].

Очната повърхност се определя като включваща структурите на окото като клепачи, конюнктива, роговица, мигли, слъзен филм, основни и допълнителни слъзни жлези и мейбомиеви жлези [Nichols et al., 2013, Nelson et al., 2011].

1. СЛЪЗЕН ФИЛМ

През 1928 година Фишър за първи път установява наличието на слъзен филм [Fischer, 1928]. Терминът „слъзен филм“ обикновено се използва за описание на филма, покриващ повърхността на роговицата. Слъзният филм притежава много функции и играе ключова роля в поддържането на хомеостазата на очната повърхност [Tiffany, 2008]:

1. Липсата на кръвоносни съдове е една от причините за прозрачността на роговицата. Доставянето на хранителни вещества чрез дифузия от кръвоносните съдове на лимба би било твърде бавно, така че те се доставят директно от слъзния филм. Той действа като свързваща среда за кислорода от въздуха.

2. Протективна роля, която може да бъде класифицирана в две отделни области.

2.1. Физическа протекция: Много вредни влияния върху окото се предотвратяват от бързата мигателна реакция. Някои по-леки нахлуващи материали, като прах във въздуха, косми или бактерии могат да бъдат уловени от повърхността на слъзния филм особено хидрофилни частици и биват отстранявани от него [Brauninger et al., 1972].

2.2 Антимикробна протекция: Няколко от компонентите на сълзите имат антимикробни функции. Лизозимът е добре известен със своята мурамидазна активност във външната клетъчна стена на Грам-положителни бактерии, докато както лактоферинът така и липокалинът имат свойството да отделят желязо и да инхибират сидерофилните бактерии [Letendre, 1985, Fluckinger et al., 2004].

3. Слъзният филм осигурява бели кръвни клетки с достъп до роговицата и конюнктивата.

4. Слъзният филм е най-предната пречупваща повърхност на окото. Стабилността му играе важна роля за състоянието на зрението от оптична гледна точка [Craig et al., 2017].

Сълзата представлява бистра, прозрачна и леко опалесцентна течност със слабо алкална реакция (pH=7,5). Тя е първата гранична повърхност (въздух-вода), през която преминават светлинните лъчи, и осигурява значителна пречупвателна сила, която е важна за общата рефракция на зрителния анализатор. По 1.2 μl нова сълза се произвеждат всяка минута, като тя е от съществено значение за осигуряване на динамичния процес на обмен. Слъзният филм е с обем от приблизително 3 до 10 μL, дебелина 3 μm и се секретира със скорост от 1 до 2 μL/min [Dartt et al., 2013, Van Haeringen, 1981].

Слъзният филм е описан като трислойна структура, съставена от дълбок мукозен, среден воден и повърхностен липиден слой. И трите слоя покриват епителa на роговицата и конюнктивата, образувайки пълна дебелина от 2–5,5 μm [Willcox et al., 2017].

- **Мукозен слой**

Вътрешният мукозен слой е с дебелина от 0,5 μm и осигурява връзката между водната фаза и гликокаликсната система на очната повърхност. Гликокаликсният слой се намира върху микровласинките на повърхностния епител на роговицата и се произвежда от епителните клетки на роговицата и конюнктивата [Willcox et al., 2017, Davidson et al., 2004]. Мукозният слой се състои от секреторни и мембранно - свързани муцини, които представляват високомолекулни гликопротеини с изразено O-гликозилиране. Муцините се произвеждат от гоблетовите клетки и епителa на роговицата, като тяхната продукция може да бъде стимулирана от проинфламаторни цитокини като IL-1β, IL-6, TNFα. Най-значимият от тях е

MUC5-AC, като няколко проучвания свързват намаляването на MUC5-AC със синдрома на сухото око. Функцията на муцините е да трансформират повърхността на роговицата в хидрофилна повърхност [Willcox et al., 2017, Davidson et al., 2004]. Тази трансформация води до намаляване на повърхностното напрежение на роговицата и осигурява на роговицата стабилност на слъзния филм, което позволява адхезията на покриващия воден слой, предотвратявайки образуването на сухи участъци [TRB Chemedica International, 2016].

- **Воден слой**

Водният слой образува най-голямата част от дебелината на слъзния филм - 2–6 μm [Willcox et al., 2017]. Основните му функции са да доставя кислород на епитела на роговицата, да осигурява защитен слой срещу бактерии и да осигурява лечебна среда чрез VEGF (съдов ендотелен растежен фактор). Водният слой се произвежда от основните и акцесорните слъзни жлези (на Краузе и Волфринг) под влияние на различни стимули, като хормонални, симпатикови и парасимпатикови фактори [TRB Chemedica International, 2016]. За разлика от мукозния слой, освобождаването на водния слой се медиира от различни фактори: вегетативна нервна система, хормони и психологически фактори. Вегетативната нервна система активира слъзния рефлекс чрез сензорните инервации на роговицата и конюнктивалните немиелизирани С – тип влакна, които образуват субепителния плексус на повърхностната роговица [Dartt, 2009].

Андрогените също играят роля в секретирането на водния слой от слъзната жлеза. Наблюдавано е, че намалените серумни нива на андроген при жени с промени в ендокринното състояние като жени в менопауза, овариектомия и по време на употреба на орални контрацептиви имат първичен слъзен дефицит, въпреки техните променливи нива на естроген. Въпреки това, мъжете, които приемат антиандрогенна терапия, не показват признаци на промяна в слъзната секреция, което предполага, че

андрогенният ефект на слъзната жлеза може да бъде специфична за пола [Dartt, 2009]. Освен това, емоционалното изразяване също контролира секрецията на водния слой от слъзната жлеза. Точният механизъм в момента не е известен и са необходими допълнителни изследвания, за да се разбере невробиологията на човешкия емоционален плач [Davidson et al., 2004, Dartt, 2009].

Водният слой се състои от 98% вода, а останалите 2% се състоят от натрий, калий (6 пъти повече от този в плазмата), хлорид, бикарбонат, калций, аминокиселини, кислород и VEGF [TRB Chemedica International, 2016]. Протеините, намиращи се във водния слой, играят важна роля, тъй като снабдяват роговицата с богат източник на бактерицидни ензими. С голямо съдържание на лизозими, лактоферин, бета-лизин и имуноглобулини, водният слой осигурява бариера срещу инфекция на окото. Имуноглобулините, предимно IgA, се откриват в лимфоидната тъкан в стромата на слъзната жлеза [TRB Chemedica International, 2016, Neil et al., 2018]. Една от причините за прозрачността на роговицата е липсата на кръвоносни съдове в нея. Въпреки това кислородът е необходим за аеробния метаболизъм на епитела на роговицата. Този кислород се извлича главно от водния слой на слъзния филм, когато очите са отворени и в малка степен от конюнктивалните кръвоносни съдове, когато очите са затворени. Когато очите са отворени, слъзният филм има наситеност от 155 mmHg с кислород, което представлява 70% от производството на аденозинтрифосфат (АТФ) в епитела на роговицата. Освен това, водният слой изглажда неравностите по повърхността на роговицата, осигурявайки добра оптична функция.

Дефицитът на воден слой е отговорен за около 20% от случаите на пациенти със синдром на сухото око [Fluckinger et al., 2004]. Такъв дефицит може да бъде резултат от напредналата възраст, синдром на Сьогрен, Keratoconjunctivitis sicca и страничните ефекти от очни операции като LASIK, PRK и факоемулсификация [Lukasz, 2016, Finis et al., 2012].

- **Липиден слой**

Липидният слой е най-значимият слой по отношение на синдрома на сухото око. Промените в неговата дебелина и състав са свързани с този синдром. Липидният слой е най-външният и тънък слой на слъзния филм - 0,04 μm. Липидите в този слой се секретират главно от Мейбомиевите жлези, с малък принос от жлезите на Мол и Цайс, разположени в клепачите [Willcox et al., 2017, Lukasz, 2016, Kels et al., 2015]. Липидният слой се състои предимно от холестеролови естери и восъци, като останала част от неговия състав се състои от диестери, мастни киселини, холестерол и триацилглицерол. Основната функция на този слой е да предотврати бързото изпаряване на сълзите както и способства за оптичната гладкост на очната повърхност [TRB Chemedica International, 2016, Bron et al., 2004].

Дефицитът на липиден слой възниква при дисфункция на Мейбомиевите жлези и представлява 60% от случаите на пациенти със синдрома на сухото око [Lukasz, 2016]. С дисфункцията на мейбомиевите жлези, дебелината на липидния слой намалява, което води до бързо изпаряване на сълзите, завършващо със сухота в очите.

2. ФОРМИ НА СУХО ОКО

Различават се две форми на сухо око – водно-дефицитна и евапоративна, или комбинация от тях, с или без други етиологични фактори за синдрома на сухото око [Lemp et al., 2012]. И двете форми могат да причинят увреждане на интерпалпебралната очна повърхност и са свързани със симптоми на очен дискомфорт. Дисфункцията на Мейбомиевите жлези като фактор за развитието на евапоративната форма се счита за водеща причина за синдрома на сухото око в различни клинични и популационни проучвания [Montés-Micó, 2007]. Така например от 224 диагностицирани лица със сухо око, използвайки обективна скала за оценка, 49,7% са

допълнително класифицирани като имащи само дисфункция на мейбомиевите жлези, 14,5% са с чисто воден дефицит и 35,9% са доказателство за смесената форма на синдрома на сухото око [Geerling et al., 2017]. Така, този голям процент на пациенти с мейбомиева дисфунция обяснява необходимостта от осигуряване на лечение на липидните дефицити [Finis et al., 2012, TRB Chemedica International, 2016].

При водно-дефицитната фаза на сухото око се наблюдава инсуфициенция на лакрималната секреция. Това най-често се дължи на автоимунно заболяване, засягащо слъзните и слюнчените жлези като например синдромът на Сьогрен или на друга дисфункция на лакрималните жлези, известна още като НеСьогрен форма. В исторически план понятието Keratoconjunctivitis sicca се използвало вместо НеСьогрен формата и е признато за общ термин за всяка форма на сухото око [Lemp, 2007].

Причините за евапоративната форма на синдрома на сухото око могат да бъдат вътрешни или външни. Вътрешните причини се разделят на структурни като например аномалии на клепачите или функционални вследствие дисфункция на мейбомиевите жлези. Външните причини включват неравности на очната повърхност, алергии и носене на контактни лещи [Lemp, 2007]. Пушенето влошава липидния слой на слъзния филм, водещ до симтоми като усещане за парене и песъчинки в окото [Altinors et al., 2006].

През последните няколко десетилетия интересът към мейбомиевите жлези нарасна с разпознаването на различни форми на заден блефарит и на приноса на тяхната дисфункция към евапоративната форма на сухото око [Lemp, 1995]. Мейбомиевите жлези са модифицирани холокринни жлези, разположени по тарза, перпендикулярно на мигления ръб, както на горния, така и на долния клепач [Obata et al., 1994, Bron et al., 1997]. Мейбомиевите жлези, които са част от придатъчните органи на окото, са описани за първи път през 1666 година от немския лекар и анатом Хаинрих Мейбом [Meibom,

1666]. Броят им варира между 20 и 40 за горния клепач и 20-30 за долния. Всяка мейбомиева жлеза притежава голям брой ацини, които се обединяват в централен дуктус, отварящ се в мигления ръб. Мейбумът основно съдържа неутрални липиди като восъчни естери, холестерол, диестери, триацилглицерол, свободен холестерол, свободни мастни киселини и фосфолипиди [Green-Church et al., 2011]. Мейбумът се разпространява върху слъзния филм и неговата функция е да намали изпарението на водния компонент, изглажда повърхността на роговицата и образува бариера за защита на окото от микробни агенти и органични вещества като прах и полени [Wang et al., 2016, Den et al., 2006, Holly et al., 1977].

Налични са много малко проучвания, които описват състава на протеините в мейбума. Инфрачервен спектър и ядрено-магнитно-резонансна спектроспопия показват наличието на протеинови компоненти в мейбума [Borchman et al., 2010, Borchman et al., 2011, Borchman et al., 2012]. До сега, единственият протеомен анализ на човешката мейбомиева жлеза е направен от Tsai et al. [Tsai et al., 2006]. Те са идентифицирали повече от 90 протеина в човешкия мейбум. Кератини (K1, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 16), лактоферин, липофилини, липокалини, фосфолипидни трансферни протеини, сърфактантни протеини (SP-B,SP-C), протеогликани, цитохром C, лизозим C са изброени като основните протеинови компоненти на мейбума [Tsai et al., 2006, Glasgow et al., 1995, Jauhiainen, 2005]. От всички тях, липокалинът е основният протеин в сълзите [Gasymov et al., 2005]. Доказано е, че концентрацията му е намалена в пробите на пациенти с Мейбомиева дисфункция и сухо око [Yamada et al., 2005].

Сред изброените протеини, открити в мейбума, кератините са най-често изследвани в очната повърхност. Кератин 7 и кератин 13 се експресират в мейбомиевите ацинарни клетки [Ashraf et al., 2011]. Доказано е, че нивата на кератин в мейбума се повишават до 10% при пациенти с мейбомиева дисфункция. Кератинът може да има роля при възпрепятстване на

секрецията на мейбум от каналите поради хиперкератинизация [Ong et al., 1991]. Така излишните концентрации на кератин може да нарушат нормалната структура на липидния филм, което от своя страна да доведе до намаление на времето на разкъсване на слъзния филм [Igor et al., 2014].

За развитието на мейбомиева дисфункция основно значение има качеството, а не количеството на мейбума. Това е свързано с обструкция на дуктусите и последваща атрофична дегенерация, което води до увеличено количество секретиран мейбум от запазените жлези, но с намален липиден състав в сравнение със здравите контроли [Komuro et al., 2002]. Установено е, че има корелация между загубата на мейбомиеви жлези и дебелината на липидния слой, както и неговата стабилност [Foulks et al., 2003]. Загубата на мейбомиеви жлези в долния клепач е по-изразена и настъпва по-рано, което се дължи на факта, че горният клепач извършва по-активни мигателни движения в сравнение с долния. Така жлезите на горния клепач се експресират чрез механичните мускулни движения, осъществявани от претарзалните мускулни влакна на орбикулариса и маргиналните мускули на Риолан [Eom et al., 2014].

3. РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВИТИЕ НА МЕЙБОМИЕВА ДИСФУНКЦИЯ

- **Възраст**

Възрастта е основен рисков фактор за мейбомиева дисфункция [Schaumberg et al., 2011]. С възрастта ацинарните епителни клетки на жлезата намаляват, показвайки намалено липидно производство и променен състав на мейбума [Sullivan et al., 2006]. Вероятно в основата на тези промени, старите мейбомиеви жлези показват намаление на мейбоцитната диференциация, намалено обновяване на мейбоцитните клетки, намален размер на мейбомиевата жлеза и увеличена възпалителна клетъчна инфилтрация, както е изследвано при хора [Hwang et al., 2017, Jester et al.,

2012, Nien et al., 2011]. Тези промени са свързани с намалена експресия на пероксизомен пролифераторно активиран рецептор гама (PPARg). PPARg е ядрен рецепторен протеин, участващ в регулирането на мейбоцитната диференциация и биосинтеза на липиди, допринасящи за образуването и функционирането на мейбомиевите жлези [Call et al., 2013].

- **Хормонални нарушения**

Андрогенни и естрогенни рецептори се намират в мейбомиевите жлези, а мейбоцитите съдържат ензимите необходими за синтеза и метаболизма на половите стероиди [Knop et al., 2011, Kim et al., 2016]. В общи линии андрогените стимулират секрецията на мейбума и потискат възпалението, докато естрогените увеличават възпалителния процес [Bron et al., 2004]. Клинично мейбомиевата дисфункция е описана в много състояния на андрогенно изчерпване, включително индивиди на антиандрогенни средства (лечение на доброкачествена хипертрофия на простатата, рак на простатата), индивиди със синдром на пълна андрогенна нечувствителност и синдром на Sjögren [Knop et al., 2011].

- **Системни медикаменти**

Приложение на 13-цис-ретиноидна киселина е свързано с тежка атрофия на мейбомиевите жлези [Mathers et al., 1991]. Ретиноевата киселина се свързва с ядрените рецептори, причинявайки промени в генната транскрипция, които в мейбомиевите жлези намаляват обема на ацинарната тъкан и инхибират узряването на ацинарните клетки [Lambert et al., 1989, Samarawickrama et al., 2015]. Клинично тези открития са свързани с хипосекреция на мейбума, оказваща влияние на евапорацията и слъзния осмолалитет, което води до симптоми на сухота в очите [Samarawickrama et al., 2015].

- **Топикални медикаменти**

Установено е, че няколко лекарства за локално приложение променят функцията на мейбомиевата жлеза. Употребата на локален епинефрин

причинява хиперкеритинизация на епителa на дуктусите, което води до запушване на жлезата и нейното разширяване [Jester et al., 1989]. Антиглаукомната терапия (напр. локално b-блокери, аналози на простагландините, карбоанхидразни инхибитори) е свързана с промени в морфологията на мейбомиевата жлеза, включително намалена ацинарна площ, ацинарна плътност и хомогенна морфология на ацинарната стена [Agnifili et al., 2013].

- **Микробиом на очната повърхност**

Холестероловите естери, присъстващи в мейбума, могат да стимулират пролиферация на коменсални организми, като Staphylococcus aureus, по ръба на клепача. Такива коменсални бактерии съдържат липолитични ензими, които разграждат неутралните мазнини и естери, освобождаващи глицериди и свободни мастни киселини (полярни липиди) в слъзния филм, променяйки състава на мейбума [Galor, 2014, Nelson et al., 2011].

Наличието на акара Демодекс също се свързва с мейбомиевата дисфункция, като според едно проучване в почти половината (46,8%) от пациентите с мейбомиева дисфункция има наличие на Demodex [Schachter et al., 2014]. Въпреки това, тъй като Demodex е често срещан в космените фоликули на общото население, неговият принос към мейбомиевата дисфункция не е изяснен [Andrews, 1982].

- **Употреба на контактни лещи**

Употребата на контактни лещи, особено на такива с по-високо водно съдържание и по-ниски нива на кислородна пропускливост е свързана с нарушена морфология и функция на мейбомиевите жлези [Групчева, 2009]. Освен това промените в качеството на мейбума положително корелират с продължителността на носене на контактните лещи [Machalinska et al., 2015]. Въпреки, че патофизиологията не е изяснена, хипотезите включват

разрушаване на мейбомиевите жлези чрез механична травма, запушване поради агрегация на десквамирани епителни клетки в жлезните отвори и/или хронично възпаление [Larke, 1985, Henriquez et al., 1981, Arita et al., 2009].

- **Вродени аномалии**

Мейбомиевите жлези могат да бъдат намалени или да липсват от раждането. Вродена липса на жлези се наблюдава при синдрома на Търнър, при ектродактилия с ектодермална дисплазия и цепнатина на устната и небцето (ECC синдром) и при анхидротичен ектодермален диспластичен синдром [Baum et al., 1974].

Дистихиазата е вродено заболяване, при което мейбомиевите жлези се заменят с мигли. Това причинява дефицит на мейбум, както и травма на очната повърхност, дължаща се на неправилно насочване на миглите. Дистихиазата може да възникне вторично вследствие на метапластична реакция при кожно-лигавично заболяване на клепачите [Foulks et al., 2003, Erickson et al., 2001].

4. МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА СУХОТО ОКО

Стабилността на слъзния филм е от изключително значение за нормалното функциониране на зрителния анализатор. Съществуват различни методи за оценка на стабилността, респективно нестабилността на слъзния филм, но не всички от тях са подходящи за широко рутинно приложение в офталмологичната клинична практика. Въпреки че обстойната анамнеза и клиничния преглед остават в основата на диагностиката на синдрома на сухото око, новите образни техники допълнително улесняват процеса.

- **Субективни методи**

Основен метод за изследване на пациенти със сухо око е анкетният метод. Най-широко използвани от тях са индексът на сухо око на McMonnis, както

и индексът за оценка на очната повърхност (OSDI), като вторият се счита за по-надежден [Nichols et al., 2004, Schiffman et al., 2000]. Въпросникът за оценка на очната повърхност (OSDI) има дизайн на Likert и оценява честотата на очните симптоми (болка, замъглено зрение), затруднения, свързани със зрителната функция (телевизия, визуален дисплей, шофиране, четене) и дискомфорт поради въздействията на околната среда (ниска влажност, силен вятър). Пациентът отговаря на 12 въпроса, като по-високите резултати представляват по-голямо увреждане на слъзния филм. Въпросникът е преминал психометрично тестване и е бил приет от Американската администрация по храните и лекарствата като подходящ за използване в клинични изпитвания [Schiffman et al., 2000]. Нито един от тези въпросници обаче не показва тежестта на симтомите, но на международния семинар за дисфункция на мейбомиевите жлези, доклад на подкомитета по диагностика предполага, че OSDI може да бъде полезен за проследяване на прогресията на заболяването, въпреки разликата в симптомите при дисфункция на мейбомиевите жлези [Tomlinson et al., 2011, Miller et al., 2010].

- **Обективни методи**

Обективните методи могат основно да се класифицират като инвазивни и неинвазивни и да служат за оценка на различни показатели на очната повърхност. Тези методи дават възможност за идентифициране на основните фактори, които оказват влияние върху развитието на състоянието. Има голямо разнообразие от тестове използвани за оценка на сухота в очите, някои по-сложни отколкото други и с различна чувствителност и специфичност.

- ✓ **Функционално изследване на слъзната жлеза (тест на Ширмер)**

Един от най-старите тестове за количествено изследване на слъзната продукция е тестът на Ширмер. Той е описан още през 1903 г. от немския

офталмолог Ото Ширмер [Schirmer, 1903]. И днес той остава сред най-често прилаганите тестове. Чрез него се изследва водната компонента на базалната и рефлекторна слъзна секреция. Изпълнява се в два варианта – без и с топикална анестезия. В първия случай се измерва базалната и рефлекторната слъзна продукция, докато с прилагането на локален анестетик се измерва само базалната секреция [Шандурков, 2011].

При теста на Ширмер се използват стандартни филтърни хартии Whatman No 41 с размер 5x35 мм. Първите 5 мм се прегъват и поставят под долния клепач в латералната 1/3 от клепачната цепка. Лентичката се прегъва в своята начална част, като е важно да не се докосва с голи пръсти в зоната на прегъването, тъй като повърхностните липиди от кожата могат да доведат до фалшиво положителни резултати [Erb et al., 2012]. За провеждането на изследването пациентът трябва да бъде седнал и да гледа леко нагоре. Прегънатият край на лентичката се поставя към долния конюнктивален форникс и се закрепва към долния миглен ръб на границата между темпоралната и средната трета на клепача. Serin et al предполагат, че извършването на теста върху затворено око дава по-надеждни и повторяеми резултати, въпреки че тяхната тестова популация не е имала сухи очи [Serin et al., 2007]. На петата минута лентичката се отстранява и се отчита резултата от теста. Измерването става в милиметри намокрена филтърна хартия [Farris et al., 1983]. Описаното по-горе изследване е класическият тест, по- известен като Ширмер I (STI). Тестът на Ширмер се отчита по следния начин:

- ≥ 15мм нормална стойност на слъзна продукция
- > 10мм < 15мм лек слъзен дефицит
- > 5мм < 10мм изразено сухо око
- ≤ 5мм тежко сухо око

Тест на Ширмер II (STII) се провежда по аналогичен начин след накапване на локален анестетик в конюнктивалния сак като за патологичен резултат се приема секреция по-малка от 10мм за 5 минути [Van Bijsterveld, 1969, Jones, 1966].

Въпреки че тестът на Ширмер е въведен през 1903 г., едва през 1961 г. първите стандартизирани, стерилни тест ленти на Ширмер под формата на комплект са разработени от Halberg и BerensG и оттогава стандартизираните тест ленти на Ширмер се предлагат в търговската мрежа от различни компании [Halberg et al., 1961].

Ото Ширмер предлага времето за тестване да трае 5 минути. Много клиницисти обаче смятат, че това е дълго време за подлагане на пациентите на дискомфорта, причинен от хартиената лента [Patel et al., 1987, Nelson, 1982]. Едноминутен тест е изследван от редица изследователи. Jones et al. предлагат едноминутен тест, при който резултатът от него да се умножи по коефициент 3, за да представи резултата, който ще бъде получен след 5 минути [Jones, 1972]. Tabak извършва както конвенционалния петминутен тест на Ширмер, така и едноминутен тест на Ширмер върху 85 субекта и установява противоречиви резултати [Tabak, 1972]. Той стига до заключението, че стандартизираният тест на Schirmer дава резултати, които не са достатъчно надеждни за рутинна употреба; но „кратък едноминутен Schirmer може да помогне на изследващия да определи качествено дали слъзната продукция е адекватна за хора с контактни лещи или е необходимо по-обширно изследване.“ Nelson от друга страна, установява, че едноминутен тест на Ширмер е също толкова полезен за идентифициране на "сухи" от нормални очи, колкото и петминутен тест и заключава, че "този тест, повторен при няколко посещения в кабинета и оценен заедно с оплакванията на пациенти и клиничните находки, е валидна, по-кратка и по-удобна техника за определяне на адекватното производство на сълзи" [Nelson, 1982]. За да се минимизират различията в измерванията, се

разработват протоколи, които ясно дефинират последователността и метода за провеждане на изследването [Serin et al., 2007]. Въпреки тях и съществуващите препоръки, все още се наблюдават различни детайли в подходите за провеждане на теста.

- ✓ **Нишков тест с червен фенол (Phenol Red Thread)**

Нишковият тест е по-малко инвазивен метод за оценка на слъзната продукция в сравнение с теста на Ширмер, тъй като вместо хартиена лентичка се използва нишка, напоена с фенол. Нишката се поставя в долния конюнктивален форникс за 15 секунди, като pH на сълзите променя цвета ѝ от червен в жълт. Стойности под 10 мм са индикация за наличието на сухо око [McGinnigle et al., 2012].

- ✓ **Слъзен клирънс**

Слъзният клирънс е времето, необходимо за елиминирането на сълзите и тяхната замяна с нови [Erb et al., 2012]. Забавеният слъзен клирънс допринася за хронично очно възпаление, което сенсибилизира нервите, причинявайки дразнене [Dursun et al., 2002, Pflugfelder et al., 1998]. Съществуват различни методи за измерване на клирънса. Alfonso et al анализират проби събрани от долния мениск 15 минути след накапване на 5 µl от 2% флуоресцеин, анализирайки флуоресценцията с флуоресцеинов четец (Cytofluor II; Perseptive Biosystems, Framingham, MA, USA). Техните открития предполагат, че забавеният слъзен клирънс (независим от нивата на слъзната продукция) е свързан с дразненето като симптом [Alfonso et al., 1999]. Този метод се счита за непрактичен за рутинна клинична употреба и е предложена стандартизирана визуална скала [Macri et al., 2000].

Най-новите методи за изследване на слъзен клирънс включват използването на гама сцинтиграфия и флуорофотометрия за наблюдение на движението на молекула-маркер. Необходим е радиоизотоп за сцинтиграфия, повдигайки въпроси относно безопасността и разходите, така че флуорофотометрията е предпочитаната техника използвайки

флуоресцеин като индикатор. Освен това е установено, че флуорофотометрията е по-чувствителна и се счита за златен стандарт при оценката слъзния обем [McCann et al., 2010, Pearce et al., 2001]. Тя представлява изследване, при което 2 µl флуоресцеин се прилага върху очната повърхност и след това се оценява с флуорофотометър Fluorotron Master (Coherent Radiation, Palo Alto, CA, USA) при интервали от 30 минути. Установено е, че при пациенти със синдром на сухото око се наблюдава намалено слъзно оттичане [Sorbara et al., 2004].

Функционалният Слъзен Индекс (TFI) служи за точно отдиференциране на формата на сухота. При изчисляването му се вземат предвид стойностите за слъзна секреция, получени чрез теста на Ширмер с анестезия, както и измервания на слъзното оттичане, определено чрез флуоресцеинов клирънс. По този начин се получава стойност, която отдиференцира очите със сухота от здравите [Xu et al., 1995].

- ✓ **Евапориметрия**

Евапориметрията е използвана за оценка на лечението на евопоративната форма на сухо око, включително термотерапията и използването на липидни капки за очи [Goto et al., 2002, Goto et al., 2002]. Основата на техниката се състои в плътното изолиране на окото от околната среда с помощта на специализирана камера, която значително варира между различните изследователски групи [Wolffsohn et al., 2017]. Измерването на скоростта на евапорация се базира на наблюдение на промяната във влажността на въздуха, преминаващ през камерата, с помощта на прецизен кварцов сензор. Объркващи фактори могат да бъдат честотата на мигане, изпотяване, палпебралната фисура, вариации в скоростта и моделите на мигане и невентилирани пространства и устойчивостта на изпарение, причинени от влажен въздух [Goto et al., 2002, King-Smith et al., 2008, Tsubota et al., 1991]. При здрави индивиди се отчита евапорация от порядъка на 4-15 x 10-

7g/cm2/s, докато при пациенти с установена сухота- 14-59 x 10-7g/cm2/s [Tomlinson et al., 2005].

- ✓ **Менискометрия**

От физична гледна точка терминът „мениск“ представлява крива (вдлъбната или изпъкнала) и функционира като резервоар, който осигурява слъзна течност до прекорнеалния слъзен филм. Слъзният мениск е количеството сълзи, които се задържат на мястото на контакт между булбарната конюнктива и границите на горния и долния клепач. Счита се, че измерването на слъзния мениск показва общия слъзен обем [Johnson et al., 2005, Yokoi et al., 2004]. Факторите, които оказват влияние върху размерите на мениска включват: слъзната секреция, местоположението на слъзната пункта, слъзния дренаж, дължината на клепача и палпебралната фисура [Doughty et al., 2001, Shen et al., 2009]. Много изследвания са фокусирани върху измерването на долния слъзен мениск, поради факта, че изследването на горния мениск е трудно заради подвижността на горния клепач и засенчването от миглите [Johnson et al., 2005]. Биомикроскопско определяне височината (TMH - tear meniscus height), изкривеността (TMR - tear meniscus regularity) и площта на напречното сечение (TMA - tear meniscus area) на слъзния мениск при оцветяване с флуоресцеин се използва широко в клиничната практика и показва много добра корелация с други тестови показатели за сухо око. След багрене с флуоресцеинова лентичка и наблюдение през кобалтовосин филтър се описва нормалния слъзен мениск с конвексна форма и поне 1 mm височина. Отклонението в тези параметри предполага синдром на сухото око. ОСТ също може да се използва за измерване на показателите. По-ранни проучвания, използващи ОСТ са склонни да подценяват резултатите от изследването на мениска поради ниско качество на изображението, лоша резолюция и наличието на артефакти [Johnson et al., 2005]. По-късно ОСТ изследванията са по-надеждни, особено тези използващи ОСТ домейн на Фурие [Bitton et

al.,2007, Qiu et al., 2011, Zhou et al., 2009]. Шен и сътрудници докладват, че височината и радиусът на долния мениск са най-добрите индикатори за синдрома на сухото око и дават гранична стойност на височината от 1,64 mm (чувствителност 0,92; специфичност 0,9) и радиус от 1,82 mm (чувствителност, 0,92; специфичност, 0,87) [Shen et al., 2009]. OCT домейн на Фурие е способен на детайлни и бързи измервания, премахва фактора грешка на движението на очите и предоставя подобрена и качествена информация [Qiu et al., 2011].

- ✓ **Изследване стабилността на слъзния филм**

Нестабилността на слъзния филм е един от клиничните белези на сухото око [Nelson, 1994]. Разработени са редица методи за инвазивно и неинвазивно изследване на стабилността на слъзния филм. Тестът, намерил най-широко приложение в ежедневната офталмологична практика, е време на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) [Höh, 1999].

- ✓ **Време на разкъсване на слъзния филм**

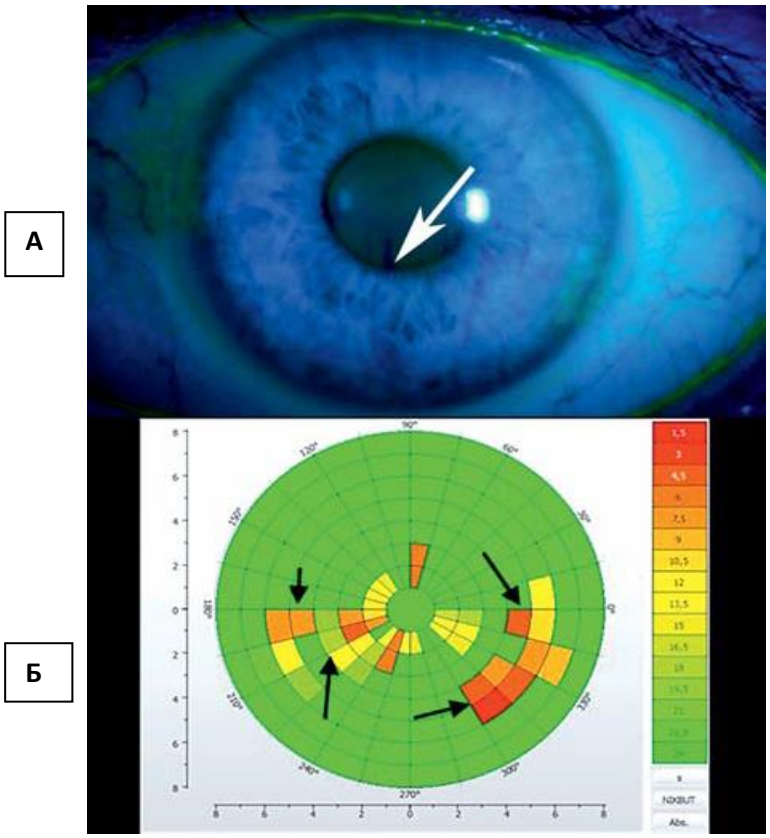
Норн въвежда за първи път времето на разкъсване на слъзния филм (TBUT) през 1969 година [Norn, 1969]. Нестабилният слъзен филм е една от най-честите находки при пациенти със сухота в очите, причинена от воден дефицит или увеличена слъзна евапорация , която е наблюдавана при случаите на пациенти с мейбомиева дисфункция. Класическият метод се изпълнява, като се поставя в долния форникс една капка флуоресцеин 0,15% или се използва намокрена с физиологичен разтвор флуоресцеинова лентичка. Пациентът се кара да мига неколкократно за равномерно разпределение на багрилото в слъзния филм, след което се измерва времето в секунди между последното мигане и появата на сухо петно върху очната повърхност. Изследването се извършва на биомикроскоп с включен кобалтов син филтър [Sweeney et al., 2013]. Въпреки че липсва единно мнение за нормалните стойности на ВРСФ, повечето автори смятат, че при нормални очи очакваното ВРСФ е над 10 секунди, стойности от 5 секунди

или по-малко са считани за патологични [Cox et al., 2015]. Поради присъща променливост обикновено се правят 3 измервания във всяко око [Willcox et al., 2017].

Няколко фактора оказват влияние при изследването на ВРСФ. Придържането на клепачите, както и поставяне на топикален анестетик скъсяват ВРСФ [Brown, 1970]. Като се има предвид, че количеството поставен флуоресцеин може да промени измерванията на ВРСФ, съществуват опити за автоматизирано измерване на времето на разкъсване.

Дружеството по изследване на слъзния филм и очната повърхност (TFOS) предлага неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT) като най-добър метод за диагностика на сухото око [King-Smith et al., 2008, Craig et al., 2017]. Неинвазивният тест за време на разкъсване на слъзния филм обикновено се извършва от сложни и скъпи инструменти - Tearscope , кератометри или сложни компютъризирани системи, системи за топографски анализ, включително видеокератоскопия, термография на очната повърхност или интерферометрия [Keeler, 1997]. Tearscope е първият предложен апарат за измерване на неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм. Той дава оптимални резултати (визуализиране на цялата роговица), Tearscope е сравнително скъп и вече не се произвежда (Keeler Tearscope). В този момент има малко интерферометрични устройства на пазара за оценка на NIBUT (прототипи на Keeler Tearscope, LacryDiag, Polaris и I.C.P. Tearscope) [Sandra et al., 2019, Vigo et al., 2019, Arita et al., 2019]. Те измерват NIBUT автоматично чрез компютърен анализ на повърхността на слъзния филм, докато проектират дифузно бяло светлина върху повърхността на роговицата. Тези устройства изискват специални компютърни софтуерни програми, образовани кадри и са скъпи, т.е., те не са достъпни за повечето практикуващи. На теория позволяват по-обективни измервания, но проучванията с тях са оскъдни [Sandra et al., 2019, Vigo et al., 2019].

С въвеждането на кератографа осветяването на очната повърхност се извършва с 200 червени LED крушки (880 nm), което осигурява минимално отделяне на топлина и намалява температурните промени в слъзния филм. По време на изследването 22 концентрични пръстена от диска на Placido се отразяват от корнеалната повърхност. Софтуерът анализира тези сегменти и записва изкривяването на отразените образи, което показва разкъсването на слъзния филм. Резултатите се визуализират чрез цветно кодирана карта, като червените и оранжевите сегменти сочат към по-бързо разкъсване. Освен това се отчита времето до първото разкъсване и средното време на всички наблюдавани разкъсвания [Oculus Optikgeräte GmbH, 2013].



А. Инвазивен метод – чрез флуоресцеин на шпалт лампа с кобалтов син филтър.

Б. Неинвазивен метод, без флуоресцеин чрез кератограф. Точното време и зона на разкъсване са отбелязани.

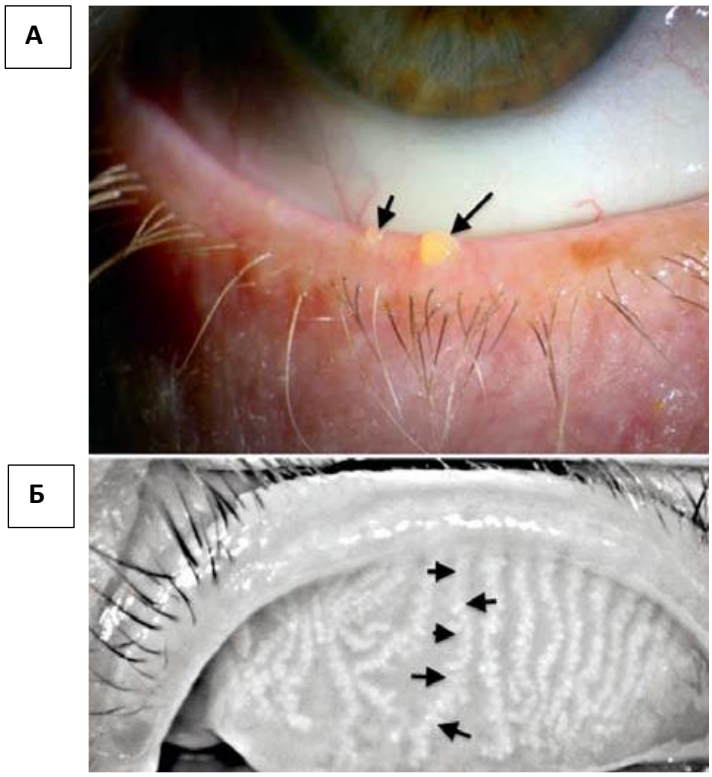
Фигура 1. Измерване на времето на разкъсване на слъзния филм за определяне на неговата стабилност [Messmer et al., 2015].

5. МЕЙБОМИЕВИ ЖЛЕЗИ И МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА

Дисфункцията на мейбомиевите жлези е най-честата причина за развитие на евапоративна форма на сухо око. Евапоративната и водно-дефицитната форма на сухо око не се изключват взаимно, тъй като дисфункцията на мейбомиевите жлези се открива при около 70% от пациентите с водно-дефицитна форма. Хиперосмоларитетът на сълзите и следователно увреждането на очната повърхност се увеличава, когато се откриват и двете форми на сухо око [Mathers, 1993]. Диагностиката на евапоративната форма на сухо око обаче е трудна и поради тази причина интересът към мейбомивите жлези и тяхното изследване и характеризиране се засилва през последните години. Прецизната диагноза изисква доказване на повишено изпаряване на сълзите при наличие на нормална водна секреция. Трансилюминацията е въведена за първи път за визуализиране на детайлите от структурата на мейбомиевите жлези от Tapie през 1977г. Първоначално методът включва контакт на светлинната сонда с кожата на клепача, последвано от неговото обръщане, осветяване и заснемане със специална камера [Tapie, 1977]. Години по-късно, през 2008 г., Arita и сътрудници усъвършенстват метода, въвеждайки безконтактната мейбография [Arita et al., 2008]. Те първо ни запознават с инфрачервената мейбография като безконтактен метод. По-късно въвеждат конфокалната микроскопия и оптичната кохерентна томография (OCT), които визуализират повече детайлната структура на мейбомиевите жлези [Hwang et al., 2013, Matsumoto et al., 2008].

- **Инфраред мейбографията** е най-широко използваният метод за откриване отпадане на жлези при пациенти с мейбомиева дисфункция. При нея едно изображение е достатъчно, за да покрие цялата площ на

мейбомиевите жлези, разположени в горните и долни клепачи [Arita et al., 2008]. Тъй като търговските инфраред безконтактни мейбографски системи използват инфраред с по-къса дължина на вълната (800-940 nm) от този на ОСТ (1300 nm), инфраред безконтактната мейбография е ограничена до проникване в палпебралната конюнктива [Kent, 2013, Srinivasan et al., 2012]. Има някои ограничения за инфраред изображенията. Едната е че инфраред мейбографията осигурява двуизмерно (2D) изображение във фронтална равнина, създадено от припокриване на всички изображения от ограничен диапазон от дълбочини. По този начин, получените изображения нямат информация за дълбочината на мейбомиевите жлези. Другото ограничение е причинено от неразбиране на създадените изображения поради различните контрасти, получени според силата на външния светлинен източник. За разлика от инфрачервените изображения, почти няма промяна на качеството на изображението в зависимост от интензитета на светлинния източник при ОСТ изображенията [Leitgeb et al., 2003]. Въпреки това, устройства като Keratograph® 5M (K5M; Wetzlar, Германия), Cobra® fundus camera (CSO и bon Optic VertriebsgmbH, Германия), LipiView® (TearScience Inc., Morrisville, NC, САЩ) и Antares (Lumenis, Sidney, Australia) осигуряват подобряване на контраста на изображенията с помощта на софтуер, който изобразява по-ясно самите жлези [Ngo et al., 2014]. При Keratograph® 5M и Antares пациентът сяда и поставя главата си на определено за целта фиксирано място, след което се фокусира в центъра на диска на Плачидо. Клепачът се обръща с помощта на памучен тампон и се заснема с вградената инфрачервена камера.



А. Отворите на мейбомиевите жлези по ръба на клепача са блокирани от удебелен мейбомиев секрет
Б. Външен вид на здрави мейбомиеви жлези при мейбография

Фигура 2. Дисфункция на мейбомиевите жлези [Messmer et al., 2015].

Наблюдават се различни подходи за оценка на състоянието на мейбомиевите жлези, които включват измерване на общия брой, процентната загуба, дилатацията на дуктусите, обструкция на орифициумите, наличието на частични жлези и други [Pult et al., 2012]. Нормалните мейбомиеви жлези се виждат като хиперилюминесцентни гроздовидни струпвания на фона на подлежащия тарз, който изглежда хипоилюминесцентен [Pult et al., 2012, Best et al., 2012, Wise et al., 2012]. Използването на компютърно-базирана оценка за процентната загуба на мейбомиеви жлези позволява обективно определяне на тяхното състояние [Koh et al., 2012]. На базата на тези измервания е разработена 5-степенна скала с добра линейност на резултатите [Pult et al., 2013]. Чрез специализиран софтуер (ImageJ 1.42q; Wayne Rasband, National Institutes of

Health, Bethesda) се измерва площта на участъка, в който липсват мейбомиеви жлези и тя се съпоставя с площта на целия клепач [Celik et al., 2013]. Полученият показател се нарича загуба на мейбомиеви жлези (MGL) [Pult et al., 2013].

- **Оптичната кохерентна томография (OCT)**

In vivo 3D изображения на мейбомиевите жлези с помощта на OCT са въведени от Hwang et al. (2013) и осигуряват информация за дълбочината на жлезите както и подобрена видимост в сравнение с инфрачервените изображения [Hwang et al., 2013]. За изследването се препоръчва използването на дълговълнов източник на светлина с дължина на вълната 1300 nm, който осигурява по-голяма дълбочина на анализа. OCT изображенията включват информация за ацинарни и дуктални структури, разположени в дълбокия слой, докато при инфрачервените изображения IR това не е възможно поради по- късата дълбочина на проникване. Въпреки това при метода се наблюдават някои недостатъци, като ограничената площ на изследване, дългото време за провеждане и трудността при компенсиране на артефакти, възникнали в резултат на движението на пациента при дишане [Yoo et al., 2017].

- **Интерферометрия**

Повърхностният липиден слой може да се наблюдава и да бъде измерен чрез интерферометрия, но ясната връзка между дебелината на липидния слой и скоростта на изпаряване на сълзите не е доказана. Липидният слой може да се наблюдава чрез изображенията, създадени от спекуларно отражение с помощта на Tearscope Plus (Keeler Ophthalmic Instruments) и интерферометър DR-1 (Kowa Co Ltd, Токио, Япония). Едно проучване предполага, че интерферометърът DR-1 е по-добър поради факта, че елиминира фоновия цвят на ириса, давайки по-ясно изображение [Goto et al., 2003]. Изображенията могат да бъдат класифицирани с помощта на системата за класифициране на слъзния филм GuillonKeeler за Tearscope и

системата за степенуване на тежестта на Yokoi за DR-1 [Ban et al., 2008, Yokoi et al., 1996]. Интерферентни повърхности се наблюдават при отразяване на светлината от границите въздух-липиди и липиди-вода на слъзния филм, поради промени в рефрактивния индекс на пречупване. Когато липидният слой е твърде тънък или отсъства, се забелязват следи, наподобяващи ресни, вследствие на пречупването на водната фаза [Tomlinson et al., 2005, Wolffsohn et al., 2017].

Видеокератоскопията позволява непрекъснато получаване на топографски карти на роговицата, демонстриращи динамичен характер на слъзния филм между миганията [Nemeth et al., 2002]. В проучване от 2008 г. видеокератоскопията беше избрана от повечето експерти като техен избор на техника за първоначална оценка на пациенти със сухо око, свързано с Lasik [Smith et al., 2008].

- **Аберометрия**

Отчитането на вълновия фронт с помощта на аберометър оценява оптичното качество на окото. Аберометрията може да открие зрителни нарушения, предизвикани от високостепенни аберации, възникващи в резултат на нестабилност и разкъсване на слъзния филм. Промените в обема и динамиката на сълзите водят до аберации от по-висок порядък [Koh et al., 2006]. Всяка промяна в дебелината и равномерността на слъзния филм, като тези, свързани с неговото разкъсване, води до аберации и намаляване на качеството на ретиналния образ. Колебанията в слъзния обем и динамика водят до високостепенни аберации, които се проявяват със специфична структура. Поставянето на изкуствени сълзи доказано намалява аберациите при сухота в очите, когато измерването е направено след няколко секунди, въпреки че изследване, измерващо 2 секунди след мигане установява първоначално увеличение на аберациите поради увеличаването на обема на сълзите и нарушението на слъзния филм [Ridder et al., 2009]. Аберометрията

е полезен метод за неинвазивна оценка на очната повърхност и оптичните характеристики на окото.

- **Конфокална биомикроскопия**

Конфокалната микроскопия е метод за in vivo визуализация на предния очен сегмент на клетъчно ниво. Mathers and Daley използват безконтактен конфокален сканиращ микроскоп, демонстриращ изображения в реално време, наблюдавайки слъзния филм при увеличение от приблизително 150x. Те стигат до извода, че минималната промяна във функцията на слъзния филм и отличните характеристики на фокусиране са направили този метод ценен инструмент за детайлно изобразяване на свойствата на слъзния филм [Mathers et al., 1994]. Wakamatsu et al. използват конфокална микроскопия за количествена оценка на възпалението на конюнктивата и плътността на епителните клетки, както и оценка на морфологичните характеристики на конюнктивалните промени, като микрокисти при пациенти със Сьогрен и НеСьогрен формата на сухо око [Wakamatsu et al., 2010].

- **Слъзен осмоларитет**

Ролята на хиперосмоларитета на сълзите при синдрома на сухото око е безспорен [Farris, 1994]. Когато осмоларитетът на слъзния филм се увеличава, започва каскада от възпалителни промени, водещи до увреждане на епитела на очната повърхност. За гранична стойност между здрави индивиди и болни, страдащи от сухо око, се счита 308mOsm/L [Wolffsohn et al., 2017]. Осмоларитетът на слъзния филм може да се измери по три начина: за златен стандарт се приема понижаване температурата на замръзване, при който са необходими проби от порядъка на 0,1μL. Други методи са измерване парното налягане и електрокондуктивност [Farris et al., 1983, Gilbard et al., 1978, Ogasawara et al., 1996]. Понижаване на температурата на замръзване технически измерва осмоларитета, което е концентрацията на разтворените вещества на единица тегло. Увеличаването на осмоларитета на сълзите е общо за всички форми на сухо око. Farris установява, че

измерването на осмоларитета на сълзата осигурява чувствителност от 90% и специфичност от 95%. Той предлага осмоларността да стане стандартен тест за изследване на синдрома на сухото око [Farris, 1994]. Въпреки изследването на осмоларитета на сълзите да е надежден тест за сухо око, според Khanal и сътрудници, той е неефективен за разграничаване на водно-дефицитната от евапоративната форма на сухо око [Khanal et al., 2009]. Съществуващият TearOsmometer (Advance Instruments Inc., Norwood, MA, USA), който измерва намаляването на температурата на замръзване, изисква проби от поне 0,5 μL за получаване на надеждни резултати, което може да бъде сериозен проблем при пациенти със сериозни форми на сухота. Установено е, че има вариации в осмоларитета на различни участъци от очната повърхност, като пробите, взети от долния мениск, имат потенциал за по-високи стойности и са предпочитани заради лесната си достъпност. Евапорацията на сълзата от момента на вземането на пробата до провеждане на изследването също оказва негативно влияние върху точността на резултатите, защото за получаване на надеждни резултати се изисква проба от 0,5 μL [McGinnigle et al., 2012].

- **Функционална зрителна острота**

Очната повърхност трябва да е гладка, със стабилен слъзен филм за подпомагане на ясното зрение [Kaido et al., 2007]. При пациентите със сухо око се наблюдават неравности на очната повърхност, причинени от нестабилност на слъзния филм и е по-вероятно да оплакват се от замъглено зрение при шофиране, четене и работа с компютър [Goto et al., 2002]. Функционалната зрителна острота бе оценена от Ishida et al. чрез система за измерване (SSC-350; Nidek, Gamagori, Япония), където са представени оптотипите на Landolt, започвайки от размер, съответстващ на най-добре коригираната зрителна острота на пациента. Оптотипите намаляват по размер, когато пациентът даде правилен отговор или се увеличават по размер ако пациентът отговори неправилно или не даде отговор. Поставена

е локална анестезия и пациентите са инструктирани да не мигат в продължение на 30 секунди. Измерванията са направени при 10-, 20- и 30-секундни интервали и е установено, че зрителната острота е намалена при пациенти със синдрома на сухото око спрямо контролната група [Ishida et al., 2005]. Установено е, че пациенти със синдрома на сухото око с по-висока честота на мигане имат по-стабилна зрителна острота, което предполага, че зачестеното мигане може да бъде компенсаторен механизъм за подобряване на зрението [Wang et al., 2009].

- **Лабораторни тестове**
  - **Анализ на слъзните протеини**

Доказателство за ролята на възпалението при синдрома на сухото око първоначално се фокусира върху Т-клетъчното участие, по-специално ефекторните Т-клетъчни отговори [Stern et al., 2002]. Това е подкрепено от ефективното лечение на сухото око с циклоспорин, Т-клетъчен имуносупресор [Kunert et al., 2000]. Stern et al., използвайки проби от биопсия на конюнктивата, откриват обща клетъчна основа на възпалението в Сьогрен и Не-Сьогрен формата на сухо око, където преобладават CD4+ и CD8+ Т-клетки [Stern et al., 2002]. Фокусът оттогава е преминал към функцията на регулаторните Т- клетки, които контролират ефекторните Т-клетки. Проучване на автоимунни заболявания като ревматоиден артрит и множествената склероза е показала връзка между интерлевкин или Th17 и възпаление [Du et al., 2009]. Наблюдава се връзка между нивата на цитокини в сълзите и тежестта на симптомите и проявите на очната повърхност при всички форми на сухо око . Доказано е, че присъстват различни слъзни протеини при синдрома на сухото око с или без мейбомиева дисфункция [Lam et al., 2009]. Обикновено се използват проби от 10 μL, които могат да бъдат анализирани с методи като флоуцитометрия, двуизмерна нанотечна хроматография и наноелектроразпръсквателна спектрометрия.

Благодарение на тези техники са идентифицирани над 500 различни белтъка, като някои от тях имат потенциала да бъдат използвани като биомаркери за диагностициране на сухото око. Grus et al. получават проби от пациенти със синдрома на сухо око, използвайки Schirmer ленти и използват технология ProteinChip Array (Ciphergen Biosystems, Inc., Fremont, CA, USA), която извършва автоматизиран анализ на протеините и пептидите [Grus et al., 2005]. Те откриват големи количества calgranulin A, калций-свързващ протеин, за който се смята, че играе важна роля в борбата с възпалението и се свързва с усещането за пясък в окото [Nacken et al., 2003].

Матриксните металопротеинази (MMP) са протеолитични ензими, които се синтезират от жлезните епителни клетки и имунните клетки, когато са изложени на стрес. При липса на възпаление се наблюдава слаба експресия на MMP-9 за разлика от случаите на възпаление и синдрома на сухото око. По-високи нива на MMP-9 също са установени в очите с конюнктивохалаза [Acera et al., 2011].

- **Анализ на липидите**

Мейбомиевите жлези произвеждат сложна смес от полярни и неполярни липиди, както и белтъци, известна като мейбум. Основните съставки на липидния слой са холестерол, восъчни естери, диестери, триацилглицероли, свободни мастни киселини и фосфолипиди [Nichols, 2011]. Мастните киселини и алкохоли са повърхностноактивни вещества, които стабилизират интерфейса между водния и липиден слой, но когато настъпи колапс поради тяхната термодинамична нестабилност, причиняват разрушаване на слоя и повишена евапорация [Butovich, 2008]. При дисфункция на мейбомиевите жлези се наблюдават промени в количеството, състава и съотношението на липидите [Knop et al., 2011], което подчертава необходимостта от разработване на нови методи за изследване на слъзните липиди.

Исторически анализът на липидите се извършва с помощта на техники, базирани на хидролиза и дериватизация, включително тънкослойна хроматография и ядрено-магнитна резонансна спектроскопия, Раманова спектроскопия, газова хроматография, мас спектрометрия [Butovich, 2011]. Обширен преглед на Butovich обаче идентифицира объркващи фактори относно тези техники като: трудност при получаване на незамърсени проби в достатъчно количество за анализиране, ниска чувствителност и разделителна способност на тестовете, разграждане на пробата от продължително време на експозиция, продължителни високи температури и удължено време за анализ [Butovich, 2008]. Последните постижения в технологиите доведоха до огромен прогрес в областта на липидомиката, което включва идентифицирането и количественото определяне на липидните молекулни видове и техните взаимодействия с други молекули [Butovich, 2011]. Анализ на малки количества мейбум и липидите от слъзния филм вече е възможно чрез комбинирани технологии и математически процедури като например анализ на главните компоненти (PCA).

- **Оценка на очната повърхност**
  - **Оцветителни техники за диагностика**

Най-простият и практичен метод за установяване тежестта на сухото око е виталното оцветяване с помощта на различни багрила като флуоресцеин, роз бенгал и лисаминово зелено. Флуоресцеинът е водноразтворимо багрило, което оцветява тъканите чрез проникване в интерцелуларните пространства, ето защо интактният епител не позволява преминаването на багрилото към стромата. Извършва се чрез апликация на стандартни флуоресцеинови лентички в долния форникс, като те предварително се намокрят с физиологичен разтвор. Пациентът трябва да премигне няколко пъти, за да се разпредели оцветяващото вещество по очната повърхност. Наблюдението се извършва с помощта на кобалтово-синия филтър на

биомикроскопа. Количеството на поставен флуоресцеин трябва да бъде сведено до минимум, особено при сухи очи, тъй като флуоресцеинът не е така флуоресцентен при концентрации над 2%. Други фактори, които могат да повлияят на резултата са pH (флуоресценцията нараства до pH 8 и след това намалява), наличието на консервант или други вещества и дължината на вълната на абсорбираната светлина [Bron et al., 2003]. Оцветителните техники са въведени преди повече от сто години, но благодарение на тяхната важност те остават неотменна част от съвременната клинична практика, като се използват за диагностициране на различни промени в очната повърхност, включително тези, свързани със сухото око.

Роз бенгал е дериват на флуоресцеина, който се използва за откриване на повърхностни увреждания на конюнктивата [Doughty, 2013]. Исторически това е най-често използваният тест за оценка на сухото око (обикновено при комбинация с тест на Schirmer) [Doughty et al., 2009]. Традицинното схващане е, че роз бенгалът оцветява само мъртви епителни клетки. Всъщност той оцветява и здрави клетки, които не са покрити с муцин [Feenstra et al., 1992]. Ето защо роз бенгалът има уникалното свойство да показва протективния статус на слъзния филм. Основният недостатък на метода е, че той може да предизвика дразнене, да стимулира слъзната секреция и да потисне жизнеността на епителните клетки [Wolffsohn et al., 2017].

Зеленият лисамин изисква минимална концентрация от 1% и оцветява очната повърхност по подобен механизъм на роз бенгал, като се отличава с по-добра поносимост и по-ниска токсичност [Wolffsohn et al., 2017, McGinnigle et al., 2012]. Korb предлага използването на 2% флуоресцеин в комбинация с 1% зелен лисамин за „оптимално корнеално и оцветяване на конюнктивата“ [Korb et al., 2008]. При леките и умерени форми е установена много слаба корелация със степента на заболяването [Wolffsohn et al., 2017]. Оценката на оцветяването е силно субективна, но използването на диаграми

като Оксфордската схема за оценяване може да бъде от помощ, тъй като позволява последователното записване на оцветяването по тежест. Схемата има пет панела, обозначени от A-E, с оцветяване, представено от прекъснати точки, които нарастват логаритмично между панелите [Bron et al., 2003]. Клиницистът сравнява появата на петна върху откритата междупалпебрална конюнктива и роговица с всеки панел и най-близкото съвпадение определя оценката.

- **Флуорофотометрия**

Флуорофотометрията също се използва като „чувствителна мярка за епителната цялост". За да се открият промени във флуоресценцията се правят следните измервания: първото се провежда десет минути след като окото е промито с физиологичен разтвор, след което измерването се повтаря на всеки десет минути в рамките на един час. Усвояването на флуоресцеина се оценява в центъра на роговицата и пациентите със синдрома на сухото око показват повишена роговична пропускливост и по-бавна скорост на елиминиране на флуоресцеина в сравнение с пациентите с нормални очи [174].

- **Паралелни конюнктивални гънки (LIPCOF)**

Паралелните конюнктивални гънки са гънки, разположени в латералния долен квадрант на булбарната конюнктива, успоредни на долния клепачен ръб. Конюнктивохалазата се наблюдава в някои случаи при синдрома на сухото око и се смята, че LIPCOF може да представлява един от ранните етапи на това състояние [Nelson, 1995]. Pult et al предлагат оптимизирана скала за оценяване, където 0 показва липса на конюнктивални гънки; 1 – посочена е една постоянна и ясна успоредна гънка; 2 – посочени са две постоянни и ясни успоредни гънки (обикновено < 0,2 mm); 3 - посочени са повече от две постоянни гънки (обикновено > 0,2 mm) [Pult et al., 2011]. Друга възможност за изследването е използването на OCT, която техника

позволява по-подробен и обективен метод на оценка на състоянието [Veres et al., 2011].

6. ЛЕЧЕНИЕ НА СУХОТО ОКО

➢ Фармацевтично лечение на синдрома на сухото око

Синдромът на сухото око е хронично заболяване, лечението му може да бъде дългосрочно и да има по-бавен ефект. То включва стъпаловиден подход, съответстващ на тежестта на заболяването и трябва да се вземе предвид свързаната с него мейбомиева дисфункция, възпаление на очната повърхност и/или свързано с него системно заболяване [Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop 2007]. Избягването на утежняващи фактори като цигарен дим, сух въздух за отоплителни уреди, климатик и други е основна част от лечението.

✓ Изкуствени сълзи

Изкуствените сълзи са основна част от терапията за всички степени на тежест на сухото око. Съществуват множество търговско достъпни продукти. Механизмът на действие на тези колири е свързан с повишаване стабилността на слъзния филм, намаляване напрежението на очната повърхност, подобряване контрастната чувствителност и оптичното качество на очната повърхност, както и са способни да повишат качеството на живот [Yoo et al., 2005]. Голям брой препарати са на основата на поливинилов алкохол, повидон, хидроксипропил гуар, целулозни деривати както и производни на хиалуроновата киселина. По принцип при нарушение на очната повърхност не трябва да се препоръчват продукти, съдържащи бензалкониев хлорид (епителиотоксин) като консервант [Messmer, 2012]. За дисфункция на мейбомиевите жлези се използват изкуствени сълзи съдържащи липиди като триглицериди, фосфолипиди и рициново масло. В малки рандомизирани, контролирани проучвания стигат до извода, че прилагането им води до подобрена функция на мейбомиевите жлези и

увеличават стабилността на слъзния филм [Lee et al., 2012]. Капки за очи, направени от собствения серум на пациента (автоложен серум капки за очи) се използват в концентрация от 20% до 100%. Те съдържат множество епителни растежни фактори и противовъзпалителни вещества. Автоложните серумни капки за очи се използват особено при тежки случаи на сухо око. Тяхното производство е регулирано от немската комисия по лекарствата [Geerling et al., 2008]. Рандомизирано, контролирано проучване при пациенти с тежко изразена сухота в очите показват значително подобрение в стабилността на слъзния филм и субективните симптоми при използване на автоложен кръвен серум [Celebi et al., 2014].

- ✓ **Противовъзпалително лечение**

Дори само при умерено тежка сухота в очите се наблюдава (често субклинична) възпалителна реакция на очната повърхност и слъзната жлеза [Stern et al., 2013, Stevenson et al., 2012]. За да се прекъсне порочния кръг от повърхностно увреждане и възпаление, е необходимо противовъзпалително лечение при пациенти с умерена до тежко изразена сухота в очите.

- ✓ **Топикални кортикостероиди**

Рандомизирани, контролирани клинични проучвания показват, че кортикостероидни капки за очи без консерванти, прилагани за период от 2 до 4 седмици, подобряват симптомите и клиничните признаци при умерена до тежка сухота [185, 186]. След 2 седмици лечение симптомите регресират умерено (43%) или напълно (57%). Дискомфортът на пациента и клиничните признаци намаляват значително за няколко седмици след прекратяване на терапията [Marsh et al., 1999, Pflugfelder et al., 2004]. Няколко пациенти са развили усложнения при продължителна терапия (повишено вътреочно налягане, катаракта) и поради тази причина кортикостероидните капки за очи се препоръчват само за краткотрайна употреба [Marsh et al., 1999]. Дългосрочната терапия очевидно не е желателен вариант, предвид риска от усложнения. Въпреки това, стероидите

често са полезни за „задвижване“ на противовъзпалителния цикъл, с преход към агентите описани по-долу за дългосрочна терапия.

- ✓ **Топикален Циклоспорин А**

При пациентите със синдрома на сухото око, за което може да се счита, че е с възпалителен имунологичен механизъм, след прилагане в окото, циклоспорин се абсорбира пасивно в Т-лимфоцитните инфилтрати в роговицата и конюнктивата и инактивира калциневрин фосфатазата. Циклоспорин-индуцираното инактивиране на калциневрина инхибира дефосфорилирането на транскрипционния NF-AT (nuclear factor of activated T-cells) и предотвратява NF-AT транслокирането в нуклеуса, блокирайки по този начин освобождаването на противовъзпалителни цитокини, като IL-2 [Matsuda et al., 2000]. Топикалното поставяне на циклоспорин А води до повишена продукция на слъзна течност, вероятно чрез локално освобождаване на парасимпатикови невротрансмитери [Yoshida et al., 1999]. В рандомизирани, контролирани клинични проучвания установяват, че лечение с 0,05% капки за очи два пъти дневно води до подобрение на кератопатията, увеличие на стойностите на Schirmer теста, намаление на симптоми като замъглено зрение, чувство за сухота, усещане за чуждо тяло и епифора , както и намаляване на използването на изкуствени сълзи [Sall et al., 2000]. Това клинично подобрение е свързано с намаляване на възпалителните клетки и възпалителните маркери в очната повърхност [Kunert et al., 2000, Turner et al., 2000] и увеличаване броя на гоблетовите клетки в конюнктивата [Demiryay., 2011].

- ✓ **Такролимус/пимекролимус**

Такролимус 0,03% капки за очи прилагани от 1 – 2 пъти дневно успешно се използват в пилотни проучвания и в малки неконтролирани интервенционални серии от случаи при пациенти с тежка форма на сухота в очите. Те изглеждат толкова ефективни, колкото циклоспорин А и се

използват при пациенти, които имат непоносимост към него [Moscovici et al. 2012, Sanz-Marco et al., 2013]. Такролимус/пимекролимус мехлем за кожа се съобщава като успешен и се използва върху клепачите 1-2 пъти дневно при резистентни на лечение за блефарокератоконюнктивит [Auw-Hadrich et al., 2009].

- ✓ **Тетрациклини**

Тетрациклините са бактериостатични антибиотици с противовъзпалителен ефект. Те намаляват синтеза и активността на матричните металопротеинази, производството на интерлевкин-1 (IL-1) и тумор некротизиращия фактор, колагеназната активност и активирането на В-клетките [Kuzin et al., 2001, Solomon et al., 2000]. Анализите на тетрациклините успешно се използват в малки контролирани проучвания за лечение на мейбомиева дисфункция и розацея [Yoo et al., 2005, Shine et al., 2003]. Дозировките варират между 40 и 400 mg/ден за доксициклин и между 50 и 100 mg/ден за миноциклин. Дори при ниски дози се наблюдават подобрения в стабилността на слъзния филм, производство на сълзи и в симптомите [Yoo et al., 2005]. Поради значително по-високия процент неблагоприятни ефекти (предимно стомашно-чревни и кожни проблеми) при по-високи дози, се препоръчва ниска доза за 6 до 12 седмици [Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop, 2007, Yoo et al., 2005].

- ✓ **Макролиди**

Азитромицинът, в допълнение към добре познатия си антибиотичен ефект, има и противовъзпалителни способности [Sadrai et al., 2011]. Азитромицин 1% се използва успешно в няколко малки проучвания за лечение на блефарит и дисфункция на мейбомиевите жлези. В допълнение към това се установяват и намаление на бактериалната колонизация на клепачите и нормализиране на мейбума [Foulks et al., 2010, Haque et al., 2010]. Сравнително проучване на локален азитромицин срещу перорален

доксициклин показва, че двата медикамента както подобряват признаците, така и симптомите на мейбомиева дисфункция, но с различни промени в състава на мейбума, което предполага различни механизми на действие [Foulks et al., 2013, Kashkouli., 2015].

- ✓ **Омега мастни киселини**

Омега-3 и омега-6 са есенциални мастни киселини и играят важна роля за хомеостазата на очната повърхност. Те трябва да бъдат усвоени чрез храната. Омега-3 мастните киселини, особено, работят чрез блокиране на ейкозаноидите и намаляват цитокините чрез противовъзпалителна активност [Barabino et al., 2003]. Доказано е и намаление на човешкия левкоцитен антиген-D (HLA-DR), друг маркер за повърхностно възпаление [Brignole-Baudouin et al., 2011]. Въпреки че в тези проучвания са показани подобрения, много от тези добавки не са стандартизирани към днешна дата. По-специално може да има значителни разлики в препаратите, които биха могли да повлияят на усвояването и биоактивността на омега-3. Например, препаратите на базата на рибено масло осигуряват различни видове полиненаситени мастни киселини (ейкозапентаенова киселина [EPA] и докозахексаенова киселина [DHA]) в сравнение с препарати на растителна основа (5-аминолевулинат[ALA]). Независимо от това, добавянето на омега-3 е добре поносима терапия за подобряване на състоянието на очната повърхност при почти всички форми на сухо око и обикновено се препоръчва да се използва при всички пациенти [Thulasi et al., 2017].

- ✓ **Лифитеграст**

Едно от най-новите допълнения към противовъзпалителните средства за лечение на синдрома на сухото око, одобрен в САЩ през 2016 г. и в много страни през декември 2018 г., е лифитеграст. Той инхибира Т-клетъчно медиираното възпаление чрез блокиране на свързването на два важни протеина на клетъчната повърхност (свързан с функцията на лимфоцитите

антиген 1 и междуклетъчна адхезионна молекула 1), като по този начин намалява общите възпалителни реакции. Забележително предимство на лифитеграст изглежда е по-бързото му начало на действие, като пациентите съобщават за подобрение на симптомите в рамките на няколко седмици. Клиничният опит с него все още е доста ограничен. Важен въпрос, на който за в бъдеще ще бъде отговорено с допълнителни изследвания е дали лифитеграст и циклоспорин А имат такива адитивни ефекти или ще се използват най-добре като единични агенти [Thulasi et al., 2017].

- ✓ **NOVO3**

NOV03 са нови офталмологични капки без консерванти, състоящи се от перфлуорохексилоктан и в момента се разглеждат от комисията по храни и лекарства в САЩ като локална терапия за синдрома на сухото око свързан с мейбомиева дисфункция. NOV03 се разпространява бързо по очната повърхност поради ниското си повърхностно напрежение, също така причинява минимални зрителни смущения в сравнение с терапиите, базирани на гел или мехлем, тъй като индексът му на пречупване е подобен на този на водата [Schmidl et al., 2020, Agarwal et al., 2019]. In vitro проучвания, оценяващи ефектите на NOV03, показват, че когато се постави върху физиологичен разтвор, NOV03 намалява скоростта на изпаряване на физиологичния разтвор с приблизително 80%, което предполага, че NOV03 вероятно образува слой върху повърхността на слъзния филм, за да предотврати евапорацията [Borchman et al., 2011]. Ефикасността и безопасността на NOV03 са оценени във фаза 2 на рандомизирано, контролирано проучване на пациенти със синдром на сухото око свързан с мейбомиева дисфинкция. Резултатите показват значително по-голямо намаление на признаците и симптомите на сухото око с NOV03 с отлична безопасност и поносимост [Tauber et al., 2021]. В допълнение, едно проучване показа, че перфлуорохексилоктанът е ефективен за намаляване

на признаците и симптомите на пациенти с мейбомиева дисфункция, които са претърпели операция за катаракта [Son et al., 2020].

- ✓ **Хигиена на клепачите**

Точката на топене на мейбомиевите липиди е между 28 и 32°C. При пациенти с дисфункция на мейбомиевите жлези точката на топене се повишава до 35°C [McCulley et al., 1998]. Количеството на освободените липиди зависи от температурата на клепача. Постоянната хигиена на клепачите е основен фактор за лечението на мейбомиевата дисфункция [Geerling et al., 2011]. Горещи компреси, маски за затопляне на клепачите и масаж на клепачите се изследват в различни клинични проучвания. Голяма част от тях водят до извода, че се наблюдава подобрение в морфологията на клепачите с намаляване на блокираната екскреция на мейбомиевите жлези, както и повишаване на стабилността на слъзния филм и дебелината на липидния слой [Purslow et al., 2013]. Ефектът от 12-минутно еднократно автоматизирано термодинамично лечение се сравнява с конвенционалната хигиена на клепачите 2 пъти дневно в рандомизирано маскирано клинично проучване. След първия и третия месец се наблюдава значително подобрение в симптомите в сравнение с конвенционалната терапия. Подобряването на мейбомиевата секреция е сходна и при двете лечения [Finis et al., 2014].

Смята се също, че хигиената на клепача е важна поради връзката на акарите Demodex с мейбомиевата дисфункция [Fromstein et al., 2018]. Дългосрочната хигиена на клепачите е необходима при индивиди с Demodex инвазия, тъй като това е хронично състояние, което изисква продължителна терапия. Смята се, че Demodex folliculorum и Demodex brevis са най-често срещаните ектопаразити при хората. В окото Demodex folliculorum се намира предимно във фоликулите на миглите, а Demodex brevis в мастните жлези на миглите [English et al., 1981]. Съществува силна

връзка между очната демодикоза и възпалителните състояния на очната повърхност като блефарит, халацион и кератит, както и мейбомиева дисфункция [Rabensteiner et al., 2019]. Патогенезата на заразяването с Demodex остава неясна. Това обаче е отчасти така, защото демодекозата е пряко зависима от възрастта и разпространението и присъства често при асимптоматични индивиди [Pena et al., 2000]. Акарите Demodex са устойчиви на широк спектър от антисептични средства, включително 75% алкохол, 10% повидон-йод и еритромицин. In vivo микроскопско наблюдение в продължение на 150 минути разкрива, че Demodex folliculorum е унищожен от масло от чаено дърво в зависимост от дозата. В допълнение към това действие се установява, че маслото от чаено дърво проявява антибактериален, противогъбичен и противовъзпалителен ефект [Caldefie-Chezet et al., 2004]. Терпинен-4-ол, терпен с антимикробни, противогъбични, антивирусни, антисептични и акарицидни свойства, е активната съставка на маслото от чаено дърво по отношение на убиването на акарите Demodex. Установява се, че ниска концентрация на масло от чаено дърво от 5%, нанесена върху клепачите и основата на фоликулите на миглите два пъти дневно или по-висока от 50%, нанесена веднъж седмично, намалява заразяването с Demodex [Tighe et al., 2013]. Въпреки това, маслото от чаено дърво може да причини дерматит, алергия и очно дразнене, особено при по-високи концентрации и лечението за пълно унищожаване на Demodex често е нереалистично [Koo et al., 2012].

- **Не-фармакологичен подход за лечение на синдрома на сухо око вследствие на мейбомиева дисфункция**

През 2011г. се приема дефиницията за мейбомиева дисфункция: „Мейбомиевата дисфункция е хронична, дифузна аномалия на мейбомиевите жлези, обикновено характеризираща се с обструкция на терминалния канал и/или качествени/количествени промени в секрецията на

жлезите. Това може да доведе до промяна на слъзния филм, симптоми на дразнене в очите, клинично видимо възпаление и заболяване на очната повърхност“ [Nichols, 2011]. От тогава са разработени различни високотехнологични устройства за диагностициране и лечение на мейбомиевата дисфункция, което потенциално предвещава нова ера, в която клиницистите ще могат да избират и комбинират възможности за лечение в зависимост от тежестта на състоянието.

- **Мануална експресия на мейбомиевите жлези**

Мануалната експресия на мейбомиевите жлези за терапевтични цели е процедура с история от поне 90 години [Geerling et al., 2011]. Тя се постига чрез силно притискане на клепачите един срещу друг или между твърд предмет (като стъклена пръчка, памучен тампон или метална лопатка) върху вътрешната повърхност на клепача и пръст, палец или друг твърд предмет върху външната повърхност. Размерът на силата, необходима за експресиране на запушени жлези, може да бъде значителна и обикновено е ограничена от свързаната болка. Въпреки това, въпреки болката, няколко проучвания демонстрират ефикасността на ръчната експресия на мейбомиевата жлеза за лечение на мейбомива дисфукция [Aketa et al., 2019]. Въпреки че експресията на мейбомиевите жлези изглежда безопасна и ефективна, нейната оценка чрез маскирани, рандомизирани, контролирани проучвания е необходима, както и разработването на нови технологии, които могат да постигнат такава експресия с намалена болка [Geerling et al., 2011].

- **Интрадуктално сондиране**

Интрадукталното сондиране на мейбомиевите жлези с микроканюла се извършва с цел отваряне на отворите на жлезите и предлага симптоматично облекчение на пациенти с обструктивна мейбомиева дисфункция. Тази

процедура, проведена с помощта на микроскоп, включва преминаване на 2-mm сонда директно в отвора на всяка жлеза, за да се позволи излизането на мейбума. Въпреки че е относително безопасна, процедурата е инвазивна и може да причини кръвоизлив на клепача , а някои пациенти се нуждаят от повече от едно лечение. Показано е, че сондирането подобрява резултата на Индекса на очната повърхност (OSDI) на първия и шестия месец след процедурата [Maskin et al., 2010]. Установява се също, че нивата на липидите на мейбомиевите жлези са повишени чрез интрадуктално сондиране при трима пациенти с рефрактерна обструктивна мейбомиева дисфункция в Япония [Nakayama et al., 2015]. Рандомизирано, контролирано проучване на 25 пациенти с обструктивна мейбомиева дисфункция показва, че и признаците, и симптомите са се подобрили един месец след сондиране [Ma et al., 2016]. Освен това, сондирането е свързано с увеличаване на площта на мейбомиевите жлези както е определено чрез неинвазивна мейбография [Arita et al., 2016]. Трябва да се отбележи, че периодите на проследяване на проучванията са относително кратки, в резултат на което липсват данни за дългосрочната безопасност и ефикасност на тази инвазивна техника. В допълнение, в повечето проучвания сондирането не е сравнявано със стандартни лечения в клиничната практика, като затопляне на клепачите, хигиена на клепачите или експресия на мейбомиевите жлези.

- **Затопляне на клепачите**

Прилагането на топъл компрес обикновено е първата стъпка от лечението на мейбомиевата дисфункция [Geerling et al., 2011]. Както вече без споменато, мейбумът, секретиран от мейбомиевите жлези, започва да се топи при 32°C за здрави индивиди, но при 35°C за пациенти с обструктивна форма на мейбомиева дисфункция [McCulley et al., 1998]. Прилагането на топлина върху клепачите насърчава стопяването на променения мейбум на пациентите с мейбомиева дисфункция и последващото отпушване на

отворите на жлезите, насърчавайки мастната секреция да преминава безпрепятствено, както е при здрави индивиди. Наскоро се установява, че минималната ефективна температура за тази терапия е 41,5°C [Borchman, 2019]. Проучване на ефектите на две устройства за затопляне на клепачите (EyeGiene и Blephasteam) върху липидния състав на слъзната течност при индивиди с мейбомиева дисфункция разкрива намаляване на изобилието на лизофосфолипиди, което е свързано с повишена стабилност на слъзния филм, както и с повишаване на нивата на (O-ацил)-ω-хидрокси мастни киселини, намалена скорост на очната евапорация и подобряване на очните симптоми [Lam et al., 2014].

- **MGDRx EyeBag** е компрес за очи от коприна и памук за многократна употреба, който съдържа ленено семе, който се нагрява в микровълнова печка и се прилага от пациента върху засегнатото око. Рандомизирано, маскирано клинично изпитване на MGDRx EyeBag за лечение на пациенти с мейбомиева дисфункция разкрива ефикасност по отношение на подобряването на очните симптоми, времето на разкъсване на слъзния филм и дебелината на липидния слой както и осмоларитета на слъзната течност [Bilkhu et al., 2014]. Ефикасността на MGDRx EyeBag също е сравнена с тази на маската EyeGiene [Wang et al., 2015]. И двете устройства водят до клинично и статистически значимо подобрение в неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм и степента на липидния слой, както е оценено в проучване с 41 пациенти с леки до умерени симптоми на сухота в очите. Въпреки това, се установява, че MGDRx EyeBag е по-ефективен при повишаване на очната температура, температурният профил на повърхността на кожата е по-равномерен и кожата се охлажда по-бавно след нагряване с MGDRx EyeBag, отколкото с маската EyeGiene [Wang et al., 2015].

➢ **Azuki-no-Chikara** се състои от торбичка, съдържаща червен боб, която се загрява в микровълнова фурна. То се сравнява с друго устройство за сухо око, очила за инфрачервено затопляне Eye Hot (Cept Co, Токио, Япония), три устройства, Hot Towel (Daiso, Хирошима, Япония), Hot Eye Mask (Kao, Токио, Япония) и Memoto Esthe (Panasonic, Осака, Япония) в едно проучване както с пациенти с мейбомиева дисфункция, така и с контролни субекти. Сред петте устройства Azuki-no-Chikara се установява, че е най-ефективното в допълнение към това, че е за многократна употреба, удобно за пациентите и се предлага на разумна цена. Торбичката се нагрява за 100 секунди в микровълнова фурна с мощност 500 W и се поставя върху клепачите за пет минути два пъти дневно [Arita et al., 2015].

➢ Устройства, базирани на пара - **Blephasteam (Spectrum Thea Pharmaceuticals, Macclesfield, UK)** е електрическо устройство, състоящо се от чифт очила, които генерират топла, влажна среда. Установено е, че тези очила са безопасни и повишават температурата на горните и долните клепачи при 25 нормални субекта съответно с $1,7 \pm 0,9°C$ и $2,1 \pm 0,7°C$. Последващи проучвания демонстрират безопасността и ефикасността на Blephasteam при пациенти с мейбомиева дисфункция или сухо око. BLEPHASTEAM® е патентовано медицинско изделие, базирано на резултатите от научни изследвания на д-р JR FULLER. Препоръчително е да се използва два пъти дневно и поне 4 часа между сесиите на лечение [Turnbull et al., 2018].

➢ **Hot Eye Mask**, затоплящо устройство за еднократна употреба, съдържащо ментол, показа, че подобрява липидния слой на слъзния филм в проучване със 17 пациенти с мейбомиева дисфункция. Установява се също, че увеличава обема на сълзата и омекотява мейбума, което води до подобрение в стабилността на слъзния филм при пациенти със сухо око [Arita et al., 2017].

➢ Устройство, базирано на топлинна основа - **EyeGiene (Eyedetec Medical, Данвил, Калифорния, САЩ)** се състои от маска за очи за многократна употреба, която съдържа затоплящи елементи за еднократна употреба, които се активират чрез изстискване и се поставят в маската непосредствено преди употреба. Маската доставя топлина при температура от 40°C за до пет минути в рамките на 30–60 секунди след активиране. Производството на топлина се основава на продължителна термохимична реакция. Рандомизирано, неконтролирано проучване, сравняващо гореща кърпа (n = 10), маската EyeGiene (n = 12) и Blephasteam (n = 10) при пациенти с мейбомиева дисфункция, установява, че ефикасността на всяко лечение е сходна по отношение на подобряването на очните симптоми и параметрите на мейбомиевата жлеза [228]. Рандомизирано, контролирано проучване обаче на същите три подхода при 75 пациенти с мейбомиева дисфункция показва, че Blephasteam е по-ефективен от гореща кърпа за лечението й, като горещата кърпа и EyeGiene доказват еднаква ефективност [Sim et al., 2014].

➢ Системата **LipiFlow Vectored Thermal Pulsation (VTP) (Johnson & Johnson Vision, Джаксънвил, Флорида, САЩ)** е автоматизирано термодинамично устройство за лечение на мейбомиева дисфункция. Устройството прилага директна топлина (42,5°C) към палпебралната конюнктива на горния и долния клепач директно върху мейбомиевите жлези, за да омекоти мейбума, като едновременно с това прилага пулсиращ натиск върху външните клепачи с надуваем въздушен мехур, който компресира жлезите [Lane et al., 2012]. Проучвания, както контролирани, така и неконтролирани показват, че една 12-минутна VTP терапия може да подобри функцията на мейбомиевата жлеза, оцветяването на очната повърхност и времето за разкъсване на слъзния филм, както и облекчаване на очните симптоми. Подобно подобрение във функцията и симптомите на сухота в очите, постигнато с един сеанс на VTP терапия, може да се поддържа от една до три години [Blackie et al., 2016, Greiner, 2016].

Подобряването на функцията на мейбомиевите жлези, предизвикано от терапията с VTP, се оценява на базата на броя на мейбомиевите жлези, отделящи течен секрет в долния клепач или резултатът от секрецията на мейбомиевите жлези, който представлява както броя на секретиращите мейбомиеви жлези, така и качеството на секретирания материал [Greiner, 2016]. Някои проспективни проучвания установяват, че дебелината на липидния слой на слъзния филм, определена с интерферометър LipiView (Johnson & Johnson Vision), не се е променила значително средно 52 дни или повече от три месеца след единична VTP терапия [Satjawatcharaphong et al., 2015]. От друга страна, едно проспективно, рандомизирано проучване демонстрира подобрение в дебелината на липидния слой шест месеца след терапията с VTP [Finis et al., 2014]. Доказано е, че една VTP сесия е поне толкова ефективна за подобряване на субективните симптоми, колкото или прилагането на топъл компрес всеки ден в продължение на две седмици или два пъти дневно в продължение на три месеца или перорално приложение на доксициклин два пъти дневно в продължение на три месеца [Hagen et al., 2018]. Проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания установяват също, че една терапия с VTP подобрява мейбомиевата дисфункция в по-голяма степен в сравнение с топъл компрес и е по-ефективна за намаляване на скоростта на евапорация на сълзите от конюнктивата, отколкото EyeGiene, Blephasteam или топла компрес [Yeo et al., 2016]. От друга страна, някои проспективни, контролирани проучвания установяват, че една VTP сесия е еквивалентна по отношение на подобряването на функцията на мейбомиевата жлеза на прилагане два пъти дневно или на топъл компрес, или на перорален доксициклин в продължение на три месеца [Hagen et al., 2018]. Нито едно от проучванията на VTP не е двойно маскирано и следователно плацебо ефектът може да е повлиял на всяко възприемано подобрение на субективните симптоми. Въпреки това, нито едно проучване не установява, че VTP терапията е по-

малко ефективна от други лечения. Следователно лечението с VTP изглежда безопасно и ефективно и неговият принцип, основан на затопляне и компресия на мейбомиевите жлези без болка, се смята за сигурен. Като се има предвид, че мейбомиевата дисфункция е хронично заболяване, дългосрочната ефикасност на VTP трябва да бъде оценена допълнително.

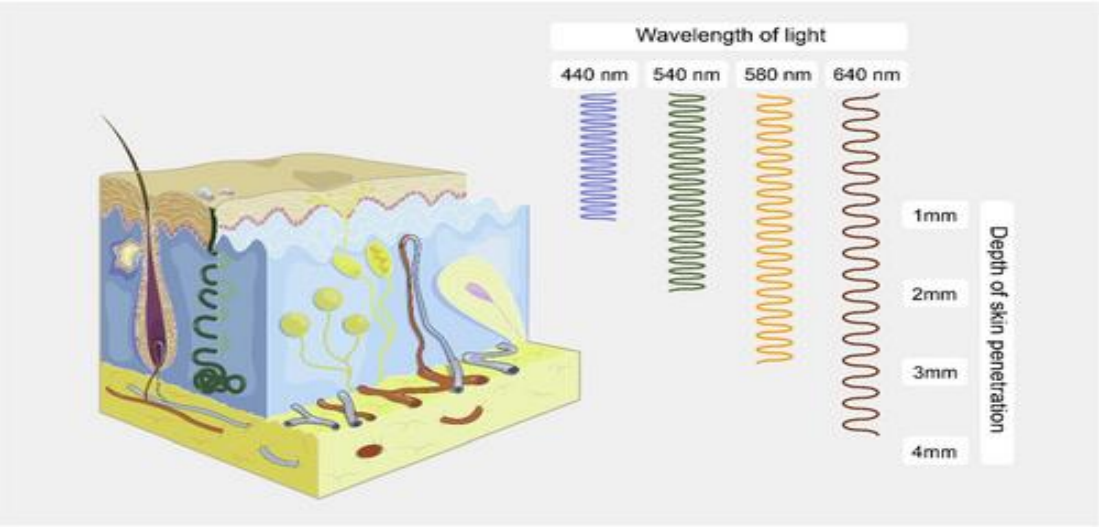
- **Интензивна Пулсова Светлина (IPL)**

Прилагането на инфрачервена светлина за термокоагулация при лечение на портвайн петна и капилярни хемангиоми е описано за първи път от Mühlbauer et al. (1976) [Mühlbauer et al., 1976]. Впоследствие Anderson and Parrish описват селективна фототермолиза върху микроваскулатура, клетки и органели чрез импулсно лъчение през 1983 г. [Anderson et al., 1983]. Те съобщават за силно таргетиран подход без увреждане на околните тъкани. Първото търговско медицинско устройство с интензивна импулсна светлина (IPL), PhotoDerm VL (Lumenis Ltd.), беше обявено през 1994 г. Тя се основава на светлинна лампа с висок интензитет, разработена за лечение на кожни и съдови лезии, въведена от Goldman и Eckhouse през 1990 г. [Babilas et al., 2010, Goldman, 1997]. Rolando Toyos представя основополагащия доклад за IPL за лечение на синдрома на сухото око през 2002 г., след като наблюдава благоприятните ефекти на IPL върху мейбомиевата дисфункция при пациенти, лекувани за лицева розацея [Toyos et al., 2015]. Те съобщават за намалена еритема на лицето и подобрени признаци и симптоми на мейбомиевата дисфункция.

Светлината, излъчвана от IPL системите, е с висок интензитет, импулсна и полихроматична, с дължина на вълната от 500–1200 nm [Raulin et al., 2003]. Това съответства на видимата светлина и инфрачервеното лъчение, което е нейонизиращо, като по този начин се избягват вредните ефекти на ултравиолетовата радиация, които се появяват при 10–400 nm [Ash et al., 2017]. От светлината, излъчвана по време на IPL, широкият диапазон от дължини на вълните гарантира, че трите ключови хромофора на човешката

кожа са таргетирани (меланин, вода и хемоглобин) [Weijie et al., 2017]. Дълбочината на проникване и поведението на абсорбираната светлина са функции на дължината на вълната за производство на топлина и селективна фототермолиза (Фиг.3). Специфични филтри и клинични параметри, като скалата на Fitzpatrick или Toyos за тип кожа, обикновено се използват за постигане на оптимална дължина на вълната до целевата структура и минимизиране на риска от неблагоприятни събития чрез регулиране на интензивността на лечението [Giannaccare et al., 2019]. Освен това, продължителността и интервалите между импулсите могат да бъдат контролирани, влияейки на количеството доставена енергия (J/cm2) и позволявайки подходяща термична релаксация на целевата тъкан, избягвайки увреждане на околните структури [Raulin et al., 2003].

Лазерите и светлинните устройства произвеждат клиничен ефект, когато тяхната светлина се абсорбира от кожата, което води до излъчване на фотони, които носят топлинна енергия [Patil et al., 2008]. Хромофорите (напр. хемоглобин, вода, меланин) в кожата абсорбират фотоните и впоследствие се нагряват от топлинна енергия, причинявайки тяхното разрушаване чрез термокоагулация. Този феномен на селективна фототермолиза е в основата на IPL технологията [Anderson et al., 1983].



Фигура 3: Дълбочината на проникване на различни дължини на вълната [Tashbayev et al., 2020].

Комисията по храните и лекарствата (FDA) одобрява IPL за лечение на телеангиектазии, фотоподмладяване, хиперпигментация, розацея, пойкилодерма на Сиват, портвайн петна, хемангиоми, венозни малформации и премахване на нежеланото окосмяване. IPL също се въвежда наскоро в офталмологията за лечение на синдрома на сухото око, дължащ се на дисфункция на мейбомиевите жлези [Giannaccare et al., 2019].

През 2015 г. Toyos et al. [Toyos et al., 2015] използват IPL техниката за първи път, за да оценят ефикасността на лечението на мейбомиевата дисфункция. 87% от пациентите подобряват ВРСФ след четири процедури с IPL плюс екпресия на жлезите (MGX) и постигат по-голямо удовлетворение. Въпреки че 13 човека изпитват незначителни нежелани реакции, като поява на мехури, зачервяване на кожата и косопад, това проучване предлага нова терапевтична възможност за синдрома на сухото око. Впоследствие Vegunta et al. [Vegunta et al., 2016] съобщават за подобно ретроспективно проучване, показващо значително подобрение при 89% от пациентите след комбинирано лечение с IPL и MGX. Изследователите спекулират, че въпреки че е малко вероятно лечението да е от полза в краен стадий на MGD, ранната IPL плюс MGX терапия може да бъде от полза за тези пациенти.

За да се определи дали комбинацията от IPL + MGX има по-добър ефект, Chen et al. [Chen et al., 2021] провеждат клинично изпитване, включващо 3 групи - IPL, MGX и IPL + MGX. След първото лечение индексите OSDI и ВРСФ на трите групи се подобряват значително; продължителността на подобренията обаче е различна. Няколко параметъра в групата IPL + MGX продължават да се подобряват по време на 3 месечното проследяване. В IPL групата подобренията в секреционната функция на мейбомиевата жлеза и ВРСФ се поддържат в продължение на 3 месеца, докато повечето параметри в MGX групата не се запазват след 3 месечно проследяване. Според

авторите MGX има синергичен ефект, което прави комбинираното лечение по-ефективно.

Доказано е, че IPL подпомага подобряването на симптомите на сухото око чрез регулиране концентрацията на липиди, триглицериди, холестерол и фосфолипиди в сълзата. Ahmed et al. съобщават за наблюдавани подобрения в концентрацията на слъзния протеин и молекулното тегло след IPL терапия. Най – изразеният ефект е в молекулното тегло на слъзния лизозим, лактоферин и албумин [Ahmed et al., 2019]. Други проучвания показват обещаващ ефект от намаляване на интерлевкин – 6, интерлевкин – 17A и простагландин E2 в слъзната течност на пациенти със синдрома на сухото око след лечение с IPL [Arita et al., 2019, Choi et al., 2019, Liu et al., 2017]. Освен това, те допускат, че намаляването на тези възпалителни фактори се свързва с подобрения на клиничните симптоми и признаци [Karaca et al., 2020]. Проучване на Gao et al. установява, че възпалителни маркери като интерлевкин-6 са по-ниски една седмица след лечението в сравнение с нивата след един месец, което свидетелства за началото на ефекта на IPL още в ранния етап [Gao et al., 2019]. Те измерват OSDI, BPCФ и нивата на цитокини в слъзната жлеза, за да сравнят противовъзпалителните ефекти на IPL и тобрамицин/дексаметазон плюс топли компреси. Резултатът OSDI, BPCФ и експресията на мейбомиевите жлези се подобряват и в двете групи след лечението; въпреки това IPL успява да понижи нивата на IL-17A и IL-1. Gao et al. [Gao et al., 2019] предполагат, че промяната в нивата на IL-17A и IL-1 от отрицателни към положителни може да се използва за проследяване на продължителността на клиничния ефект на IPL.

Craig et al. съобщават за проспективно, плацебо – контролирано проучване на 28 пациенти. Едното око се третира с IPL, а на другото се провежда плацебо лечение. В резултат на това се наблюдава статистическо значимо подобрение във BPCФ, както и подобряване на субективните

симптоми на пациента, тествани чрез стандартизирани въпросници за сухо око [Craig et al., 2015].

Рандомизирано контролирано проучване от Yan et al. [Yan et al., 2021] сравнява ефикасността на IPL терапията с експресията на жлезите плюс топли компреси върху клепачите. Резултатите показват, че показателите за краткосрочна и дългосрочна ефикасност на IPL при лечението на мейбомиевата дисфункция са по-добри от експресията на жлезите, комбинирана с топли компреси. Освен това пациентите, лекувани с IPL, проявяват по-високо ниво на удовлетвореност на 7-ми и 30-ти ден от проследяването.

Многобройни статии докладват, че IPL помага за втечняване на запушения мейбум чрез термична пулсираща терапия. Godin et al. в своята изследователска работа, смятат, че мейбомиевата дисфункция е жизненоважен фактор за синдрома на сухото око при пациенти със синдрома на Сьогрен и не бива да се пренебрегва при възможностите за лечение. Термичната пулсация помага на мейбума да се освободи от запушените канали. Това представлява терапевтична опция за пациенти с болест на Сьогрен, които имат мейбомиева дисфункция и симптоми на сухо око [Godin et al., 2018]. Синдромът на Sjögren (SS) е хронично автоимунно заболяване, при което слъзната жлеза е засегната и това може да доведе до тежки симптоми свързани със сухота в очите [Mitsias et al., 2006]. IPL плюс светлинна терапия с нисък интензитет (LLLT) се оценява за първи път за лечение на свързания със Сьогрен синдром на сухото око (DED) в проспективно проучване от Di Marino et al. [Di Marino et al., 2021]. След едно лечение 20 пациенти със SS показват значително подобрение на OSDI и ВРСФ, но не и подобрение на слъзната секреция. Те предполагат, че лечението не успява да стимулира слъзните жлези, но намалява евапорацията. Наскоро Huo et al. [Huo et al., 2022] изследват 27 SS-DE пациенти, които получават три IPL плюс MGX терапии, и групата на

лечение показва по-значително подобрение в OSDI резултата, НВРСФ, мейбомиевата експресия и качеството на мейбума в сравнение с контролната група. Противно на резултатите от проучването на Марино, тестът на Schirmer и височината на слъзния мениск значително се подобряват при 12-седмичното проследяване. Това проучване посочва, че намаляването на възпалението и подобряването на очната повърхност след лечение с IPL може да инициира каскада, включваща подобрено активиране на сензорните нервни окончания на роговицата и повишена секреция на сълзи.

Zhao et al. [Zhao et al., 2022] прилагат липидомичен анализ на секретите от мейбомиевите жлези, за да идентифицират промени в липидните профили, предизвикани от IPL терапията. Общо са открити 323 липидни съединения. След лечение с IPL липиди като (O-acyl)-w-хидрокси мастни киселини (OAHFA), триглицериди (TG), лизофосфатидилхолин (LPC), наричан също лизолецитини, серамиди (Cer) и други показват промени при пациенти с мейбомиева дисфункция. Терапията с IPL подобрява неблагоприятните изменения в липидния състав на слъзния филм, осигурявайки терапевтични резултати. Проучването посочва, че експресията на липиди от мейбомиевите жлези може да се използва като биомаркер за оценка на ефективността на IPL или други терапии при MGD.

Друга хипотеза за ефекта на IPL терапията е, че тя създава локален затоплящ ефект върху мейбомиевите жлези, който подобрява ръчната експресия на мейбум от запушените жлези. Освен това, IPL може да допринесе за намаляване на бактериалния и/или паразитния растеж върху клепачите [Yin et al., 2017]. Акарите Demodex folliculorum, които населяват космените фоликули и мастните жлези, често съжителстват с бактерията Bacillus oleronius. Тези микроорганизми се асоциират с очна розацея и предизвикват възпалителен отговор.

При пациенти със синдром на сухото око телеангиектазията на клепачите представлява основен симптом [Stapleton et al., 2017]. Разширените капиляри отделят възпалителни медиатори, които чрез локалното кръвообращение достигат до клепача и предизвикват мейбомиева дисфункция [Toyos et al., 2015]. Импулсната светлинна енергия, излъчвана от IPL, се абсорбира преференциално от хромофора на хемоглобина и въздейства върху анормални кръвоносни съдове близо до ръба на клепача и конюнктивата. Това води до локално разрушаване на повърхностните анормални съдове, намалявайки източника на възпалителни медиатори и подобрявайки симптомите на мейбомиева дисфункция [Bäumler et al., 2007].

Доказано е, че антиглаукомната терапия е причина за възникване на сухо око в 90% от случаите [Steven et al., 2013]. В своята дисертация Василев потвърждава това наблюдение, като установява значимото въздействие на състава и продължителността на антиглаукомната консервативна терапия върху състоянието на очната повърхност [Василев, 2018]. Локалната терапия въздейства чрез няколко механизма, включително алергични, токсични, имунно-възпалителни ефекти и химични взаимодействия [Gomes et al., 2017]. Бета-блокерите се асоциират с най-голям риск от развитие на сухо око, следвани от простагландиновите аналози [Chen et al., 2015]. Те проявяват про-апоптотична активност и могат самостоятелно, макар и в по-малка степен, да увреждат очната повърхност [Actis et al., 2014]. Простагландиновите аналози причиняват възпалителни промени на очната повърхност, които се дължат на алергизиращо дразнене и свързаната с него токсичност. Освен това, различни помощни вещества, включени в лекарствените форми, като консерванти, буфери и носители, могат да допринесат за развитието на симптомите на сухота. Особено значим е бензалкониевият хлорид, който притежава детергентно действие към липидите на слъзния филм, което води до намаляване на неговата стабилност и повишена чувствителност на очната повърхност [Maïssa et al.,

2010]. Фармакологично индуцираните промени в очната повърхност могат да доведат до значително намаление на липидния слой на слъзния филм, което от своя страна предизвиква евапоративната форма на синдрома на сухото око. Изследвания показват, че IPL терапията подобрява симптомите на сухота при пациенти, които са подложени на антиглаукомна терапия. Gupta et al. отбелязват значително намаляване на вискозитета на мейбума и съществено увеличение на липидния поток, което не е било наблюдавано при пациенти с глаукома, лекувани с други методи [Gupta et al., 2016]. Подобни резултати докладват и Craig et al., които регистрират значително повишаване на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) след завършване на IPL терапията [Craig et al., 2015]. Ocak et al. установяват, че при пациенти с лека до умерена атрофия на мейбомиевите жлези ефектът върху ВРСФ не настъпва веднага, а започва да се проявява след около един месец [Ocak et al., 2020]. Потенциалната полза от IPL терапия варира в зависимост от вида на използваното антиглаукомно лекарство, което влияе на очната повърхност, поради което са необходими допълнителни изследвания в тази област.

Лечението с интензивна пулсова светлина (IPL) се счита за относително безопасно и поносимо. Въпреки това, се препоръчва да се избягва при определени групи пациенти, като тези със скорошно излагане на слънце, бременни или кърмещи жени. Известно е също, че IPL може да индуцира повторно активиране на вируса на херпес симплекс (HSV) по лицето или гениталиите чрез преходна хипертермия и да активира латентния HSV в тригеминалния ганглий [Adamic et al., 2007]. При пациенти с предишна анамнеза за инфекция с HSV започването на профилактична антивирусна терапия (перорален ацикловир или валацикловир) се препоръчва един ден преди лечението с IPL и се продължава до две седмици след това [Remington et al., 2002].

7. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Повечето проучвания показват статистически значимо увеличение на TBUT след серия от IPL процедури, което е индикация за по-добра стабилност на слъзния филм. Този ефект се наблюдава както в краткосрочен, така и в средносрочен план. Няколко проучвания посочват, че подобренията в TBUT се задържат за период от 3 до 6 месеца след серия от IPL процедури. Това предполага потенциална необходимост от поддържащо лечение през определени интервали за постигане на оптимален и устойчив ефект.

2. Резултатите относно теста на Ширмер са по-неоднозначни. Докато някои изследвания съобщават за леко повишение на слъзната секреция след лечението, други не регистрират съществена промяна. Това предполага, че основното въздействие на IPL е по-скоро върху качеството, а не върху количеството на слъзния филм.

3. Предполагаемите механизми, чрез които IPL оказва ефект, включват намаляване на възпалението в клепачните ръбове, подобряване на функцията на мейбомиевите жлези и редукция на популациите от демодекс акари. Всички тези фактори допринасят за по-добро качество на липидния слой на слъзния филм.

4. Ефективността на лечението е тясно свързана с броя на прилаганите сесии – повечето схеми включват между 3 и 4 процедури през интервали от 2 до 4 седмици. Литературата показва, че по-високият брой процедури води до по-добро клинично подобрение, особено при пациенти с умерено до тежко изразена мейбомиева дисфункция.

5. IPL често се използва в комбинация с други терапии – като топли компреси, експресия на жлезите, масаж на клепачите, изкуствени сълзи или антибиотични капки. Комбинираният подход показва по-добри резултати в сравнение с монотерапия.

6. Значителна част от пациентите съобщават за редукция на субективните симптоми като парене, усещане за „пясък“ в очите и зрителна умора. Тези резултати често корелират с обективните подобрения в TBUT.

7. IPL показва най-висока ефективност при евапоративната форма на сухо око, свързана с мейбомиевата дисфункция. При воднодефицитната форма (ниски стойности от Ширмер тест) ефектът е ограничен, което подчертава необходимостта от правилна диагноза и индивидуализиране на лечението.

8. Отговорът към IPL терапията варира между пациентите и зависи от фактори като възраст, тежест на заболяването, анатомични особености на клепачите и наличие на придружаващи състояния (например розацея). Това налага внимателен подбор на пациентите за постигане на най-добри резултати.

9. На базата на прегледаните проучвания се установява, че лечението с IPL оказва значимо влияние върху намаляване на възпалението при пациенти със сухо око, особено при такива с мейбомиева дисфункция. IPL води до понижаване на концентрациите на проинфламаторни цитокини в слъзния филм, като: Интерлевкин-6 (IL-6), Интерлевкин-1β (IL-1β), Тумор-некротизиращ фактор-алфа (TNF-α), Матриксни металопротеинази (например MMP-9). Намаляването на тези маркери след IPL терапия корелира с обективно подобрение на параметрите на слъзния филм и облекчаване на симптомите. Това подкрепя тезата, че IPL не само облекчава механичните и функционалните прояви на заболяването, но има и противовъзпалителен ефект на молекулярно ниво.

10.Пациентите, които получават хронична антиглаукомна терапия (най-често с капки, съдържащи консерванти като бензалкониев хлорид), често развиват вторичен синдром на сухо око, характеризиращ се с нестабилност на слъзния филм, мейбомиева дисфункция и повишени възпалителни маркери. В тази популация IPL терапията се явява обещаващ подход за

облекчаване на очния дискомфорт и възстановяване на слъзната хомеостаза. Прегледаните проучвания показват, че при глаукомни пациенти: 1. IPL води до подобрение на TBUT и намаляване на симптомите на сухо око, дори при продължаващо антиглаукомно лечение, 2. наблюдава се намаление на възпалителните маркери и подобрение в качеството на липидния слой на слъзния филм, 3. IPL не оказва неблагоприятно влияние върху вътреочното налягане (ВОН), което е ключово за безопасността при тази група пациенти. Въпреки това, при тези пациенти е необходим индивидуализиран подход, като се вземат предвид: типът и продължителността на използваната антиглаукомна терапия, степента на очна повърхностна увреда и наличието на съпътстващи офталмологични заболявания.

11.Лечението с интензивна пулсова светлина се утвърждава като ефективна и минимално инвазивна терапевтична опция при пациенти със сухо око, особено когато състоянието е резултат от мейбомиева дисфункция. Анализът на съвременната научна литература показва, че IPL значително подобрява стабилността на слъзния филм, което се отразява в удължено време на разкъсване (TBUT), както и в редукция на субективните симптоми при повечето пациенти.

12.Резултатите от теста на Ширмер, макар и по-противоречиви, сочат, че IPL може да има умерен положителен ефект върху количеството на продукцията на сълзи, най-вече като вторичен ефект от подобрената функция на мейбомиевите жлези и намаляване на възпалението.

13.Въз основа на настоящите доказателства, IPL се препоръчва основно при евапоративна форма на сухо око, като част от цялостен индивидуализиран терапевтичен подход. Необходими са допълнителни рандомизирани контролирани проучвания с дългосрочно проследяване, за да се определи оптималната честота и продължителност на лечението, както и неговата роля в сравнение с други съвременни терапии.

ГЛАВА ВТОРА
ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И МЕТОДИКА НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

1. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ

Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучи ефективността и безопасността на интензивната пулсова светлина (IPL) за лечение на синдрома на сухото око вследствие на Мейбомиева дисфункция.

Задачи

За постигане на поставената цел са формулирани следните **задачи:**

1. Да се проучи ефективността на IPL при пациенти с първа, втора и трета степен на мейбомиева дисфункция чрез изследване на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм и Ширмер тест, измерени преди лечение с IPL и тяхната промяна след две процедури с IPL.

2. Да се проучи ефективността на IPL при пациенти с различна степен на мейбомиева дисфункция един месец след операция за катаракта с мултифокална вътреочна леща чрез изследване на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм и Ширмер тест, измерени преди лечение с IPL и тяхната промяна след две процедури с IPL.

3. Да се сравни ефективността на IPL при пациенти с различна степен на мейбомиева дисфункция, подложени на катарактална операция, и при пациенти без оперативна намеса, чрез анализ на промените в неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм и резултатите от Ширмер теста преди и след две процедури с IPL.

4. Да се анализира субективното усещане на пациенти със синдром на сухото око вследствие на мейбомиева дисфункция, на базата на

отговорите от стандартизирания въпросник OSDI преди започване на IPL терапия и тяхната промяна след четири процедури.

5. Да се изработи алгоритъм за лечение на мейбомиева дисфункция при пациенти с изявена клинична картина.

2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

2.1. Място на проучването

Касае се за проспективно проучване, проведено за период от 5 години (2019 – 2024 г.). Проучването е осъществено в Очна болница „Зора“, гр. София.

2.2. Обект на изследването

Изследвани са общо 120 души с първа, втора и трета степен на мейбомиева дисфукция, като представителите на мъжкия и женския пол са представени почти по равно (таблица 1).

Таблица 1: Разпределение по пол.

Пол	N	%
Мъже	58	48,3
Жени	62	51,7
Общо	120	100,0

Пациентите са разпределени в две възрастови групи под и над 45 г. - 49 (40,8 %) човека на възраст до 45 години, а 71 (59,2 %) са на възраст над 45 години, като обобщено информацията е представена на таблица 2.

Таблица 2: Разпределение по възраст.

Възраст	**N**	**%**
до 45 г.	49	40,8
над 45 г.	71	59,2
Общо	120	100,0

Таблица 3: Разпределение по средна възраст и пол.

Пол	**N**	**Mean**	**SD**	**Min**	**Max**
Мъже	58	45,5	14,8	21,0	73,0
Жени	62	54,8	16,1	20,0	85,0
Общо	120	50,3	16,1	20,0	85,0

Както е представено в таблица 3 средната възраст при мъжете е 45,5 години, като възрастовия диапазон е от 21,0 до 73,0 години. При жените се наблюдава средна възраст от 54,8 години, като възрастовия диапазон варира от 20,0 до 85,0 години.

Таблица 4. Разпределение на неоперирани и оперирани за катаракта пациенти

Катаракта	N	%
Неоперирани	96	80,0
Оперирани	24	20,0
Общо	120	100,0

От общо 120 изследвани пациенти (240 очи), 96 или в процентно отношение това са 80,0% от всички не са оперирани. Останалите 24 пациенти, представляващи 20% от изследваните, са оперирани за катаракта, както е обобщено в таблица 4.

2.3. КРИТЕРИИ ЗА ПОДБОР:

За целите на проучването са изработени включващи и изключващи критерии, които са:

2.3.1. Критерии за включване:

- Възраст над 18 г. и под 85 г.
- Най-добре коригирана зрителна острота.
- Диагностицирана различна степен на мейбомиева дисфункция, включително очни симптоми, запушени отвори на жлезите, намалено качество и количество на мейбума.
- Toyos тип кожа от 1 до 4 според чувствителността към слънцето и вида на кожата.
- Липса на активни лезии, рак на кожата или специфична кожна патология, която би изключила лечение с IPL.

2.3.2. Критерии за изключване:

- Възраст под 18 г. и над 85 г
- Зрителна острота < 0.1
- Активна очна инфекция.
- Активна очна алергия.
- Друго очно заболяване, изискващо приложение на колири.
- Системен прием на антихистамини, антидепресанти, кортикостероиди и имуномодулатори в рамките на 30 дни преди изследването.
- Хронични системни заболявания като алергия, атопия, ревматоиден артрит, диабет, активен херпес.

3. МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

Всички изпитвания са проведени от един и същи изследовател в следната последователност:

1. Подробна анамнеза, пълен офталмологичен статус, неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм, мейбография и определяне на процентната липса на мейбомиеви жлези, Ширмер тест. Между отделните изследвания е спазван интервал от минимум 5 минути с цел да се избегне компрометирането на всеки един от тестовете.
2. Раздадени бяха стандартизирани въпросници (OSDI) за измерване тежестта на заболяването.

3.1. Снемане на анамнеза, определяне на очен статус

На всички пациенти бе снета детайлна анамнеза за съществуващите очни и общи заболявания. По време на разговора с пациентите бяха зададени допълнителни въпроси, свързани със здравето на очната повърхност, както и техните субективни усещания и оплаквания. Изследванията започнаха с оценка на зрителната функция.

Рефракцията бе измерена с помощта на автокераторефрактометър (Topcon-Japan, KR-800S, 2022). Най-добре коригирана зрителна острота бе определена за всяко око поотделно с помощта на визуалната диаграма Visionix (L29i Chart Projector, China) на 6 метра. Използва се затъмнена стая с добре регулирано осветление, за да се осигури оптимална видимост на проектирания образ. Първо се закри лявото око, след което дясното. Този ред бе желателно да се спазва, за да се създаде алгоритъм и да не се получава объркване. Пациентите бяха помолнени да прочетат последователно всички оптотипи, започвайки от най-големите и преминавайки към по-малките. Най-малкият ред, който изследваните успяваха да прочетат, отразяваше силата на зрителната острота на съответното око. Същата процедура се осъществи и с другото око.

3.2. Въпросници OSDI

На всички пациенти бяха раздадени стандартизирани въпросници (OSDI) за измерване тежестта на заболяването преди първия IPL и след всяка следваща процедура (фигура 4). OSDI се състои от 12 въпроса за оценка на симптомите, изпитани от пациентите през последната седмица. Той е разделен на 3 части, включващи честотата на изпитаните симптоми, тяхното въздействие върху качеството на живот, свързано със зрението и наличието на каквито и да било влияние от околната среда.

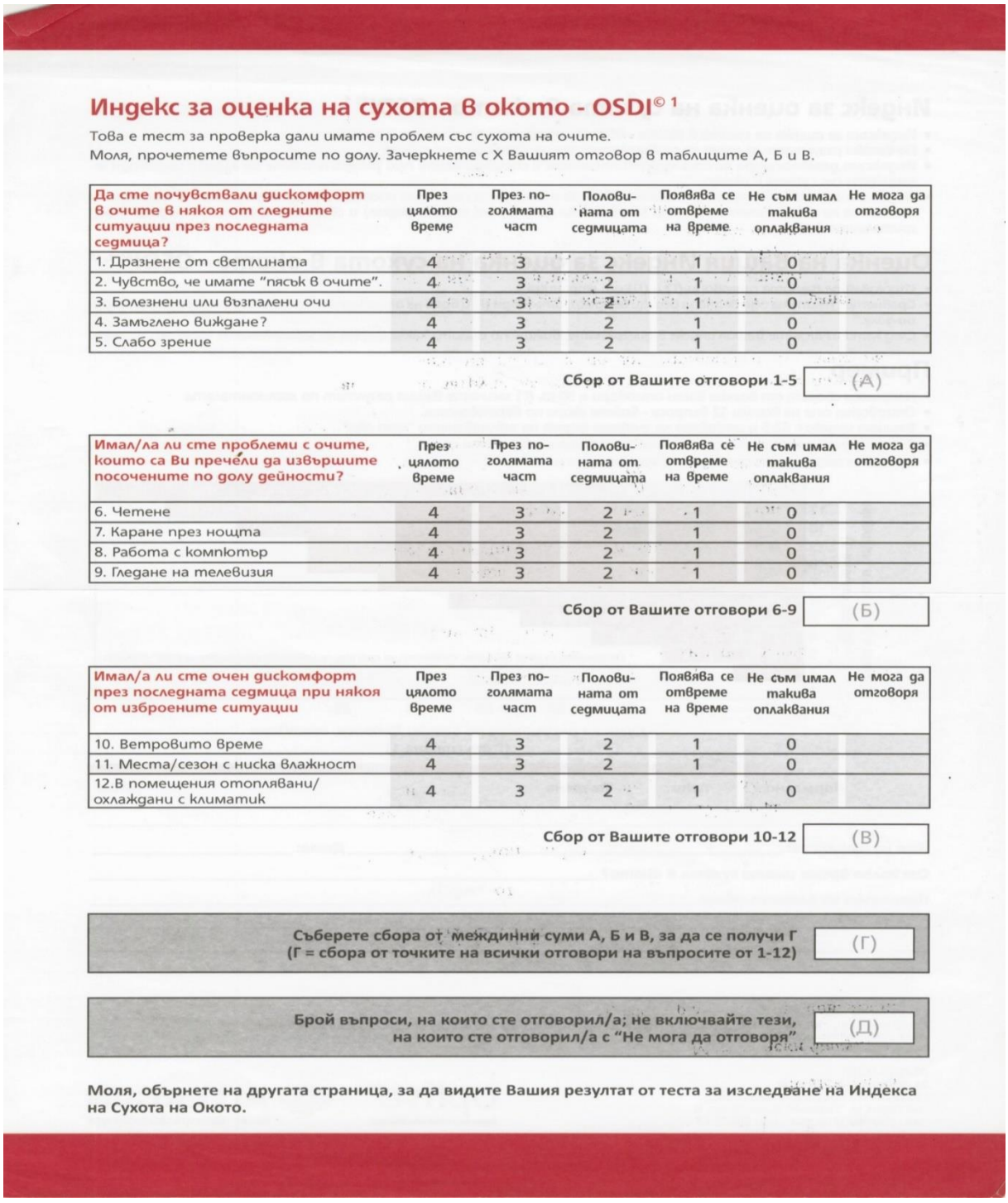
За всеки въпрос участниците трябва да избират измежду 5 опции.

Всеки беше оценен по скала, вариращa от 0 до 4:

- Никога (0),
- Част от времето (1),
- Половината от времето (2),
- По-голямата част от времето (3) и
- През цялото време (4).

Крайният резултат беше изчислен по скала от 0 до 100, като по-високите резултати представляват по-голяма степен на сухота.

Резултат между 0 и 12 се счита за нормален, докато резултат между 13 и 22 представлява лека форма, между 23 и 32 е умерена степен и всяко число между 33 и 100 е показателно за тежка форма на сухота.



Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1]

Това е тест за проверка дали имате проблем със сухота на очите.
Моля, прочетете въпросите по долу. Зачеркнете с X Вашият отговор в таблиците А, Б и В.

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица?	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
1. Дразнене от светлината	4	3	2	1	0	
2. Чувство, че имате "пясък в очите".	4	3	2	1	0	
3. Болезнени или възпалени очи	4	3	2	1	0	
4. Замъглено виждане?	4	3	2	1	0	
5. Слабо зрение	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 1-5 (А)

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности?	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
6. Четене	4	3	2	1	0	
7. Каране през нощта	4	3	2	1	0	
8. Работа с компютър	4	3	2	1	0	
9. Гледане на телевизия	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 6-9 (Б)

Имал/а ли сте очен дискомфорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
10. Ветровито време	4	3	2	1	0	
11. Места/сезон с ниска влажност	4	3	2	1	0	
12.В помещения отоплявани/ охлаждани с климатик	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 10-12 (В)

Съберете сбора от междинни суми А, Б и В, за да се получи Г
(Г = сбора от точките на всички отговори на въпросите от 1-12) (Г)

Брой въпроси, на които сте отговорил/а; не включвайте тези, на които сте отговорил/а с "Не мога да отговоря" (Д)

Моля, обърнете на другата страница, за да видите Вашия резултат от теста за изследване на Индекса на Сухота на Окото.

Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1]

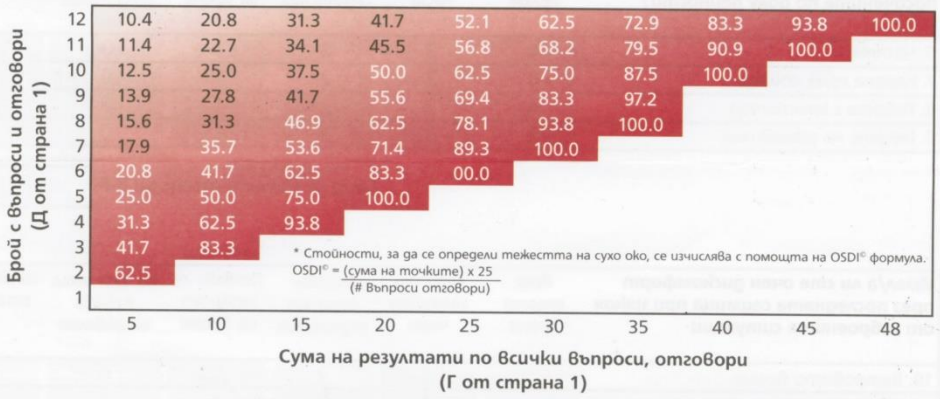
- Индексът за оценка на сухота в окото - OSDI © се определя по скала от 0 до 100.
- По-високи резултати са израз на по-висока степен на увреждане на окото.
- Индексът демонстрира висока чувствителност и специфичност при разграничаване на здрави индивиди и пациенти със сухота в окото.
- Индексът за оценка на сухота в окото - OSDI © е валиден и надежден инструмент за определяне на формата и степента на заболяването сухо око (норма, лека до умерена тежка форма) и свързаните с него последици върху зрителните функции.

Оценка на Вашия Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1, 2]

- Използвайте вашите отговори (Г) и (Д) от страница 1.
- Сравнете сумата на оценките за всички въпроси, отговори (Г) и броя на отговорите на въпросите (Д) с диаграмата по-долу.*
- След като изчислите Вашия индекс в диаграмата, вижте по скалата каква форма на заболяването "сухо око" имате.

Пример

- Например сборът от всички Ваши отговори е 30 т. (Г) засичате вашия резултат по хоризонталата
- Отговорил сте на всички 12 въпроса - вижте скора по вертикалата.
- Вашият индекс е 62.5 и отговаря на умерена форма на заболяването "сухо око".
- В този случай е необходимо да започнете терапия с изкуствена сълза.
- За повече информация се обърнете към Вашия очен лекар.



Име на пациента: _____ Дата: _____

От колко време имате сухота в окото? _____

Препоръка на Вашият лекар: _____

1. Data on file, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol. 2000; 118:615-621*

Copyright © 1995, Allergan

BG-OPT-1-12-2011
За повече информация:
Евофарма ТП, Представителен офис,
1164 София, ул. "Персенк" 73, ап. 27, ет. 8;
тел.: (02) 962 12 00, факс: (02) 868 39 68

optive™ Иновативна технология Osmo Max™

ALLERGAN Вашият партньор в офталмологията!

Фигура 4. OSDI въпросник [Източник: Интернет].

3.3.Биомикроскопско изследване

Биомикроскопско изследване (Carl Zeiss Meditec AG, SL 115, 2017) бе извършено на всички пациенти преди първата процедура и след всяка следваща за оценка на предния сегмент, качеството и експресивността на мейбума. За оценка на качеството на мейбума и екпресивността на мейбомиевите жлези е използвана скалата 0–3 в съответствие с препоръките на TFOS DEWS II (Craig et al., 2017).

Качеството на мейбума се оцени във всяка от 8 жлези на централната трета на долния клепач по скала 0–3 за всяка жлеза:

- 0 = чист мейбум;
- 1 = леко мътен;
- 2 = мътен и гранулиран;
- 3 = гъст, като паста за зъби.

Експресивността на мейбума се оцени от 5 жлези:

- 0 = всички жлези се експресират;
- 1= 3–4 жлези експресируеми;
- 2 = 1–2 жлези експресируеми;
- 3 = без експресия на жлези.

Това може да се оцени в долния или горния клепач.

3.4. Офталмоскопия

Прегледът включва офталмоскопия с индиректна офталмоскопска леща (Ocular STD 90D) за обстойна оценка на очното дъно, ретината и зрителния нерв. Това изследване беше необходимо за изключване на съпътстващи ретинални или невроофталмологични патологии, които биха могли да

окажат влияние върху зрението или да възпрепятстват провеждането на IPL процедурата.

3.5. Тонометрия

В настоящото проучване тонометрията е проведена с безконтактен тонометър (Canon TX-20P, Япония, 2018), който използва въздушен импулс за апланация на роговицата и измерване на съпротивлението ѝ. Методът е неинвазивен, бърз, удобен за пациента и подходящ за скрининг при амбулаторни условия. Вътреочното налягане е измерено за всяко око непосредствено преди включване в протокола за IPL терапия. Стойности извън нормалните граници (<10 mmHg или >21 mmHg) бяха основание за допълнително уточняване или изключване от проучването.

3.6. Измерване на неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT1, s; NIBUTAV, s)

Неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT) е тест, който бе извършен трикратно за всяко око, съгласно методологията, предложена от Wiedemann и неговите сътрудници [Wiedemann et al., 2010]. Апаратът Antares (CSO, ANTARES – 2017, Italy) (фиг. 5) използва интерферометрия с инфрачервена светлина, за да създаде образ на слъзния филм и да наблюдава неговата стабилност. При неподвижно положение на главата, поставена на апарата, пациентът фиксира с изследваното око червена точка. Докато главата на пациента остава неподвижна и поставена на апарата, той трябва да фокусира изследваното око върху червената точка. Изследващият го напътства да гледа фиксационната точка, да извърши две последователни мигателни движения и след това да отвори широко изследваното око, като го задържи отворено за максимално дълго време.

В режим с инфрачервена светлина на роговицата се проектират концентрични окръжности. Апаратът автоматично отчита времето и

мястото на първото разкъсване на слъзния филм в различни сектори, изразени в секунди (NIBUT1, s). Софтуерът на апарата изчислява средното време за разкъсване, като взема предвид стойностите от всички сектори и процента от изследваната площ, който не е покрит от слъзен филм (NIBUTAV, s).

Според параметрите на софтуера на апарата, стойности над 14 секунди за NIBUTAV се приемат за нормални.

Физиологични стойности за NIBUTAV са над 14 секунди, а за NIBUT1 - над 10 секунди [Wiedemann et al., 2010].

Този показател е ключов при диагностицирането на евапоративната форма на сухото око, тъй като е съпоставим с времето на разкъсване на слъзния филм след прилагането на флуоресцеин [Erb et al., 2012].



Фигура 5. Изследване на NIBUT на Antares (CSO, 2017, Italy) [Източник: Skopemedical.no, 2025].

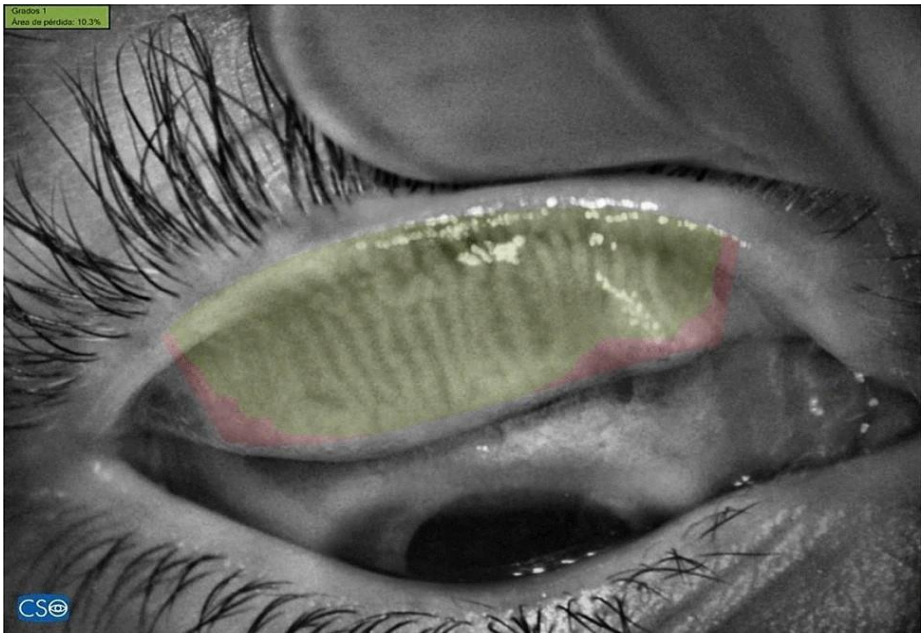
3.7. Мейбография и определяне на процентната липса на мейбомиеви жлези (MGL)

Наличието на мейбомиеви жлези е оценено с помощта на неинвазна инфрачервена мейбография с апарата ANTARES (CSO, ANTARES – 2017, Italy) (фигура 6). Пациентът се разполага удобно пред апарата, поставяйки главата си в стабилно положение върху специална опора, така че да може да се осигури правилно визуализиране на клепачите. След приложение на локален анестетик (proxymethacaine hydrochloride, Alcaine®) горният и долният клепач са евертирани. При стартиране на процедурата, апаратът използва инфрачервена светлина за осветяване на мейбомиевите жлези, като същевременно извършва снимки на долния и горния клепач. Камерата на апарата заснема детайлни изображения, които ясно показват състоянието на мейбомиевите жлези. При използване на инфрачервена светлина, апаратът може да визуализира както здравите, така и увредените или липсващи участъци от жлезите. Апаратът Antares генерира точни числови данни за покритието на мейбомиевите жлези, като използва специализиран софтуер за количествено анализиране на изображението. Освен визуализация на здравите участъци, софтуерът показва и увредените зони, давайки ясна картина за степента на дисфункция. Резултатите се представят не само като процентна загуба на жлези, но и като географско разположение на увредените участъци по клепачите. Софтуерът обработва заснетите инфрачервени изображения и идентифицира зоните с увреждания на мейбомиевите жлези.

Степента на мейбомиева дисфункция се отчита автоматично от апаратното изследване, при което се разделя в четири категории:

- нулева степен – 0 % загуба на жлези,
- първа степен - < 25 % загуба на жлези,
- втора степен – 25 - 50 % загуба на жлези,
- трета степен – 51 % - 75 % загуба на жлези и
- над 75% - четвърта степен.





Фигура 6. Определяне степен на Мейбомиева дисфункция с апарат Antares (CSO, ANTARES – 2017, Italy) [Crespo et al., 2021].

3.8. ШИРМЕР ТЕСТ (ST, mm)

За оценка на базалната слъзна продукция се прилага Ширмер тест (ST), който се извършва след предварително приложение на локален анестетик – проксиметакаин хидрохлорид (Alcaine®, Alcon). Процедурата включва

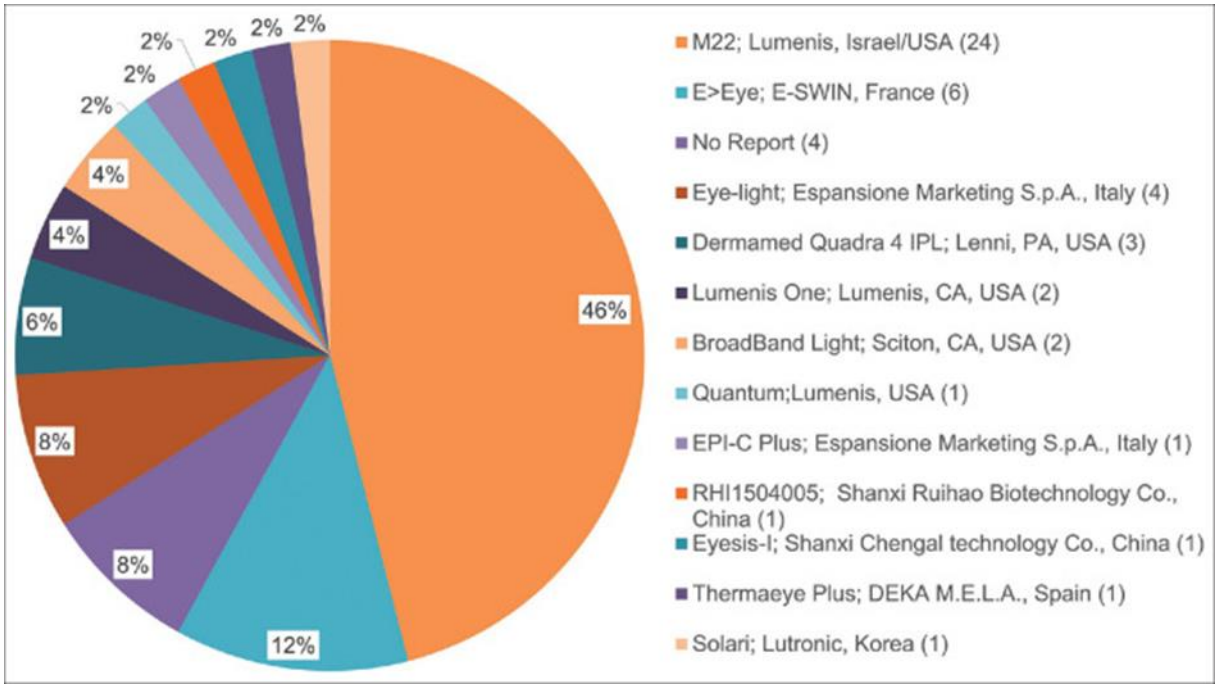
поставянето на две стерилни хартиени лентички с размери 5 x 35 мм (I-DEW tear strips, Ophthalmic Experts Ltd., Essex, UK) (фигура 7), които се прегъват и разполагат в темпоралната 1/3 част на долните клепачи на пациента. Пациентът е помолен да държи очите си затворени за 5 минути по време на измерването, тъй като това осигурява по-възпроизводими и точни резултати [Didem et al., 2007]. Получените резултати се измерват в милиметри, като се отчита омокрената част от лентичката след прегъването. Въпреки че съществуват различни мнения относно физиологичните стойности на Ширмер теста, най-често срещаната норма е ST ≥ 10 мм за 5 минути, което е възприето и в настоящето проучване [Jones, 1966].



Фигура 7. Ширмер тест (I-DEW tear strips, Ophthalmic Experts Ltd., Essex, UK) [снимка: личен архив].

3.9. ИНТЕНЗИВНА ПУЛСОВА СВЕТЛИНА (IPL)

През последните няколко десетилетия интензивната пулсова светлина (IPL) се използва предимно за лечение в дерматологията на състояния като розацея и еритема на лицето, акне и себорейна кератоза [Piccolo et al., 2014]. През 2015 г. Toyos et al. [Toyos et al., 2015] съобщават за използването на IPL за подобряване на признаците и симптомите на синдрома на сухото око вследствие на мейбомиева дисфункция. Въз основа на това множество проучвания изследват потенциалната употреба на IPL като средство за лечение на признаците и симптомите на първични и вторични форми на синдрома на сухото око. Настоящите производители на IPL за терапия на очна повърхност са показани на фигура 8. Системата Lumenis M22 (M22; Yokneam, Израел/Америка) съчетава оптимална пулсова технология с модулна лазерна многофункционална платформа и е най-проучваното и публикувано устройство за нарушения, свързани със сухото око [Xu et al., 2022].



Фигура 8. Изследвани в литературата апарати за лечение на сухо око (PubMed).

В настоящото изследване за лечението на мейбомиева дисфункция е използван иновативен апарат за интензивна пулсова светлина – Lumenis M22 (Lumenis Ltd., Израел) (фигура 9)**.** Тази платформа представлява мултимодулна система, позволяваща използването на различни светлинни технологии, сред които IPL (Intense Pulsed Light)**,** ResurFX и Nd:YAG. В офталмологичната практика Lumenis M22 се прилага основно чрез IPL модула си, специално адаптиран за терапия при евапоративна форма на синдрома на сухото око, свързан с дисфункция на Мейбомиевите жлези (MGD) [Arita et al., 2018].



Фигура 9. IPL Lumenis M22 (Lumenis Ltd., Израел) [източник: https://lasertech.com.co/).

IPL модулът на Lumenis M22 използва оптимизирана пулсова технология (Optimal Pulse Technology – OPT™), която осигурява равномерно разпределение на светлинната енергия с контролирани подимпулси и охлаждане, осигуряващи безопасност и комфорт по време на процедурата (Lumenis Ltd., 2023). Светлинният спектър се регулира чрез сменяеми

филтри в диапазона 515–1200 nm, което позволява прецизно таргетиране на кръвоносните съдове, демодекс акари и възпалителни медиатори в периокуларната зона [Toyos et al. 2020].

Устройството разполага с два апликатора – 35×15 mm и 15×8 mm, както и с охлаждащ накрайник тип SapphireCool™, който поддържа постоянна ниска температура на контакта с кожата и предпазва от термично увреждане. Енергийните параметри могат да се настройват в границите 10–35 J/cm², с импулсна продължителност от 4 до 20 ms и честота на повтаряне до 1 Hz, което осигурява гъвкавост при различни фототипове и тежест на симптоматиката [Yin et al., 2020].

IPL терапията с Lumenis M22 се прилага в поредица от 3 до 4 процедури с интервал от 2 до 4 седмици [Dell, 2017]. При оценка на показанията за IPL терапия, кожата на пациентите е класифицирана съгласно критериите на Toyos (Тип I – III: светли до умерено тъмни кожи – обикновено подходящи за IPL с минимален риск; тип IV – VI: по-тъмни кожи – повишен риск от изгаряния и пигментационни промени, IPL се прилага с повишено внимание или не се препоръчва., като се вземат предвид рисковете от странични ефекти и ефективността на лечението). С цел минимизиране на риска от странични реакции и постигане на максимална ефективност на светлинната терапия, в проучването са включени само пациенти с кожен фототип I–III по класификацията на Toyos, които се считат за подходящи кандидати за IPL. Пациентът се позиционира в полулегнало положение, като върху очите се поставят специализирани защитни щитове. Областта под долните клепачи се покрива с контактен гел, след което се прилагат 4 до 6 светлинни импулса на всяка страна, покривайки зоната от единия до другия трагус, включително бузите [Craig et al., 2017]. При необходимост се третира и горният клепач чрез допълнителен цилиндричен апликатор с по-малък размер.

След приключване на светлинната терапия обикновено се извършва механично изстискване на мейбомиевите жлези (MGX), с цел улесняване на оттичането на секрецията и възстановяване на липидния слой на слъзния филм [Arita et al., 2018].

Процедурата е неинвазивна, добре поносима и безопасна, с минимален риск от странични реакции. Благодарение на охлаждащата система и индивидуално регулиране на параметрите според кожния фототип, рискът от еритема, болка или хиперпигментация е изключително нисък.

4. СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Получените данни са обработени с помощта на специализирания статистически пакет SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) версия 20.0. При интерпретация на данните е избрано критично ниво на значимост $\alpha = 0,05$. Статистическа значимост се приема, когато p стойността е по-малка от α ($p<0.05$). Проведена е дескриптивна статистика за разпределение на цялата извадка по пол и възраст, както и за оценка на централната тенденция (средна стойност и медиана) и разсейването (стандартно отклонение). Допълнително е извършен тест на Friedman. Той представлява непараметричен статистически метод, използван за сравняване на три или повече свързани (зависими) извадки. Използва се като алтернатива на еднофакторния ANOVA за зависими (повтарящи се) измервания, когато данните: не отговарят на нормално разпределение или са на рангово ниво или са малка извадка, при която не може да се приеме нормалност. Той е подходящ, когато има повтарящи се измервания при едни и същи обекти във времето. Friedman тестът оценява дали има статистически значими разлики между медианите на свързаните групи.

За оценка на възможна зависимост между категорични променливи бе използван Chi-Square test за независимост. Той е непараметричен

статистически метод, използван за проверка на зависимости между категориални променливи. Той оценява дали наблюдаваните честоти в определени категории се различават значимо от очакваните ако няма връзка между тях.

В настоящото изследване за статистическа оценка на разликите в стойностите на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм (НВРСФ) и резултатите от Ширмер теста между две независими групи – пациенти, оперирани за катаракта, и неоперирани пациенти – бе използван непараметричният тест на Mann–Whitney. Изборът на този тест се наложи поради факта, че данните в групите не отговаряха на критериите за нормално разпределение. Освен това, размерите на двете групи бяха значително различни (оперирани – 24 очи; неоперирани – 210 очи), което допълнително обосновава употребата на непараметричен подход. Тестът на Mann–Whitney позволява сравнение на разпределението и ранговете на измерените стойности между двете независими групи, като не изисква данните да са с нормално разпределение или равна дисперсия. Статистическата значимост се оценяваше при ниво на значимост $\alpha = 0.05$.

III. ГЛАВА ТРЕТА

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

1. Резултати и обсъждане по задача 1:

Да се проучи ефективността на интензивната пулсова светлина (IPL) при пациенти с първа, втора и трета степен на мейбомиева дисфункция чрез изследване на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм и Ширмер тест, измерени преди лечение с IPL и тяхната промяна след две процедури с IPL.

1.1. Общи данни за пациентите, включени в проучването

Таблица 5 представя разпределението на очите според степента на мейбомиева дисфункция в изследваната популация, включваща общо 192 очи без операция за катаракта. Категоризацията е извършена в три групи съответстващи на различните степени на тежест на мейбомиева дисфункция:

- Група 1 (степен I) – лека форма на дисфункция
- Група 2 (степен II) – умерено изразена дисфункция
- Група 3 (степен III) – тежко изразена дисфункция

Най-голям е относителният дял на очите с умерена степен на мейбомиева дисфункция (Група 2) – 134 очи, което представлява 69,8% от всички изследвани. Това показва, че почти две трети от очите демонстрират средна степен на увреждане на мейбомиевите жлези, което може да се интерпретира като основна клинична изява на мейбомиева дисфункция в изследваната група.

Лека степен на мейбомиева дисфункция (Група 1) е установена при 19 очи (9,9%), което е сравнително нисък процент. Това може да се дължи както на късно диагностициране на състоянието, така и на факта, че

пациентите по-често търсят медицинска помощ при наличие на по-изразени симптоми.

Тежката степен на мейбомиева дисфункция (Група 3) е наблюдавана при 39 очи (20,3%), което представлява приблизително една пета от изследваните. Макар и по-малко разпространена от умерената форма, тази група от пациенти е с повишен риск от значително влошено качеството на слъзния филм и стабилността на очната повърхност, което налага по-интензивно и целенасочено лечение.

Разпределението по степени подчертава нуждата от ранна диагностика и интервенция при пациенти с мейбомиева дисфункция, за да се предотврати прогресията към по-тежки форми на заболяването. Данните също така предполагат, че умерената форма е най-честият стадий, в който пациентите достигат до офталмологична оценка.

Таблица 5: Сравнителен анализ според брой очи с първа, втора и трета степен на мейбомиева дисфункция.

Група	*N*	*%*
Група 1	19	9,9
Група 2	134	69,8
Група 3	39	20,3
Общо	192	100,0

1.2. Изследване на връзката между възрастовата група и степента на мейбомиева дисфункция.

Таблица 6 представя разпределението на 96 пациенти с установена мейбомиева дисфункция, класифицирани по три степени на тежест: лека (Група 1), умерена (Група 2) и тежка (Група 3). Пациентите са допълнително разпределени в две възрастови групи: до 45 години и над 45 години, като целта е да се оцени възможна връзка между възрастта и степента на мейбомиева дисфункция.

Общо в Група 1 (лека форма на мейбомиева дисфункция) са включени 24 пациенти, от които 15 (31,3%) са на възраст до 45 години, а 9 (18,8%) – над 45 години. Това сочи, че леката форма на мейбомиева дисфункция се среща по-често при по-младата популация в изследването. Възможно обяснение за това е, че при по-млади пациенти проявите на дисфункция са все още минимални и са идентифицирани на ранен етап, евентуално поради превантивни прегледи или повишена чувствителност към симптоми на сухота.

Група 2 (умерена форма на мейбомиева дисфункция) включва най-голям брой пациенти – 57, като разпределението между възрастовите групи е относително балансирано: 27 (56,3%) са на възраст до 45 години, а 30 (62,5%) – над 45 години. Това подсказва, че умерената форма на мейбомиева дисфункция е най-често срещаната в цялата извадка и не показва ясно доминиране на една от двете възрастови категории. Възможно е именно тази степен да представлява преходен стадий между леката и тежката форма, който се среща при широка възрастова група.

В Група 3 (тежка форма на мейбомиева дисфункция) попадат 15 пациенти, от които 6 (12,5%) са до 45 години, а 9 (18,8%) – над 45 години. Макар броят да е сравнително малък, се наблюдава тенденция за по-често проявление на тежки форми сред по-възрастните пациенти, което съответства на хипотезата, че продължителното време на въздействие на предразполагащи фактори (напр. хормонални промени, хронично възпаление, натрупване на морфологични увреждания в жлезите) може да доведе до по-изразени изменения с възрастта.

Проведеният Chi-Square Test показва p-стойност от 0,323, което надвишава прага на статистическа значимост ($p < 0,05$). Следователно не може да се приеме, че има статистически значима връзка между възрастта на пациента и степента на мейбомиева дисфункция в тази извадка. Въпреки липсата на статистическа значимост, тенденцията за по-голяма честота на

тежки форми при пациенти над 45 години е налице и може да придобие значимост при по-голяма извадка. Този модел е в съгласие с редица литературни източници, които припознават възрастта като потенциален рисков фактор за мейбомиева дисфункция, макар често ефектът да не е формиран категорично при всички популации.

Експериментални и клинични данни показват, че стареенето води до структурни промени в мейбомиевите жлези, включително атрофия, фиброза и намалена функция на жлезистите клетки [Nien et al., 2011]. Тези промени допринасят за редукция на липидния слой на слъзния филм, увеличавайки изпарението на сълзите и предизвиквайки симптомите на сухота. С напредването на възрастта пациентите не само са по-склонни да развият мейбомиева дисфункция, но и по-често представят по-тежки форми на заболяването [Bron et al., 2017]. Това се дължи както на кумулативния ефект на възрастовите промени, така и на свързаните с възрастта промени в хормоналния баланс и метаболизма. От друга страна, възрастовите промени могат да повлияят и на способността за регенерация и възстановяване на жлезите, което допълнително утежнява клиничната картина.

Напредването на възрастта изисква и адаптиран подход към терапията на мейбомиевата дисфункция. При по-възрастни пациенти често се наблюдава по-слаба реакция към стандартните терапии, поради по-изразените структурни изменения и понижена функционалност на жлезите [Stapleton et al., 2017]. Това налага комплексно лечение, което може да включва както медикаментозна терапия, така и различни методи, например топли компреси, масаж на мейбомиевите жлези, IPL.

Данните от настоящото проучване показват тенденция за нарастване на тежестта на мейбомиевата дисфункция с възрастта, въпреки че статистическата значимост не винаги може да бъде достигната, вероятно поради ограничената извадка. Това съответства на публикуваната

литература, където възрастта е един от най-стабилните и значими предиктори за наличието и прогресията на мейбомиева дисфункция.

Таблица 6. Chi-Square Test за изследване връзката между възрастта и степента на мейбомиева дисфункция.

Chi-Square Tests

			Възраст		Общо	p
			до 45 г.	над 45 г.		
Група	Група 1	N	15	9	24	0,323
		%	31,3%	18,8%	25,0%	
	Група 2	N	27	30	57	
		%	56,3%	62,5%	59,4%	
	Група 3	N	6	9	15	
		%	12,5%	18,8%	15,6%	

1.3. Изследване на връзката между пола и степента на мейбомиева дисфункция.

Таблица 7 представя резултати от изследване на пациенти с мейбомиева дисфункция, разпределени в три клинични групи според тежестта на заболяването (Група 1 – лека, Група 2 – умерена, Група 3 – тежка форма), както и по пол. Проведен е Chi-Square Test за установяване на зависимост между пола и степента на мейбомиева дисфункция.

Най-голям процент от пациентите са в група 2 – умерена степен на мейбомиева дисфункция (59,4%), следвани от група 1 (25,0%) и група 3 (15,6%). При мъжете преобладава умерената форма (69,4%), докато при жените делът на леката форма е по-висок (31,9% спрямо 18,4% при мъжете).

Получената p-стойност е 0,124, което не достига статистическа значимост ($p > 0,05$), но може да показва тенденция, която при по-голяма извадка би била по-ясно изразена.

Съществуват противоречиви данни в литературата относно пола като рисков фактор за мейбомиевата дисфункция. Част от авторите съобщават, че мъжете са по-често засегнати, вероятно поради по-ниска честота на хигиенни навици, по-голямо излагане на външни дразнители и по-малко внимание към симптомите [Yeh et al., 2018].

Други изследвания обаче подчертават, че жените след менопауза са по-предразположени към мейбомиева дисфункция поради намалените андрогенни нива, които оказват пряк ефект върху мейбомиевите жлези. Андрогените стимулират секрецията на липиди и потискат възпалителните процеси в жлезистия епител [Sullivan et al., 2002].

Друго проучване доказва, че мъжете имат по-ниска честота на спонтанно мигане и по-дълъг интервал между мигането, което води до повишено изпаряване на сълзите и допринася за симптоми на сухо око и мейбомиева дисфункция. Това поведенческо различие може да обясни по-високата честота на умерена до тежка форма при мъжете [Ong, 1996].

Според международния консенсус на TFOS MGD Workshop, полът е признат като рисков фактор за развитие на мейбомиева дисфункция, особено в контекста на хормоналния баланс. Жените след менопауза и мъже над 50 г. попадат в рискови категории, макар по различен механизъм [Lemp et al., 2012].

Въпреки че в настоящата извадка жените по-често попадат в групата с лека форма на мейбомиева дисфункция, а мъжете – с умерена, това не води до статистически значима зависимост ($p = 0,124$). Това е в съответствие с някои епидемиологични проучвания, които показват по-ранно откриване на симптоми при жени (по-често търсят медицинска помощ), докато мъжете могат да достигнат до умерени или тежки форми преди диагностициране.

Таблица 7. Chi-Square Test за изследване връзката между пола и степента на мейбомиева дисфункция.

Chi-Square Tests

			Пол		Total	P
			Мъже	Жени		
Група	Група 1	N	9	15	24	0,124
		%	18,4%	31,9%	25,0%	
	Група 2	N	34	23	57	
		%	69,4%	48,9%	59,4%	
	Група 3	N	6	9	15	
		%	12,2%	19,1%	15,6%	

1.4. Изследване на времето на разкъсване на слъзния филм

Една от целите на нашето проучване е да се проучи ефективността на IPL при пациенти с различна степен на мейбомиева дисфункция чрез изследване на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ). Неинвазивните времена за разкъсване на слъзния филм (NIBUT1 и NIBUTAV) са показателни за нормална стабилност на филма [Wiedemann et al., 2010, Rico-del-Viejo et al., 2018]. Първото разкъсване при здрави индивиди се счита, че се проявява при стойности над 10 s [Wiedemann et al., 2010, Tian et al., 2016]. Тези гранични стойности са възприети и в настоящата дисертация като референтни за оценка на стабилността на слъзния филм. В този контекст, терапията с интензивна пулсова светлина (IPL) придобива все по-голямо клинично значение като иновативен метод за подобряване на функцията на мейбомиевите жлези и стабилизиране на слъзния филм.

В изследването първоначално са включени общо 192 очи. Поради различни причини – включително отпадане от проследяването, непълно преминаване през всички процедури или липса на данни за последващи измервания – не всички очи са били проследени както след първия, така и след втория сеанс с IPL.

Както е обобщено в таблица 8 в изследването са включени три групи очи с различна степен на мейбомиева дисфункция: група 1 (или първа степен на

мейбомиева дисфункция) (11 очи), група 2 (втора степен на мейбомиева дисфункция) (77 очи) и група 3 (трета степен на мейбомиева дисфункция) (22 очи). За всяко око ВРСФ е измерено в три времеви точки: преди първия сеанс, след първия IPL и след втория IPL. Статистическият анализ е извършен с помощта на Friedman тест – непараметричен тест за сравнение на три или повече свързани измервания. Освен p-стойността, са изчислени средна стойност (Mean), медиана, стандартно отклонение (SD), както и минимални и максимални стойности за всяка времева точка.

При първа група началната стойност на ВРСФ е средно 10,84 сек., с медиана 10,00 сек. След първия IPL се наблюдава увеличение до 13,24 сек. (медиана 17,00 сек.), което предполага подобрение при част от очите. След втория сеанс стойността намалява леко до 11,94 сек. (медиана 11,80 сек.). Стандартното отклонение е сравнително високо и в трите измервания (между 3,71 и 5,52 сек.), което говори за значителна междуочна вариабилност. Въпреки положителната динамика, разликите не достигат статистическа значимост ($p = 0,105$).

Във втората и най-голяма група очи изходната стойност на ВРСФ е средно 9,33 сек. (медиана 7,90 сек.), което показва изразена нестабилност на слъзния филм преди терапията. След първия сеанс се отчита нарастване до 12,46 сек. (медиана 12,50 сек.), а след втория – 12,44 сек. (медиана 12,00 сек.). Подобрението е трайно и константно. Friedman тестът показва ясно изразена статистическа значимост ($p < 0,001$), което потвърждава ефективността на IPL терапията в тази група.

Началната стойност на ВРСФ в трета група е 9,58 сек. (медиана 8,65 сек.). След първия IPL се наблюдава съществено повишение до 12,99 сек. (медиана 14,95 сек.), а след втория – 13,60 сек. (медиана 15,05 сек.). Това е единствената група, в която се отчита не само запазване, но и допълнително повишаване на ВРСФ след втория IPL. Стойностите са по-събрани (SD =

3,69 – 4,58 сек.), което свидетелства за по-еднороден отговор към терапията. Friedman тестът отново показва статистически значима разлика ($p < 0,001$).

Получените резултати показват, че IPL терапията води до значително подобрение на стабилността на слъзния филм, измерена чрез ВРСФ, особено при групи с по-голям брой очи. В група 2 и група 3 подобрението е ясно изразено и статистически значимо, като в група 3 се отчита и натрупване на терапевтичния ефект след втората процедура. В група 1 се наблюдава положителна тенденция, която обаче не достига статистическа значимост – вероятно поради ограничения размер на извадката и индивидуалните разлики между очите. Наличието на траен положителен ефект в повечето случаи говори за висок клиничен потенциал на IPL терапията като средство за повлияване на мейбомиевата дисфункция и синдрома на сухото око.

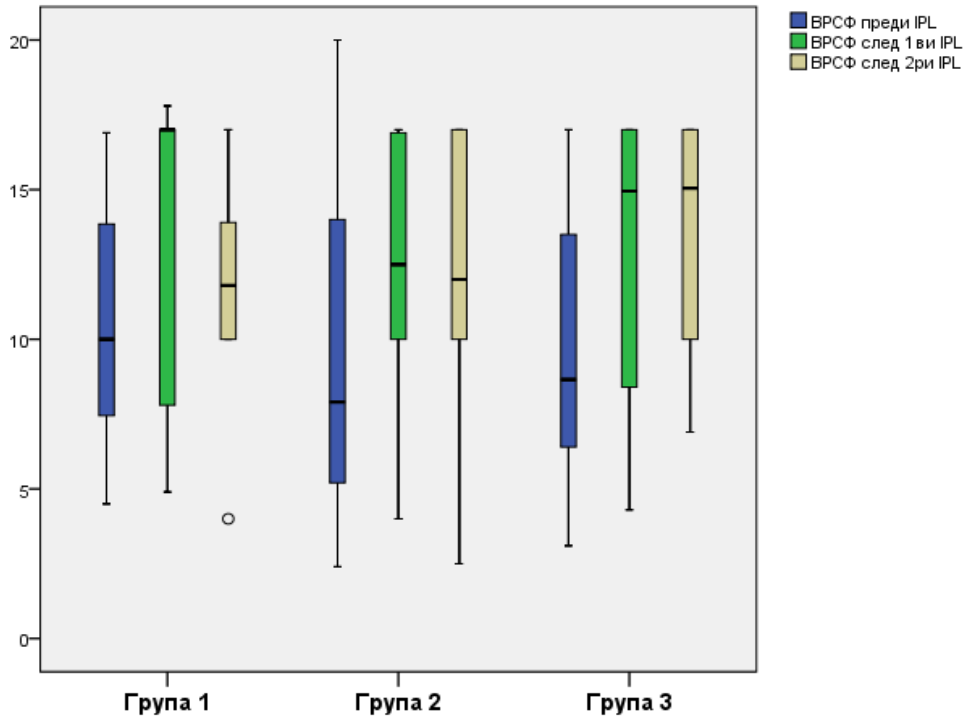
Таблица 8. Проследяване в динамика на ВРСФ преди IPL, след първи и след втори IPL.

Friedman Test

Група	ВРСФ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Група 1	ВРСФ преди IPL	11	10,84	10,00	4,25	4,50	16,90	0,105
	ВРСФ след 1ви IPL	11	13,24	17,00	5,52	4,90	17,80	
	ВРСФ след 2ри IPL	11	11,94	11,80	3,71	4,00	17,00	
Група 2	ВРСФ преди IPL	77	9,33	7,90	4,76	2,40	20,00	<0,001
	ВРСФ след 1ви IPL	77	12,46	12,50	4,15	4,00	17,00	
	ВРСФ след 2ри IPL	77	12,44	12,00	4,20	2,50	17,00	
Група 3	ВРСФ преди IPL	22	9,58	8,65	4,58	3,10	17,00	<0,001
	ВРСФ след 1ви IPL	22	12,99	14,95	4,56	4,30	17,00	
	ВРСФ след 2ри IPL	22	13,60	15,05	3,69	6,90	17,00	

Резултатите от настоящото изследване демонстрират ясно изразено подобрение във времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) при очи,

подложени на терапия с интензивна пулсова светлина (IPL), особено след първия и втория сеанс (фигура 10). Тези наблюдения са в съответствие с нарастващия брой публикувани данни, които потвърждават ефективността на IPL при лечението на мейбомиева дисфункция (MGD) и свързания с нея синдром на сухото око.



Фигура 10. Промяна в динамика на ВРСФ при трите групи

Сравнително високите стойности на ВРСФ след IPL, особено във втора и трета група от настоящото изследване, предполагат подобрена липидна компонента на слъзния филм, свързана с функционално възстановяване на мейбомиевите жлези. Това съвпада с хипотезата, че IPL терапията действа чрез селективна фототермолиза, редуцирайки телеангиектазии и облекчавайки обструкцията на каналчетата на жлезите.

В някои проучвания се съобщава за повишение на ВРСФ със средно 2–5 секунди след 2 до 4 IPL процедури, като терапевтичният отговор е особено изразен при пациенти с по-ниски изходни стойности [Toyos, 2015]. В нашето

изследване също се установи най-значително повишение на ВРСФ при очи с първоначални стойности под 10 секунди, което подчертава потенциала на IPL като персонализирана терапия при умерена до тежка MGD.

Според Craig et al. [Craig et al., 2015], IPL води до подобряване на мейбомиевата секреция, намаляване на възпалителните маркери и подобряване на слъзната стабилност. Подобно на нашите резултати, те отчитат значимо повишение на ВРСФ още след първите процедури. Публикации като на Gupta et al. [Gupta et al., 2021] също описват стабилен и кумулативен ефект от IPL терапията, който се запазва дори седмици след приключване на лечението.

Интересен аспект е, че при малката извадка в група 1 резултатите не достигат статистическа значимост. Подобно несъответствие между клинично и статистически значим ефект е описано и в проучването на Vegunta et al. [Vegunta et al., 2016], които отбелязват, че отговорът към IPL може да бъде по-променлив при ограничен брой случаи и зависи от фактори като възраст, хроничност на симптомите и наличие на придружаващи възпалителни заболявания.

1.5. Изследване на Ширмер тест

Ширмер тест е един от най-често използваните тестове за оценка на способността за производство на сълзи. В изследваната кохорта беше установена известна значима разлика между наблюдаваните стойности за Ширмер тест. Възможно е това да е свързано с начина на провеждане на изследването. Според литературни данни тестът е проведен след анестезия при отворени очи на изследваните, докато в настоящата работа субектите бяха помолени да държат очите си затворени. Установено е наличието на значима разлика между резултатите, проведени при отворени и затворени очи [Serruya et al., 2009].

Намалената слъзна секреция е характерна находка при синдром на сухото око, особено в хода на мейбомиева дисфункция (MGD). В настоящото изследване се анализира динамиката на резултатите от теста на Schirmer при пациенти, подложени на терапия с интензивна пулсова светлина (IPL), в три времеви точки: преди лечението, след първия и след втория сеанс.

Анализът е проведен върху три групи очи с първа, втора и трета степен на мейбомиева дисфункция, като е използван отново Friedman тест – непараметричен метод за анализ на повторни измервания върху зависими извадки. Представените стойности включват средна стойност, медиана, стандартно отклонение (SD), минимална и максимална стойност.

Както е обобщено в таблица 9, при група 1 или очи с първа степен на мейбомиева дисфункция средната стойност на Schirmer теста преди IPL е 13,45 mm, с медиана 13,00 mm, което се счита за гранична към нормална продукция. След първия IPL сеанс се наблюдава увеличение до 15,27 mm (медиана 16,00 mm), а след втория – до 17,64 mm (медиана 19,00 mm). Независимо от тенденцията към подобрение, резултатът не достига статистическа значимост ($p = 0,148$), вероятно поради малкия размер на групата.

При очите с втора степен на мейбомиева дисфункция или група 2 началната стойност на Ширмер теста е 10,27 mm (медиана 10,00 mm), което отговаря на лек до умерен дефицит на водната компонента на слъзния филм. След първия IPL резултатите нарастват значително до 15,38 mm, а след втория – до 16,68 mm. Увеличението е ясно изразено и статистически значимо ($p < 0,001$). Стандартното отклонение също се увеличава след терапията, което предполага вариабилен отговор, но общата тенденция е отчетливо положителна.

В група 3 (очи с трета степен на мейбомиева дисфункция) изходната стойност на Ширмер теста е 11,68 mm (медиана 11,00 mm), с леко подобрени изходни показатели в сравнение с група 2. След първия IPL се наблюдава

увеличение до 17,32 mm, а след втория – до 19,23 mm (медиана 20,50 mm). Стойностите свидетелстват за значително повишена секреция, с висока клинична значимост. Friedman тестът потвърждава статистическа значимост ($p < 0,001$). Тук отново се наблюдава натрупващ ефект от втората процедура.

Таблица 9. Проследяване в динамика на Ширмер тест преди първи и след 2 процедури IPL

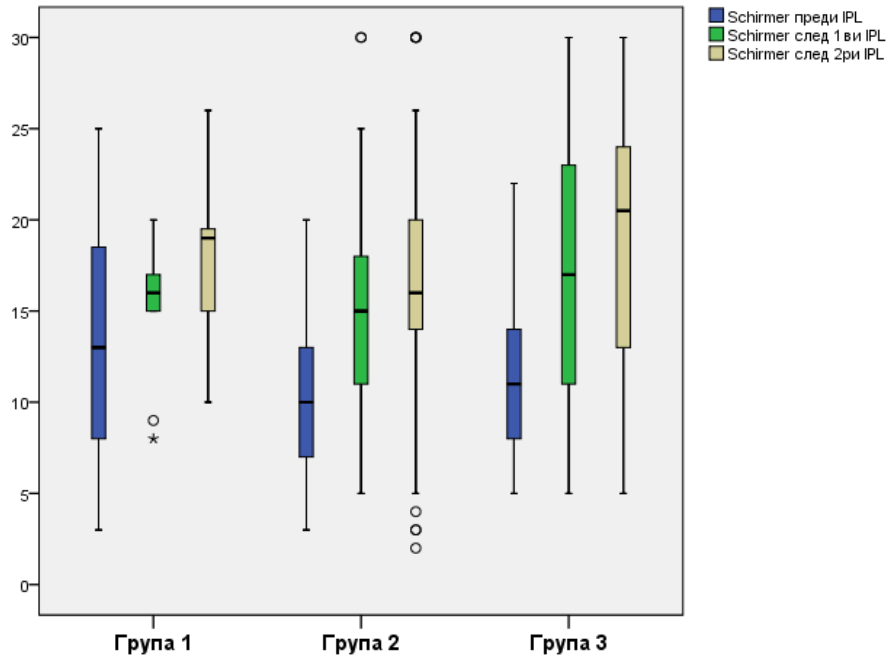
Friedman Test

Група	Schirmer	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Група 1	Schirmer преди IPL	11	13,45	13,00	7,81	3,00	25,00	0,148
	Schirmer след 1ви IPL	11	15,27	16,00	3,64	8,00	20,00	
	Schirmer след 2ри IPL	11	17,64	19,00	4,78	10,00	26,00	
Група 2	Schirmer преди IPL	77	10,27	10,00	4,42	3,00	20,00	<0,001
	Schirmer след 1ви IPL	77	15,38	15,00	5,71	5,00	30,00	
	Schirmer след 2ри IPL	77	16,68	16,00	6,54	2,00	30,00	
Група 3	Schirmer преди IPL	22	11,68	11,00	4,39	5,00	22,00	<0,001
	Schirmer след 1ви IPL	22	17,32	17,00	7,66	5,00	30,00	
	Schirmer след 2ри IPL	22	19,23	20,50	7,10	5,00	30,00	

Установената динамика при резултатите от теста на Schirmer подкрепя хипотезата, че IPL не само подобрява липидната компонента на слъзния филм, но и може да модулира невроваскуларни и възпалителни механизми, водещи до повишена водна секреция. Това наблюдение съвпада с резултатите от проучвания като тези на Rong et al. [Rong et al., 2018] и Arita et al. [Arita et al., 2018], които описват увеличаване на слъзната продукция след IPL, особено когато се комбинира с експресия на мейбомиевите жлези (MGX).

Най-значимо подобрение се наблюдава в група 3, където след двата сеанса средните стойности достигат почти граници на хиперсекреция (>20

mm), което предполага изразена индивидуална чувствителност към терапията (фигура 11). В литературата този ефект се обяснява с намаляване на хроничното възпаление и регулация на нервните окончания, водещи до нормализирана слъзна рефлексна дъга.



Фигура 11. Промяна в динамика на Ширмер тест при трите групи

В контекста на група 1, липсата на статистическа значимост е в съответствие с клинични наблюдения, според които малки извадки и гранични изходни стойности могат да прикрият потенциално терапевтичен ефект. Подобни резултати се наблюдават в проучвания с ограничен брой участници [Toyos, 2015], при които се препоръчва продължаване на терапията с повече от два сеанса за достигане на максимален ефект.

Данните показват, че терапията с IPL води до значително повишаване на резултатите от Schirmer теста при пациенти с MGD, особено при по-големи извадки и при продължаване на лечението с повече от един сеанс. Тези резултати подкрепят ролята на IPL като ефективен и многофакторен

терапевтичен подход, който не само подобрява качеството на слъзния филм, но и подпомага водната секреция при пациенти със сухо око.

IPL традиционно се разглежда основно като терапия, насочена към подобряване на липидния слой на слъзния филм, чрез облекчаване на обструкцията на мейбомиевите жлези. Въпреки това, все повече данни (включително и нашето проучване) показват, че IPL има по-широко въздействие, включително върху водната секреция, измервана чрез Schirmer тест.

В подкрепа на нашите резултати е проучването на Dell et al. през 2017 година, в което се оценява ефективността на IPL в комбинация с експресия на мейбомиевите жлези при 40 пациенти с умерена до тежка мейбомиева дисфункция [Dell et al., 2017]. С изключение на дебелината на липидния слой, всички изследвани меркери като ВРСФ и стандартна оценка на пациента за сухота в очите (SPEED) са значително подобрени след 15 седмици. Резултатите показват, че IPL в комбинация с експресия на жлезите намалява тежестта на симптомите при пациенти с умерена до тежка дисфункция. Ограничението на това проучване е, че лечебният ефект на експресията на жлезите и IPL не може да бъде разграничен поради липсата на контролна група. За разлика от това, контролът в проучването на Rong et al. е по-строг, в което се използва IPL плюс експресия на мейбомиевите жлези за лечение на 44 пациенти с мейбомиева дисфункция в двойно-сляпо, рандомизирано, контролирано проучване. След три процедури симптомите на сухото око, ВРСФ, секреционната функция на мейбомиевите жлези и състоянието на очната повърхност се подобряват. Това проучване заключава, че IPL в комбинация с ескпресия на жлезите е безопасно и ефективно при лечението на мейбомиева дисфункция [Rong et al., 2018].

През 2018 година се провежда първото проспективно и многоцентрово проучване на Arita et al., в което се наблюдават подобрение на субективните симптоми и обективни признаци на рефрактерната тежка мейбомиева

дисфункция след серия от 3 IPL лечения комбинирани с мейбомиева експресия [Arita et al., 2018]. След процедурите при изследваните пациенти се наблюдава подобрение в стабилността на слъзния филм, в динамиката на липидния слой и функционирането на мейбоемиевата жлеза. Това проучване, проведено в 3 центъра, включва пациенти с рефрактерна тежка мейбомива дисфункция и не изключва тези с анамнеза за носене на контактни лещи или очна хирургия. ВРСФ е характерно намалено при пациенти с мейбомиева дисфункция. Предишно изследване демонстрира значително подобрение на ВРСФ от 5.28 до 14.11 секунди след лечение с IPL [Craig et al., 2015]. В това проучване ВРСФ е увеличено от 3.3 до 7.8 секунди, представляващо значимо клинично подобрение, съпоставимо и с нашите резултати.

За ефикасността на лечението с IPL се говори и в проучване на Lee et al., включващо 63 пациенти, при което резултатите от теста на Ширмер се подобряват с приблизително 40% след 3 IPL процедури [Lee et al., 2024]. В допълнение, подобренията на очната повърхност също са значителни в сравнение с резултатите преди лечението с IPL. В предишно проучване, резултатите от теста на Schirmer след процедури с IPL също демонстрират значително подобрение в сравнение с предварителните [Mejía et al., 2019], докато друго изследване не съобщава за ефикасни резултати от теста на Schirmer след лечение с IPL [Ocak et al., 2020].

От друга страна, систематичен преглед с мета-анализ от Sambhi et al. показва значително увеличение на ВРСФ, макар и с незначително увеличение на теста на Schirmer след лечението с IPL [Sambhi et al., 2020].

В подкрепа на нашите данни е изследването на Craig et al., които използват двойно-сляпо, рандомизирано контролирано проучване, за да анализират ефикасността на IPL при лечението на мейбомиевата дисфункция. Двадесет и осем пациенти получават общо три процедури на ден 1, 15 и 45. Резултатите съобщават за значително подобрение на ВРСФ и

степента на липидния слой. Въпреки че констатациите показват, че IPL подобрява качеството на слъзния филм и намалява симптомите на сухота в очите, изпитването не е имало дългосрочно проследяване [Craig et al., 2015].

Наскоро Wu et al. [Wu et al., 2022] изследват ефикасността на IPL, комбиниран с капки за очи с депротеинизиран екстракт от телешка кръв (DCBE) при лечението на синдрома на сухото око с алодиния (усещането за болка възниква или се засилва от стимули, които нормално не предизвикват болков усет). Това проучване включва 23 пациенти с четири лечения на всеки 4 седмици. Резултатите показват, че визуална аналогова скала (VAS), OSDI, скала за оценка на очната болка (OPAS), скала за безсъние, генерализирано тревожно разстройство (GAD-7), качество на мейбума и резултати от изразяване са значително намалени. Тестът на Schirmer I и BPCФ значително се повишават след лечението. Проучването заключава, че IPL, комбиниран с капки за очи DCBE за четири лечения, е ефективно лечение за облекчаване на болката в очите при пациенти със синдром на сухото око, в допълнение към възстановяването на плътността на роговичния нерв. Въпреки че не са доказани, тези открития предполагат, че може да има връзка между лечението с IPL и възстановяването на нервите на роговицата.

За по-нататъшно изследване на факторите, влияещи върху клиничните резултати от IPL, Chen et al. [Chen et al., 2021] проследяват 48 пациенти с Мейбомиева дисфункция (MGD) в продължение на 120 дни. Характеристиките на ефективните и неефективните резултати от IPL терапията се оценяват в това проучване. Анализът установява, че ефективната честота на лечение с IPL е по-висока при пациенти в по-млада възраст, по-висок изходен OSDI, по-висок изходен тест на Schirmer I и умерена степен на мейбомиева дисфункция. Честотата на ефективни IPL намалява с нарастване на възрастта [Knop et al., 2011]. Изненадващо, няма забележима връзка между лека степен на мейбомиева дисфункция и

ефективна IPL и авторите обясняват, че индивидите с лека MGD имат по-голям капацитет за експресия на MG за подобряване от тези с тежка MGD, което води до по-малко подобрение на OSDI след IPL при пациенти с лека MGD. Тези резултати трябва да бъдат допълнително проверени чрез широкомащабни многоцентрови експерименти.

Носещите контактни лещи (CL) пациенти често страдат от сухота, дискомфорт и болка [Kojima et al., 2018]. Синдромът на сухото око (DED) се утвърждава като най-честата причина за прекратяване употребата на контактни лещи. Началото на възпалителна каскада върху очната повърхност, която води до хиперосмоларност на слъзния филм при пациентите с контактни лещи, се счита за един от основните механизми на сухото око свързано с употребата на контактни лещи (CL-DE). Използването на IPL при лечението на CL-DE първоначално се докладва от Yang et al. [Yang et al., 2022]. Резултатите от това рандомизирано контролирано проучване разкриват, че два цикъла на лечение с IPL повишават функцията на мейбомиевите жлези, както се показва от подобрените НВРСФ заедно с клиничните симптоми на DED. В това изпитване не са докладвани неблагоприятни ефекти. Последното проучване на Xu et al. [Xu et al., 2022] сравнява IPL и нагрята маска за очи (HEM) при 60 пациенти с CL-DE. И двете групи отбелязват значителни подобрения в НВРСФ, OSDI резултат и качеството на мейбума. В сравнение с контролната група, лекувана с HEM, лечението с IPL е по-ефективно за подобряване на общата стабилност на слъзния филм и минимизиране на изискването за изкуствени сълзи. По време на проучването не са разкрити нежелани събития.

LASIK е най-често прилаганата процедура за лазерна корекция на зрението. Следоперативният синдром на сухото око възниква поради увреждане на роговичните нерви по време на операция [Toda, 2018]. Пациентите могат да изпитат очен дискомфорт, заедно с нарушения в

качеството на зрението си след LASIK [Pietilä et al., 2018]. Някои пациенти не могат да се подобрят след традиционно лечение с лекарства и страдат от дългосрочни проблеми. Pazo et al. [Pazo et al., 2021] провеждат проспективно проучване на IPL при лечението на рефрактерен синдром на сухото око след Lasik и откриват, че лечението с IPL подобрява симптомите на сухота и намалява зависимостта от изкуствени сълзи. Една година по-късно техният екип използва IPL, комбиниран с 0,1% натриев хиалуронат и маска за очи след Lasik [Wu et al., 2022]. Комбинираната терапия е значително по-добра от IPL само при подобряване на функциите на мейбомиевите жлези и понижаване на симптомите и показателите на сухото око в това проспективно рандомизирано контролирано проучване, което демонстрира увеличение на липидния слой на слъзния филм при 100 пациенти след две сесии.

2. Резултати и обсъждане по задача 2:

Да се проучи ефективността на интензивната пулсова светлина (IPL) при пациенти с различна степен на мейбомиева дисфункция един месец след операция за катаракта с мултифокална вътреочна леща чрез изследване на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм и Ширмер тест, измерени преди лечение с IPL и тяхната промяна след две процедури с IPL.

Пациенти с мултифокални вътреочни лещи често съобщават за: замъглено зрение, ореоли около светлинни източници, намалена контрастна чувствителност, зрителна умора или дискомфорт. Много от тези оплаквания не се дължат на грешка в хирургията или лещата, а на проблеми с качеството на слъзния филм – дори при нормален предоперативен статус. След една операция за катаракта може да се появи временна или продължителна мейбомиева дисфункция (MGD), слъзната секреция и стабилността на филма може да се нарушат, също така в някои случаи постоперативните

антибиотични капки понякога влошават състоянието на жлезите. В множество проучвания се съобщава, че над 50% от пациентите след катарактална операция имат симптоми на сухо око, дори и без предистория за такива проблеми. За разлика от монофокалните лещи, мултифокалните модели разделят светлината между няколко фокусни точки, което ги прави по-чувствителни към всякакви аберации или нестабилности. Дори леки смущения в слъзния филм могат да влошат зрителното качество и да създадат субективна неудовлетвореност, особено при пациенти с високи очаквания.

Защо избрахме да изследваме ефекта от IPL при пациенти след катарактална хирургия с имплантация на мултифокална вътреочна леща?

1. Те са **по-чувствителни към проблеми със слъзния филм.**
2. Катарактaлната операция може да влоши **функцията на мейбомиевите жлези.**
3. IPL има **доказан ефект** върху стабилизацията на слъзния филм.
4. Това лечение има потенциала да **подобри зрителния комфорт и постоперативните резултати**, без необходимост от допълнителна хирургична интервенции.

В тази задача са включени 24 очи, диагностицирани с различна степен на мейбомиева дисфункция, оперирани за катаракта с имплантация на мултифокална вътреочна леща. Следните капки бяха приложени на всички оперирани очи след операцията: Офлоксацин 3 mg/ml капки за очи (Floxal) x 5 пъти дневно, Дексаметазон 1mg/ml, (Maxidex) x 5 пъти дневно, Хипромелоза 3.2 mg/ml, (Artelac) x5 пъти дневно за първите 2 седмици, след което и трите вида капки бяха намалени на 3 пъти дневно за още 2 седмици. На всички пациенти бе изследвано ВРСФ и Ширмер тест и бе проследена тяхната промяна след две процедури с IPL.

2.1. Изследване на времето на разкъсване на слъзния филм при оперирани за катаракта

В таблица 10 са представени стойностите на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) при 24 пациенти, оперирани за катаракта с имплантация на мултифокална вътреочна леща в три последователни времеви точки: преди започване на терапия с интензивна пулсова светлина (IPL), след първата IPL процедура и след втората IPL процедура. Целта е да се проследи ефекта на IPL терапията върху стабилността на слъзния филм при тази специфична група пациенти.

Таблица 10. Изследване на ВРСФ при оперирани пациенти преди IPL и неговата промяна след 2 процедури с IPL.

Friedman Test

ВРСФ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
ВРСФ преди IPL	24	7,04	6,00	4,20	2,00	15,00	<0,001
ВРСФ след 1ви IPL	24	7,90	7,00	3,48	3,00	17,00	
ВРСФ след 2ри IPL	24	9,38	9,00	4,61	0,80	17,00	

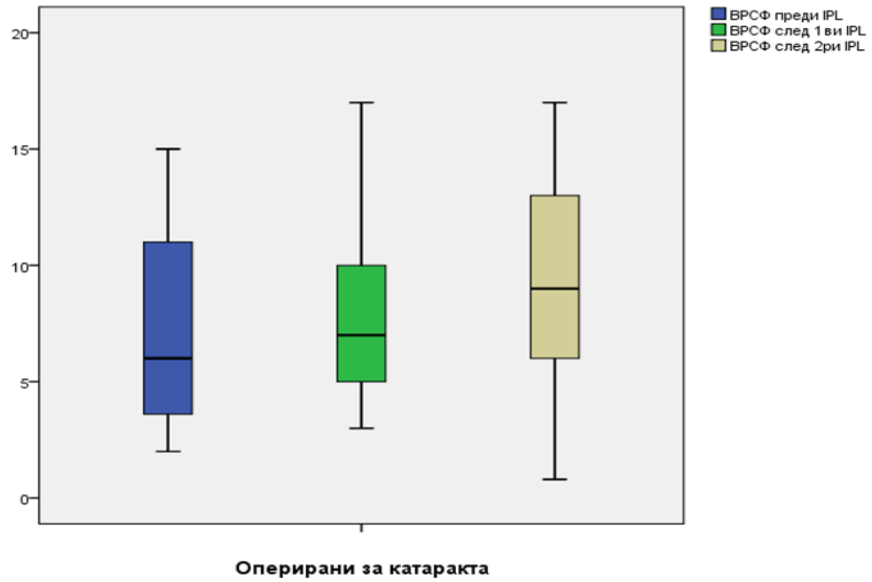
Както се вижда в таблица 10 преди началото на терапията, средната стойност на ВРСФ е 7,04 секунди, със стандартно отклонение (SD) от 4,20 секунди. Медианата е 6,00 секунди, което означава, че поне половината от пациентите имат стойности под тази граница. Минималната измерена стойност е 2,00 секунди, а максималната – 15,00 секунди. Тези стойности показват леко до умерено нарушение на стабилността на слъзния филм, характерно за ранни форми на сухо око, често наблюдавани след катарактална хирургия. В контекста на мултифокални лещи, дори леко отклонение от нормалното ВРСФ (>10 s) може да доведе до значимо зрително неудовлетворение.

След прилагането на първата IPL процедура се наблюдава умерено повишение на ВРСФ до средна стойност от 7,90 секунди (SD = 3,48), а медианата се покачва до 7,00 секунди. Минималната стойност в тази фаза е 3,00 секунди, а максималната достига 17,00 секунди. Това показва първи признаци на подобрение на слъзната стабилност при повечето пациенти, макар че все още стойностите остават под оптималните нива при здрав слъзен филм.

След втората IPL процедура се отчита значително повишение на ВРСФ, достигайки средна стойност от 9,38 секунди (SD = 4,61). Медианата нараства до 9,00 секунди, което показва, че повече от половината от пациентите вече имат ВРСФ, близко до или в рамките на физиологичната норма (>10 s). Минималната стойност на ВРСФ в тази фаза е 0,80 секунди, което предполага наличие на единични случаи с тежка дисфункция, докато максималната стойност остава 17,00 секунди.

Стойността на $p < 0,001$ (изчислена чрез тест на Фридман – при сравняване на повече от 2 свързани групи, когато разпределението на изследваната променлива е различно от нормалното разпределение) показва, че разликите между трите измервания са статистически значими. Това потвърждава ефекта на IPL терапията върху подобряване на стабилността на слъзния филм при пациенти след катарактална операция.

Като обобщение може да се каже, че ВРСФ преди терапията показва нестабилен слъзен филм, който може да е причина за субективен зрителен дискомфорт при пациенти с мултифокални вътреочни лещи. След първата IPL процедура се наблюдава леко подобрение. След втория сеанс с IPL ВРСФ се доближава до физиологичната норма при повечето пациенти, което може да означава клинично релевантно подобрение в зрителното качество (фигура 12).



Фигура 12. Промяна в динамика на ВРСФ при оперирани пациенти преди и след IPL.

2.2. Изследване на Ширмер тест при оперирани за катаракта

В таблица 11 са представени резултатите от теста на Ширмер при 24 пациенти, подложени на операция за катаракта с имплантация на мултифокална вътреочна леща. Целта на изследването е да се оцени ефекта от терапия с интензивна пулсова светлина (IPL) върху количествената слъзна секреция. Ширмер теста е проведен в три времеви точки: преди започване на терапията, след първата IPL процедура и след втората IPL процедура.

Таблица 11. Проследяване на Ширмер тест при оперирани пациенти преди и след IPL.

Friedman test

Schirmer	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Schirmer преди IPL	24	9,76	10,00	4,11	4,00	20,00	<0,001
Schirmer след 1ви IPL	24	10,80	11,00	4,23	5,00	22,00	
Schirmer след 2ри IPL	24	11,88	13,00	4,59	4,00	22,00	

Както става ясно от таблица 11, преди започване на IPL терапията, средната стойност на теста на Ширмер е 9,76 mm със стандартно отклонение (SD) от 4,11 mm, а медианата е 10,00 mm. Минималната измерена стойност е 4,00 mm, а максималната — 20,00 mm. Данните показват, че някои пациенти имат стойности, граничещи или попадащи в зоната на хипосекреторно сухо око (стойности под 10 mm), което може да е причина за зрителен дискомфорт при пациенти с мултифокални вътреочни лещи, въпреки добрия хирургичен резултат.

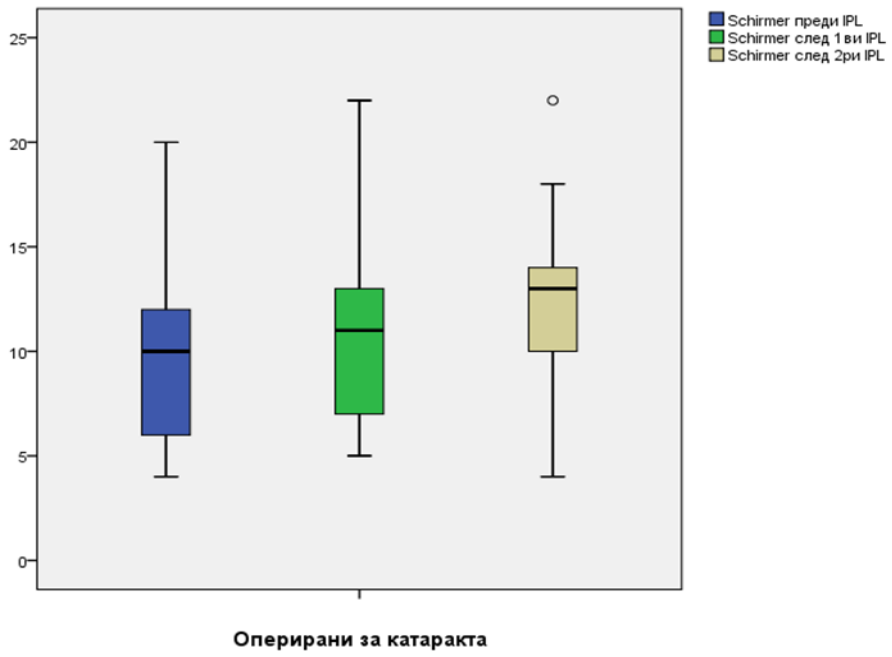
След първата IPL процедура се наблюдава леко повишение в слъзната продукция – средната стойност се увеличава до 10,80 mm, а медианата остава на 11,00 mm. Стандартното отклонение е 4,23 mm, а стойностите варират от 5,00 mm до 22,00 mm. Това свидетелства за начално подобрение в количеството на слъзната секреция, вероятно поради намалено възпаление, активиране на мейбомиевите жлези и подобрен капилярен кръвоток в областта на клепачния ръб.

След втората IPL процедура се наблюдава по-изразено подобрение. Средната стойност на Ширмер теста достига 11,88 mm, а медианата нараства до 13,00 mm, което показва, че повече от половината от пациентите вече имат стойности значително над диагностичния праг от 10 mm, приеман за нормална слъзна секреция. Стандартното отклонение е 4,59 mm, а стойностите отново варират в широк диапазон (4,00 – 22,00 mm), но с ясно изразена тенденция към подобрение.

За оценка на разликите между трите времеви точки е използван отново тест на Фридман. Получената p-стойност < 0,001 показва, че разликите между етапите са статистически значими. Това означава, че IPL терапията има реален ефект върху количеството на слъзната секреция измерено чрез теста на Ширмер.

Дотук може да обобщим следното: преди IPL част от пациентите имат субнормална слъзна секреция (4–10 mm), което може да е причина за

зрителен дискомфорт. След първия IPL наблюдаваме умерено увеличение в стойностите, с тенденция към нормализиране. След втория IPL - значително повишение в Ширмер стойностите при повечето пациенти. И не на последно място: разликите са статистически значими според теста на Фридман ($p < 0,001$) (фигура 13).



Фигура 13. Ширмер тест в динамика при оперирани пациенти преди и след лечение с IPL.

Резултатите от теста на Ширмер показват, че терапията с IPL води до значително подобрение в количествената слъзна секреция при пациенти с мултифокални вътреочни лещи след операция за катаракта. Това подобрение може да допринесе за по-добро зрително качество, по-малко зрителни оплаквания и по-висока субективна удовлетвореност от резултата от хирургията.

Проучването „Prospective Health Assessment of Cataract Patient Ocular Surface“ показва, че повече от 60% от пациентите, планирани за операция на катаракта, са имали намалено време на разкъсване на слъзния филм [Trattler et al., 2017]. Освен това синдрома на сухото око, включително и мейбомиевата дисфункция, може да се влоши след операция на катаракта

[Li et al., 2007, Ram et al., 2002, Han et al., 2014]. По този начин пациентите със сухота в очите, свързана с мейбомиева дисфункция, са по-податливи на нарушено качество на зрението след операцията за катаракта, особено тези с трифокална имплантация на вътреочна леща. Следователно, комбинацията от трифокална вътреочна леща и мейбомиевата дисфункция, може да влоши следоперативното качество на зрението и в резултат на това да намали следоперативното удовлетворение на пациента [Puell et al., 2006, Teshigawara et al., 2022, De Vries et al., 2011].

Доказателствата за ефекта от следоперативното лечение на мейбомиевата дисфункция с IPL върху ВРСФ, състоянието на очната повърхност и количеството на слъзната секреция при пациенти, подложени на операция на катаракта с трифокални вътреочни лещи са ограничени.

Lane et al., Toyos et al., and Safir et al. са първите, които съобщават за успешното лечение на мейбомиевата дисфункция с LipiFlow термична пулсация, IPL и съответно термомеханично устройство Tixel [Lane et al., 2012, Toyos et al., 2015, Safir et al., 2022]. Park et al. съобщават за ефикасността на предоперативното лечение на сухо око, свързано с мейбомиева дисфункция с LipiFlow върху стабилността на следоперативния слъзен филм и състоянието на очната повърхност [Park et al., 2021]. По подобен начин, Ge et al. описват ползите от лечението с IPL върху постоперативната стабилност на слъзния филм и състоянието на очната повърхност [Ge et al., 2020]. Тяхното проучване цели да се оцени ефектът от IPL терапията върху 60 пациенти оперирани за катаракта с лека до умерена мейбомиева дисфункция. Оценени са резултатите OSDI въпросника, височината на слъзния мениск, времето на разкъсване на слъзния филм. Тези показатели се изследват, за да се оценят ефектите от IPL терапията върху следоперативната функционална симптоматика при пациенти с мейбомиева дисфункция. Пациентите получават IPL терапия преди и 1 и 2 месеца след операцията. Резултатите от OSDI въпросника показват, че

след лечение с IPL, симптомите на сухото око след операцията не само се подобряват, но и превъзхождат предоперативните. Доказва се значителна разлика между ВРСФ0 и ВРСФ3 ($p = 0,026$), което показва, че след лечение с IPL, ВРСФ се подобрява. По време на процедурите не се наблюдават усложнения като депигментация на ириса и разширени зеници, което показва ефикасността и безопасността на лечението с IPL и подкрепя нашите данни. Разликата с нашето изследване е, че Ge et al. след лечението с IPL не правят ексресия на жлезите [Ge et al., 2020]. Хирургията на катаракта е не само за подобряване на зрителната острота, но и за значително подобряване качеството на живот на пациентите. Следователно от офталмолога се изисква внимателно да оцени състоянието на очната повърхност на пациента преди операцията, особено при такива с мейбомиева дисфункция, за да могат оперираните да почувстват удовлетворението от следоперативните резултати [Ge et al., 2020].

Свързаното с мейбомиевата дисфункция сухо око се влошава след операция на катаракта [Han et al., 2014, Park et al., 2021]. Въпреки това, механизмите, лежащи в основата на следоперативното влошаване на мейбомиевата дисфункция, остават неясни. Проучването на Teshigawara T. et al. включва 134 очи, които са били диагностицирани със сухо око и мейбомиева дисфункция и са оперирани за катаракта с имплантация на дифрактивна мултифокална леща. Изследването им представя средните стойности на ВРСФ, централната повърхностна точковидна кератопатия и аберациите от висок порядък приблизително 1 седмица след IPL лечението, но преди операция на катаракта. Наблюдават се значителни разлики в средните стойности на стабилността на слъзния филм и състоянието на очната повърхност (всички $p < 0,01$). За разлика от нашето, то цели да демонстрира ефикасността на предоперативното лечение с IPL на сухо око, свързано с мейбомиева дисфункция за подобряване на следоперативните зрителни резултати при пациенти с дифрактивна трифокална имплантирана

вътреочна леща [Teshigawara et al., 2024]. Но и в двете проучвания се стига до извода, а именно, че следоперативната стабилност на слъзния филм и състоянието на очната повърхност се подобряват след лечение с IPL. Тяхното изследване е първото, което доказва, че предоперативното лечение с IPL може значително да подобри постоперативното качество на зрението и да повиши удовлетвореността на пациентите, особено при пациенти с комбинация от сухи очи и дифрактивна трифокална имплантация на вътреочна леща [Teshigawara et al., 2024].

Терапията с IPL е обещаваща интервенция за подобряване на постоперативните зрителни резултати и комфорта при пациенти с трифокални вътреочни лещи и съпътстваща MGD. Въпреки това настоящето проучване има някои ограничения. Размерът на извадката е ограничен и проследяването е с кратка продължителност. В бъдещи изследвания е препоръчително да се включат по-големи и разнообразни пациентски групи и по-продължително проследяване след операцията. Така ще се даде по-задълбочена оценка на мястото на IPL в съвременната катарактална хирургия, особено в ерата на все по-високи очаквания към зрителното качество и функционалните резултати след интервенцията.

3. Резултати и обсъждане по задача 3:

Да се сравни ефективността на IPL при пациенти с различна степен на мейбомиева дисфункция, подложени на катарактална операция, и при пациенти без оперативна намеса, чрез анализ на промените в неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм и Ширмер тест преди и след две процедури с IPL.

Първоначално в проучването са включени 240 очи. В хода на анализа част от тях са изключени поради липсващи или некачествени данни, което води до променлив брой очи, използвани в крайните анализи. В тази задача

изследването е проведено върху общо 234 очи с различна степен на мейбомиева дисфункция, разпределени в две групи – 210 очи неоперирани и 24 очи оперирани за катаракта. За статистическа оценка на разликите между двете независими групи е използван непараметричният тест на Mann–Whitney , с ниво на значимост $p < 0,05$. Всички резултати са представени като средна стойност, медиана, стандартно отклонение, минимални и максимални стойности. Показателите, които са оценявани включват неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм и резултатите от Ширмер тест, измервани преди лечението, след първата и след втората процедура с IPL.

3.1. ВРСФ

3.1.1. ВРСФ преди IPL

Както е обобщено в таблица 12 средната стойност на ВРСФ при неоперираните пациенти е 10,61 секунди (медиана 10,20; SD 4,76), докато при оперираните е значително по-ниска – 7,05 секунди (медиана 5,85; SD 4,03). Минималната стойност в двете групи е около 2 секунди, а максималната достига 20 секунди при неоперираните и 15 секунди при оперираните. Статистическият тест показва значима разлика с $p < 0,001$, което говори за по-лоша стабилност на слъзния филм при оперираните пациенти още преди започване на IPL терапия.

3.1.2. ВРСФ след първа IPL процедура:

В групата на неоперираните средната стойност на ВРСФ се повишава до 12,89 секунди (медиана 13,95; SD 4,36), докато при оперираните достига 7,98 секунди (медиана 7,00; SD 3,32). Минималните и максималните стойности също остават по-високи в неоперираната група (0,80 – 17,80

секунди) спрямо оперираната (3,00 – 17,00 секунди). Разликата между групите продължава да бъде силно статистически значима ($p < 0,001$).

3.1.3. ВРСФ след втора IPL процедура:

Средната стойност при неоперираните леко спада до 12,08 секунди (медиана 12,00; SD 4,36), а при оперираните се покачва до 9,38 секунди (медиана 9,00; SD 4,61). Максималните стойности остават сходни (около 17 секунди), а минималните са 0,80 секунди при двете групи. Статистическата значимост на разликата между групите намалява, но остава значима ($p = 0,005$).

3.2. Ширмер тест

3.2.1. Ширмер тест преди IPL:

Средната стойност на слъзната секреция при неоперираните пациенти е 11,15 мм (медиана 10,00; SD 5,12), а при оперираните – 9,64 мм (медиана 10,00; SD 3,98). Разликата не е статистически значима ($p = 0,161$), което предполага, че преди терапията с IPL базалната слъзна секреция не се различава съществено между двете групи.

3.2.2. Ширмер тест след първа IPL процедура:

След първата процедура средната стойност при неоперираните се увеличава до 15,20 мм (медиана 15,00; SD 6,15), докато при оперираните достига 11,11 мм (медиана 11,50; SD 4,14). Тук вече разликата е статистически значима ($p = 0,001$), което показва по-добър отговор на IPL терапия при неоперираните.

3.2.3. Ширмер тест след втора IPL процедура:

След втората процедура при неоперираните средната стойност достига 16,32 мм (медиана 16,00; SD 6,70), а при оперираните – 11,88 мм (медиана

13,00; SD 4,59). Разликата остава значима (p = 0,002), като се запазва тенденцията за по-силно възстановяване на слъзната секреция при пациенти без катарактална операция.

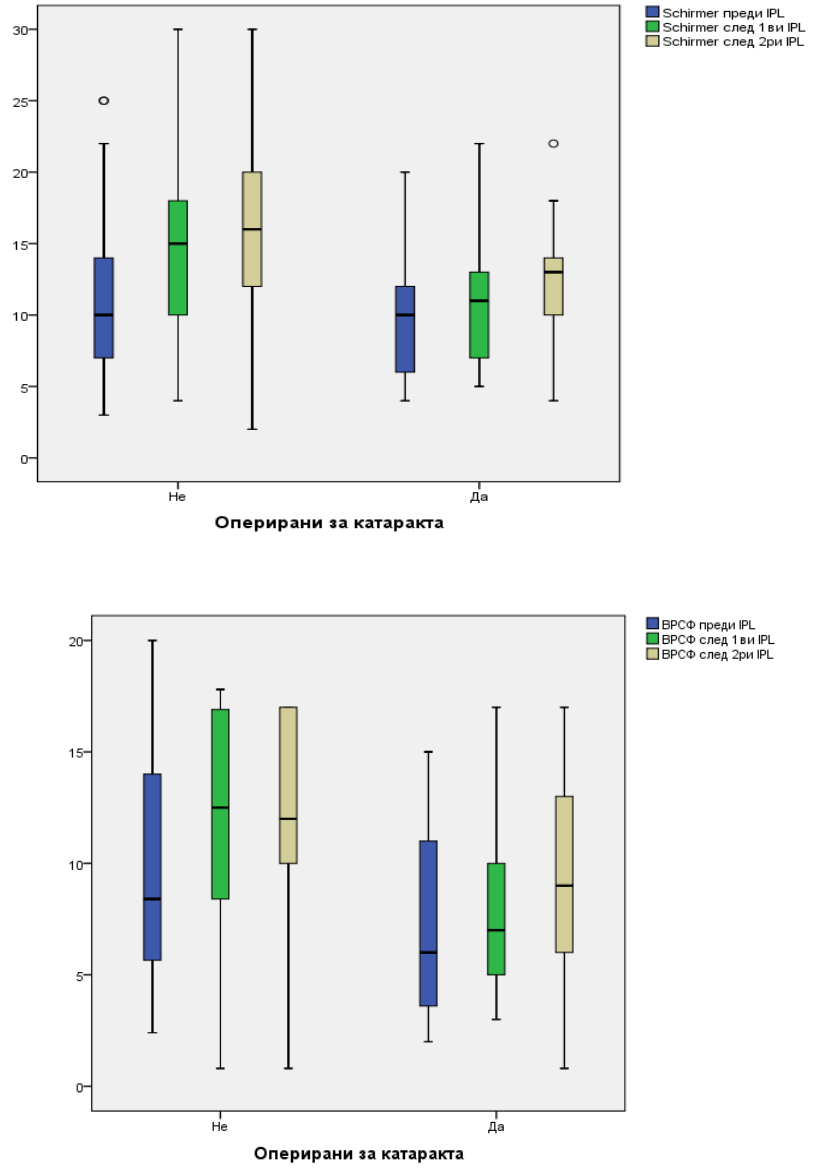
Таблица 12. Проследяване на ВРСФ и Ширмер тест преди и след IPL при неоперирани и оперирани за катаракта.

Mann-Whitney test

Показател	Статус на окото	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
ВРСФ преди IPL	Неоперирани	210	10,61	10,20	4,76	2,40	20,00	<0,001
	Оперирани	24	7,05	5,85	4,03	2,00	15,00	
ВРСФ след 1ви IPL	Неоперирани	200	12,89	13,95	4,36	0,80	17,80	<0,001
	Оперирани	24	7,98	7,00	3,32	3,00	17,00	
ВРСФ след 2ри IPL	Неоперирани	127	12,08	12,00	4,36	0,80	17,00	0,005
	Оперирани	24	9,38	9,00	4,61	0,80	17,00	
Schirmer преди IPL	Неоперирани	210	11,15	10,00	5,12	3,00	29,00	0,161
	Оперирани	24	9,64	10,00	3,98	4,00	20,00	
Schirmer след 1ви IPL	Неоперирани	200	15,20	15,00	6,15	4,00	30,00	0,001
	Оперирани	24	11,11	11,50	4,14	5,00	22,00	
Schirmer след 2ри IPL	Неоперирани	127	16,32	16,00	6,70	2,00	30,00	0,002
	Оперирани	24	11,88	13,00	4,59	4,00	22,00	

Като обобщение на таблица 12 може да се потвърди, че и двете групи показват подобрение след IPL терапия, както в стабилността на слъзния филм, така и в резултатите от Ширмер теста. Въпреки това, оперираните за катаракта пациенти демонстрират по-ниски изходни стойности и по-слаб терапевтичен отговор в сравнение с неоперираните, като всички разлики след лечението са статистически значими (с изключение на изходния Ширмер тест). По-ниските изходни стойности на ВРСФ при оперираните пациенти предполагат, че катарактaлната хирургия може да доведе до апоптоза на клетките на конюнктивата, да влоши функцията на мейбомиевите жлези или да окаже негативно въздействие върху слъзния филм, вероятно поради интраоперативен стрес, употреба на капки с консерванти, постоперативен възпалителен отговор или използване на

фемтосекунден лазер (в някои случаи) [Yeh et al., 2019]. Въпреки това, наблюдаваното подобрение след IPL в двете групи показва, че процедурата е клинично ефективна дори при пациенти с допълнителен рисков фактор като катарактална хирургия. Това подчертава ролята на IPL като многообещаващ терапевтичен подход за подобряване на симптомите при Мейбомиева дисфункция, независимо от състоянието на пациента преди това (фигура 14).



Фигура 14. Графично представяне на промяната на ВРСФ и Ширмер тест в двете групи преди и след IPL.

Настоящите данни потвърждават, че операцията за катаракта оказва неблагоприятно влияние върху очната повърхност, като води до намалена стабилност на слъзния филм (понижено ВРСФ) и частично нарушена слъзна секреция, дори преди започване на IPL терапия. Това съвпада с резултатите от проучвания като това на El Ameen A et al., които описват временно увреждане на мейбомиевите жлези и нарушаване на очния комфорт в постоперативния период [El Ameen et al., 2018]. Тяхното проучване върху ефекта на катаракталната хирургия показва, че след операцията настъпва влошаване на ВРСФ и функциите на мейбомиевите жлези, което може да устои дори до 3 месеца постоперативно.

Нашите резултати съответстват на данни от други многокомпонентни проучвания. Например Arita et al. демонстрират, че IPL подобрява стабилността на слъзния филм и качеството на липидния слой при пациенти с рефрактерна MGD – ВРСФ се повишава от 3,3 до 7,8 секунди след серия от IPL процедури [Arita et al., 2018].

В конкретен контекст, лечение с IPL при пациенти преди и след катаракта – екип от китайски изследователи установява, че IPL, прилаган предоперативно и през постоперативния период значимо подобрява симптомите (OSDI) и клиничните показатели (TBUT, corneal staining) в сравнение с контролна група [Zhang et al., 2023].

Все пак, при пациентите с катарактална операция подобрението е по-слабо и по-бавно, което може да се дължи на структурни промени в слъзната система и по-изразена възпалителна реакция след хирургична интервенция [Tsubota et al., 2020]. В този контекст е важно да се отбележи, че IPL терапията може да има ограничен ефект в ранния постоперативен период, но се очаква ползата да се увеличи с времето и допълнителни процедури.

Нашите резултати предполагат, че интензивната пулсова светлина е ефективна терапия както при пациенти с мейбомиева дисфункция без

операция, така и при оперирани, но за последните е необходимо по-дълго наблюдение и вероятно индивидуален терапевтичен подход.

4. Резултати и обсъждане по задача 4:

Да се анализира субективното усещане на пациентите със синдром на сухото око вследствие на мейбомиева дисфункция на база на отговорите от стандартизираните OSDI въпросници преди IPL и тяхната промяна след четири процедури IPL.

Индексът на заболяването на очната повърхност (OSDI) е може би най-често използваният инструмент за оценка на тежестта на заболяването при изследване на синдрома на сухото око. Използван е в различни проучвания, както за оценка на тежестта на сухото око, свързано с определени състояния [Gurdal et al., 2011, Adatia et al., 2004], така и при изследване на ефикасността от лечението на сухото око [Monaco et al., 2011, Gurdal et al., 2010]. Инструментът, въведен през 1997 г. от Outcomes Research Group (Allergan Inc., Irvine, CA), се състои от 12 елемента, които оценяват симптомите, функционалните ограничения и факторите на околната среда, свързани със синдрома на сухото око. Всеки елемент има една и съща опция за отговор от пет категории тип Likert и всяка от трите подскали има свой собствен тип въпрос [Walt et al., 1997].

В анкетното ни проучване относно индекса на заболяване на очната повърхност (OSDI) са включени 120 изследвани пациенти, анализирани са както неоперирани така и оперирани за катаракта. Проследени са техните отговори преди лечение с IPL и тяхната промяна след четири процедури.

ПЪРВИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Дразнене от светлината***

Както е обобщено в таблица 13, преди първия IPL на въпроса дали пациентите са почувствали дискомфорт в очите при дразнене от светлина през последната седмица, 20 % (24) от тях отговарят, че не са имали такива оплаквания. 21,7 % (26) посочват, че дразненето се проявява от време на време. 10 % (12) от включилите се в анкетното проучване, споделят, че изпитват подобен дискомфорт през половината от седмицата, а при 15 % (18) този проблем се проявява през по-голямата част от времето. 6,7 % (8) от изследваните усещат дразнене от светлина постоянно, а 26,7 % (32) не могат да посочат конкретен отговор. Като обобщение на получените резултати от първия въпрос преди и след четвърти IPL, може да се отбележи, след първата процедура се наблюдава повишаване на броя на пациентите, които не са имали оплаквания по отношение на дразнене от светлина, както и на тези, които са отговорили, че се появява от време на време. Наблюдава се намаляване на броя на пациентите, които посочват, че чувстват дискомфорт през половината от седмицата, както и при тези отговорили – през по-голямата част и през цялото време. Резултатите показват, че след втория, третия и четвъртия IPL се наблюдава прогресивно намаляване по отношение на пациентите, които отговарят, че не са имали такива оплаквания, появява се от време на време, половината от седмицата, през цялото време.

Таблица 13: Първи въпрос от OSDI въпросник

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Дразнене от светлината	OSDI - ПРЕДИ		OSDI - СЛЕД I		OSDI - СЛЕД II		OSDI - СЛЕД III		OSDI - СЛЕД IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
не съм имал такива оплаквания	24	20,0	30	25,0	22	18,3	13	10,8	2	1,7
появява се от време на време	26	21,7	37	30,8	19	15,8	11	9,2	7	5,8
половината от седмицата	12	10,0	7	5,8	5	4,2	0	0,0	0	0,0
през по-голямата част	18	15,0	8	6,7	5	4,2	0	0,0	0	0,0
през цялото време	8	6,7	5	4,2	1	0,8	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	32	26,7	33	27,5	68	56,7	96	80,0	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ВТОРИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Чувство, че имате "пясък в очите"***

От таблица 14 става ясно, че на на втория въпрос, дали анкетираните са усетили чувство на „пясък в очите“ през последната седмица преди лечението с IPL, 14,2 % (17) от тях отговарят, че не са имали такива оплаквания. 18,3 % (22) посочват, че това чувство се появява от време на време. 15 % (18) от включилите се в анкетното проучване, споделят, че изпитват усещането за „пясък в очите“ през половината от седмицата, а при 20 % (24) този проблем се проявява през по-голямата част от времето. 7,5 % (9) от пациентите имат чувство за „пясък в очите“ през цялото време, а 25 % (30) отчитат, че не могат да отговорят на въпроса. Резултатите на отговорите от втория въпрос могат да бъдат обобщени по следния начин: наблюдава се повишаване на броя на пациентите спрямо този преди първия IPL, които са

отговорили, че след първата процедура не са имали усещане за „пясък в очите“. След втория, третия и четвъртия IPL може да се отбележи, че се наблюдава понижаване на броя на пациентите отговорили, че имат чувство за „пясък в очите“ през половината от седмицата, през по-голямата част и през цялото време.

Таблица 14: Втори въпрос от OSDI въпросник

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Чувство, че имате "пясък в очите"	OSDI - ПРЕДИ		OSDI - СЛЕД I		OSDI - СЛЕД II		OSDI - СЛЕД III		OSDI - СЛЕД IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
не съм имал такива оплаквания	17	14,2	24	20,0	16	13,3	7	5,8	2	1,7
появява се от време на време	22	18,3	41	34,2	22	18,3	10	8,3	4	3,3
половината от седмицата	18	15,0	7	5,8	7	5,8	2	1,7	1	0,8
през по-голямата част	24	20,0	13	10,8	5	4,2	2	1,7	2	1,7
през цялото време	9	7,5	2	1,7	2	1,7	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	30	25,0	33	27,5	68	56,7	99	82,5	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ТРЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - *Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Болезнени или възпалени очи*

Този въпрос от анкетното проучване търси отговор относно това дали пациентите са усетили чувство на болезнени или възпалени очи през последната седмица преди процедура с IPL.

Както е обобщено в таблица 15, 10 % (12) от анкетираните отговарят, че не са имали такива оплаквания. 21,7 % (26) от тях посочват, че изпитват болка и усещат възпаление в очите от време на време. 15 % (18) от

участниците в анкетното проучване казват, че изпитват такъв дискомфорт през половината от седмицата, при 19,2 % (23) този проблем се проявява през по-голямата част от времето, а 9,2 % (11) от анкетираните усещат очите си болезнени и възпалени постоянно. 25 % (30) споделят, че не могат да дадат отговор.

Отново, както и при предходните два въпроса има нарастване на броя на пациентите, които след първия IPL дават отговор , че нямат такива оплаквания или че се появяват се от време на време.

След втория, третия и четвъртия IPL отново, както и при първите два въпроса от анкетата се наблюдава понижаване на броя на пациентите дали отговор - „половината от седмицата“, „през по-голямата част“ и „през цялото време“.

Таблица 15: Трети въпрос от OSDI въпросник

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Болезнени или възпалени очи	**OSDI - ПРЕДИ**		**OSDI - СЛЕД I**		**OSDI - СЛЕД II**		**OSDI - СЛЕД III**		**OSDI - СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	12	10,0	30	25,0	19	15,8	9	7,5	3	2,5
появява се от време на време	26	21,7	32	26,7	19	15,8	7	5,8	5	4,2
половината от седмицата	18	15,0	15	12,5	9	7,5	5	4,2	0	0,0
през по-голямата част	23	19,2	6	5,0	5	4,2	1	0,8	1	0,8
през цялото време	11	9,2	4	3,3	1	0,8	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	30	25,0	33	27,5	67	55,8	98	81,7	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ЧЕТВЪРТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - *Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Замъглено виждане?*

От таблица 16 се вижда, че на въпроса дали са почувствали замъглено виждане през последната седмица преди лечение с IPL, 20,8 % (25) от тях споделят, че не са имали такива оплаквания, а 28,3 % (34) отговарят, че усещането за замъглено виждане се проявява от време на време. 10,8 % (13) от участниците в анкетното проучване посочват, че изпитват този вид дискомфорт през половината от седмицата, за 10,8 % (13) този проблем се появява през по-голямата част от времето в рамките на последните седем дни. 4,2 % (5) от анкетираните чувстват замъглено виждане непрекъснато, докато 25 % (30) не могат да отговорят.

Наблюдава се повишаване на броя на пациентите, които дават отговор „не съм имал такива оплаквания“ след първия IPL, което е тенденция, която се запазва от предходните три въпроса. Вижда се, че за разлика от резултатите от първите три въпроса, където след първия IPL имаме повишаване и след това след втория понижаване на броя пациенти дали отговор „появява се от време на време“, при въпроса „Да сте почувствали през последната седмица замъглено виждане?“, има понижаване на броя на отговорилите пациенти, което продължава и след останалите три процедури.

При останалите отговори се запазва тенденцията от предходните три въпроса, където се наблюдава понижаване на броя на пациентите дали отговор „половината от седмицата“, „през по-голямата част“ и „през цялото време“ след всеки следващ IPL.

Таблица 16: Четвърти въпрос от OSDI въпросник

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Замъглено виждане?	OSDI - ПРЕДИ		OSDI - СЛЕД I		OSDI - СЛЕД II		OSDI - СЛЕД III		OSDI - СЛЕД IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
не съм имал такива оплаквания	25	20,8	40	33,3	29	24,2	13	10,8	6	5,0
появява се от време на време	34	28,3	33	27,5	17	14,2	7	5,8	2	1,7
половината от седмицата	13	10,8	7	5,8	5	4,2	2	1,7	1	0,8
през по-голямата част	13	10,8	6	5,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0
през цялото време	5	4,2	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	30	25,0	34	28,3	67	55,8	98	81,7	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ПЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? - Слабо зрение***

На въпроса от таблица 17 дали са усетили зрението си слабо през последната седмица преди лечение с IPL, 32,5 % (39) от анкетираните отговарят, че нямат подобни оплаквания. 17,5 % (21) посочват, че изпитват това чувство от време на време. 8,3 % (10) казват, че имат усещането за слабо зрение през половината от седмицата, а при 8,3 % (10) проблемът се среща през по-голямата част от времето. 5 % (6) от участниците в анкетата имат замъглено виждане през цялото време. Коефициентът на пациентите, които не могат да отговорят конкретно на въпроса се изразява в 28,3 % (34).

Тенденцията от първите въпроси се запазва и тук и се наблюдава повишаване на броя на анкетираните, които след първия IPL дават отговор, че не са имали такива оплаквания и че се появяват от време на време. Запазва се и тенденцията за намаляване на броя на пациентите след всеки следващ IPL, които дават отговори - „половината от седмицата“, „през по-голямата част“ и „през цялото време“.

Таблица 17: Пети въпрос от OSDI въпросник

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица? – Слабо зрение	**OSDI - ПРЕДИ**		**OSDI - СЛЕД I**		**OSDI - СЛЕД II**		**OSDI - СЛЕД III**		**OSDI - СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	39	32,5	45	37,5	30	25,0	15	12,5	7	5,8
появява се от време на време	21	17,5	29	24,2	16	13,3	5	4,2	2	1,7
половината от седмицата	10	8,3	6	5,0	5	4,2	1	0,8	0	0,0
през по-голямата част	10	8,3	4	3,3	1	0,8	1	0,8	0	0,0
през цялото време	6	5,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	34	28,3	35	29,2	68	56,7	98	81,7	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

Следващите въпроси имат за цел да разберат дали попълнилите анкетната карта имат очни проблеми, които им пречат да извършват нормално различни дейности, като четене, шофиране в тъмната част на денонощието, работа с компютър и гледане на телевизия.

ШЕСТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Четене***

На въпроса относно четенето от таблица 18 става ясно, че преди IPL 27,5 % (33) посочват, че не са усетили такъв проблем, 16,7 % (20) отговарят, че зрителните смущения се появяват от време на време. 14,2 % (17) чувстват дискомфорт при четене през половината дни от седмицата, докато за 7,5 % (9) тези оплаквания се засилват и се разпростират през по-голямата част от седмицата, а за 9,2 % (11) се случват постоянно. 25 % (30) от пациентите споделят, че не могат да дадат отговор. Тенденцията и тук се запазва и отново се наблюдава повишаване на броя на пациентите, които след първия IPL отговарят, че нямат оплаквания при четене. Отново се наблюдава намаляване на броя на пациентите, които след четири IPL-а дават отговорите - „половината от седмицата“, „през по-голямата част“ и „през цялото време“.

Таблица 18: Шести въпрос от OSDI въпросник

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности- Четене	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	33	27,5	44	36,7	28	23,3	10	8,3	2	1,7
появява се от време на време	20	16,7	24	20,0	13	10,8	9	7,5	4	3,3
половината от седмицата	17	14,2	8	6,7	5	4,2	2	1,7	2	1,7
през по-голямата част	9	7,5	6	5,0	5	4,2	2	1,7	0	0,0
през цялото време	11	9,2	4	3,3	2	1,7	0	0,0	1	0,8
не мога да отговоря	30	25,0	34	28,3	67	55,8	97	80,8	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

СЕДМИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Каране през нощта***

При каране (шофиране) през нощта 26,7% или 32 от пациентите казват, че не са имали такива оплаквания преди лечение с IPL. 13,3 % или 16 човека от запитаните посочват, че дискомфортът се появява от време на време.

За 5 % или общо 6 анкетирани, оплакванията при каране в тъмната част на денонощието се проявяват през половината от седмицата, а за 9,2 % или 11 от пациентите такива смущения са доловими през по-голямата част от времето. 10,8 % (13 човека) отговарят, че изпитват такъв тип проблеми през цялото време, докато 35% или 42 от анкетираните не могат да конкретизират никой от посочените отговори, както е посочено в таблица 19.

Може да отбележим абсолютно идентична картина с написаните дотук отговори – увеличаване на броя на пациентите дали отговор „не съм имал такива оплаквания и „появява се от време на време“ след първия IPL и намаляване след всяка следваща процедура.

Отново има прогресивно понижаване на броя на пациентите след всеки IPL по отношение на проблем с очите при каране през нощта, които чувстват този дискомфорт през половината седмица, през по-голямата част и през цялото време.

Таблица 19: Седми въпрос от OSDI въпросник

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Каране през нощта	ПРЕДИ		СЛЕД I		СЛЕД II		СЛЕД III		СЛЕД IV	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
не съм имал такива оплаквания	32	26,7	49	40,8	25	20,8	10	8,3	3	2,5
появява се от време на време	16	13,3	17	14,2	16	13,3	4	3,3	3	2,5
половината от седмицата	6	5,0	4	3,3	3	2,5	0	0,0	0	0,0
през по-голямата част	11	9,2	6	5,0	1	0,8	4	3,3	0	0,0
през цялото време	13	10,8	4	3,3	1	0,8	0	0,0	1	0,8
не мога да отговоря	42	35,0	40	33,3	74	61,7	102	85,0	113	94,2
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ОСМИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Работа с компютър***

При работа с компютър 19,2 % (23) от участниците в анкетното проучване споделят, че не са имали такива оплаквания преди първата IPL процедура. От таблица 20 се вижда, че 14,2 % (17) от пациентите посочват, че от време на време имат очни смущения при използването на компютърни устройства. 11,7 % (14) от включилите се в попълването на анкетната карта, споделят, че изпитват дискомфорт през половината от седмицата, а при 17,5 % (21) този проблем се проявява през по-голямата част от времето. 8,3 % (10) от пациентите имат проблеми с очите при работа с компютър през

цялото време, а 29,2 % (35) отчитат, че не могат да отговорят на въпроса. И тук се наблюдава повишаване на броя на пациентите които не са имали проблеми с очите при работа с компютър и че се появяват от време на време след първия IPL. Отново се понижава прогресивно броя на пациентите дали отговори - „половината от седмицата“, „през по-голямата част“ и „през цялото време“. След трети IPL един пациент все пак отговаря, че през цялото време има проблем при работата с компютър.

Таблица 20: Осми въпрос от OSDI въпросник

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Работа с компютър	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	23	19,2	35	29,2	19	15,8	9	7,5	1	0,8
появява се от време на време	17	14,2	26	21,7	21	17,5	6	5,0	4	3,3
половината от седмицата	14	11,7	13	10,8	5	4,2	2	1,7	2	1,7
през по-голямата част	21	17,5	7	5,8	7	5,8	4	3,3	0	0,0
през цялото време	10	8,3	4	3,3	0	0,0	1	0,8	0	0,0
не мога да отговоря	35	29,2	35	29,2	68	56,7	98	81,7	113	94,2
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ДЕВЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности - Гледане на телевизия***

От таблица 21 се наблюдава, че преди процедура с IPL при гледане на телевизия 23,3 % (28) от анкетираните отговарят, че нямат такива

оплаквания. 20 % (24) от запитаните посочват, че чувстват дискомфорт в очите от време на време, 14,2 % (17) споделят, че имат това усещане през половината от седмицата, при 10,8 % (13) този проблем при гледане на телевизия се проявява през по-голямата част от времето. 5,8 % (7) от пациентите чувстват болка през цялото време, а 25,8 % (31) не могат да отговорят на въпроса. Резултатите са идентични с предходните по отношение на нарастването на пациентите след първи IPL, които дават като отговор, че не са имали такива оплаквания или се появяват от време на време и след втори до след четвърти IPL вече се наблюдава понижаване на броя пациенти. Наблюдава се прогресивно повишаване на пациентите, които след всеки последващ IPL не могат да отговорят на зададения въпрос.

Таблица 21: Девети въпрос от OSDI въпросник

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности- Гледане на телевизия	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	28	23,3	38	31,7	25	20,8	11	9,2	3	2,5
появява се от време на време	24	20,0	30	25,0	18	15,0	6	5,0	5	4,2
половината от седмицата	17	14,2	7	5,8	4	3,3	1	0,8	1	0,8
през по-голямата част	13	10,8	8	6,7	4	3,3	1	0,8	0	0,0
през цялото време	7	5,8	2	1,7	1	0,8	2	1,7	0	0,0
не мога да отговоря	31	25,8	35	29,2	68	56,7	99	82,5	111	92,5
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

Следващите няколко въпроса дават информация относно усещането за очен дискомфорт през последната седмица преди лечението с IPL при

различни ситуации, сред които са ветровитото време, места или сезон с ниска атмосферна влажност и в помещения, където се използва климатик.

ДЕСЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - *Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - ветровито време*

При ветровито време 22,5 % (27) от пациентите посочват, че не са имали такъв тип оплаквания, 15 % (18) отговарят, че изпитват зрителни смущения при ветровита обстановка от време на време, показано в таблица 22. 6,7 % (8) чувстват дискомфорт при ветровито време през половината дни от седмицата, за 16,7 % (20) тези оплаквания се разпростират през по-голямата част от седмицата, докато за 11,7 % (14) дискомфортът е постоянен. 27,5 % (33) от анкетираните споделят, че не могат да отговорят.

Таблица 22: Десети въпрос от OSDI въпросник

Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - ветровито време	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	27	22,5	38	31,7	24	20,0	11	9,2	0	0,0
появява се от време на време	18	15,0	27	22,5	19	15,8	9	7,5	5	4,2
половината от седмицата	8	6,7	6	5,0	4	3,3	1	0,8	2	1,7
през по-голямата част	20	16,7	8	6,7	2	1,7	3	2,5	1	0,8
през цялото време	14	11,7	5	4,2	2	1,7	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	33	27,5	36	30,0	69	57,5	96	80,0	112	93,3
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ЕДИНАДЕСЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - *Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - Места/сезон с ниска влажност*

В помещения или през сезон с ниска атмосферна влажност 30,8 % или 37 от анкетираните казват, че не са имали такива оплаквания. 17,5 % или 21 човека от пациентите посочват, че дискомфортът при ниска влажност се появява от време на време. За 9,2 % или 11 човека, оплакванията в помещения със сух въздух се проявяват през половината от седмицата, а за 8,3 % или 7 от запитаните зрителни проблеми се долавят през по-голямата част от времето. 5,8 % (7 човека) отговарят, че изпитват подобен дискомфорт през цялото време. 28,3 % или 34-ма от анкетираните не могат да дадат конкретен отговор на поставения въпрос, нагледно документирано в таблица 23.

Таблица 23: Единадесети въпрос от OSDI въпросник

Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - Места/сезон с ниска влажност	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
не съм имал такива оплаквания	37	30,8	50	41,7	27	22,5	14	11,7	1	0,8
появява се от време на време	21	17,5	20	16,7	17	14,2	4	3,3	4	3,3
половината от седмицата	11	9,2	6	5,0	2	1,7	2	1,7	2	1,7
през по-голямата част	10	8,3	7	5,8	4	3,3	2	1,7	0	0,0
през цялото време	7	5,8	1	0,8	1	0,8	0	0,0	1	0,8
не мога да отговоря	34	28,3	36	30,0	69	57,5	98	81,7	112	93,3
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

ДВАНАДЕСЕТИ ВЪПРОС НА OSDI въпросник - ***Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - в помещения отоплявани/охлаждани с климатик***

В помещения, които се отоплят или охлаждат с климатик 26,7 % (32) от включилите се в анкетното проучване казват, че нямат очен дискомфорт. 25 % (18) от пациентите посочват, че усещат дискомфорт в очите от време на време, 8,3 % (10) споделят, че изпитват този проблем през половината от седмицата, при 13,3 % (16) дискомфортът, причинен от климатиците се проявява през по-голямата част от времето. 8,3 % (10) от анкетираните изпитват смущения в зрението през цялото време, а 28,3 % (34) не могат да отговорят на въпроса, документирано в таблица 24.

Таблица 24: Дванадесети въпрос от OSDI въпросник

Имал/а ли сте очен дискофорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации - в помещения отоплявани/охлаждани с климатик	**ПРЕДИ**		**СЛЕД I**		**СЛЕД II**		**СЛЕД III**		**СЛЕД IV**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
не съм имал такива оплаквания	32	26,7	44	36,7	25	20,8	11	9,2	1	0,8
появява се от време на време	18	15,0	25	20,8	19	15,8	7	5,8	4	3,3
половината от седмицата	10	8,3	6	5,0	3	2,5	1	0,8	2	1,7
през по-голямата част	16	13,3	8	6,7	4	3,3	2	1,7	1	0,8
през цялото време	10	8,3	2	1,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
не мога да отговоря	34	28,3	35	29,2	69	57,5	99	82,5	112	93,3
Общо	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0	120	100,0

Като обобщение на резултатите от последните три въпроса може да се каже, че тенденцията отново се запазва както и при всички предходни въпроси. Отбелязва се повишаване на броя на пациентите, които след първи IPL посочват, че не са имали такива оплаквания или че се появяват се от време на време. При останалите отново имаме запазване на статуквото по отношение на намаляване на броя на пациентите, след втори и всеки последващ IPL, които отговарят, че имат такива оплаквания през половината от седмицата, през по-голямата част, през цялото време. Същата тенденция се наблюдава и по отношение на прогресивното нарастване на пациентите след всеки IPL, които не могат да дадат отговор на зададения въпрос.

Подобни на нашите резултати се наблюдават и в проспективно интервенционално проучване на Wei et al. [Wei et al., 2020]. В тяхното изследване се включват 53 човека, които получават серия от 3 лечения с IPL в интервал от 3-4 седмици. Проучват са резултатите от OSDI въпросника, височината на слъзния мениск , неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм. Освен това в тяхното изследване се прилага автоматизирана софтуерна програма с изкуствен интелект за анализ на роговичните нерви. Те стигат до заключението, че OSDI резултата значително се намалява след лечението с IPL в сравнение с изходното ниво (P <0,001). Съобщава се, че OSDI е надежден и валиден параметър за разграничаване на тежестта на заболяванията на сухото око. Wei et al. установяват, че стойността е значително намалена след лечение с IPL в сравнение с изходното ниво, което е в съгласие с проучванията на други изследователи [Choi et al., 2019, Albietz et al., 2018]. Въз основа на тези резултати те стигат до заключението, че IPL може да облекчи симптомите до известна степен.

Seo et al. оценяват 17 човека, които преминават през 4 IPL лечения (M22, Lumenis, Tokneam, Израел, 11 J/cm2) на интервал от 3 седмици. Тези пациенти се проследяват в продължение на 1 година. Петнадесет от тях

(88,2%) са доволни от лечението. Резултатите от OSDI въпросника и качеството на мейбума (оценено с помощта на скала от 0 до 3) се подобряват по статистически значим начин за продължителността на проучването, докато резултатите от ВРСФ се подобряват само за първите 12 седмици [Seo et al., 2018].

Albietz et Schmid прилагат 3 лечения с IPL. След 8 седмици съобщават за подобрение в способността за експресия на мейбомиевата жлеза (от средно 1,7 до средно 1,1 въз основа на скала от 0 до 3), качеството на мейбума (от 18,5 до 14,7), ВРСФ (от средно 1,2 секунди до средно 3,1 секунди). Всички те се подобряват по статистически значим начин, въпреки че резултатите от OSDI въпросника и осмоларитета на сълзите остават непроменени [Albietz et al., 2018].

Сходни на нашите резултати се наблюдават и в проспективно, лонгитудинално проучване на пациенти с умерена до тежка мейбомиева дисфункция на Verges et al. [Vergés et al., 2021]. Лечението се състои от 4 последователни IPL сесии, като всички изследвани са оценени преди всяка IPL сесия и 1 и 4 месеца след последната процедура. Проучването включва 44 пациенти (88 очи), 20 мъже (40 очи) и 24 жени (48 очи), със средна възраст 52,5 ± 13,6, вариращи от 22 до 78 години. Сравнявайки процента на изследваните с подобрение с повече от 10 точки във въпросника OSDI, между изходното ниво и последното посещение, резултатите показват високо ниво на значимост, $p < 0,005$. В сравнение с изходното ниво, всички симптоми показват подобрение 4 месеца след последната IPL сесия. Най-значимите промени се наблюдават при усещането за сухота и болка ($p <0,005$), както и при чувството за чуждо тяло ($p <0,001$). Veges et al. стигат до заключението, че подобрението на повечето симптоми започват между 14-ти и 28-ми ден след започване на лечението с IPL [Vergés et al., 2021]. Между посещенията – на първия и четвъртия месец след последната IPL сесия, не се наблюдава значима разлика. Въпреки че не се наблюдава

подобрение през този период, резултатите остават стабилни четири месеца след последната IPL сесия (p <0,003).

За разлика от традиционните зони за лечение с IPL, Toyos et al. [Toyos et al., 2019] оценяват безопасността и ефикасността на IPL за облекчаване на симптомите при пациенти с горна MGD. След четири лечения с IPL върху кожата на горния клепач, 19 пациенти имат значително намаляване на субективните симптоми и нямат неблагоприятни ефекти. Въпреки това, MGX и други лекарства се комбинират с лечението и не се наблюдава контролна група, включена в тяхното проучване. Следователно е необходимо изследване с по-голям размер на извадката, за да се потвърдят техните констатации. По подобен начин Li et al. [Li et al., 2020] прилагат IPL върху горния клепач на някои пациенти с тежки симптоми на горния клепач. Тридесет пациенти се разделят в традиционна IPL група и допълнителна група за горен клепач. След терапията симптомите на сухото око и в двете групи се подобряват; въпреки това, OSDI, резултатът и удовлетвореността на пациентите от групата с горен клепач са по-добри от тези на традиционната IPL терапия. Тези открития показват, че добавянето на IPL терапия на горния клепач може да бъде възможна опция за пациенти с рефрактерни симптоми на горен клепач.

Светлинната терапия с нисък интензитет (LLLT), която разчита на фотобиомодулация, се използва в комбинация с IPL. Stonecipher et al. изследват 230 пациенти, лекувани с LLLT в комбинация с IPL [Stonecipher et al., 2019]. Според техните открития, както функцията на мейбомиевите жлези, така и резултатите от OSDI се подобряват значително след терапията. Има обаче някои ограничения на изследването. Липсата на контролна група не може да определи лечебния ефект от дадена терапия. Освен това Pérez-Silguero et al. [Pérez-Silguero et al., 2021] и Marta et al. [Marta et al., 2021] потвърждават, че IPL, комбиниран с LLLT при лечението на MGD, може да

подобри дебелината на липидния слой и да намали симптомите на сухото око.

Проучване на Yin et al. [Yin et al., 2018] има за цел да изясни специфичните ефекти на IPL върху мейбомиевите жлези. Направени са сравнения с контролна група, лекувана с хигиена на клепачите и се наблюдава, че резултатите от OSDI, оцветяването на конюнктивата, BPCФ и функцията на жлезите се подобряват след лечение с IPL. Струва си да се отбележи, че проучването разглежда индексите на микроструктурата на мейбомиевите жлези и открива, че промените в OSDI са свързани с ацинарната единица на жлезите. Съществува положителна връзка между промените в OSDI и промените в плътността на ацинарните единици на мейбомиевите жлези. Изследователите вярват, че IPL управлява дисфункцията на мейбомиевите жлези чрез подобряване на микроструктурата на жлезите, което може да бъде един от терапевтичните механизми на IPL.

IPL може значително да подобри качеството на зрението в допълнение към облекчаването на симптомите на сухото око според Fan et al. [Fan et al., 2020]. Въпросникът за качеството на зрението (QOV) е използван за оценка на 64 участници, които имат две IPL сесии, разделени на 3 седмици. Наблюдава се, че субективните OSDI и QOV резултати на пациентите значително се подобряват след терапията, проявяващи се главно като отблясъци, ореоли и замъглено зрение.

5. Резултати и обсъждане по задача 5:

Да се изработи алгоритъм за лечение на мейбомиева дисфункция при пациенти с изявена клинична картина.

Мейбомиевата дисфункция (MGD) представлява хронично заболяване, при което се наблюдава нарушена функция на мейбомиевите жлези и

промяна в качеството на мастния слой на слъзния филм. В резултат на това се развива нестабилност на слъзния филм, водеща до симптоми като сухота, дразнене, парене, замъглено зрение и нарушен зрителен комфорт. Лечението на това състояние изисква интегриран, индивидуално адаптиран подход, включващ както консервативни, така и апаратни методи, сред които интензивната пулсова светлина (IPL) заема водещо място.

В нашата клиника се изготви следния алгоритъм за лечение:

Още при първоначалната оценка, специалистът събира подробна анамнеза, фокусирана върху честота и тежест на симптомите. При офталмологичния преглед се наблюдават обструкция на мейбомиевите жлези по клепачния ръб, хиперемия и наличие на телеангиектазии. След това се измерва неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (НВРСФ), което при пациенти с MGD често се съкращава под 7 секунди, и се провежда Ширмер тест за оценка на количеството на слъзната секреция. При възможност се прилага мейбомография, която визуализира морфологичните изменения в мейбомиевите жлези. Понякога се изследват и възпалителни маркери като интерлевкин-6.

След поставяне на диагнозата, офталмологът класифицира заболяването по тежест – лека, умерена или тежка форма. Леката форма се характеризира с минимални оплаквания и слабо съкратено TBUT, докато при тежките случаи се наблюдават изразени симптоми, стабилна структурна дегенерация на жлезите и силно възпаление.

Лечението обикновено започва с консервативни мерки. Назначават се изкуствени сълзи без консерванти с цел подобряване на стабилността на слъзния филм. Пациентът прилага топли компреси и масаж на клепачите, за да се стимулира отделянето на липиден секрет. При наличие на възпалителни или инфекциозни елементи, офталмологът назначава локални или системни антибиотици, а в някои случаи – противовъзпалителни капки.

Препоръчва се избягване на утежняващи фактори като прекомерна работа с екран или излагане на дразнители.

При пациенти, които не реагират адекватно на консервативната терапия след 4 до 6 седмици, специалистът пристъпва към апаратно лечение с IPL. Това решение се взема на база наличието на видими съдови промени, хронично възпаление, влошен TBUT и неадекватен отговор на конвенционалната терапия. IPL терапията се извършва с апарат Lumenis M22, който излъчва светлина в спектъра 515–590 nm. Сесията включва охлаждане на кожата, поставяне на защитни очила и третиране на зоните около клепачите, третират се както горния така и долния клепач със съответния накрайник. Стандартният протокол включва 3–4 сесии, разположени през интервал от 2 до 4 седмици. По време на лечението пациентът следва да избягва излагане на слънце и да използва фотопротекция.

След завършване на терапията, лечението продължава с поддържаща грижа – изкуствени сълзи, топли компреси и хигиена на клепачите. Проследяването включва повторно измерване на TBUT, Ширмер тест и оценка на симптомите. Ако е необходимо, се планират поддържащи IPL сесии на всеки 3–6 месеца. Клиничните находки, както и отговорът на пациента, насочват специалиста към индивидуализиране на бъдещата терапия.

Този подход, изграден на базата на последователна диагностика, целенасочено лечение и обективно проследяване, демонстрира висока ефективност при възстановяване на функцията на мейбомиевите жлези и подобряване на качеството на живот на пациентите със сухо око, дължащо се на MGD (таблица 25).

Таблица 25. Алгоритъм за диагностика и лечение на MGD

Етап	Действие	Описание / Подробности
1. Първоначална оценка	Събиране на анамнеза	Фокус върху честота и тежест на симптомите
	Офталмологичен преглед	Обструкция на жлезите, хиперемия, телеангиектазии
	Измерване на НВРСФ	Време на разкъсване на слъзния филм (често <7 секунди при MGD)
	Ширмер тест	Оценка на количеството слъзна секреция
	Мейбомография (ако е възможно)	Визуализация на морфологични изменения в жлезите
	Изследване на възпалителни маркери	Например интерлевкин-6 (по преценка)
2. Диагноза и класификация	Диагноза на MGD	Потвърждаване на наличието на заболяване
	Класификация по тежест	Лека, умерена, тежка форма според симптоми и находки
3. Начално лечение	Консервативни мерки	Изкуствени сълзи без консерванти, топли компреси, масаж на клепачите
	Локални/системни лекарства	Антибиотици, противовъзпалителни капки при възпаление или инфекция
	Промяна на навици	Избягване на екранно време и дразнители
4. Оценка след 4-6 седмици	Преценка на отговор	Оценка на симптомите и показателите
	Ако недостатъчен отговор	Преминаване към IPL терапия
5. IPL терапия	Извършване на IPL с Lumenis M22	Светлинен спектър 515–590 nm, охлаждане, защитни очила
	Третиране на клепачите	Горен и долен клепач със съответен накрайник
	Протокол	3-4 сесии през 2-4 седмици
	Предпазни мерки	Избягване на слънце и използване на фотопротекция
6. Поддържаща терапия и проследяване	Поддържащо лечение	Изкуствени сълзи, топли компреси, хигиена на клепачите
	Проследване	Повторно измерване на TBUT, Ширмер тест, оценка на симптомите
	План за поддържащи IPL	Сесии на всеки 3-6 месеца при необходимост
7. Индивидуализация на лечението	Корекции в терапията	На база клиничен отговор и предпочитания на пациента

Дисфункцията на мейбомиевите жлези е водещата причина за синдрома на сухото око, разпространението й варира в широки граници от 3,5% до 70% в зависимост от възрастта, пола и етническата принадлежност

[Schaumberg et al., 2017]. Проучване, базирано на населението (проучване на Хирадо-Токушима), проведено на остров Токушима в Япония, установява, че разпространението й е 32,3% [Arita et al., 2019]. Изследване на пациенти планувани за операция на катаракта установява, че 63% от тези индивиди показват признаци на мейбомиева дисфункция и се установява, че тя влияе неблагоприятно на зрителната острота и удовлетвореността на пациентите след една такава операция [Starr et al., 2019]. Според насоките на Европейското Дружество по Катарактална и Рефрактивна хирургия (ESCRS) и Американското Дружество по Катарактална и Рефрактивна хирургия (ASCRS) за операция на катаракта, мейбомиевата дисфункция трябва да се диагностицира и лекува преди такава интервенция.

Дори при липса на субективни симптоми, случаи с находки като оклузия на отворите на мейбомиевата жлеза и намалена секреция на мейбума се считат за предшестващи състояния на мейбомиевата дисфункция. Съществува мнение, че лечението и интервенцията трябва да започнат рано преди появата на субективни симптоми. Понякога е трудно да се направи разлика между находките в случаите на мейбомиева дисфункция без субективни симптоми от промените, свързани с възрастта, и по този начин ранното лечение на мейбомиевата дисфункция без субективни симптоми е противоречиво [Amano et al., 2023].

В литературата няма съществуващ гайдлайн за лечение на мейбомиевата дисфункция. В Япония през 2019 г. се публикуват гайдлайни за лечение на синдрома на сухото око [Dry Eye Research Society Clinical Practice Guidelines Preparation Committee, 2019]. Част от съдържанието му може да бъде полезно при лечението на сухото око, което се развива едновременно с мейбомиева дисфункция. Отвъд океана обаче, TFOS MGD International Workshop публикуват доклад, че това е по-скоро обзорна статия, отколкото базирани на доказателства практически насоки [Nichols et al., 2011].

Мейбомиевата дисфункция се диагностицира въз основа на субективни симптоми, аномалии на клепачния ръб, състояние на отворите на жлезата и степен на мейбума. Подходи като конвенционална мейбография и конфокална микроскопия за наблюдение на морфологията на мейбомиевите жлези, както и интерферометрия на сълзите за оценка на функцията на жлезата също са налице [Tomlinson et al., 2011], но те не са широко възприети в клиничната практика. Безконтактната мейбография е разработен неинвазивен метод, който позволява относително бързо изобразяване на мейбомиевите жлези с висока възпроизводимост и който дава изображения, убедителни за пациентите за необходимостта от лечение [Fineide et al., 2020]. Сега е широко възприето в клиничната практика за оценка на заболявания, свързани с мейбомиевата жлеза.

Възможностите за лечение на мейбомиевата дисфункция се увеличават значително - по-специално с неотдавнашното навлизане на нефармацевтични методи [Arita et al., 2020] - след Международния семинар за дисфункция на мейбомиевата жлеза през 2011 г. Изборът на лечение понастоящем се основава на класификацията на етапите, предложена на семинара през 2011 г. [Geerling et al., 2011]. Такава класификация на етапа сама по себе си се основава на цялостна оценка на субективни симптоми, аномалии на клепачния ръб (запушване, васкуларизация), степен на мейбума и степен на оцветяване на очната повърхност. Въпреки това, често е трудно да се избере метод на лечение според тази сложна класификация в клиничната практика. Освен това, не е ясно на какъв етап трябва да се извършат нефармацевтични възможности за лечение, като интрадуктално сондиране [Maskin, 2010], термична пулсова терапия [Greiner, 2012] и интензивна пулсова светлина [Toyos et al., 2015].

Ето защо Arita et al. предлагат алгоритъм за лечение като провеждат ретроспективно проучване на характеристиките на пациенти с мейбомиева дисфункция, които посещават клиника Itoh в периода между април 2014 г.

и септември 2020г. и получават едно от петте вида лечение. Ефикасността на всяко лечение е преоценена от гледна точка на неинвазивна мейбография (meiboscore) в началото [Atita et al., 2020]. Критериите за включване са както следва: (1) възраст най-малко 20 години; (2) диагноза мейбомиева дисфункция съгласно японски диагностични критерии [Amano et al., 2010], включително очни симптоми, запушени отвори на жлезите, васкуларизация и неравномерни ръбове на клепача и намалено качество и количество на мейбума (степен на Shimazaki) [Shimazaki et al., 1995]. Критериите за изключване включват: активна очна инфекция, очно възпалително заболяване и стойност на тест на Schirmer ≤5 mm. Всички включени пациенти извършват затопляне на клепачите и практикуват хигиена на клепачите два пъти на ден. По време на периода на проучването се провеждат пет вида терапия: (1) само хигиена на клепачите за 3 месеца (години 2014–2016), (2) четири сесии на експресия на мейбума с компресор за мейбомиеви жлези Arita (Katena) с интервал от 3 седмици заедно с хигиена на клепачите за 3 месеца (години 2015–2016), (3) прилагане на капки за очи с азитромицин (AZM), за 2 седмици заедно с хигиена на клепачите (години 2019–2020), (4) една сесия на лечение с термална пулсационна система LipiFlow (Johnson & Johnson) заедно с хигиена на клепачите за 1 месец (години 2015–2017) и (5) четири сесии на лечение с интензивна пулсова светлина (M22, Lumenis) с интервал от 3 седмици отново с хигиена на клепачите над 3 месеца (години 2016–2019). На всички пациенти е разрешено да прилагат изкуствени сълзи четири пъти на ден. Всички пациенти се преглеждат преди и 1 месец след края на периода на лечение. Очните симптоми се оценяват с въпросника за стандартизирана пациентска оценка на сухота в очите (SPEED). Дебелината на липидния слой на слъзния филм се измерва с интерферометър LipiView (Johnson & Johnson). Аномалии на ръба на клепача — включително запушване (скала от 0–3) и васкуларизация (скала от 0–3), както и базирано на флуоресцеин

време на разкъсване на слъзния филм (скала от 0–9) и степен на мейбум (скала от 0–3) се оценяват чрез микроскопско изследване. Мейбоскорът (0–3 за всеки клепач), който отразява степента на загуба на мейбомиевата жлеза, се определя с безконтактна мейбографска система (Topcon) и мейбоскорът за двата клепача се сумира (общо 0–6). Обемът на слъзната течност се измерва чрез теста на Schirmer, извършен без приложение на анестетик. Очите се категоризират като показващи подобрение (т.е. лечението е било ефективно), ако резултатът от SPEED намалява с ≥4 точки и степента на мейбума намалява с ≥1 точка след лечението в сравнение с преди него. Данните за това проучване се получават от дясното око на всеки субект, освен ако дясното око не е изключено, в който случай са използвани данни от лявото око.

Наблюдава се, че резултатът от SPEED теста значително намалява на първия месец след края на периода на лечение за всички групи. Дебелината на липидния слой значително се увеличава в групата с експресия на жлезите и групата LipiFlow. Запушването значително се подобрява във всички групи с изключение на тази с хигиена на клепачите. Също така се наблюдава и подобрение на васкуларизацията в групите на AZM, LipiFlow и IPL. ВРСФ значително се удължава във всички групи с изключение на групите AZM и LipiFlow.

Очите във всяка група на лечение се класифицират въз основа на meiboscore (1 или 2, лека загуба на жлези; 3 или 4, умерена загуба на жлези; 5 или 6, тежка загуба на жлези). Очите също се категоризират като показващи подобрение (лечението е ефективно), ако SPEED резултатът намалява с ≥4 точки и степента на мейбума намалява с ≥1 точка в сравнение със стойностите преди лечението. В групата на хигиена на клепачите 100% от пациентите с лека загуба на жлези показват подобрение. Въпреки това, никой от тези с умерена или тежка загуба на жлези не показват такова. В групата с експресия на жлезите, 88% от пациентите с лека загуба на жлеза

се подобряват, в сравнение с 55% от тези с умерена загуба на жлези и нито един от тези с тежка такава. В групата на AZM 92% от пациентите с лека загуба на жлези и 100% от тези с умерена се подобряват, докато при нито един от тези с тежка загуба на жлези не се наблюдава това. В групата на LipiFlow 75%, 10% и 0% от пациентите съответно с лека, умерена или тежка загуба на жлези показват подобрение. И накрая, в IPL групата, всички пациенти с лека до тежка загуба на жлези се подобряват.

Диагнозата на мейбомиевата дисфункция до голяма степен се прави въз основа на комбинацията от субективни симптоми и находките от биомикроскопията [Tomlinson et al., 2011], но гайдлайните за избор на лечение според тежестта на заболяването не са ясни. Като се има предвид, че повече от половината пациенти с мейбомиева дисфункция нямат симптоми [Arita et al., 2016] и е трудно да се оцени продължителността на заболяването, съществуващите насоки са недостатъчни за точно определяне на тежестта на мейбомиевата дисфункция. Според проучването на Arita et al. откритията им предполагат, че някои възможности за лечение могат да бъдат избрани според степента на разрушаване на морфологията на мейбомиевите жлези, видима в изображенията, които се получават чрез безконтактна мейбография [Arita et al., 2020]. Специфичността и чувствителността за диагностика на мейбомиевата дисфункция въз основа на морфологията на мейбомиевите жлези са високи, съответно 85% и 96,7% [Adil et al., 2019]. Мейбографските изображения убеждават пациентите в необходимостта от лечение. Въпреки това е трудно да се определи количествено площта на мейбомиевите жлези в такива изображения и те не са подходящи за наблюдение, тъй като площта на жлезата не се възстановява лесно чрез лечение. Тестовете за функцията на мейбомиевите жлези, като класификацията на мейбума, са относително субективни. Интерферометрията на сълзите е количествена, но констатациите лесно се влияят от условия като влажност, стайна и телесна температура и грим на

очите. От друга страна, мейбографията е обективна и силно възпроизводима и може точно да диагностицира мейбомиевата дисфункция [Xiao et al., 2019] и да оцени статуса на заболяването [Xiao et al., 2019, Xiao et al., 2020]. Оценката на морфологията и функцията на жлезата би била идеалният начин да се оцени ефикасността от лечението на мейбомиевата дисфункция в бъдеще. Времето за разкъсване на слъзния филм се измерва с флуоресцеин в проучването на Arita et al. [Arita et al., 2020], което започва преди публикуването на доклада TFOS DEWS II [Wolffsohn et al., 2017], който препоръчва използването на неинвазивни мерки за изследване стабилността на слъзния филм. Като цяло, ако технологията е налична, по-добре е да се използва среднят резултат от няколко измервания на неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT), базирано на диска на Плачидо [Hong et al., 2013]. Инвазивността на процедурата в проучването на Arita et al. [Arita et al., 2020] се свежда до минимум чрез внимателно нанасяне на оцветената с флуоресцеин хартия върху конюнктивалния сак и молбата на пациента да мигне два пъти.

От проучването на Arita et al. се стига до заключението, че и петте вида лечения значително подобряват субективните симптоми и обективните параметри на слъзния филм в сравнение с изходното ниво [Arita et al., 2020]. Те доказват, че хигиената на клепачите има тенденция да бъде ефективен метод само при пациенти с лека степен на мейбомиева дисфункция и че интензивната пулсова светлина е ефективна за всички степени и е единственото ефективно лечение при пациенти с тежка форма на заболяването, характеризиращо се с отпадане на много жлези. Ефикасността от експресията на мейбомиевата жлеза и устройството LipiFlow са сходни, в съответствие с резултатите от предишно проучване, което предполага, че LipiFlow не е ефективен при пациенти с много напреднала мейбомиева дисфункция [Greiner, 2016]. Техните резултати обаче не предполагат, че интензивната пулсова светлина предизвиква регенерация на мейбомиевите

жлези. Ефикасността от IPL може да зависи от противовъзпалителното действие, както и от втечняването на мейбума и следователно може да бъде по-ефективна при тежка мейбомиева дисфункция, свързана с много голям процент отпаднали жлези, отколкото устройството LipiFlow, чиято ефикасност се смята, че разчита на втечняването на мейбума и масаж на жлезите. В допълнение, стандартният протокол за терапия с интензивна пулсова светлина, се състои от четири сесии на 3 седмични интервали, докато протоколът за LipiFlow е едно приложение.

В заключение може да се каже, че техните резултати предполагат, че най-подходящото лечение може да бъде избрано за всеки пациент с мейбомиева дисфункция въз основа на meiboscore. Когато говорим за лека или умерена мейбомиева дисфункция, има няколко възможности за лечение. Когато загубата на жлези е тежка, се препоръчва лечение с интензивна пулсова светлина. По този начин мейбографията може да предвиди ефективността на бъдещото лечение и да се информира пациента за избора на най-добрата възможност за терапия особено при индивиди с голям процент отпаднали жлези. Необходими са бъдещи проспективни проучвания, за да се потвърдят резултатите от тяхното изследване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на сухото око е широко разпространено, хронично и често подценявано състояние, което може да доведе до сериозни зрителни нарушения, дразнене, болка и значително влошено качество на живот. Въпреки напредъка в диагностиката и лечението, голяма част от пациентите продължават да изпитват симптоми въпреки стандартните терапии, особено в случаите, свързани с мейбомиева дисфункция – най-честата причина за сухо око.

В този контекст, интензивната пулсова светлина (IPL) се утвърждава като иновативна и патогенетично насочена терапия. Тя действа чрез затопляне и отпушване на мейбомиевите жлези, намаляване на възпалението и подобряване на качеството на липидния слой на слъзния филм. Въпреки международния интерес към тази технология, до момента в България не съществуваше систематизирано клинично проучване, изследващо ефекта на IPL при пациенти със сухо око.

Настоящата дисертация представя задълбочена клинична оценка на ефективността и безопасността на IPL терапията при пациенти със синдром на сухото око и доказана мейбомиева дисфункция, базирана на реални наблюдения от офталмологичната практика в България.

В проучването са включени 120 пациенти (общо 240 очи), като за всеки беше приложен индивидуализиран терапевтичен подход с IPL. Диагностичната и проследяваща оценка включва субективни показатели (въпросници за симптоми), както и обективни параметри като неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT), мейбомиева експресия и морфология, както и визуална оценка на кожен фототип по Toyos, с цел адаптиране на параметрите на лечението към индивидуалните особености на пациента.

Резултатите от проучването показват статистически значимо подобрение както на субективните оплаквания, така и на обективните клинични

показатели след курса от процедури с IPL. Пациентите съобщават за намаляване на дразненето, паренето, зрителната нестабилност и усещането за чуждо тяло, а инструменталните показатели потвърждават подобрена стабилност и качество на слъзния филм.

Иновативността на тази дисертация се изразява както в прилагането на съвременен, апаратен терапевтичен метод, непознат досега в българската офталмологична практика, така и в цялостния диагностично-терапевтичен подход, основан на персонализирана медицина. Освен това, класификацията на Toyos, базирана на кожен фототип, е интегрирана в терапевтичния протокол с цел адаптиране на светлинната енергия спрямо индивидуалната чувствителност на кожата и осигуряване на максимална безопасност. Проучването допринася както с научна стойност, така и с приложен клиничен принос, като предлага реалистичен, работещ модел за интегриране на IPL в терапевтичния арсенал на специалистите по очни болести. Събраните данни могат да служат като основа за изграждането на национални терапевтични протоколи и добри практики при лечението на сухо око в България.

С оглед на положителните резултати, безопасността и добрата поносимост на процедурата, IPL терапията заслужава по-широко клинично приложение и включване в дългосрочните стратегии за мениджмънт на хроничен сух кератоконюнктивит. Необходими са допълнителни, мултицентрови и рандомизирани проучвания с по-дълъг период на проследяване, за да се оптимизира терапевтичният протокол и да се утвърди дълготрайната ефективност на метода.

В заключение, настоящата дисертация подчертава ролята на IPL като иновативен, неинвазивен и перспективен метод в лечението на сухо око, с реален потенциал за прилагане в българската клинична практика и значим принос към развитието на съвременната офталмология у нас.

ИЗВОДИ

1. Въз основа на проведения анализ се установява, че няма статистически значима връзка между възрастта и степента на мейбомиева дисфункция при изследваните пациенти (p = 0,323), което предполага, че възрастта не е определящ фактор за тежестта на заболяването в настоящата извадка.

2. Не се установява статистически значима връзка между пола и степента на мейбомиева дисфункция при изследваните пациенти (p = 0,124). Все пак в настоящата извадка жените по-често попадат в групата с лека форма на мейбомиева дисфункция, а мъжете – с умерена.

3. IPL терапията води до значимо подобрение на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) при пациенти с по-изразена мейбомиева дисфункция (Групи 2 и 3; p < 0,001), докато при пациенти с по-лека форма (Група 1) не се установява статистически значимо подобрение (p = 0,105).

4. Schirmer теста показва значимо увеличение на слъзната секреция след IPL терапия при групи 2 и 3 (p < 0,001), докато при група 1 подобрението не достига статистическа значимост (p = 0,148).

5. При оперирани за катаракта пациенти се установява статистически значимо подобрение както във времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ), така и в резултатите от Schirmer теста след прилагането на IPL терапия (p < 0,001). Това потвърждава ефективността на IPL и при пациенти със сухо око, индуцирано или влошено след хирургия на катаракта.

6. Стойностите на времето на разкъсване на слъзния филм (ВРСФ) и на Schirmer теста са значително по-ниски при оперираните за катаракта пациенти в сравнение с неоперираните, както преди, така и след IPL терапия. Разликите са статистически значими за всички измервания на ВРСФ ($p < 0,001$ и $p = 0,005$) и за стойностите от Schirmer теста след първа и втора процедура ($p = 0,001$ и $p = 0,002$), докато разликата преди терапията не е значима ($p = 0,161$). Това сочи по-слаб отговор на терапията при постоперативните пациенти и подчертава необходимостта от индивидуализиран подход към лечението на сухо око в тази група.

7. OSDI въпросникът показва значимо намаляване на субективните оплаквания при пациентите след IPL терапия, което потвърждава благоприятния ефект на лечението не само върху обективните, но и върху субективните симптоми на сухо око.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Приноси с научно-теоретичен характер

1. За първи път в рамките на дисертационен труд в България е проведено систематично клинично проучване върху ефективността на IPL при пациенти със синдром на сухото око, свързан с мейбомиева дисфункция.
2. Проведен е комплексен анализ на обективните показатели (време на разкъсване на слъзния филм, Schirmer тест) и субективните симптоми (OSDI въпросник), което осигурява цялостна оценка на терапевтичния ефект на IPL.
3. Установена е значима зависимост между степента на мейбомиева дисфункция и отговора към IPL терапията, което допринася за по-добро разбиране на патогенезата и лечението на заболяването.
4. Анализирана е ролята на възрастта и пола като фактори, влияещи върху тежестта на мейбомиевата дисфункция и ефективността на IPL терапията, което подпомага персонализирания подход към лечението.
5. Представен е сравнителен анализ между оперирани и неоперирани за катаракта пациенти, който разкрива различия в клиничното протичане и терапевтичния отговор, допринасяйки за по-целенасочен подход към различните подгрупи пациенти.

II. Приноси с научно-приложен характер

1. Разработен и предложен е алгоритъм за оценка, лечение и проследяване на пациенти със сухо око, приложим в клиничната офталмологична практика.
2. Данните от проведеното изследване утвърждават IPL терапията като ефективен и безопасен метод за лечение на мейбомиева дисфункция, което създава основа за нейното широко приложение в България.

3. Представена е научна основа за включване на IPL терапията в клиничните пътеки и стандарти за лечение на пациенти със сухо око, което може да подобри качеството на здравните услуги и пациентската удовлетвореност.

III. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърждава се ефективността на IPL терапията за подобряване както на субективните симптоми, така и на обективните показатели при пациенти със сухо око, което съответства на резултатите от международни проучвания.
2. Утвърждава се значимата роля на възрастта и пола като фактори, влияещи върху тежестта и клиничното протичане на мейбомиевата дисфункция, в съответствие с данните от съществуващата литература.
3. Потвърждава се корелацията между субективните симптоми, оценени с OSDI, и обективните показатели (ВРСФ и Schirmer тест), което подкрепя мултидисциплинарния подход при диагностиката и лечението на сухо око.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

I. Научни публикации във връзка с дисертацията

1. **Димитрова, М.,** Иринкова, Б., Гъцева, А., Петкова, И., Кунева, И., Интензивна Пулсова Светлина (ÌPL) – иновативен метод за лечение на мейбомиева дисфункция при пациенти със синдром на сухото око, Български офталмологичен преглед, 2023; 67(1);30-36

2. **Димитрова, М.,** Съвременно лечение на синдрома на сухото око, асоцииран с мейбомиева дисфункция, (2021), MEDINFO, сп. 4624, 24-26

3. **Dimitrova, M.,** Kuneva I., Intense Pulsed Light (IPL) – Treatment strategy for Meibomian gland dysfunction, Journal of IMAB, 2025 Jan-Mar; 31 (1)

II. Участия в научни форуми

1. „Интензивна Пулсова Светлина (ÌPL) – иновативен метод за лечение на мейбомиева дисфункция при пациенти със синдром на сухото око“ – Новости в Офталмологията и XV - ти Витреоретинален симпозиум, 14-17.10.2021г., Боровец, (орален доклад)

2. „Персистираща субретинна течност поради централна серозна хориоретинопатия при наличие на силиконова тампонада“, XIV – ти конгрес, Новости в офталмологията“ и XV - ти Витреоретинален симпозиум, 14-17.10.2021г., Боровец, (постер)

3. „Интензивна пулсова светлина и глаукома“, XV – ти конгрес, Българско Дружество по Офталмология, 28.09.-01.10.23г., Албена, (орален доклад)

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Acera A, Sua´rez T, Rodrı´guez-Agirretxe I, et al. Changes in tear protein profile in patients with conjunctivochalasis. Cornea. 2011;30:42—9.
2. Actis, A., Rolle, T. (2014). Ocular surface alterations and topical antiglaucomatous therapy: a review. The Open Ophthalmology Journal 8:67-72.
3. Adamic M, Troilius A, Adatto M, Drosner M, Dahmane R. Vascular lasers and IPLS: guidelines for care from the European Society for Laser Dermatology (ESLD). J Cosmet Laser Ther. 2007 Jun;9(2):113-24.
4. Adatia FA, Michaeli-Cohen A, Naor J, Caffery B, Bookman A, Slomovic A. Correlation between corneal sensitivity, subjective dry eye symptoms and corneal staining in Sjogren's syndrome. Can J Ophthalmol. 2004;39:767–771.
5. Adil M.Y., Xiao J., Olafsson J., Chen X., Lagali N.S., Raeder S., Utheim O.A., Dartt D.A., Utheim T.P. Meibomian gland morphology is a sensitive early indicator of meibomian gland dysfunction. Am. J. Ophthalmol. 2019;200:16–25.
6. Afonso A, Monroy D, Stern M, et al. Correlation of tear fluoresce in clearance and Schirmer test scores with ocular irritation symptoms. Ophthalmology. 1999;106:803—10.
7. Agarwal P. Khun D. Krösser S. et al. Preclinical studies evaluating the effect of semifluorinated alkanes on ocular surface and tear fluid dynamics. Ocul Surf. 2019; 17: 241-249.
8. Agnifili L, Fasanella V, Costagliola C, et al. In vivo confocal microscopy of meibomian glands in glaucoma. Br J Ophthalmol. 2013;97(3):343-349.
9. Ahmed SA, Taher IME, Ghoneim DF, Safwat AEM. Effect of Intense Pulsed Light Therapy on Tear Proteins and Lipids in Meibomian Gland Dysfunction. J Ophthalmic Vis Res. 2019;14(1):3-10.
10. Aketa N, Shinzawa M, Kawashima M et al. Efficacy of plate expression of meibum on tear function and ocular surface findings in meibomian gland disease. Eye Contact Lens 2019; 45: 19–22.
11. Albietz J. M., Schmid K. L. Intense pulsed light treatment and meibomian gland expression for moderate to advanced meibomian gland dysfunction. Clinical and Experimental Optometry. 2018;101(1):23–33.
12. Altinors DD, Akc¸a S, Akova YA, et al. Smoking associated with damage to the lipid layer of the ocular surface. Am J Ophthalmol. 2006;141:1016—21.
13. Amano S., Arita R., Kinoshita S., Japanese Dry Eye Society MGD Working Group Definition and diagnostic criteria for meibomian gland dysfunction. Atarashii Ganka (J. Eye). 2010;27:627–631.
14. Amano, S., Shimazaki, J., Yokoi, N. et al. Meibomian Gland Dysfunction Clinical Practice Guidelines. Jpn J Ophthalmol 67, 448–539 (2023).
15. Anderson RR, Parrish JA. Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science. 1983 Apr 29;220(4596):524-7.
16. Anderson, R.R. & Parrish, J.A. (1983) Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. Science, 220, 524–527.
17. Andrews JR. The prevalence of hair follicle mites in Caucasian New Zealanders. N Z Med J. 1982;95(711):451-453.
18. Arita R, Fukuoka S, Kawashima M. Proposed Algorithm for Management of Meibomian Gland Dysfunction Based on Noninvasive Meibography. J Clin Med. 2020 Dec 27;10(1):65.

19. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. Ocul Surf. 2019 Jan;17(1):104–110. doi:10.1016/j. jtos.2018.11.004.
20. Arita R, Itoh K, Inoue K, et al. Contact lens wear is associated with decrease of meibomian glands. Ophthalmology. 2009;116(3):379-384.
21. Arita R, Itoh K, Maeda S et al. A newly developed noninvasive and mobile pen-shaped meibography system. Cornea 2013; 32: 242–247.
22. Arita R, Morishige N, Sakamoto I et al. Effects of a warm compress containing menthol on the tear film in healthy subjects and dry eye patients. Sci Rep 2017; 7: 45848.
23. Arita R, Morishige N, Shirakawa R et al. Effects of eyelid warming devices on tear film parameters in Normal subjects and patients with Meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2015; 13: 321–330.
24. Arita R., Fukuoka S. Non-pharmaceutical treatment options for meibomian gland dysfunction. Clin. Exp. Optom. 2020;103:742–755. doi: 10.1111/cxo.13035.
25. Arita R., Minoura I., Morishige N., Shirakawa R., Fukuoka S., Asai K., Goto T., Imanaka T., Nakamura M. Development of Definitive and Reliable Grading Scales for Meibomian Gland Dysfunction. Am. J. Ophthalmol. 2016;169:125–137.
26. Arita R., Mizoguchi T., Kawashima M., Fukuoka S., Koh S., Shirakawa R., Suzuki T., Morishige N. Meibomian Gland Dysfunction and Dry Eye are Similar, but Different based on a Population-Based Study (Hirado-Takushima Study) in Japan. Am. J. Ophthalmol. 2019;207:410–418.
27. Arita, R., Fukuoka, S., & Morishige, N. (2018). Therapeutic efficacy of intense pulsed light in patients with refractory meibomian gland dysfunction. The Ocular Surface, 16(3), 365–370.
28. Arita, R., Itoh, K., Inoue, K., Amano, S. (2008) Non-contact infrared meibography to document age related changes of the meibomian glands in normal population. Ophthalmology 115:911-915.
29. Arita, Reiko; Mizoguchi, Takanori; Fukuoka, Shima; Morishige, Naoyuki MD; Multicenter Study of Intense Pulsed Light Therapy for Patients With Refractory Meibomian Gland Dysfunction, Cornea 37(12):p 1566-1571, December 2018.
30. Ash, C., Town, G., Whittall, R., Tooze, L. & Phillips, J. (2017) Lasers and intense pulsed light (IPL) association with cancerous lesions. Lasers in Medical Science, 32, 1927–1933.
31. Ashraf, Z., Pasha, U., Greenstone, V., Akbar, J., Apenbrinck, E., Foulks, G.N., et al., 2011.Quantification of human sebum on skin and human meibum on the eye lidmargin using Sebutape(R), spectroscopy and chemical analysis. Curr. Eye Res. 36(6), 553e562.
32. Auw-Hadrich C, Reinhard T: [Treatment of chronic blepharo - keratoconjunctivitis with local calcineurin inhibitors]. Behandlung der chronischen Blepharokeratokonjunktivitis mit lokalen Kalzineu rininhibitoren. Ophthalmologe 2009; 106: 635–8.
33. Babilas, P., Schreml, S., Szeimies, R.M. & Landthaler, M. (2010) Intense pulsed light (IPL): a review. Lasers in Surgery and Medicine, 42, 93–104.
34. Ban Y, Ogawa Y, Goto E, et al. Tear function and lipid layer alterations in dry eye patients with chronic graft-vs-host disease. Eye. 2008;23:202—8.
35. Barabino S, Rolando M, Camicione P, et al.: Systemic linoleic and gamma-linolenic acid therapy in dry eye syndrome with an inflammatory component. Cornea 2003; 22: 97–101.

36. Baum JL, Bull MJ. Ocular manifestations of the ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate syndrome. Am J Ophthalmol. 1974;78(2):211-216.
37. Bäumler W, Vural E, Landthaler M, Muzzi F, Shafirstein G. The effects of intense pulsed light (IPL) on blood vessels investigated by mathematical modeling. Lasers Surg Med 2007;39:132–9.
38. Best, N., Drury, L., Wolffsohn, J.S. (2012) Clinical evaluation of the Oculus Keratograph 35: 171-174.
39. Bilkhu PS, Naroo SA, Wolffsohn JS. Randomised masked clinical trial of the MGDRx EyeBag for the treatment of meibomian gland dysfunction-related evaporative dry eye. Br J Ophthalmol 2014; 98: 1707–1711.
40. Bitton E, Keech A, Simpson T, et al. Variability of the analysis of the tear meniscus height by optical coherence tomography. Optom Vis Sci. 2007;84:E903—8.
41. Blackie CA, Coleman CA, Holland EJ. The sustained effect (12 months) of a single-dose vectored thermal pulsation procedure for meibomian gland dysfunction and evaporative dry eye. Clin Ophthalmol 2016; 10: 1385–1396.
42. Blackie, C.A. , Carlson, A.N. & Korb, D.R. (2015) Treatment for meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms with a single-dose vectored thermal pulsation: a review. Current Opinion in Ophthalmology, 26(4), 306–313.
43. Borchman D. The optimum temperature for the heat therapy for meibomian gland dysfunction. Ocul Surf 2019; 17: 360–364.
44. Borchman, D., Foulks, G.N., Yappert, M.C., Bell, J., Wells, E., Neravetla, S., et al., 2011. Human meibum lipid conformation and thermodynamic changes withmeibomian-gland dysfunction. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52 (6), 3805e3817.
45. Borchman, D., Foulks, G.N., Yappert, M.C., Kakar, S., Podoll, N., Rychwalski, P., et al., 2010. Physical changes in human meibum with age as measured by infraredspectroscopy. Ophthalmic Res. 44 (1), 34e42.
46. Borchman, D., Foulks, G.N., Yappert, M.C., Milliner, S.E., 2012. Differences in human meibum lipid composition with meibomian gland dysfunction using NMR andprincipal component analysis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 53 (1), 337e347.
47. Brauninger GE, Shah DO, Kaufman HE: Direct physical demonstration of oily layer on tear film surface. Am J Ophthalmol 1972;73:132–134.
48. Brignole-Baudouin F, Baudouin C, Aragona P, et al. A multicentre, double-masked, randomized, controlled trial assessing the effect of oral supplementation of omega-3 and omega-6 fatty acids on a conjunctival inflammatory marker in dry eye patients. Acta Ophthalmol. 2011;89(7):e591-e597.
49. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. Cornea. 2003;22:640—50.
50. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. Exp Eye Res. 2004 Mar;78(3):347-360.
51. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM, Yokoi N, Voon LW. Functional aspects of the tear film lipid layer. Exp Eye Res. 2017;148:76–85.
52. Bron AJ, Tiffany JM. The contribution of meibomian disease to dry eye. Ocul Surf. 2004;2(2):149-165.
53. Brown SI. Further studies on the pathophysiology of keratitis sicca of Rolet. Arch Ophthalmol 1970; 83:542-527.
54. Butovich IA. Lipidomics of human meibomian gland secretions: chemistry, biophysics, and physiological role of meibomian lipids. Prog Lipid Res. 2011;50:278—301.

55. Butovich IA. Understanding and analyzing meibomian lipids—a review. Curr Eye Res. 2008;33:405—20.
56. Caldefie-Chezet F, Guerry M, Chalchat JC et al. Anti-inflammatory effects of Melaleuca alternifolia essential oil on human polymorphonuclear neutrophils and monocytes. Free Radic Res 2004; 38: 805–811.
57. Call M, Fischesser K, Lunn M, et al. Notch regulation of PPAR-gamma and development of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:924.
58. Celebi AR, Ulusoy C, Mirza GE: The efficacy of autologous serum eye drops for severe dry eye syndrome: a randomized double-blind cross over study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014; 252: 619–26.
59. Celik, T., Lee, H.K., Petznick, A., Tong, L. (2013) Bioimage informatics approach to automated Meibomian gland analysis in infrared images of meibography. Journal of Optometry 6: 194-204.
60. Chen C, Chen D, Chou YY, Long Q. Factors influencing the clinical outcomes of intense pulsed light for meibomian gland dysfunction. Medicine (United States) 2021;100:e28166.
61. Chen Y, Li J, Wu Y, Lin X, Deng X, Yun-E Z. Comparative evaluation in intense pulsed light therapy combined with or without meibomian gland expression for the treatment of meibomian gland dysfunction. Curr Eye Res 2021;46:1125–31.
62. Chen, H.Y., Lin, C.L., Tsai, y.Y., Kao, C.,H. (2015). Association between glaucoma medication usage and dry eye in Taiwan, Optometry and vision science 92:e227-232.
63. Choi M, Han SJ, Ji YW, Choi YJ, Jun I, Alotaibi MH, et al. Meibum Expressibility Improvement as a Therapeutic Target of Intense Pulsed Light Treatment in Meibomian Gland Dysfunction and Its Association with Tear Inflammatory Cytokines. Sci Rep. 2019;9(1):7648.
64. Cote, S. , Zhang, A.C. , Ahmadzai, V. , Maleken, A. , Li, C. , Oppedisano, J. et al. (2020) Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 3, CD013559.
65. Cox SM, Nichols KK, Nichols JJ. Agreement between automated and traditional measures of tear film breakup. Optometry and Vision Science. 2015;92:e257–e63.
66. Craig JP, Chen YH, Turnbull PR. Prospective trial of intense pulsed light for the treatment of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56:1965-70.
67. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, et al. TFOS DEWS II definition and classification report. Ocul Surf. 2017;15(3):276–283.
68. Craig, J. P., Nelson, J. D., Azar, D. T., Belmonte, C., Bron, A. J., Chauhan, S. K., ... & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II report: Management and therapy. The Ocular Surface, 15(3), 575–628.
69. Dartt DA, Willcox MD. Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. Exp Eye Res. 2013 Dec;117:1-3.
70. Dartt, Darlene A. "Neural regulation of lacrimal gland secretory processes: relevance in dry eye diseases." Progress in retinal and eye research vol. 28,3 (2009): 155-177.
71. Davidson HJ, Kuonen VJ. The tear film and ocular mucins. Vet Ophthalmol. 2004 Mar-Apr;7(2):71-7.
72. De Vries N.E., Webers C.A.B., Touwslager W.R.H., Bauer N.J.C., de Brabander J., Berendschot T.T., Nuijts R.M.M.A. Dissatisfaction after implantation of multifocal intraocular lenses. J. Cataract. Refract. Surg. 2011;37:859–865.

73. Dell SJ, Gaster RN, Barbarino SC, Cunningham DN. Prospective evaluation of intense pulsed light and meibomian gland expression efficacy on relieving signs and symptoms of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2017;11:817–27.
74. Dell, S. J. (2017). Intense pulsed light for evaporative dry eye disease. Clinical Ophthalmology, 11, 1167–1173.
75. Demiryay E, Yaylali V, Cetin EN, Yildirim C: Effects of topical cyclosporine a plus artificial tears versus artificial tears treatment on conjunctival goblet cell density in dysfunctional tear syndrome. Eye Contact Lens 2011; 37: 312–5.
76. Den, Seika MD*†; Shimizu, Kazuhiro MD†; Ikeda, Tsunehiko MD†; Tsubota, Kazuo MD*‡; Shimmura, Shigeto MD*‡; Shimazaki, Jun MD*‡. Association Between Meibomian Gland Changes and Aging, Sex, or Tear Function. Cornea 25(6):p 651-655, July 2006.
77. Di Marino M, Conigliaro P, Aiello F, Valeri C, Giannini C, Mancino R, et al. Combined low-level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of dry eye in patients with Sjögren's syndrome. J Ophthalmol 2021;2021:2023246.
78. Didem, S., Safak, K., Aysu, K., Gursoy, A. (2007). A simple approach to the repeateability of the Schirmer test without anaesthesia: eyes open or closed. Cornea 26:903-906.
79. Doughty MJ, Glavin S. Efficacy of different dry eye treatments with artificial tears or ocular lubricants: a systematic review. Ophthal Phisiol Opt. 2009;29:573—83.
80. Doughty MJ, Laiquzzaman M, Button NF. Video-assessment of tear meniscus height in elderly Caucasians and its relationship to the exposed ocular surface. Curr Eye Res. 2001;22:420—6.
81. Doughty, M.J., (2013) Rose Bengal staining as an assessment of ocular surface damage and recovery in dry eye disease- A review. Contact Lens & Anterior Eye 36:272-280.
82. Dry Eye Research Society Clinical Practice Guidelines Preparation Committee. Dry eye clinical practice guidelines. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2019;123:489–592 (in Japanese).
83. Du C, Liu C, Kang J, et al. MicroRNA miR-326 regulates TH-17 differentiation and is associated with the pathogenesis of multiple sclerosis. Nat Immunol. 2009;10:1252—9.
84. Dursun D, Wang M, Monroy D, et al. A mouse model of keratoconjunctivitis sicca. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:632—8.
85. El Ameen A, Majzoub S, Vandermeer G, Pisella PJ. Influence of cataract surgery on Meibomian gland dysfunction. J Fr Ophtalmol. 2018 May;41(5):e173-e180.
86. English FP, Nutting WB. Demodicosis of ophthalmic concern. Am J Ophthalmol 1981; 91: 362–372.
87. Eom, Y., Choi, K., Khang, S., Lee, HK., Kim, HM., Song, JS., (2014) Comparison of Meibomian gland loss and expressed meibum grade between the upper and lower eyelids in patients with obstructive Meibomian gland dysfunction. Cornea 33:448-452.
88. Erb, C.,Geerlin, G., Grus, F., Jünemann, A.,Kaercher, T., Kasper, K.,Knop, E., Knop, N., Lanzl, I,. Messmer, E., Schirra, F., Schötzer-Screhardt, U., Seitz, B. (2012) Glaucoma and dry eye.
89. Erickson RP, Dagenais SL, Caulder MS, et al. Clinical heterogeneity in lymphoedema-distichiasis with FOXC2 truncating mutations. J Med Genet. 2001;38(11):761-766.

90. F.J. Holly, M.A. Lemp, Tear physiology and dry eyes, Survey of Ophthalmology, Volume 22, Issue 2, 1977, Pages 69-87.
91. Fan Q, Pazo EE, You Y, Zhang C, Zhang C, Xu L, et al. Subjective quality of vision in evaporative dry eye patients after intense pulsed light. Photobiomodul Photomed Laser Surg 2020;38:444–51.
92. Farris RL, Gilbard JP, Stuchell RN, Mandel ID. Diagnostic tests in keratoconjunctivitis sicca. CLAO J 1983; 9:23-28.
93. Farris RL. Tear osmolarity—a new gold standard. Adv Exp Med Biol. 1994;350:495—503.
94. Feenstra RPG, Tseng, SCG. Comparison of fluorescein and rose bengal staining, Ophthalmology 1992; 110:984-993.
95. Fineide F., Arita R., Utheim T.P. The role of meibography in ocular surface diagnostics: A review. Ocul. Surf. 2020 doi: 10.1016/j.jtos.2020.05.004. in press.
96. Finis D, Hayajneh J, Konig C, et al.: Evaluation of an automated thermodynamic treatment (LipiFlow®) system for meibomian gland dysfunction: a prospective, randomized, observer-masked trial. Ocul Surf 2014; 12: 146–54.
97. Finis D, Konig C, Hayajneh J et al. Six-month effects of a thermodynamic treatment for MGD and implications of meibomian gland atrophy. Cornea 2014; 33: 1265–1270.
98. Finis D, Schrader S, Geerling G. Meibom-Drüsen-Dysfunktion [Meibomian gland dysfunction]. Klin Monbl Augenheilkd. 2012 May;229(5):506-13. German.
99. Fischer, FP. (1928). Über die Darstellung der Hornhaut oberflache und ihrer Veranderung im Reflexbild. Suppl. to Arch. Augenheilk. 98, Bergman, Münich.
100. Fluckinger M, Haas H, Merschak P, Glasgow BJ, Redl B: Human tear lipocalin exhibits antimicrobial activity by scavenging microbial siderophores. Antimicrob Agents Chemother 2004;48: 3367–3372.
101. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kakar S. Topical azithromycin and oral doxycycline therapy of meibomian gland dysfunction: a comparative clinical and spectroscopic pilot study. Cornea. 2013;32(1):44-53.
102. Foulks GN, Borchman D, Yappert M, Kim SH, McKay JW: Topical azithromycin therapy for meibomian gland dysfunction: clinical response and lipid alterations. Cornea 2010; 29: 781–8.
103. Foulks, G.N., Bron, A.J. (2003) Meibomian gland dysfunction: a clinical scheme for description, diagnosis, classification, and grading. The Ocular Surface 1: 107-126.
104. Fromstein SR, Harthan JS, Patel J et al. Demodex blepharitis: clinical perspectives. Clin Optom (Auckl) 2018; 10: 57–63.
105. Galor A. MGD: definition versus dry eye disease, risk factors. Curr Ophthalmol Rep. 2014;2(2):58-64.
106. Gao YF, Liu RJ, Li YX, Huang C, Liu YY, Hu CX, et al. Comparison of anti-inflammatory effects of intense pulsed light with tobramycin/dexamethasone plus warm compress on dry eye associated meibomian gland dysfunction. Int J Ophthalmol. 2019;12(11):1708-13.
107. Gasymov, O.K., Abduragimov, A.R., Prasher, P., Yusifov, T.N., Glasgow, B.J., 2005. Tear lipocalin: evidence for a scavenging function to remove lipids from the humancorneal surface. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46 (10), 3589e3596.
108. Ge J., Liu N., Wang X., Du Y., Wang C., Li Z., Li J., Wang L. Evaluation of the efficacy of optimal pulsed technology treatment in patients with cataract and Meibomian gland dysfunction in the perioperative period. BMC Ophthalmol. 2020;20:111.

109. Geerling G, Baudouin C, Aragona P, Rolando M, Boboridis KG, Benitez-delCastillo JM, et al. Emerging strategies for the diagnosis and treatment of meibomian gland dysfunction: proceedings of the OCEAN group meeting. Ocul surf. 2017;15(2):179–92.
110. Geerling G, Tauber J, Baudouin C, et al.: The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 2050–64.
111. Geerling G, Unterlauft JD, Kasper K, Schrader S, Opitz A, Hartwig D: Autologous serum and alternative blood products for the treatment of ocular surface disorders. Ophthalmologe 2008; 105: 623–31.
112. Giannaccare, G., Taroni, L., Senni, C. & Scorcia, V. (2019) Intense pulsed light therapy in the treatment of meibomian gland dysfunction: current perspectives. Clinical Optometry, 11, 113–126.
113. Gilbard JP, Farris RL, Santamaria J. Osmolarity of tear microvolumes in keratoconjunctivitis sicca. Arch Ophthalmol. 1978;96:677—81.
114. Glasgow, B.J., Abduragimov, A.R., Farahbakhsh, Z.T., Faull, K.F., Hubbell, W.L., 1995. Tear lipocalins bind a broad array of lipid ligands. Curr. Eye Res. 14 (5), 363e372.
115. Godin MR, Stinnett SS, Gupta PK. Outcomes of Thermal Pulsation Treatment for Dry Eye Syndrome in Patients With Sjogren Disease. Cornea. 2018;37(9):1155-8.
116. Goldman, M.P. (1997) Treatment of benign vascular lesions with the Photoderm VL high-intensity pulsed light source. Advances in Dermatology, 13, 503–521.
117. Gomes, J.A., Azar, D.T., Baudouin, C., Efron, N., Hirayama, M., Horwath-Winter, J., Kim, T., Mehta, J.S., Messmer, E.M., Pepose, J.S., Sangwan, V.S., Weiner, A.L., Wilson, S.E., Wolffsohn, J.S. (2017). TFOS DEWS II iatrogenic report. The ocular surface 15:516-543.
118. Goto E, Dogru M, Kojima T, et al. Computer synthesis of an interference color chart of human tear lipid layer, by a colorimetric approach. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003; 44:4693—7.
119. Goto E, Monden Y, Takano Y, et al. Treatment of noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction by an infrared warm compression device. Br J Ophthalmol. 2002; 86:1403—7.
120. Goto E, Shimazaki J, Monden Y, et al. Low-concentration homogenized castor oil eye drops for noninflamed obstructive meibomian gland dysfunction. Ophthalmology. 2002;109:2030—5.
121. Goto E, Yagi Y, Matsumoto Y, et al. Impaired functional visual acuity of dry eye patients. Am J Ophthalmol. 2002; 133:181—6.
122. Green-Church, K.B., Butovich, I., Willcox, M., Borchman, D., Paulsen, F., Barabino, S., et al., 2011. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on tear film lipids and lipid-protein interactions in health and disease. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 52 (4), 1979e1993.
123. Greiner J.V. A single LipiFlow(R) Thermal Pulsation System treatment improves meibomian gland function and reduces dry eye symptoms for 9 months. Curr. Eye Res. 2012;37:272–278.
124. Greiner JV. Long-term (3 year) effects of a single thermal pulsation system treatment on meibomian gland function and dry eye symptoms. Eye Contact Lens 2016; 42: 99–107.

125. Grus FH, Podust VN, Bruns K, et al. SELDI-TOF-MS ProteinChip array profiling of tears from patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:863—76.
126. Gupta PK, Vora GK, Matossian C, Kim M, Stinnett S. Outcomes of intense pulsed light therapy for treatment of evaporative dry eye disease. Can J Ophthalmol. 2016;51(4):249–253.
127. Gupta, P. K., Vora, G. K., & McGill, W. R. (2021). Efficacy and safety of intense pulsed light in patients with meibomian gland dysfunction—A randomized, double-masked, sham-controlled clinical trial. Clinical Ophthalmology, 15, 1149–1159.
128. Gurdal C, Genc I, Sarac O, Gonul I, Takmaz T, Can I. Topical cyclosporine in thyroid orbitopathy-related dry eye: clinical findings, conjunctival epithelial apoptosis, and MMP-9 expression. Curr Eye Res. 2010;35:771–777.
129. Gurdal C, Sarac O, Genc I, Kirimlioglu H, Takmaz T, Can I. Ocular surface and dry eye in Graves' disease. Curr Eye Res. 2011;36:8–13.
130. Hagen KB, Bedi R, Blackie CA et al. Comparison of a single-dose vectored thermal pulsation procedure with a 3-month course of daily oral doxycycline for moderate-to-severe meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2018; 12: 161–168.
131. Halberg GP, Berens C. Standardized Schirmer tear test kit. Am J Ophthalmol 1961;51:840-2.
132. Han K.E., Yoon S.C., Ahn J.M., Nam S.M., Stulting R.D., Kim E.K., Seo K.Y. Evaluation of dry eye and Meibomian gland dysfunction after cataract surgery. Am. J. Ophthalmol. 2014;157:1144–1150.e1.
133. Haque RM, Torkildsen GL, Brubaker K, et al.: Multicenter open- label study evaluating the efficacy of azithromycin ophthalmic solution 1% on the signs and symptoms of subjects with blepharitis. Cornea 2010; 29: 871–7.
134. Henriquez AS, Korb DR. Meibomian glands and contact lens wear. Br J Ophthalmol. 1981;65(2):108-111.
135. Heymann WR. Intense pulsed light. J Am Acad Dermatol 2007;56:466–7.
136. Hong J, Sun X, Wei A, Cui X, Li Y, Qian T, et al. Assessment of tear film stability in dry eye with a newly developed keratograph. Cornea 2013;32:716–21.
137. Huo Y, Wan Q, Hou X, Zhang Z, Zhao J, Wu Z, et al. Therapeutic effect of intense pulsed light in patients with Sjögren's syndrome related dry eye. J Clin Med 2022;11:1377.
138. Hwang HS, Parfitt GJ, Brown DJ, Jester JV. Meibocyte differentiation and renewal: Insights into novel mechanisms of meibomian gland dysfunction (MGD). Exp Eye Res. 2017 Feb 17. pii: S0014-4835(17)30061-1.
139. Hwang, H.S., Shin, J.G., Lee, B.H., Eom, T.J., Joo, C.K., 2013. In vivo 3D meibography of the human eyelid using real time imaging Fourier-domain OCT. PLoS One 8, e67143.
140. Höh H. The diagnosis of Dry eye. Bausch & Lomb. 1999: 16-17.
141. Igor, A., Butovich, H.L., McMahon, Anne, Ketelson, Howard, Senchyna, Michelle,Meadows, David, Campbell, Elaine, Molai, Mike, Linsenbardt, Emily, 2014. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibumusing hot stage polarized light microscopy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 55 (1),87e101.
142. Ishida R, Kojima T, Dogru M, et al. The application of a new continuous functional visual acuity measurement system in dry eye syndromes. Am J Ophthalmol. 2005;139: 253—8.

143. Jauhiainen, M., Setala, N.L., Ehnholm, C., Metso, J., Tervo, T.M.T., Eriksson, O., et al., 2005. Phospholipid transfer protein is present in human tear fluid. Biochemistry-Us 44 (22), 8111e8116.
144. Jester JV, Brown DJ. Wakayama Symposium: peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPARgamma) and meibomian gland dysfunction. Ocul Surf. 2012;10(4):224-229.
145. Jester JV, Nicolaides N, Kiss-Palvolgyi I, et al. Meibomian gland dysfunction. II. The role of keratinization in a rabbit model of MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1989;30(5): 936-945.
146. Johnson ME, Murphy PJ. The agreement and repeatability of tear meniscus height measurement methods. Optom Vis Sci. 2005;82:1030—7.
147. Jones LT, Marquis MM, Vincent NJ. Lacrimal function. Am J Ophthalmol 1972;73:658-9.
148. Jones LT. The lacrimal secretory system and its treatment. Am J Ophthalmol 1966; 62:47-60.
149. Kaido M, Dogru M, Ishida R, et al. Concept of functional visual acuity and its applications. Cornea. 2007;26:S29—35.
150. Karaca EE, Evren Kemer O, Ozek D. Intense regulated pulse light for the meibomian gland dysfunction. Eur J Ophthalmol. 2020 Mar;30(2):289-292.
151. Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, et al. Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial. Br J Ophthalmol. 2015;99(2):199-204.
152. Keeler Ltd. Tearscope. Tearscope Plus Clinical Handbook and Tearscope Plus Instructions. Windsor: Keeler Ltd, Broomall: Keeler Insts Inc., 1997.
153. Kels BD, Grzybowski A, Grant-Kels JM. Human ocular anatomy. Clin Dermatol. 2015 Mar-Apr;33(2):140-146. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.006. PMID: 25704934.
154. Kent, C., 2013. Breaking new ground in meibography. Rev. Ophthalmol. Published 8 July.
155. Khanal S, Tomlinson A, Diaper CM. Tear physiology of aqueous deficiency and evaporative dry eye. Optom Vis Sci. 2009;86:1235—40.
156. Kim BJ, Ryu IH, Kim SW. Age-related differences in corneal epithelial thickness measurements with anterior segment optical coherence tomography. Jpn J Ophthalmol. 2016;60(5): 357-364.
157. King-Smith PE, Nichols JJ, Nichols KK, et al. Contributions of evaporation and other mechanisms to tear film thinning and break-up. Optom Vis Sci. 2008;85:623—30.
158. Knop E, Knop N, Millar T, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4): 1938-1978.
159. Koh S, Maeda N, Hirohara Y, et al. Serial measurements of higher-order aberrations after blinking in normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2006;47:3318—24.
160. Koh, Y.W., Celik, T., Lee, H.K., Petznick, A., Tong, L. (2012) Detection of Meibomian glands and classification of meibography images. Journal of Biomedical Optics 17: 086008-1-7.
161. Kojima T. Contact lens-associated dry eye disease:Recent advances worldwide and in Japan. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59:DES102–8.

162. Komuro, A., Yokoi, N., Kinoshita, S., et al. (2002). Assessment of Meibomian gland function by a newly developed laser meibometer. Adv Exp Med Biol 506:517-520.
163. Koo H, Kim TH, Kim KW et al. Ocular surface discomfort and Demodex: effect of tea tree oil eyelid scrub in Demodex blepharitis. J Korean Med Sci 2012; 27: 1574–1579.
164. Korb DR, Herman JP, Finnemore VM, et al. An evaluation of the efficacy of fluorescein, rose bengal, lissamine green, and a new dye mixture for ocular surface staining. Eye Contact Lens. 2008;34:61—4.
165. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, et al. Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol. 2000;118:1489—96.
166. Kunert KS, Tisdale AS, Stern ME, Smith JA, Gipson IK: Analysis of topical cyclosporine treatment of patients with dry eye syndrome: effect on conjunctival lymphocytes. Arch Ophthalmol 2000; 118: 1489–96.
167. Kuzin II, Snyder JE, Ugine GD, et al.: Tetracyclines inhibit activated B cell function. Int Immunol 2001; 13: 921–31.
168. Lam H, Bleiden L, de Paiva CS, et al. Tear cytokine profiles in dysfunctional tear syndrome. Am J Ophthalmol. 2009; 147:198—205.
169. Lam SM, Tong L, Duan X et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. J Lipid Res 2014; 55: 1959–1969.
170. Lambert RW, Smith RE. Effects of 13-cis-retinoic acid on the hamster meibomian gland. J Invest Dermatol. 1989;92(3): 321-325.
171. Lane SS, DuBiner HB, Epstein RJ et al. A new system, the LipiFlow, for the treatment of meibomian gland dysfunction. Cornea 2012; 31: 396–404.
172. Larke JR. The Eye in Contact Lens Wear. London: Butterworth; 1985:5-6. 47.
173. Lee SY, Tong L: Lipid-containing lubricants for dry eye: a systematic review. Optom Vis Sci 2012; 89: 1654–61.
174. Lee, C.Y., Yang, S.F., Chen, H.C., Chang, C.K. (2024). Predisposing factors for poor outcomes after intense pulsed light treatment for dry eye disease: A retrospective case-control study. International Journal of Medical Sciences, 21(15), 2919-2925.
175. Leitgeb, R., Hitzenberger, C., Fercher, A., 2003. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. Opt. Express 11, 889e894.
176. Lemp MA, Crews LA, Bron AJ, Foulks GN, Sullivan BD. Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea. 2012;31(5):472–8.
177. Lemp MA, et al. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (DEWS). Ocul Surf. 2012;10(2):75–92.
178. Lemp MA. Report of the National Eye Institute/Industry Workshop on clinical trials in dry eyes. CLA 0 J. 1995;21:221-231.
179. Lemp MA. Report of the national eye institute/industry workshop on clinical trials in dry eyes. CLAO J 1995;21(4):221e32.
180. Lemp MA. The definition and classification of dry eye disease: Report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop. Ocul Surf. 2007;5:75—92.

181. Lemp, M.A. , Crews, L.A. , Bron, A.J. , Foulks, G.N. & Sullivan, B.D. (2012) Distribution of aqueous-deficient and evaporative dry eye in a clinic-based patient cohort: a retrospective study. Cornea, 31(5), 472–478.
182. Letendre ED: The importance of iron in the pathogenesis of infection and neoplasia. Trends Biochem Sci 1985;10:166–168.
183. Li D, Lin S-B, Zhang MZ, Cheng B. Preliminary assessment of intense pulsed light treatment on the upper eyelids for meibomian gland dysfunction. Photobiomodul Photomed Laser Surg 2020;38:249–54.
184. Li X.M., Hu L., Hu J., Wang W. Investigation of dry eye disease and analysis of the pathogenic factors in patients after cataract surgery. Cornea. 2007;26((Suppl. S1)):S16–S20.
185. Liu R, Rong B, Tu P, Tang Y, Song W, Toyos R, et al. Analysis of Cytokine Levels in Tears and Clinical Correlations After Intense Pulsed Light Treating Meibomian Gland Dysfunction. Am J Ophthalmol. 2017;183:81-90.
186. Lukasz Cwiklik, Tear film lipid layer: A molecular level view, Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes, Volume 1858, Issue 10,2016,Pages 2421-2430,ISSN 0005-2736.
187. Ma X, Lu Y. Efficacy of intraductal meibomian gland probing on tear function in patients with obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 2016; 35: 725–730.
188. Machalinska A, Zakrzewska A, Adamek B, et al. Comparison of morphological and functional meibomian gland characteristics between daily contact lens wearers and nonwearers. Cornea. 2015;34(9):1098-1104.
189. Macri A, Rolando M, Pflugfelder S. A standardized visual scale for evaluation of tear fluorescein clearance. Ophthalmology. 2000;107:1338—43.
190. Maïssa, C., Guillon, M., Simmons, P., Vehige, J. (2010) Effect of castor oil emulsion eyedrops on tear film composition and stability. Contact Lens & Anterior Eye 33: 76-82.
191. Management and therapy of dry eye disease: report of the Management and Therapy Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). Ocul Surf 2007; 5: 163–78.
192. Marsh P, Pflugfelder SC: Topical nonpreserved methylprednisolone therapy for keratoconjunctivitis sicca in Sjogren syndrome. Ophthalmology 1999; 106: 811–6.
193. Marta A, Baptista PM, Marques JH, Almeida D, José D, Sousa P, et al. Intense pulsed plus low-level light therapy in meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2021;15:2803–11.
194. Maskin SL. Intraductal meibomian gland probing relieves symptoms of obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 2010; 29: 1145–1152.
195. Mathers WD, Daley TE. In vivo observation of the human tear film by tandem scanning confocal microscopy. Scanning. 1994;16:316—9.
196. Mathers WD, Shields WJ, Sachdev MS, et al. Meibomian gland morphology and tear osmolarity: changes with Accutane therapy. Cornea. 1991;10(4):286-290.
197. Mathers WD: Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye. Ophthalmology 100:347–51, 1993.
198. Matsuda S, Koyasu S: Mechanisms of action of cyclosporine. Immunopharmacology 2000; 47: 119–25.
199. Matsumoto, Y., Sato, E.A., Ibrahim, O.M., Dogru, M., Tsubota, K., 2008. The application of in vivo laser confocal microscopy to the diagnosis and evaluation of meibomian gland dysfunction. Mol. Vis. 14, 1263e1271.

200. McCann LC, Tomlinson A, Pearce EI, et al. A clinical alternative to fluorophotometry for measuring tear production in the diagnosis of dry eye. Cornea. 2010;29: 745—50.
201. McCulley JP, Shine WE: Meibomian secretions in chronic blepharitis. Adv Exp Med Biol 1998; 438: 319–26.
202. McGinnigle, S., Naroo, S.A., Eperjesi, F. (2012) Evaluation of dry eye. Survey of Ophthalmolgy 57: 293-316.
203. Meibom, H. (1666). De Vasis palpebrarum novis epistola. Hennigi Mulleri, Helmstadt, Germany.
204. Mejía LF, Gil JC, Jaramillo M. Intense pulsed light therapy: A promising complementary treatment for dry eye disease. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2019;94:331-6.
205. Messmer EM: Preservatives in ophthalmology. Ophthalmologe 2012; 109: 1064–70.
206. Messmer, E.M. (2015) The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Deutsches Ärzteblatt International, 112(5), 71–81.
207. Miller K, Walt J, Mink D, et al. Minimal clinically important difference for the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol. 2010;128:94—10.
208. Mishra, B. , Sudheer, P. , Agarwal, A. , Srivastava, M.V.P. & Vishnu, V.Y. (2023) Minimal clinically important difference (MCID) in patient-reported outcome measures for neurological conditions: review of concept and methods. Annals of Indian Academy of Neurology, 26(4), 334–343.
209. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome:Why autoimmune epithelitis?. Oral Dis 2006;12:523–32.
210. Monaco G, Cacioppo V, Consonni D, Troiano P. Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. Eur J Ophthalmol. 2011;21:243–250.
211. Montés-Micó, R. (2007). Role of the tear film in the optical quality of the human eye. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 33(9), 1631–1635.
212. Moscovici BK, Holzchuh R, Chiacchio BB, et al.: Clinical treatment of dry eye using 0.03% tacrolimus eye drops. Cornea 2012; 31: 945–9.
213. Mühlbauer, W., Nath, G. & Kreitmair, A. (1976) Treatment of capillary hemangiomas and nevi flammei with light. Langenbecks Archiv Fur Chirurgie, 76, 91–94.
214. Nacken W, Roth J, Sorg C, et al. S100A9/S100A8: myeloid representatives of the S100 protein family as prominent players ininnate immunity. Microsc Res Tech. 2003;60:569—80.
215. Nakayama N, Kawashima M, Kaido M et al. Analysis of meibum before and after intraductal meibomian gland probing in eyes with obstructive meibomian gland dysfunction. Cornea 2015; 34: 1206–1208.
216. Neil J. Friedman, MD, Peter K. Kaiser, MD and William B. Trattler, MD. Review of Ophthalmology, 3rd Edition; 2018 p. 191. ISBN: 9780323390569.
217. Nelson J. Simultaneous evaluation of tear turnover and corneal epithelial permeability by fluorophotometry in normal subjects and patients with keratoconjunctivitis sicca (KCS). Trans Am Ophthalmol Soc. 1995;93:709—53.
218. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011;52(4):1930e7.

219. Nelson JD. Diagnosis of keratoconjunctivitis sicca. Int Ophthalmol Clin 1994; 34: 37-56.
220. Nelson PS. A shorter Schirmer tear test. Optom Mon 1982;73:568-9.
221. Nemeth J, Erdelyi B, Csakany B, et al. High-speed videokeratoscopy measurement of tear film build-up time. Invest Ophthalmol Visual Sci. 2002;43:1783—90.
222. Ngo, W., Srinivasan, S., Schulze, M., Jones, L., 2014. Repeatability of grading meibomian gland dropout using two infrared systems. Optom. Vis. Sci. 91, 658e667.
223. Nichols JJ, Willcox MD, Bron AJ, Belmonte C, Ciolino JB, Craig JP, et al. The TFOS international workshop on contact lens discomfort: executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:TFOS7e13.
224. Nichols KK, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, Tsubota K, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:1922–9.
225. Nichols KK, Nichols JJ, Mitchell GL. The reliability and validity of McMonnies dry eye index. Cornea. 2004;23:365—71.
226. Nichols, K.K. (2011a) The international workshop on Meibomian gland dysfunction: introduction. Investigative Ophthalmology Visual Science 52: 1917-1921.
227. Nichols, K.K. , Foulks, G.N. , Bron, A.J. , Glasgow, B.J. , Dogru, M. , Tsubota, K. et al. (2011) The international workshop on Meibomian gland dysfunction: executive summary. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 52(4), 1922–1929.
228. Nien CJ, Massei S, Lin G, et al. Age-related changes in the meibomian gland. Exp Eye Res. 2011;92(6):479–486.
229. Nien CJ, Massei S, Lin G, et al. Effects of age and dysfunction on human meibomian glands. Arch Ophthalmol. 2011;129(4): 462-469.
230. Norn, M.S. (1969). Dessication of precorneal film. I. Corneal wetting time, Acta Ophthalmogica (Copenhagen) 47:865-880.
231. Obata H, Horiuchi H, Miyata K, Tsuru T, Machinami R. [Histopathological study of the meibomian glands in 72 autopsy cases.] Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1994;98:765--771.
232. Oculus Optikgeräte GmbH. (2013). User guide- Oculus Keratograph 5M.
233. Ogasawara K, Tsuru T, Mitsubayashi K, et al. Electrical conductivity of tear fluid in healthy persons and keratoconjunctivitis sicca patients measured by a flexible conductimetric sensor. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1996;234:542—6.
234. Ong BL. Relation between tear breakup time and spontaneous blink rate and dry eye symptoms in normal subjects. Int Ophthalmol. 1996;20(1-3):61–67.
235. Ong, B.L., Hodson, S.A., Wigham, T., Miller, F., Larke, J.R., 1991. Evidence for keratin proteins in normal and abnormal human meibomian fluids. Curr. Eye Res. 10,1113e1119.
236. Park J., Yoo Y.S., Shin K., Han G., Arita R., Lim D.H., Chung T.Y. Effects of Lipiflow treatment prior to cataract surgery: A prospective, randomized, controlled study. Am. J. Ophthalmol. 2021;230:264–275.
237. Patel S, Farrell J, Bevan R. Reliability and variability of the Schirmer test. Optician 1987;194(5122):12-4.
238. Patil UA, Dhami LD. Overview of lasers. Indian J Plast Surg. 2008 Oct;41(Suppl):S101-13.

239. Pazo EE, Huang H, Fan Q, Zhang C, Yue Y, Yang L, et al. Intense pulse light for treating post-LASIK refractory dry eye. Photobiomodul Photomed Laser Surg 2021;39:155–63.
240. Pearce EI, Keenan BP. An improved fluorophotometric method for tear turnover assessment. Optom Vis Sci. 2001; 78:30—6.
241. Pena GP, Andrade Filho JS. Is demodex really non-pathogenic? Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2000; 42: 171–173.
242. Pérez-Silguero MA, Pérez-Silguero D, Rivero-Santana A, Bernal-Blasco MI, Encinas-Pisa P. Combined intense pulsed light and low-level light therapy for the treatment of dry eye:A retrospective before–after study with one-year follow-up. Clin Ophthalmol 2021;15:2133–40.
243. Pflugfelder SC, Maskin SL, Anderson B, et al.: A randomized, double-masked, placebo-controlled, multicenter comparison of loteprednol etabonate ophthalmic suspension, 0.5%, and placebo for treatment of keratoconjunctivitis sicca in patients with delayed tear clearance. Am J Ophthalmol 2004; 138: 444–57.
244. Pflugfelder SC, Tseng SCG, Sanabria O, et al. Evaluation of subjective assessments and objective diagnostic tests for diagnosing tear-film disorders known to cause ocular irritation. Cornea. 1998;17:38—56.
245. Piccolo D, Di Marcantonio D, Crisman G, Cannarozzo G, Sannino M, Chiricozzi A, et al. Unconventional use of intense pulsed light. Biomed Res Int 2014;2014:618206.
246. Pietilä J, Huhtala A, Mäkinen P, Nättinen J, Rajala T, Salmenhaara K, et al. Uncorrected visual acuity, postoperative astigmatism, and dry eye symptoms are major determinants of patient satisfaction:A comparative, real-life study of femtosecond laser in situ keratomileusis and small incision lenticule extraction for myopia. Clin Ophthalmol 2018;12:1741–55.
247. Puell M.C., Benítez-del-Castillo J.M., Martínez-de-la-Casa J., Sánchez-Ramos C., Vico E., Pérez-Carrasco M.J., Pedraza C., del-Hierro A. Contrast sensitivity and disability glare in patients with dry eye. Acta Ophthalmol. Scand. 2006;84:527–531.
248. Pult H, Purslow C, Murphy P. The relationship between clinical signs and dry eye symptoms. Eye. 2011;21:228.
249. Pult, H, Riede-Pult, B, Murphy, PJ. (2013). A new perspective on spontaneous blinks. Opthal. 120(6), 1086-1091.
250. Pult, H., Nichols, JJ. (2012) A review of meibography. Optometry and vision science 89:E760-E769.
251. Purslow C: Evaluation of the ocular tolerance of a novel eyelidwarming device used for meibomian gland dysfunction. Contact Lens Anterior Eye 2013; 36: 226–31.
252. Qiu X, Gong L, Sun X, et al. Age-related variations of human tear meniscus and diagnosis of dry eye with Fourierdomain anterior segment optical coherence tomography. Cornea. 2011;30:543—9.
253. Rabensteiner DF, Aminfar H, Boldin I et al. Demodex mite infestation and its associations with tear film and ocular surface parameters in patients with ocular discomfort. Am J Ophthalmol 2019; 204: 7–12.
254. Ram J., Gupta A., Brar G.S., Kaushik S., Gupta A. Outcomes of phacoemulsification in patients with dry eye. J. Cataract. Refract. Surg. 2002;28:1386–1389.
255. Raulin, C., Greve, B. & Grema, H. (2003) IPL technology: a review. Lasers in Surgery and Medicine, 32, 78–87.

256. Remington BK, Remington TK. Treatment of facial lentigines in Peutz-Jeghers syndrome with an intense pulsed light source. Dermatol Surg. 2002 Nov;28(11):1079-81.
257. Rico-del-Viejo, L., Lorente- Velázquez, A., Hérnandez-Vedejo, J.L., García-Mata, R., Benítez- ct Lens & Anterior Eye 41:5-12.
258. Ridder WH III, LaMotte J, Hall JQ Jr, et al. Contrast sensitivity and tear layer aberrometry in dry eye patients. Optom Vis Sci. 2009;86:E1059—68.
259. Rong B, Tang Y, Tu P, Liu R, Qiao J, Song W, et al. Intense pulsed light applied directly on eyelids combined with meibomian gland expression to treat meibomian gland dysfunction. Photomed Laser Surg 2018;36:326–32.
260. Rong, B. , Tang, Y. , Liu, R. , Tu, P. , Qiao, J. , Song, W. et al. (2018a) Long-term effects of intense pulsed light combined with Meibomian gland expression in the treatment of Meibomian gland dysfunction. Photomedicine and Laser Surgery, 36(10), 562–567.
261. Sadrai Z, Hajrasouliha AR, Chauhan S, Saban DR, Dastjerdi MH, Dana R: Effect of topical azithromycin on corneal innate immune responses. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 2525–31.
262. Safir M., Hecht I., Ahimor A., Zmujack-Yehiam S., Stein R., Bakshi E., Einan-Lifshitz A., Hartstein M.E. The effect of thermo-mechanical device (Tixel) treatment on evaporative dry eye disease—A pilot prospective clinical trial. Cont. Lens Anterior Eye. 2022;45:101741.
263. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL: Two multicenter, ran domized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. CsA Phase 3 Study Group. Ophthalmology 2000; 107: 631–9.
264. Samarawickrama C, Chew S, Watson S. Retinoic acid and the ocular surface. Surv Ophthalmol. 2015;60(3):183-195.
265. Sambhi RDS, Sambhi GDS, Mather R, Malvankar-Mehta MS. Intense pulsed light therapy with meibomian gland expression for dry eye disease. Can J Ophthalmol. 2020;55(3):189–198.
266. Sandra Johanna GP, Antonio LA, Andrés GS. Correlation between type 2 diabetes, dry eye and meibomian glands dysfunction. J Optom. 2019;12(4):256–262.
267. Sanz-Marco E, Udaondo P, Garcia-Delpech S, Vazquez A, DiazLlopis M: Treatment of refractory dry eye associated with graft versus host disease with 0.03% tacrolimus eyedrops. J Ocul Pharmacol Ther 2013; 29: 776–83.
268. Satjawatcharaphong P, Ge S, Lin MC. Clinical outcomes associated with thermal pulsation system treatment. Optom Vis Sci 2015; 92: e334–e341.
269. Schachter SE, Schachter A, Hom MM, et al. Prevalence of MGD, blepharitis, and demodex in an optometric practice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(13):49.
270. Schaumberg DA, Nichols JJ, Papas EB, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on the epidemiology of, and associated risk Ophthalmology Volume 124, Number 11, Supplement, November 2017 S24 factors for, MGD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(4): 1994-2005.
271. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, et al. Reliability and validity of the ocular surface disease index. Arch Ophthalmol. 2000;118:615—21.
272. Schirmer O. Studien zur Physiologie und Pathologie der Tranenabsonderung and Tranenabfuhr. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1903; 56:197.

273. Schmidl D. Bata A.M. Szegedi S. et al. Influence of perfluorohexyloctane eye drops on tear film thickness in patients with mild to moderate dry eye disease: a randomized controlled clinical trial. J Ocul Pharmacol Ther. 2020; 36: 154-161.
274. Seo, K.Y. · Kang, S.M. · Ha, D.Y., Long-term effects of intense pulsed light treatment on the ocular surface in patients with rosacea-associated meibomian gland dysfunction, Cont Lens Anterior Eye. 2018; 41:430-435.
275. Serin D, Karsloglu S, Kyan A, et al. A simple approach to the repeatability of the schirmer test without anesthesia: eyes open or closed? Cornea. 2007;26:903—6.
276. Serruya, LG., Nogueira, DC., Hida, RY. (2009). Schirmer test performed with open and closed eyes: variations in normal individuals. Arq Bras Oftalmol 72:65-67.
277. Shen M, Li J, Wang J, et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009; 50:2722—6.
278. Sheppard, J.D. & Nichols, K.K. (2023) Dry eye disease associated with Meibomian gland dysfunction: focus on tear film characteristics and the therapeutic landscape. Ophthalmology and therapy, 12(3), 1397–1418.
279. Shimazaki J., Sakata M., Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. Arch. Ophthalmol. 1995;113:1266–1270.
280. Shine WE, McCulley JP, Pandya AG: Minocycline effect on mei - bomian gland lipids in meibomianitis patients. Exp Eye Res 2003; 76: 417–20.
281. Sim HS, Petznick A, Barbier S et al. A randomized, controlled treatment trial of eyelid-warming therapies in meibomian gland dysfunction. Ophthalmol Ther 2014; 3: 37–48.
282. Smith J, Nichols KK, Baldwin EK. Current patterns in the use of diagnostic tests in dry eye evaluation. Cornea. 2008; 27:656—62.
283. Solomon A, Rosenblatt M, Li DQ, et al.: Doxycycline inhibition of interleukin-1 in the corneal epithelium. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 2544–57.
284. Son H.-S. Yildirim T.M. Khoramnia R. et al. Semi-fluorinated alkane eye drops reduce signs and symptoms of evaporative dry eye disease after cataract surgery. J Refract Surg. 2020;36:474-480.
285. Sorbara L, Simpson T, Vaccari S, et al. Tear turnover rate is reduced in patients with symptomatic dry eye. Cont Lens Anterior Eye. 2004;27:15—20.
286. Srinivasan, S., Menzies, K., Sorbara, L., Jones, L., 2012. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. Optom. Vis. Sci. 89, 788e794.
287. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report. Ocul Surf. 2017;15(3):334–365.
288. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, et al. TFOS DEWS II epidemiology report. Ocul Surf 2017;15:334–65.
289. Starr C.E., Gupta P.K., Farid M., Beckman K.A., Chan C.C., Yeu E., Gomes J.A.P., Ayers B.D., Berdahl J.P., Holland E.J., et al. An algorithm for the preoperative diagnosis and treatment of ocular surface disorders. J. Cataract. Refract. Surg. 2019;45:669–684.
290. Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. Conjunctival Tcell subpopulations in Sjo¨gren's and non-Sjo¨gren's patients with dry eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:2609—14.
291. Stern ME, Schaumburg CS, Pflugfelder SC: Dry eye as a mucosal autoimmune disease. Int Rev Immunol 2013; 32: 19–41.

292. Steven, P., Cursiefen, C. (2013). Glaukom und trockenes Auge: aktueller Zustand und Zukunftperspektiven. Ophthalmologe 110:1155-1159.
293. Stevenson W, Chauhan SK, Dana R: Dry eye disease: an immunemediated ocular surface disorder. Arch Ophthalmol 2012; 130: 90–100.
294. Stonecipher K, Abell TG, Chotiner B, Chotiner E, Potvin R. Combined low level light therapy and intense pulsed light therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction. Clin Ophthalmol 2019;13:993–9.
295. Sullivan BD, Evans JE, Dana MR, et al. Influence of aging on the polar and neutral lipid profiles in human meibomian gland secretions. Arch Ophthalmol. 2006;124(9):1286-1292.
296. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM, et al. Androgens and the ocular surface. Exp Eye Res. 2002;70(2):273–288.
297. Sweeney, D.F., Millar, T.J., Raju, S.R. (2013). Tear film stability: a review. Experimental Eye Research 117: 28-38.
298. Tabak S. A short Schirmer tear test. Contacto 1972;16(2):38- 42.
299. Tapie, R., 1977. Biomicroscopic study of the glands of meibomius. Ann. Ocul. 210, 637e648.
300. Tashbayev, B., Yazdani, M., Arita, R., Fineide, F., & Utheim, T. P. (2020). Intense pulsed light treatment in meibomian gland dysfunction: A concise review. The Ocular Surface, 18(4), 583–594.
301. Tauber J. Wirta D.L. Sall K. et al. A randomized clinical study (SEECASE) to assess efficacy, safety, and tolerability of NOV03 for treatment of dry eye disease. Cornea. 2021; 40: 1132-1140.
302. Teshigawara T, Akaishi M, Mizuki Y, Takeuchi M, Yabuki K, Hata S, Meguro A, Mizuki N. Dry Eye Treatment with Intense Pulsed Light for Improving Visual Outcomes After Cataract Surgery with Diffractive Trifocal Intraocular Lens Implantation. J Clin Med. 2024 Nov 19;13(22):6973.
303. Teshigawara T., Meguro A., Mizuki N. Impact of perioperative dry eye treatment with rebamipide versus Artificial Tears on visual outcomes after cataract surgery in Japanese population. Ophthalmol. Ther. 2022;11:1479–1491.
304. Thulasi, P., & Djalilian, A. R. (2017). Update in Current Diagnostics and Therapeutics of Dry Eye Disease. Ophthalmology, 124(11), S27–S33.
305. Tian, L. Qu, J., Zhang, X., Sun, X. (2016). Repeatability and reproducibility of noninvasive keratography 5M measurements in patients with dry eye disease. J Ophtalmol, 2016, 8p.
306. Tiffany, J. M. (2008). The Normal Tear Film. Surgery for the Dry Eye, 1–20.
307. Tighe S, Gao YY, Tseng SC. Terpinen-4-ol is the most active ingredient of tea tree oil to kill Demodex mites. Transl Vis Sci Technol 2013; 2: 2.
308. Toda I. Dry eye after LASIK. Invest Ophthalmol Vis Sci 2018;59:DES109–15.T
309. Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:2006—49.
310. Tomlinson, A., Khanal, S. (2005) Assessment of tear film dynamics: Quantification Approach. The Ocular Surface 3: 81-94.
311. Toyos R, Toyos M, Willcox J, Mulliniks H, Hoover J. Evaluation of the safety and efficacy of intense pulsed light treatment with meibomian gland expression of the upper eyelids for dry eye disease. Photobiomodul Photomed Laser Surg 2019;37:527–31.

312. Toyos, R. (2015). Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: A 3-year retrospective study. Photomedicine and Laser Surgery, 33(1), 41-46.
313. Toyos, R., & Toyos, M. (2020). Intense pulsed light (IPL) therapy for the treatment of meibomian gland dysfunction and dry eye symptoms. Clinical Optometry, 12, 55–62.
314. Toyos, R., McGill, W. & Briscoe, D. (2015) Intense pulsed light treatment for dry eye disease due to meibomian gland dysfunction; a 3-year retrospective study. Photomedicine and Laser Surgery, 33, 41–46.
315. Trattler W.B., Majmudar P.A., Donnenfeld E.D., McDonald M.B., Stonecipher K.G., Goldberg D.F. The Prospective Health Assessment of Cataract Patients' Ocular Surface (PHACO) study: The effect of dry eye. Clin. Ophthalmol. 2017;11:1423–1430.
316. Tsai, P.S., Evans, J.E., Green, K.M., Sullivan, R.M., Schaumberg, D.A., Richards, S.M., et al., 2006. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. Brit J.Ophthalmol. 90 (3), 372e377.
317. Tsubota K, et al. Dry eye disease: Mechanisms and clinical implications. Ophthalmology. 2020;127(2):121–132.
318. Tsubota K, Yamada M. The importance of the Schirmer Test with nasal stimulation. Am J Ophthalmol. 1991; 111:106.
319. Turnbull PRK, Misra SL, Craig JP. Comparison of treatment effect across varying severities of meibomian gland dropout. Cont Lens Anterior Eye 2018; 41: 88–92.
320. Turner K, Pflugfelder SC, Ji Z, et al.: Interleukin-6 levels in the conjunctival epithelium of patients with dry eye disease treated with cyclosporine ophthalmic emulsion. Cornea 2000; 19: 492–6.
321. van Bijsterveld OP. Diagnostic tests in sicca syndrome. Arch Ophthalmol 1969; 82:10-14.
322. Van Haeringen NJ. Clinical biochemistry of tears. Surv Ophthalmol. 1981 Sep-Oct;26(2):84-96.
323. Vegunta S, Patel D, Shen JF. Combination therapy of intense pulsed light therapy and meibomian gland expression (IPL/MGX) can improve dry eye symptoms and meibomian gland function in patients with refractory dry eye:A retrospective analysis. Cornea 2016;35:318–22.
324. Vegunta, S., Patel, D., & Shen, J. F. (2016). Combination therapy of intense pulsed light and meibomian gland expression (IPL/MGX) for refractory dry eye: A retrospective analysis. Cornea, 35(3), 337–341.
325. Veres A, Tapaszto B, Kosina-Hagyo´ K, et al. Imaging lid-parallel conjunctival folds with OCT and comparing its grading with the slit lamp classification in dry eye patients and normal subjects. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;10:1167.
326. Vergés C, Salgado-Borges J, Ribot FM. Prospective evaluation of a new intense pulsed light, thermaeye plus, in the treatment of dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. J Optom. 2021 Apr-Jun;14(2):103-113.
327. Vigo L, Taroni L, Bernabei F, et al. Ocular surface workup in patients with meibomian gland dysfunction treated with intense regulated pulsed light. Diagnostics (Basel). 2019;9(4):147. doi:10.3390/diagnostics9040147.
328. Wakamatsu TH, Sato EA, Matsumoto Y, et al. Conjunctival in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with Sjogren syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51: 144—50.

329. Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index (Abstract). Drug Inf J. 1997;31:1436.
330. Wang MT, Gokul A, Craig JP. Temperature profiles of patient-applied eyelid warming therapies. Cont Lens Anterior Eye 2015; 38: 430–434.
331. Wang MT, Jaitley Z, Lord SM et al. Comparison of self-applied heat therapy for meibomian gland dysfunction. Optom Vis Sci 2015; 92: e321–e326.
332. Wang Y, Xu J, Sun X, et al. Dynamic wavefront aberrations and visual acuity in normal and dry eyes. Clin Exp Optom. 2009;92:267—73.
333. Wang, S., Zhao, H., Huang, C., Li, Z., Li, W., Zhang, X., et al., 2016a. Impact of chronic smoking on meibomian gland dysfunction. PLoS One 11 (12), e0168763.
334. Wei S, Ren X, Wang Y, Chou Y, Li X. Therapeutic Effect of Intense Pulsed Light (IPL) Combined with Meibomian Gland Expression (MGX) on Meibomian Gland Dysfunction (MGD). J Ophthalmol. 2020 Apr 13;2020:3684963.
335. Weijie, G., Hongmei, L. & Wei, L. (2017) Intense pulsed light therapy. Photomedicine: Advances in Clinical Practice, 177.
336. Wiedemann, D, Sickenberger, W., Michel, M., Marx, S. (2010). Validation of an objective non-invasive method for a qualitative tear film assessment using a corneal topographer. Die Kontacktlinse 7:1-25.
337. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OO, MDk, Jones L; TFOS DEWS II Tear Film Report. Ocul Surf. 2017 July; 15(3): 366-403.
338. Wise, R.J., Sobel, R.K., Allen, R.C. (2012) Meibography a review of techniques and technologies. Saudi Journal of Ophthalmology 26: 349-356.
339. Wolff's Anatomy of the Eye and Orbit. Bron AJ, Tripathi RC, Tripathi B. 8th ed. London: Chapman and Hall; 1997.
340. Wolffsohn J.S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, PK., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B.D., Tominson, A., Tong, L., Villani, E., Yoon, K.C., Jones, L., Craig, J. (2017). TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. The ocular surface 15:539-579.
341. Wu Y, Mou Y, Zhang Y, Han Y, Lin L, Huo Y, et al. Efficacy of intense pulsed light combined blood extract eye drops for treatment of nociceptive pain in dry eye patients. J Clin Med 2022;11:1312.
342. Wu Y, Xu L, Song Y, Zhang Q, Qin G, Yang L, et al. Management of post-LASIK dry eye with intense pulsed light in combination with 0.1% sodium hyaluronate and heated eye mask. Ophthalmol Ther 2022;11:161–76.
343. Xiao J., Adil M.Y., Chen X., Utheim O.A., Raeder S., Tonseth K.A., Lagali N.S., Dartt D.A., Utheim T.P. Functional and morphological evaluation of meibomian glands in the assessment of meibomian gland dysfunction subtype and severity. Am. J. Ophthalmol. 2020;209:160–167.
344. Xiao J., Adil M.Y., Olafsson J., Chen X., Utheim O.A., Raeder S., Lagali N.S., Dartt D.A., Utheim T.P. Diagnostic test efficacy of meibomian gland morphology and function. Sci. Rep. 2019;9:17345.
345. Xu K, Yagi Y, Toda I, et al. Tear function index. A new measure of dry eye. Arch Ophthalmol. 1995;113:84—8.
346. Xu L, Wu Y, Song Y, Zhang Q, Qin G, Yang L, et al. Comparison between heated eye mask and intense pulsed light treatment for contact lens-related dry eye. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2022;40:189–97.X.

347. Yamada, M., Mochizuki, H., Kawai, M., Tsubota, K., Bryce, T.J., 2005. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. Br. J.Ophthalmol. 89 (7), 803e805.
348. Yan S, Wu Y. Efficacy and safety of intense pulsed light therapy for dry eye caused by meibomian gland dysfunction:A randomised trial. Ann Palliat Med 2021;10:7857–65.
349. Yang L, Pazo EE, Zhang Q, Wu Y, Song Y, Qin G, et al. Treatment of contact lens related dry eye with intense pulsed light. Cont Lens Anterior Eye 2022;45:101449.
350. Yeh P, et al. Dry Eye Syndrome after Cataract Surgery: Risk Factors, Pathogenesis, and Management. Cornea. 2019;38(5):654–664.
351. Yeh S, Liu L, Lin SY, et al. Risk factors for and clinical features of meibomian gland dysfunction in a general population in Taiwan. Taiwan J Ophthalmol. 2018;8(1):34–39.
352. Yeo S, Tan JH, Acharya UR et al. Longitudinal changes in tear evaporation rates after eyelid warming therapies in meibomian gland dysfunction. Invest Ophthalmol Vis Sci 2016; 57: 1974–1981.
353. Yin Y, Gong L. Reversibility of gland dropout and significance of eyelid hygiene treatment in meibomian gland dysfunction. Cornea. 2017;36(3):332–37.
354. Yin Y, Liu N, Gong L, Song N. Changes in the meibomian gland after exposure to intense pulsed light in meibomian gland dysfunction (MGD) patients. Curr Eye Res 2018;43:308–13.
355. Yin, Y., Liu, N., Gong, L., Song, N., & Shao, Z. (2020). Intense pulsed light therapy for meibomian gland dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Current Eye Research, 45(12), 1445–1455.
356. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, et al. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. Arch Ophthalmol. 2004;122:1265—9.
357. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. Am J Ophthalmol. 1996;122:818—24.
358. Yoo SE, Lee DC, Chang MH: The effect of low-dose doxycycline therapy in chronic meibomian gland dysfunction. Korean J Ophthalmol 2005; 19: 258–63.
359. Yoo, Y.-S., Na, K.-S., Byun, Y.-S., Shin, J.G., Lee, B.H., Yoon, G., Eom, T.J., joo, C.-K. (2017). Examination of gland dropout detected on infrared meibography by using optical coherence tomography meibography. The ocular surface 15:130-138.
360. Yoshida A, Fujihara T, Nakata K: Cyclosporin A increases tear fluid secretion via release of sensory neurotransmitters and muscarinic pathway in mice. Exp Eye Res 1999; 68: 541–6.
361. Yurttaser Ocak S, Karakus S, Ocak OB, Cakir A, Bolukbasi S, Erden B, et al. Intense pulse light therapy treatment for refractory dry eye disease due to meibomian gland dysfunction. Int Ophthalmol. 2020;40(5):1135–1141.
362. Zhang P, et al. Efficacy of IPL combined with meibomian gland expression in cataract perioperative period. CJE O Journal. 2023; 41(12): 1195-1202.
363. Zhao H, Wu SN, Shao Y, Xiao D, Tang LY, Cheng Z, et al. Lipidomics profiles revealed alterations in patients with meibomian gland dysfunction after exposure to intense pulsed light. Front Neurol 2022;13:1–13.
364. Zhou S, Li Y, Lu AH, et al. Reproducibility of tear meniscus measurement by Fourier-domain optical coherence tomography: a pilot study. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2009;40:442—7.

365. Василев, А. (2018), Синдром на „сухо око“ и глаукома. Дисертационен труд.
366. Групчева, Х. (2009) Контактните лещи- оптичен и протективен елемент на предната очна повърхност. Дисертационен труд.
367. Шандурков, И. (2011) Сухо око- диагностични методи и съвременни тенденции на лечение. СТЕНО, Варна.
368. CSO Antares. (n.d.). Skopemedical.no. Retrieved July 2, 2025, from https://skopemedical.no/product/cso-antares/.
369. Laser Tech Colombia S.A.S. (n.d.). Lasertech Medical Equipment. https://lasertech.com.co/.
370. TRB Chemedica International. The acqueous layer. [Internet] 2016. Available from: https://vismed.trbchemedica.co.uk/business-professionals/understanding-the-tear-film/the-acqueous-layer [Accessed 03-04-2021].
371. TRB Chemedica International. The lipid layer. [Internet] 2016. Available from: https://vismed.trbchemedica.co.uk/business-professionals/understanding-the-tear-film/the-lipid-layer [Accessed 04-04-2021].
372. TRB Chemedica International. The mucus layer. [Internet] 2016. Available from: https://vismed.trbchemedica.co.uk/business-professionals/understanding-the-tear-film/the-mucus-layer [Accessed 03-04-2021].

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

OSDI ВЪПРОСНИК

Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1]

Това е тест за проверка дали имате проблем със сухота на очите.
Моля, прочетете въпросите по долу. Зачеркнете с Х Вашият отговор в таблиците А, Б и В.

Да сте почувствали дискомфорт в очите в някоя от следните ситуации през последната седмица?	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
1. Дразнене от светлината	4	3	2	1	0	
2. Чувство, че имате "пясък в очите".	4	3	2	1	0	
3. Болезнени или възпалени очи	4	3	2	1	0	
4. Замъглено виждане?	4	3	2	1	0	
5. Слабо зрение	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 1-5 (А)

Имал/ла ли сте проблеми с очите, които са Ви пречели да извършите посочените по долу дейности?	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
6. Четене	4	3	2	1	0	
7. Каране през нощта	4	3	2	1	0	
8. Работа с компютър	4	3	2	1	0	
9. Гледане на телевизия	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 6-9 (Б)

Имал/а ли сте очен дискомфорт през последната седмица при някоя от изброените ситуации	През цялото време	През по-голямата част	Половината от седмицата	Появява се отвреме на време	Не съм имал такива оплаквания	Не мога да отговоря
10. Ветровито време	4	3	2	1	0	
11. Места/сезон с ниска влажност	4	3	2	1	0	
12.В помещения отоплявани/ охлаждани с климатик	4	3	2	1	0	

Сбор от Вашите отговори 10-12 (В)

Съберете сбора от междинни суми А, Б и В, за да се получи Г
(Г = сбора от точките на всички отговори на въпросите от 1-12) (Г)

Брой въпроси, на които сте отговорил/а; не включвайте тези, на които сте отговорил/а с "Не мога да отговоря" (Д)

Моля, обърнете на другата страница, за да видите Вашия резултат от теста за изследване на Индекса на Сухота на Окото.

Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1]

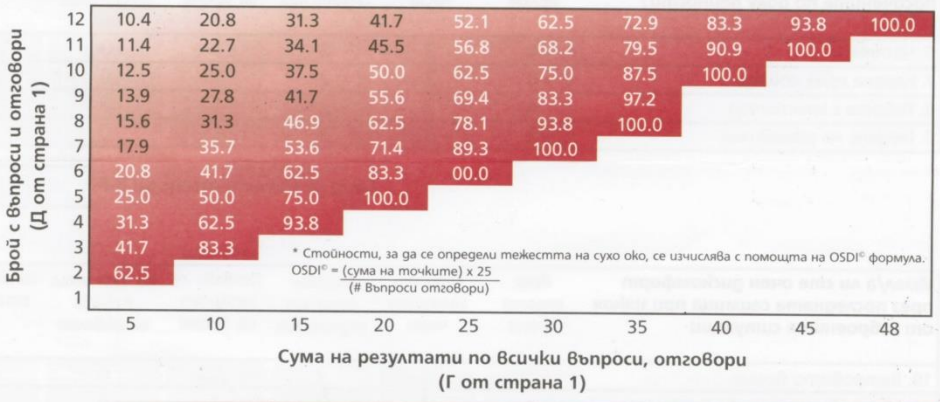
- Индексът за оценка на сухота в окото - OSDI © се определя по скала от 0 до 100.
- По-високи резултати са израз на по-висока степен на увреждане на окото.
- Индексът демонстрира висока чувствителност и специфичност при разграничаване на здрави индивиди и пациенти със сухота в окото.
- Индексът за оценка на сухота в окото - OSDI © е валиден и надежден инструмент за определяне на формата и степента на заболяването сухо око (норма, лека до умерена тежка форма) и свързаните с него последици върху зрителните функции.

Оценка на Вашия Индекс за оценка на сухота в окото - OSDI© [1, 2]

- Използвайте вашите отговори (Г) и (Д) от страница 1.
- Сравнете сумата на оценките за всички въпроси, отговори (Г) и броя на отговорите на въпросите (Д) с диаграмата по-долу.*
- След като изчислите Вашия индекс в диаграмата, вижте по скалата каква форма на заболяването "сухо око" имате.

Пример

- Например сборът от всички Ваши отговори е 30 т. (Г) засичате вашия резултат по хоризонталата
- Отговорил сте на всички 12 въпроса - вижте скора по вертикалата.
- Вашият индекс е 62.5 и отговаря на умерена форма на заболяването "сухо око".
- В този случай е необходимо да започнете терапия с изкуствена сълза.
- За повече информация се обърнете към Вашия очен лекар.



* Стойности, за да се определи тежестта на сухо око, се изчислява с помощта на OSDI© формула.

$$\text{OSDI}^{©} = \frac{(\text{сума на точките}) \times 25}{(\#\ \text{Въпроси отговори})}$$

Име на пациента: _____ **Дата:** _____

От колко време имате сухота в окото? _____

Препоръка на Вашият лекар: _____

1. Data on file, Allergan, Inc.
2. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol. 2000; 118:615-621*

Copyright © 1995, Allergan

BG-OPT-1-12-2011

За повече информация:
Евофарма ТП, Представителен офис,
1164 София, ул. "Персенк" 73, ап. 27, ет. 8;
тел.: (02) 962 12 00, факс: (02) 868 39 68

optive™
Иновативна технология Osmo Max™
ALLERGAN
Вашият партньор в офталмологията!