

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ**

---

**Д-р Биляна Грозданова Михайлова**

**ИЗСЛЕДВАНЕ НА НЕВРОФИБРИЛЕРНИЯ СЛОЙ  
НА РЕТИНАТА С ОПТИЧЕН КОХЕРЕНТЕН  
ТОМОГРАФ ПРИ ГЛАУКОМА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

За присъждане на образователна и научна степен  
„доктор” по научна специалност „офтальмология”,  
шифър 03.01.36

Научен ръководител: Проф. д-р Ива Петкова, д.м.

Научен консултант: д-р Станислава Иванова, д.м.

София, 2017 г.

Дисертационният труд съдържа 119 стандартни машинописни страници, от които 8 са приложения. За неговото онагледяване са използвани 41 таблици и 8 фигури. Библиографската справка обхваща 256 литературни източника, от които 11 на кирилица и 245 на латиница.

Дисертационния труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет при Катедрата по очни болести към Медицински университет-София, проведен на 28.10.2016 г.

Публичната защита ще се проведе на 27.01.2017 г. от 14.00 часа в аудитория „Янко Добрев”, в сградата на II-ра Хирургия, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски” №1, София пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Лъчезар Войнов, д.м. (рецензия)
2. Проф. д-р Ива Петкова, д.м. (становище)
3. Доц. д-р Наталия Петкова, д.м. (рецензия)
4. Доц. д-р Иван Танев, д.м. (становище)
5. Доц. д-р Марин Атанасов, д.м. (становище)

Резервни членове:

1. Проф. д-р Мариета Иванова Конарева-Костянева, д.м.
2. Доц. д-р Георги Йорданов, Йорданов, д.м.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по офталмология, УМБАЛ „Александровска”, бул. „Св. Георги Софийски” №1 и са публикувани в интернет-страницата на Медицински Университет - София.

**Забележка:** Номерата на фигурите и таблиците в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ВОН	- Вътреочно налягане
ДЗН	- Диск на зрителен нерв
ЕТ-1	- Ендотелин-1
ЕТ <sub>А</sub>	- Ендотелин А рецептор
ОХ	- Очна хипертензия
ПОЪГ	- Първична откритоъгълна глаукома
ППГ	- Препериметрична глаукома
AUROC	- Площ под кривата
C/DR	- Cup/Disc Ratio (отношение Екскавация/ДЗН)
CSLO	- Конфокална сканираща лазерна офталмоскопия
GCC	- Ганглийно-клетъчен комплекс
HFA	- Хъмфри анализатор на зрителното поле
MD	- Среден дефект на ретинната светлочувствителност
mRNFL	- macular RNFL (Макулен неврофибрилерен слой)
NTG	- Normal tension glaucoma (Глаукома с ниско налягане)
OCT	- Оптична кохерентна томография
pRNFL	- Перипапиларен ретинен неврофибрилерен слой
PSD	- Стандартно отклонение на модела
RNFL	- Ретинен неврофибрилерен слой
ROC	- Приемно-операционна характеристика
SAP	- Стандартна автоматична периметрия
SD-OCT	- Spectral-domain OCT (спектрал-домейн OCT)
SLP	- Сканираща лазерна полариметрия
TD-OCT	- Time-domain OCT (тайм-домейн OCT)

## СЪДЪРЖАНИЕ

<b>I. ВЪВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ</b>	6
<b>III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ</b>	7
<b>IV. РЕЗУЛТАТИ</b>	11
<b>V. ОБСЪЖДАНЕ</b>	27
<b>VI. ИЗВОДИ</b>	39
<b>VII. ПРИНОСИ</b>	38
Публикации, научни съобщения и проекти свързани с дисертационния труд	40
<b>VIII. РЕЗЮМЕ</b>	44

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

В световен мащаб глаукомата е втора по честота причина за трайна слепота след катаракта [Quigley H, 2006]. В края на 20-ти век засегнати от глаукома са повече от 60 млн. души като приблизително 10% от тях са били с двуочна слепота [Quigley H, 1987]. Проучвания от прогностичен и предиктивен характер представят следните резултати: броят на засегнатите от глаукома ще нарасне с около 20 млн. и през 2020 г. той ще бъде ~ 80 млн. души, от тях тези с откритоъгълна глаукома ще са ~ 60 млн., а с двустранна слепота ще нараснат до 11 млн. [Quigley H, 2006]. Най-широко разпространеният тип глаукома е първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) [Kuang F, 2013]. Именно нейното късно диагностициране е главен рисков фактор за развитие на слепота [Leske MC, 2003].

Глаукомата е не само медицински, но и социално значим проблем. За борба със заболяването и запазване качеството на живот на хората, се изисква оптимизиране на усилията в превенция, ранна диагностика и ефективно лечение.

Възможностите за ранна диагностика на глаукомните изменения се подобряват след навлизане на образно-диагностичните методи за оценка на структурните промени още преди появата на функционалните. Такъв метод е оптичната кохерентна томография (ОСТ) - неинвазивен, безконтактен, бърз и лесно приложим.

Много проучвания доказват ролята на ОСТ като ценен метод за ранна диагностика и проследяване на пациенти с глаукома. Един от показателите, които имат възможност да се изследват количествено с ОСТ, е ретинният неврофибрилераен слой (RNFL). Две възлови точки в дебелината на RNFL се изследват в ретината - едната е около диска на зрителния нерв, където се събират аксоните на всички ганглийни клетки, а другата е в областта на макулата като част от ганглийно-клетъчния комплекс, където са концентрирани повече от 50% от ганглийните клетки в очното дъно. Така се обособяват два важни параметъра - перипапиларен RNFL (pRNFL) и макулен RNFL (mRNFL), които са обект на изследване в настоящия дисертационен труд.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

**ЦЕЛТА** на настоящия дисертационен труд е да се определят диагностичните възможности на ретинния неврофибрилерен слой (pRNFL и mRNFL) за препериметрична и начална ПОЪГ, както и приложението му при развит и напреднал стадий на заболяването с оптична кохерентна томография (Topcon 3D OCT).

За постигане на гореизложената цел са формулирани следните

### **ЗАДАЧИ:**

1. Да се сравнят по групи средните аритметични стойности на pRNFL (Sup pRNFL, Inf pRNFL, Nas pRNFL, Temp pRNFL, Total pRNFL) и mRNFL (Sup mRNFL, Inf mRNFL, Total mRNFL) получени от протоколите Circle и Glaucoma Analysis - Macula при контроли, пациенти с ОХ, препериметрична и периметрична глаукома (начален, средноразвит и напреднал стадий).
2. Да се определи наличие и степен на корелация на mRNFL и pRNFL с промените в зрителното поле - MD и PSD глобални индекси.
3. Да се определи наличие и степен на корелация между pRNFL и mRNFL и да се анализират най-значимите корелационни връзки.
4. Да се определи чувствителност, специфичност и диагностични възможности на mRNFL и pRNFL във всяка изследвана група.
5. Да се сравнят средните аритметични стойности на плазмените концентрации на ET-1 и неговия рецептор ET<sub>A</sub> при здрави доброволци и пациенти с ПОЪГ (начален и напреднал стадий) и да се определи степен на корелация с дебелината на pRNFL и mRNFL.
6. Да се създаде приложна система, която да дава възможност за анализ и проследяване на пациенти с ПОЪГ на базата на структурните промени в RNFL с Topcon 3D OCT.

### III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

#### 3.1. Клиничен материал

Всички лица включени в дисертационния труд са преминали през *I-во глаукомно отделение към Клиника по Очни болести на УМБАЛ „Александровска” ЕАД, гр. София* за период от 1 година и 3 месеца (01.2015 г. - 03.2016 г.).

Общият брой на очите в настоящото клинично проучване е 483, а на доброволците и пациентите - 414 на възраст от 45 до 84 години, от които 132 са мъже, а 282 - жени. Пациентите се разпределиха в шест групи както следва:

*I група* (контролна) - 150 очи, 150 здрави доброволци

*II група* (ОХ) - 50 очи, 31 пациента

*III група* (ППГ) - 62 очи, 49 пациента

*IV група* (Начална глаукома) - 96 очи, 80 пациента

*V група* (Средноразвита глаукома) - 40 очи, 34 пациента

*VI група* (Напреднала глаукома) - 85 очи, 70 пациента

#### **Включващи критерии за здравите лица:**

- Здрави индивиди без общи и очни заболявания
- Липса на фамилна анамнеза и други рискови фактори за развитие на глаукома
- Зрителна острота 1.0 (без или с корекция)
- Рефракционна грешка не повече от  $\pm 4.00$  dsph и  $\pm 1.00$  dcyl
- Вътреочно налягане (ВОН) под 21 mmHg на двете очи
- Отворен ПКЪ III-IV степен по класификацията на Shaffer
- Липса на патологични промени в очните дъна
- Нормална компютърна периметрия

#### **Включващи критерии за групата на ОХ:**

- Липса на друга очна патология
- Зрителна острота 1.0 (без или с корекция)
- Рефракционна грешка не повече от  $\pm 4.00$  dsph и  $\pm 1.00$  dcyl
- Трайно повишено ВОН над 21 mmHg
- Отворен ПКЪ III-IV степен по класификацията на Shaffer
- Липса на патологични промени в очните дъна
- Нормална компютърна периметрия

***Включващи критерии за групата на ППГ:***

- Зрителна острота 1.0 (без или с корекция)
- Рефракционна грешка не повече от  $\pm 4.00$  dsph и  $\pm 1.00$  dcyl
- Трайно повишено ВОН над 21 mmHg на двете очи
- Отворен ПКЪ III-IV степен по класификацията на Shaffer
- Фундоскопска находка за глаукомни промени
- Нормална компютърна периметрия

***Включващи критерии за групите на периметрична глаукома:***

- Зрителна острота 1.0 (без или с корекция) за стадий на начална глаукома и  $\geq 0.2$  за стадий на средноразвита и напреднала глаукома
- Рефракционна грешка не повече от  $\pm 4.00$  dsph и  $\pm 1.00$  dcyl
- Трайно повишено ВОН над 21 mmHg
- Отворен ПКЪ III-IV степен по класификацията на Shaffer
- Фундоскопска находка за глаукомни промени
- Типични за глаукома периметрични дефекти в зрителното поле кореспондиращи с тези в диска на диска на зрителния нерв (ДЗН).

***Изключващи критерии:***

- Максимално коригирана зрителна острота  $\leq 0.2$
- Възраст под 45 г. и над 85 г.
- Рефракционна грешка извън  $\pm 4.00$  dsph и  $\pm 1.00$  dcyl
- Нормотензивна глаукома (NTG), закритоъгълна, вторична глаукома
- Патология на окото различна от глаукома
- Предшестваща хирургична интервенция
- Съпътстваща неврологична патология

**3.2. Методи на изследване**

По своя дизайн настоящото клинично проучване е обсервационно и проспективно. При всички пациенти се извърши:

- Подробна анамнеза за общи и очни заболявания, фамилна анамнеза
- Определяне на рефракция и изследване на зрителна острота
- Биомикроскопия

- Контактна ултразвукова пахиметрия
- Тонометрия по Goldmann
- Индиректна гониоскопия
- Индиректна фундусбиомикроскопия
- Компютърна периметрия - програма SITA Standard 24-2 на HFA II

При всички пациенти се направи SD-OCT на двете очи в състояние на медикаментозна мидриаза от един оператор с апарата Topcon 3D OCT 2000 (FA plus) (Topcon Corporation, Japan) и софтуерна версия - 8.11. Приложиха се следните програми:

- **Circle** - с нея се извършва оценка на дебелината на pRNFL ( $\mu\text{m}$ ). Прави единичен, кръгов В-скан около ДЗН с диаметър 3.4 mm, състоящ се от 1024 А-scans. Параметрите, чиито стойности се изследват в настоящото проучване са:
  - Total pRNFL - показва средната дебелина на pRNFL на 360° от ДЗН
  - Sup pRNFL - показва дебелината на pRNFL в горните 90° от ДЗН
  - Inf pRNFL - показва дебелината на pRNFL в долните 90° от ДЗН
  - Nas pRNFL - показва дебелината на pRNFL в назалните 90° от ДЗН
  - Temp pRNFL - показва дебелината на pRNFL в темпоралните 90° от ДЗН
- **3D Macula (V)** - с нея се извършва оценка на дебелината на вътрешните слоеве на макулата ( $\mu\text{m}$ ). Програмата сканира макулната област на площ от 7 mm<sup>2</sup>. Създава се 3D образ съставен от 512 вертикални В-скана, всеки един от 128 А-скана. Изследваните от параметри от този протокол са:
  - Sup mRNFL - отразява дебелината в горната изследвана половина
  - Inf mRNFL - отразява дебелината в долната изследвана половина
  - Total mRNFL - отразява средната тотална дебелина в цялата макулна област

Венозна кръв от пациентите, при които се изследваха нивата на ET-1 и EP<sub>A</sub>-рецептор, се взимаше рано сутрин от Vena mediana

субити чрез затворена система на гладно, в легнало по гръб положение и спокойно състояние. След взимането, кръвта се центрофугираше. Плазмата се отделяше в 1.5 ml епендорфни епруветки и се съхраняваше замразена на -10.00 °C.

Нивата на ET-1 и ETA-рецептор се изработиха от лекар-лаборант, който използва имуноензимен метод - ELISA и китове: Endothelin-1 Assay Kit - IBL и Human endothelin-1 receptor (EDNRA) Elisa Kit (CASABIO).

Получените числени стойности на изследваните параметри за всеки от пациентите се въведоха в таблици (Microsoft Excel, MS Office 2013), след което се обработиха със софтуерна версия 17.0 на статистически пакет SPSS (SPSS, Inc, Ghicago, IL, USA). За графичен анализ и онагледяване на изучаваните явления с таблици, графики и хистограми са използвани програмите Microsoft Excel и Microsoft Word (MS Office 2007).

За статистическа обработка на получените резултати се приложиха:

- Тест на Колмогоров-Смирнов
- Хи квадрат тест
- Дисперсионен анализ - тестове на Dunnett и Tukey
- Корелационен анализ
- ROC – анализ

## IV. РЕЗУЛТАТИ

### 4.1. Демографски характеристики и анализ на връзката им с изследваните показатели

Резултатите от настоящото клинично проучване се основават на анализ върху данните на общо 483 изследвани очи от 414 пациента на възраст от 45 до 84 години (ср. възраст  $66.7 \pm 8.7$ ), като 132 са мъже, а 282 - жени (Табл. 4.1.1 - разпределение на групите по пол и възраст). С оглед изпълнение на целта и задачите на проучването, те се разпределиха в 6 групи както следва:

I група - здрави очи

II група - очи с ОХ

III група - очи с ПОЪГ в препериметричен стадий

IV група - очи с ПОЪГ в I-ви начален стадий

V група - очи с ПОЪГ във II-ри средноразвит стадий

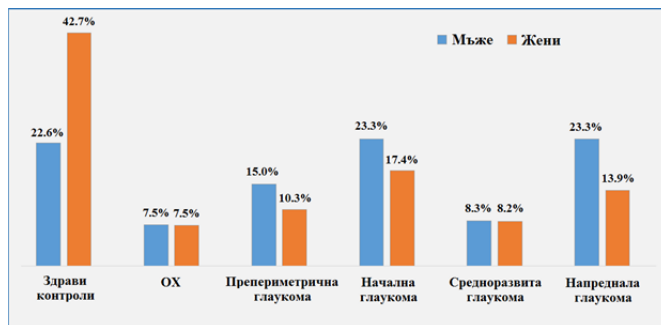
VI група - очи с ПОЪГ в III-ти напреднал стадий

Табл. 4.1.1. Разпределение на пациентите по пол и възраст.

Група	Пол	N*	Възраст			
			Mean*	SD*	Min*	Max*
Здрави контроли	Мъже	30	61.7	9.7	48.0	81.0
	Жени	120	63.4	8.9	45.0	84.0
	Общо	150	63.0	9.0	45.0	84.0
ОХ	Мъже	10	59.4	10.6	45.0	76.0
	Жени	21	60.4	8.6	45.0	72.0
	Общо	31	60.1	9.2	45.0	76.0
Препериметрична глаукома	Мъже	20	68.6	6.9	51.0	81.0
	Жени	29	64.7	7.6	45.0	74.0
	Общо	49	66.3	7.5	45.0	81.0
Начална глаукома	Мъже	30	71.7	6.0	58.0	81.0
	Жени	50	68.5	8.7	45.0	82.0
	Общо	80	69.7	7.9	45.0	82.0
Средноразвита глаукома	Мъже	11	70.5	10.2	45.0	82.0
	Жени	23	70.4	7.9	57.0	81.0
	Общо	34	70.4	8.5	45.0	82.0
Напреднала глаукома	Мъже	31	67.7	11.5	45.0	83.0
	Жени	39	70.7	8.2	45.0	84.0
	Общо	70	69.5	9.8	45.0	84.0

(N - Брой; Mean - средна стойност на възрастта; SD - стандартно отклонение; Min и Max - максимална и минимални стойности на възрастта в години)

На **фигура 4.1.1** са показани честотните разпределения на пола по групи заболявания в проценти. При проверката за връзка между пола и степента на заболяването се установи статистически значима връзка -  $\chi^2(5)=18.17$ ,  $p=0.003$ .



**Фиг. 4.1.1.** Честотно разпределение на пола в проценти по групи заболявания.

След като се приложи теста на Колмогоров-Смирнов се установи, че разпределенията са нормални ( $p>0.05$ ). Обобщените статистически характеристики на изследваните показатели са представени на **Таблица 4.1.2**.

**Табл. 4.1.2.** Средни стойности и стандартно отклонение на изследваните показатели в отделните групи.

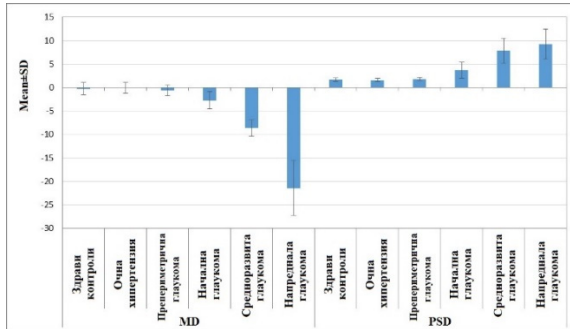
Показател [μm]	Контролна група		OX		ППГ		Начална глаукома		Средноразвита глаукома		Напреднала глаукома	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
MD [dB]	-0.24	1.30	-0.05	1.15	-0.60	1.13	-2.73	1.85	-8.65	1.77	-21.44	5.81
PSD [dB]	1.72	0.38	1.59	0.32	1.82	0.33	3.72	1.73	7.84	2.66	9.26	3.15
Sup mRNFL	36.09	4.30	36.46	5.77	30.58	3.75	28.90	4.90	24.60	6.85	16.78	6.58
Inf mRNFL	39.22	5.27	38.16	4.69	31.34	5.01	29.44	5.81	25.05	7.04	14.20	6.33
Total mRNFL	37.67	4.23	37.30	4.67	31.05	4.06	29.21	4.37	25.00	4.75	15.48	5.58
Sup pRNFL	122.31	12.09	128.70	14.86	111.34	17.17	101.47	14.18	90.38	20.29	77.47	16.26
Inf pRNFL	136.86	14.46	137.66	14.65	115.74	18.14	108.05	22.62	90.53	23.59	69.22	15.03
Nas pRNFL	90.55	14.73	92.24	18.47	81.98	19.99	82.23	18.00	74.58	19.36	66.99	16.63
Temp pRNFL	81.62	11.76	85.92	16.12	74.26	14.88	72.98	15.62	69.28	17.88	60.35	15.76
Total pRNFL	107.84	7.95	111.14	10.25	95.92	12.26	90.81	12.48	81.15	15.28	68.46	12.32

## 4.2. Анализ на глобалните периметрични индекси MD и PSD

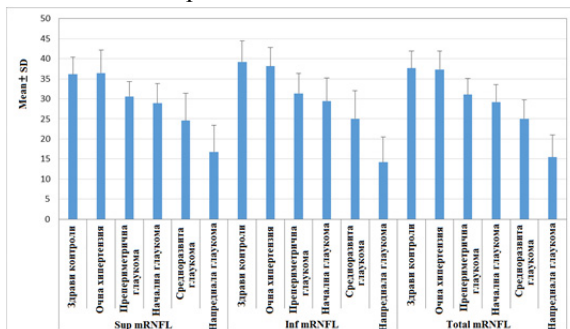
Средните стойности и стандартни отклонения на глобалните периметрични индекси - MD и PSD са показани на **таблица 4.1.3** и **фигура 4.2.1**. Прави впечатление значителната им промяна в стадияте на периметрична глаукома - MD прогресивно намалява, а PSD нараства.

## 4.3. Анализ на OCT параметрите - pRNFL и mRNFL

На **фигура 4.3.1** графично са представени промените в дебелината на Sup/Inf/Total mRNFL с напредване на глаукомните изменения. Наблюдава се прогресивно изтъняване дебелината и на трите OCT показателя след стадий на ОХ до напреднал стадий на периметрична глаукома.

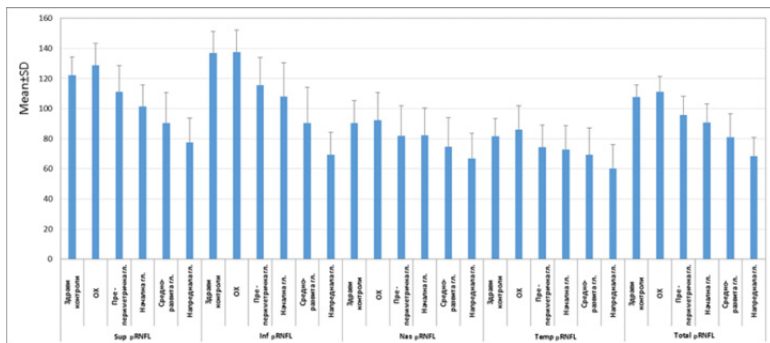


Фиг. 4.2.1. Средни стойности на MD и PSD.



Фиг. 4.3.1. Промяна на Sup/Inf/Total mRNFL с напредване на глаукомата. Средни стойности и стандартно отклонение.

На **фигура 4.3.2** графично са представени промените в дебелината на Sup/Inf/Nas/Temp/Total pRNFL с напредване на ПОЪГ в изследваните групи.



**Фиг. 4.3.2.** Промяна на Sup/Inf/Total mRNFL с напредване на глаукомата. Средни стойности и стандартно отклонение.

## 1.4. Резултати по задача 1

**Табл. 4.4.1** Обобщена таблица на междугруповия сравнителен анализ.

Показател	Контроли vs ОХ	ОХ vs ППГ	ППГ vs Начална гл.	Начална гл. vs Средноразвита гл.	Средноразвита гл. vs Напреднала гл.
Възраст	0.533	<b>0.028</b>	0.251	0.999	0.994
MD	0.997	0.168	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
PSD	0.270	0.983	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sup mRNFL	1.000	<b>&lt;0.001</b>	0.209	<b>0.010</b>	<b>&lt;0.001</b>
Inf mRNFL	0.944	<b>&lt;0.001</b>	0.365	<b>0.014</b>	<b>&lt;0.001</b>
Total mRNFL	1.000	<b>&lt;0.001</b>	0.110	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sup pRNFL	0.105	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>	<b>0.038</b>	<b>0.012</b>
Inf pRNFL	1.000	<b>&lt;0.001</b>	0.087	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>
Nas pRNFL	1.000	0.082	1.000	0.403	0.410
Temp pRNFL	0.721	<b>0.002</b>	1.000	0.985	0.120
Total pRNFL	0.452	<b>&lt;0.001</b>	0.061	<b>0.011</b>	<b>&lt;0.001</b>

**Таблица 4.4.1** е обобщена онагледява промените на изследваните параметри последователно при сравнение на две по две съседни групи. От нея могат да се направят следните изводи: между контролната група и групата на ОХ не се наблюдават

статистически значими промени нито при общите индекси на стандартната автоматична периметрия (SAP - MD и PSD, нито при OCT параметрите; MD и PSD остават значимо непроменени до стадий на начална глаукома; в стадий на ППГ настъпва промяна първо в OCT параметрите, което обуславя появата на структурните промени преди функционалните загуби в зрителното поле; единственият от изследваните показатели, който търпи статистически значима промяна във всеки стадий на глаукома е Sup pRNFL; показателят, който не търпи значима промяна в нито един стадий на глаукома е Nas pRNFL, а Temp pRNFL не се променя в периметричните стадии.

#### 4.5. Резултати по задача 2

Направи се корелационен анализ на всичките 483 очи включени в настоящото проучване. Установи се статистически значима положителна корелационна връзка на всички изследвани OCT параметри от **таблица 4.5.1** с MD.

**Табл. 4.5.1.** Корелационен анализ на RNFL с MD и PSD.

		Sup mRNFL	Inf mRNFL	Total mRNFL	Sup pRNFL	Inf pRNFL	Nas pRNFL	Temp pRNFL	Total pRNFL
<b>MD</b>	<b>R</b>	0.742	0.779	0.800	0.676	0.740	0.435	0.425	0.724
	<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	<b>N</b>	483	483	483	483	483	483	483	483
<b>PSD</b>	<b>R</b>	-0.619	-0.687	-0.688	-0.593	-0.662	-0.323	-0.381	-0.631
	<b>p</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
	<b>N</b>	483	483	483	483	483	483	483	483

С напредване на глаукомните изменения слойът на RNFL изтънява, дебелината му в  $\mu\text{m}$  намалява, а така също и стойностите на MD в dB. Условно може да се каже, че степента на тази връзка варира от умерена (Nas pRNFL, Temp RNFL) и значителна (Sup pRNFL) до силна (Sup/Inf/Total mRNFL, Inf/Total pRNFL). Най-силна корелационна връзка с MD има Total mRNFL ( $R=0.800$ ), а най-слаба Temp pRNFL (0.425). По отношение на втория анализ се установи статистически значима отрицателна корелационна връзка на всички изследвани OCT параметри с другия глобален показател - PSD. Когато дебелината на RNFL намалява, стойностите на PSD растат.

Степента на тази връзка е от умерена (Nas/Temp pRNFL) до значителна (Sup/Inf/Total mRNFL и Sup/Inf/Total pRNFL). Най-силна корелационна връзка с PSD има Total mRNFL ( $R = -0.688$ ) и след него Inf mRNFL ( $R = -0.687$ ), а най-слаба Nas pRNFL ( $R = -0.323$ ).

#### 4.6. Резултати по задача 3

На **таблица 4.6.1** е показан корелационния анализ между mRNFL и pRNFL при всичките 483 очи без да се има предвид тяхното разпределение по групи. Това, което таблицата ни дава като информация е наличие на статистически значима положителна корелационна връзка между всички параметри отразяващи дебелината на mRNFL и pRNFL ( $p < 0.001$ ). При изтъняване на pRNFL с напредване на глаукомните изменения, изтънява също и mRNFL. Степента на корелационната връзка условно може да се определи от умерена и значителна до силна.

**Табл. 4.6.1.** Корелационна зависимост между mRNFL и pRNFL.

Показател		Sup pRNFL	Inf pRNFL	Nas pRNFL	Temp pRNFL	Total pRNFL
Sup mRNFL	R	0.701	0.720	0.443	0.544	0.750
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	N	483	483	483	483	483
Inf mRNFL	R	0.657	0.799	0.444	0.478	0.752
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	N	483	483	483	483	483
Total mRNFL	R	0.708	0.800	0.463	0.533	0.787
	p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	N	483	483	483	483	483

Направи се подробен анализ на корелационните зависимости между изследваните групи и като обобщение може да се каже, че най-значимите от тях, които се запазват в трите стадия на периметрична глаукома - начален, средноразвит и напреднал са:

1. Sup mRNFL със Sup pRNFL и Total pRNFL
2. Inf mRNFL с Inf pRNFL
3. Total mRNFL с Inf pRNFL и Total pRNFL

#### 4.7. Резултати по задача 4

За изпълнение на така поставената задача, се анализира диагностичната точност на 8 параметрични променливи (Sup pRNFL, Inf pRNFL, Nas pRNFL, Temp pRNFL, Total pRNFL, Sup mRNFL, Inf mRNFL, Total mRNFL). В **таблица 4.7.1** са показани стойностите за площта под кривата (AUROC) на изброените по-горе параметри, като всяка група бе сравнена в контролната.

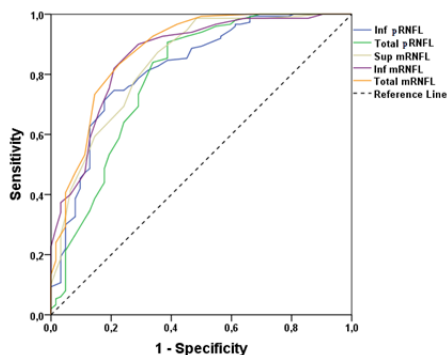
**Табл. 4.7.1.** AUROC и диагностични възможности на изследваните OCT параметри (mRNFL и pRNFL) при ОХ, ППГ и стадията на периметрична глаукома (начална, средноразвита и напреднала).

Показател	ОХ	ППГ	Начална глаукома	Средноразвита глаукома	Напреднала глаукома
	AUROC	AUROC	AUROC	AUROC	AUROC
Sup pRNFL	0.364	0.694	0.866	0.903	0.983
Inf pRNFL	0.472	0.820	0.867	0.957	0.999
Nas pRNFL	0.486	0.627	0.643	0.731	0.874
Temp pRNFL	0.428	0.678	0.687	0.719	0.893
Total pRNFL	0.412	0.791	0.900	0.947	0.993
Sup mRNFL	0.514	0.839	0.886	0.907	0.996
Inf mRNFL	<b>0.563</b>	0.864	0.907	0.951	0.997
Total mRNFL	0.535	<b>0.879</b>	<b>0.929</b>	<b>0.989</b>	<b>1.000</b>

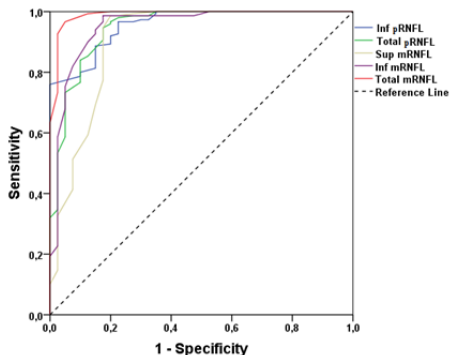
С най-голям диагностичен потенциал в групата на ППГ (0.879) и трите стадия на периметрична глаукома (0.929, 0.989 и 1.000) е Total mRNFL, следван от Inf mRNFL и Inf pRNFL. С най-ниска диагностична точност при всички групи са Nas pRNFL, Temp pRNFL и Sup pRNFL.

Стойностите на AUROC определят диагностичния потенциал на Total mRNFL като по-висок от Total pRNFL в групите на ППГ и периметрична глаукома.

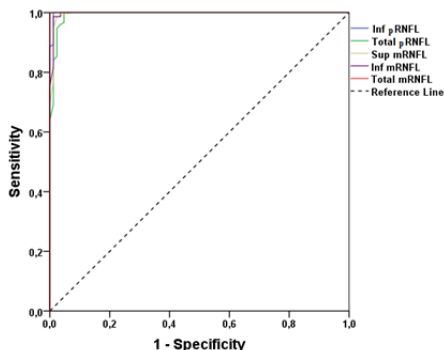
## ROC - криви по групи:



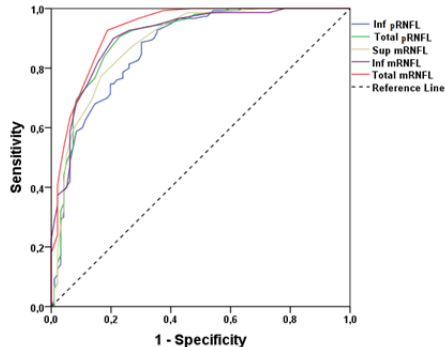
Фиг. 4.7.1. ППГ



Фиг. 4.7.2. Начална глаукома



Фиг. 4.7.3. Средноразвита глаукома



Фиг. 4.7.4. Напреднала глаукома

От стойностите на AUROC в табл. 4.7.1 за 5-те показателя с най-големи диагностични възможности за ППГ и стadiите на периметрична глаукома (Inf pRNFL, Total pRNFL, Sup mRNFL, Inf mRNFL и Total mRNFL) се построиха графици - ROC криви по групи (Фиг. 4.7.1 - 4.7.4). Представени по този начин графиките дават възможност за визуално съпоставяне на резултатите в границите на групата.

Изчислиха се чувствителност, специфичност и cut-off стойности за същите 5 показателя с най-голяма диагностична стойност в пре-периметрична и трите стадия на периметрична глаукома (Табл. 4.7.3.-4.7.6).

## Чувствителност и специфичност по групи:

Табл. 4.7.3. ППГ

Контролна група vs ППГ			
Показател	Cut-off	Чувств.	Специф.
Inf pRNFL	127.50	0.75	0.76
Total pRNFL	102.50	0.73	0.71
Sup mRNFL	32.50	0.77	0.73
Inf mRNFL	34.50	0.82	0.79
Total mRNFL	33.50	0.83	0.77

Табл. 4.7.4. Начална глаукома

Контролна група vs Начална глаукома			
Показател	Cut-off	Чувств.	Специф.
Inf pRNFL	124.50	0.79	0.76
Total pRNFL	102.50	0.73	0.89
Sup mRNFL	31.50	0.87	0.73
Inf mRNFL	33.50	0.90	0.79
Total mRNFL	32.50	0.93	0.81

Табл. 4.7.5. Средноразвита глаукома

Контролна група vs Средноразвита гл.			
Показател	Cut-off	Чувств.	Специф.
Inf pRNFL	119.50	0.85	0.85
Total pRNFL	99.50	0.85	0.88
Sup mRNFL	30.50	0.95	0.83
Inf mRNFL	31.50	0.94	0.85
Total mRNFL	31.50	0.97	0.95

Табл. 4.7.6. Напреднала глаукома

Контролна група vs Напреднала глаукома			
Показател	Cut-off	Чувств.	Специф.
Inf pRNFL	99.00	1.00	0.99
Total pRNFL	94.50	0.96	0.96
Sup mRNFL	29.00	0.99	0.98
Inf mRNFL	29.50	0.99	0.99
Total mRNFL	28.50	1.00	1.00

На **таблица 4.7.7** е показана площта под кривата за препериметрична и стадийта на периметрична глаукома на показателите - Total mRNFL, Total GCL+ и Total GCL++ от протокола Glaucoma Analysis - Macula. С най-ниска диагностична възможност за глаукома при всички показани в таблицата групи е GCL+. С най-висока площ под кривата в стадий на препериметрична и начална глаукома е GCL++ (0.919, 0.932), в стадий на средноразвита глаукома е mRNFL (0.989), а в стадий на напреднала глаукома двата показателя достигат максимална възможност за диагностика (1.000). За да се установи наличие на значима разлика в диагностичните възможности между показаните параметри се приложи дисперсионен анализ и се изчисли коефициента на Пирсън.

**Табл. 4.7.7.** AUROC на параметрите от картата на GCL в различните групи.

Показател	Контроли vs.			
	ППГ	Начална глаукома	Средноразвита глаукома	Напреднала глаукома
	AUROC	AUROC	AUROC	AUROC
Total mRNFL	0.879	0.929	0.989	1.000
Total GCL+	0.839	0.858	0.939	0.993
Total GCL++	0.919	0.932	0.987	1.000

**Табл. 4.7.8.** Сравнителен анализ между диагностичните възможности на макулните параметри.

Сравнения на AUROC		Контроли vs.			
		ППГ	Начална глаукома	Средноразвита глаукома	Напреднала глаукома
		p	p	p	p
Total mRNFL	Total GCL+	0.336	<b>0.022</b>	<b>0.024</b>	<b>0.034</b>
Total mRNFL	Total GCL++	0.268	0.897	0.819	1.000
Total GCL+	Total GCL++	<b>0.036</b>	<b>0.018</b>	<b>0.028</b>	<b>0.034</b>

На **таблица 4.7.8** са показани разликите в диагностичните възможности между тоталните стойности на макулните параметри. Значима разлика в диагностичните възможности се наблюдава между Total mRNFL и Total GCL+, както и между Total GCL++ и Total GCL+. Не се наблюдава значима разлика между Total mRNFL и Total GCL++ в нито една изследвана група.

#### 4.8. Резултати по задача 5

На част от контролите и пациентите с ПОБГ (начален и напреднал стадий), се определиха плазмените концентрации на ЕТ-1 и неговия рецептор ЕТА като с последващо приложение на дисперсионен анализ се потърси наличие на статистически значима разлика, а посредством корелационен анализ - връзка между нивата на изследваните вещества и дебелината на RNFL. Описателната статистика е представена на **таблица 4.8.1**.

**Табл. 4.8.1.** Анализ на демографските характеристики.

Група		Пол	N (%)	Средна възраст ± SD
<i>I<sup>ва</sup></i>	Контроли 45-71 години	m	6 (27.3)	56.5±8.8
		f	19 (35.8)	
		Общо	25 (33.3)	
<i>II<sup>ра</sup></i>	Начален стадий на ПОБГ 45-82 години	m	5 (22.7)	66.9±8.5
		f	17 (32.1)	
		Общо	22 (29.3)	
<i>III<sup>та</sup></i>	Напреднал стадий на ПОБГ 45-82 години	m	11 (50.0)	66.8±8.46
		f	17 (32.1)	
		Общо	28 (37.0)	
	ОБЩО -75 (100%)	m	22 (100)	63.4±8.6
		f	53 (100)	

Максималните, минимални и средни стойности със стандартното отклонение на получените концентрации на хормона и неговия рецептор в трите изследвани групи могат да се видят на **таблица 4.8.2**.

**Табл. 4.8.2.** Средни стойности на ЕТ-1 и неговия рецептор ЕТА.

Група	Показател (pg/ml)	N	Mean	SD	Min	Max
Здрави контроли	ЕТ-1	25	4.88	1.75	2.05	7.79
	ЕТА-рецептор	25	1209.28	314.48	774.97	2276.34
Начална глаукома	ЕТ-1	22	6.33	2.38	0.43	8.22
	ЕТА-рецептор	22	673.44	283.02	261.24	1386.91
Напреднала глаукома	ЕТ-1	28	6.34	1.56	3.34	8.44
	ЕТА-рецептор	28	992.28	264.22	506.17	1501.27

**Таблица 4.8.3** показва наличие на статистически значима разлика в концентрациите на ET-1 между здрави и болни от глаукома, но не и между болни с начален и напреднал стадий на заболяването. Установи се също така статистически значима разлика в плазмените нива на ET<sub>A</sub> рецептор както между здрави и болни, така и между болни с начална и напреднала глаукома.

**Табл. 4.8.3.** Междугрупов сравнителен анализ на ET-1 и ET<sub>A</sub> рецептор в трите изследвани групи.

Показател	Здрави vs Начална гл.	Здрави vs Напреднала гл.	Начална гл. vs Напреднала гл.
	p	p	p
ET-1	<b>0.029</b>	<b>0.018</b>	0.998
ETA рец.	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.021</b>	<b>0.001</b>

**Табл. 4.8.4.** Корелационна връзка на mRNFL и pRNFL с ET-1 и ET<sub>A</sub> рецептор.

Показател		ET-1	ET <sub>A</sub> рецептор
<b>Sup mRNFL</b>	R	-0.211	0.136
	p	0.069	0.243
	N	75	75
<b>Inf mRNFL</b>	R	-0.291	0.119
	p	<b>0.011</b>	0.307
	N	75	75
<b>Total mRNFL</b>	R	-0.260	0.128
	p	<b>0.024</b>	0.274
	N	75	75
<b>Sup pRNFL</b>	R	-0.162	0.228
	p	0.165	0.05
	N	75	75
<b>Inf pRNFL</b>	R	-0.256	0.154
	p	<b>0.027</b>	0.187
	N	75	75
<b>Nas pRNFL</b>	R	-0.176	0.040
	p	0.131	0.731
	N	75	75
<b>Temp pRNFL</b>	R	-0.109	0.123
	p	0.354	0.294
	N	75	75
<b>Total pRNFL</b>	R	-0.225	0.172
	p	<b>0.052</b>	0.141
	N	75	75

Изследва се наличие и степен на връзка между изследваните OCT параметри и плазмените нива на ET-1 и ET<sub>A</sub>-рецептор (**Табл. 4.8.4**). Установи се значима, отрицателна корелационна връзка между ET-1 и mRNFL (Inf mRNFL, Total mRNFL), както и между ET-1 и Inf pRNFL. Не се намери значима връзка между ET<sub>A</sub> рецептор и RNFL.

#### 4.9. Резултати по задача 6

Задачата цели създаването на клинично приложна система, която да дава възможност за бърз, лесен анализ и проследяване на пациенти с ПОЪГ базирана от получените данни на изследваните OCT показатели в настоящия дисертационен труд - mRNFL и pRNFL.

Определиха се диагностичните възможности и гранични стойности на базата на cut-off стойностите на показателите чрез прилагане на втори ROC анализ. При него всяка от групите се съпостави не с контролната група, а с всяка предходна.

**Табл. 4.9.1.** Гранични стойности на RNFL във всяка група.

Показател [ $\mu\text{m}$ ]	ОХ		ППГ		Начална глаукома		Средноразвита глаукома		Напр. глаукома
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Sup mRNFL	35.50	32.50	32.50	29.50	29.50	26.50	26.50	19.50	< 19.50
Inf mRNFL	37.50	34.50	34.50	30.50	30.50	27.50	27.50	19.50	< 19.50
Total mRNFL	36.50	33.50	33.50	29.50	29.50	27.50	27.50	20.50	< 20.50
Inf pRNFL	135.50	127.50	127.50	112.50	112.50	97.50	97.50	76.50	< 76.50
Total pRNFL	108.50	102.50	102.50	93.50	93.50	86.50	86.50	72.50	< 72.50

На **таблицы 4.9.2 до 4.9.6** са показани чувствителност, специфичност и площ под кривата на петте OCT показателя на RNFL с най-големи диагностични възможности.

**Чувствителност, специфичност, AUROC, cut-off стойности:**

**Табл. 4.9.2.** Очна хипертензия.

Контроли vs. OX	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	AUROC
<b>Inf pRNFL</b>	135.50	<b>0.533</b>	<b>0.420</b>	<b>0.472</b>
<b>Total pRNFL</b>	108.50	0.440	0.420	0.412
<b>Sup mRNFL</b>	35.50	0.513	0.560	0.514
<b>Inf mRNFL</b>	37.50	0.587	0.480	<b>0.563</b>
<b>Total mRNFL</b>	36.50	<b>0.533</b>	<b>0.580</b>	<b>0.535</b>

**Табл. 4.9.3.** Препериметрична глаукома.

OX vs ППГ	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	AUROC
<b>Inf pRNFL</b>	127.50	<b>0.760</b>	<b>0.758</b>	<b>0.828</b>
<b>Total pRNFL</b>	102.50	0.760	0.701	<b>0.832</b>
<b>Sup mRNFL</b>	32.50	0.760	0.726	0.823
<b>Inf mRNFL</b>	34.50	0.780	0.790	0.848
<b>Total mRNFL</b>	33.50	<b>0.840</b>	<b>0.774</b>	<b>0.861</b>

**Табл. 4.9.4.** Начална глаукома.

ППГ vs Начална гл.	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	AUROC
<b>Inf pRNFL</b>	112.50	<b>0.613</b>	<b>0.583</b>	<b>0.601</b>
<b>Total pRNFL</b>	93.50	0.597	0.542	<b>0.611</b>
<b>Sup mRNFL</b>	29.50	0.484	0.542	0.612
<b>Inf mRNFL</b>	30.50	0.548	0.573	0.591
<b>Total mRNFL</b>	29.50	<b>0.661</b>	<b>0.531</b>	<b>0.618</b>

**Табл. 4.9.5.** Средноразвита глаукома.

Начална гл. vs Средноразвита гл.	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	AUROC
<b>Inf pRNFL</b>	97.50	<b>0.708</b>	<b>0.650</b>	<b>0.696</b>
<b>Total pRNFL</b>	86.50	0.698	0.625	0.682
<b>Sup mRNFL</b>	26.50	0.698	0.650	0.710
<b>Inf mRNFL</b>	27.50	0.667	0.625	0.705
<b>Total mRNFL</b>	27.50	<b>0.667</b>	<b>0.650</b>	<b>0.735</b>

**Табл. 4.9.6.** Напреднала глаукома.

Средноразвита гл. vs Напреднала гл.	Cut-off	Чувствителност	Специфичност	AUROC
<b>Inf pRNFL</b>	76.50	<b>0.700</b>	<b>0.647</b>	<b>0.762</b>
<b>Total pRNFL</b>	72.50	0.675	0.647	0.732
<b>Sup mRNFL</b>	19.50	0.725	0.706	0.791
<b>Inf mRNFL</b>	19.50	0.800	0.765	0.873
<b>Total mRNFL</b>	20.50	<b>0.800</b>	<b>0.812</b>	<b>0.901</b>

За да се установи дали в случаите, при които различни от Total mRNFL и Inf pRNFL параметри с по-големи стойности за площ под кривата, чувствителност и специфичност се установява значима разлика се направи допълнителен анализ, представен в **таблица 4.9.7**, на която се вижда, че при нито едно сравнение не се установява значима разлика. Така параметрите с по-големи стойности на AUROC от Total mRNFL и Inf pRNFL нямат предимство по отношение на диагностичните си възможности, а оттам и за чувствителност и специфичност.

**Табл. 4.9.7.** Сравнителен анализ.

Група/ Сравнения		р
<b>Очна хипертензия</b>		
Inf mRNFL	Total mRNFL	0.668
<b>Препериметрична глаукома</b>		
Inf pRNFL	Total pRNFL	0.941
Inf mRNFL	Total mRNFL	0.792
<b>Начална глаукома</b>		
Inf pRNFL	Total pRNFL	0.877
Inf mRNFL	Total mRNFL	0.672
<b>Средноразвита глаукома</b>		
Sup mRNFL	Total mRNFL	0.725

За направата на тази система се избраха двата RNFL показателя - Inf pRNFL и Total mRNFL притежаващи най-висока или почти

най-високата AUROC, чувствителност и специфичност във всички изследвани групи от протоколите - Circle и Glaucoma Analysis-Macula. Граничните им стойности във всяка група могат да се видят на **таблица 4.9.8**.

**Табл. 4.9.8.** Гранични стойности на Total mRNFL и Inf pRNFL във всеки стадий.

Показател (µm)	ОХ	ППГ	Начална глаукома	Средноразвита глаукома	Напреднала глаукома
<b>Total mRNFL</b> Glaucoma Analysis - Macula протокол	36.50-33.50	33.50-29.50	29.50-27.50	27.50-20.50	< 20.50
<b>Inf pRNFL</b> Circle - протокол	135.50- 127.50	127.50-112.50	112.50-97.50	97.50-76.50	< 76.50

## V. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване, в което бяха включени общо 414 участника разпределени в 6 групи по отношение степента на засягане от ПОЪГ (от липса на заболяване до напреднал стадий), за първи път даде възможност за пълно и обективно анализиране на неврофибрилерния слой на ретината сред българската популация със SD-OCT (Topcon 3D OCT 2000 FA+). Бяха изследвани mRNFL като самостоятелен показател от ганглийно-клетъчния комплекс (GCC) и pRNFL чрез общо 8 OCT показателя. Целта на този подробен анализ на характеристиките на RNFL е да се установи до каква степен могат да се потвърдят ранните изменения на показателя в периметричния стадий на глаукома и до колко той е полезен в ранната диагностика на заболяването, наблюдава ли се закономерност в измененията с напредване стадия на глаукома и притежава ли потенциал да отразява тези патологични изменения.

### 5.1. Обсъждане на резултатите по задача 1

Настоящото изследване установи, че дебелината на pRNFL и mRNFL е най-голяма в контролната група и при пациентите с ОХ, като статистически значима разлика между двете групи не се наблюдава в нито един от изследваните осем RNFL параметри и глобалните периметрични индекси - MD и PSD. Според получените резултати в настоящата работа, двата диагностични метода - OCT и SAP не могат да разграничават пациенти с ОХ от здрави лица.

Şahli и съавтори през 2012 г. изследват дебелината на RNFL със SD-OCT при 135 пациента разпределени в три групи - 40 здрави доброволци, 55 пациента с ОХ и 40 пациента с ПОЪГ. Те анализират средната глобална дебелина и тази в четирите квадранта и 8 часови зони като установяват, че RNFL е сигнификантно по-тънък в групата на пациентите с ПОЪГ в сравнение с другите две групи. При нито един от тези OCT параметри, обаче, те не намират разлика между контролите и групата на ОХ [Şahli E, 2012].

Iester и съавтори изследват RNFL с конфокална сканираща лазерна офталмоскопия (CSLO) при 62 контроли и 68 пациента с ОХ. Те също не намират сигнификантна разлика в дебелината

между двете групи [Jester M, 1997]. Lachkar и съавтори използват Glaucoma-score за да разграничат глаукомно болни от такива с ОХ и контроли И те не установяват сигнификантна разлика между контроли и пациенти с ОХ [Lachkar Y, 1996].

Проведени са и други проучвания, които доказват именно обратното становище. Така например Bowd и съавтори през 2000 г. изследват дебелината на RNFL с OCT 2000 при 87 лица - 30 контроли, 28 пациента с ОХ и 29 пациента с ПОЪГ. Средната дебелина на RNFL те намират сигнификантно по-малка при пациентите с ОХ в сравнение с контролната група и изтъняването те изчисляват на приблизително 15% [Bowd C, 2000].

Причини за тези противоречия в резултатите при отделните направени проучвания могат да се обособят като: вариации и особености в дебелината на RNFL при извадката в конкретното проучване, броя на очите в изследващите групи, различия във включващите и изключващи критерии както и коректност при тяхното спазване, а също така и чувствителност на използваните методи за изследване. Независимо от резултатите, които предоставят тези проучвания, в клиничен аспект, а това го доказва и настоящото изследване, все още не е възможно разграничаването на пациенти с ОХ посредством SAP и OCT от здрави индивиди.

Друг наш резултат показва, че от стадий на ОХ до напреднал стадий на периметрична глаукома, дебелината на всички изследвани RNFL показатели намаляват прогресивно. Ние доказваме изтъняването на RNFL с напредване на дегенеративния процес, което е установено от редица други автори без противоречие [Şahli E, 2012; Bowd C, 2000; Tjon-Fo-Sang MJ, 1996; Medeiros F, 2006].

Настоящото проучване намира, че глобалните периметрични показатели - MD и PSD се променят статистически в стадий на начална периметрична глаукома, а изследваните от нас RNFL параметри в стадий на ППГ, с което се доказва, че структурните изменения настъпват преди функционалните в зрителното поле. Други автори са получили резултати подобно на нашите [Harwerth RS, 2004; Felipe A, 2009]. Налице е следното обяснение на посочените по-горе резултати според някои автори: при глаукома

загиват първо ганглийните клетки с по-големите тела и аксони, докато при исхемичните оптични невропатии загиват ганглийните клетки с по-малките тела и аксони. Ретинните ганглийни клетки вероятно се свиват и променят морфологично преди да загинат. Превръщат се в дисфункционални в ранните стадии на глаукома. Съществува период на функционален резерв, който позволява загуба на нервни влакна без функционални промени в зрителното поле [Samsonova B, 2013]. Съществуват данни за наличие на функционални изменения при липса на структурни такива при някои пациенти с глаукома, дължащи се вероятно на факта, че ганглийните клетки както бе споменато понижават своята функция преди да загинат, със засягане на зрителната им функция и отражения в зрителното поле [Samsonova B, 2013].

## **5.2. Обсъждане на резултатите по задача 2**

Най-ранни сигнификантни промени в стойностите на периметричните показатели MD и PSD се наблюдават в стадий на начална глаукома. След тази степен на засягане с напредване на глаукомните изменения, двата показателя започват прогресивно да се изменят в противоположни посоки - стойностите на MD намаляват, а тези на PSD се увеличават.

От съществено значение е да се установи дали съществува връзка между структурни (RNFL или конфигурация на ДЗН) и функционални (зрително поле) изменения при глаукома за поставяне на диагнозата, подход на лечение и проследяване на тези пациенти. Има редица проведени проучвания с тази цел. Някои от тях търсят корелация между локализирани дефекти в RNFL установени с TD-OCT / SD-OCT / SLP и зрителното поле.

Kanamotoi и съавтори през 2008 г. изследват 213 очи с откритоъгълна глаукома и търсят връзка между структурни и функционални изменения. Те установяват, че секторни изменения в дебелината на RNFL сигнификантно се асоциират с такива от SAP [Kanamotoi A, 2008]. Nom и съавтори също изследват корелация между локални периметрични дефекти и глаукома-индуцирана редукция в дебелината на RNFL измерена в перипапиларната зона със SLP и SD-OCT. И при двата метода се установява по-изразено

намаляване дебелината на RNFL в долните и горни сектори в сравнение с назалните и темпорални. За разлика от измерванията с OCT, при които се наблюдава редукция в темпоралните сектори, при SLP такава не се установява. Намерена е сигнификантна връзка между дефектите в зрителното поле и загубата в дебелината на RNFL при двата метода с изключение на папиломакулното снопче при SLP. Анализите при OCT установяват по-силна корелация между локалните RNFL дефекти и периметрично обусловените аркуатните дефекти в зрителното поле от тези при SLP [Horn FK, 2009].

Şahli и колектив намират статистически значима корелационна връзка между MD и глобалната средна стойност на RNFL, горна / долна / темпорална квадрантна средна стойност, както и в часовите зони на - 1, 2, 5, 6 ч. Установяват и негативна корелация между PSD и RNFL - глобална средна стойност, темпорален квадрант и в часовите зони на - 1 и 2 ч. при пациентите с глаукома. При здравите контроли корелация между RNFL и периметричните връзки не се наблюдава [Şahli E, 2012].

Резултатите от много проучвания, вкл. и настоящото, доказват добрата корелация между структурните промени в дебелината на RNFL с функционалните изменения в зрителното поле. Петрова К. в своя дисертационен труд обстойно изследва GCC при пациенти с глаукома и установява статистически значима и висока корелация между глобалните индекси MD и PSD на зрителното поле и изследваните от нея OCT параметри, като най-висока тя е за два показателя, единият от които е RNFL - global loss volume (GLV - отразява общия обем на всяка загуба на дебелина за цялата измервана площ от GCC в %) и AvgRNFL (показва средната дебелина на слоя на 360° около ДЗН), като коефициентът на Пирсън с абсолютна стойност е съответно  $R=0.675$  и  $r=0.696$  за MD и  $r=0.663$  и  $r=0.654$  за PSD [Петрова К, 2016].

Не открихме проучвания, които насочено изследват корелационна зависимост между mRNFL и периметричните индекси - MD и PSD както ние. Фактът, че от всички изследвани RNFL показатели, установяваме най-силна корелационна връзка на MD и PSD именно с Total mRNFL изисква по-задълбочен анализ на отделните

OCT параметри от протокола на GCC. Има изследвания, които намират сигнификантна корелация на цялата макулна дебелина с индексите на зрителното поле, а по-късно когато става ясно че глаукомата засяга вътрешните три слоя на ретината, проучванията установяват, че корелацията с тях е още по-добра.

### **5.3. Обсъждане на резултатите по задача 3**

Добре известно е, че в хода на глаукомния патологичен процес дебелината на ретинните слоеве изтъняват. Доказано е, че редуцията в дебелината се дължи на изтъняване на вътрешните слоеве на ретината [Tan O, 2008]. Външните слоеве почти не се засягат от дегенеративния процес.

Има и редица изследвания, които търсят корелационни зависимости между pRNFL и GCC, но почти липсват такива за pRNFL и mRNFL. Има заболявания и състояния, които оказват влияние върху измерванията на pRNFL и променят неговия профил (като високостепенна миопия, миопичен конус или перипапиларна атрофия) а така също и на GCC (макулна дегенерация, витреоретинални взаимодействия).

В редица случаи от клиничната практика, когато се изследват пациенти с миопичен конус и съмнение за глаукома, данните от измерванията на GCC могат да се приемат за по-достоверни, а при други пациенти с макулна дегенерация, съответно данните от измерванията на pRNFL. За да се установи дали в рамките на един глаукомен процес промените в GCC съответстват на промените в pRNFL е необходимо да се извърши корелационен анализ, който да ги докаже.

През 2005 г. Ishikawa и колектив развиват софтуерен алгоритъм за автоматична сегментация на ретинните слоеве за Stratus OCT и получените резултати от измерванията сравняват с дебелината на cpNFL (circumpapillary nerve fiber layer - cpNFL). Те дефинират четири ретинни структурни слоя в макулата, единият от който е mNFL (macular nerve fiber layer - mNFL). Те установяват, че cpNFL и mNFL намаляват сигнификантно при пациентите с глаукома, изследват диагностичните им възможности, но не изследват корелацията между тях [Ishikawa H, 2005].

Проучвания, чиито корелации се доближават в най-голяма степен на този етап до нашите са тези направени между pRNFL и GCC.

Петрова К. (2016 г.) установява статистически значима силна корелация между AvgGCC (средна дебелина на GCC за цялата измервана площ) и AvgRNFL, засилваща се с напредване на глаукомните изменения и с коефициент на Пирсън от 0,566 при ОХ до 0,755 при напреднала глаукома [Петрова К, 2016].

Seong и колектив изследват корелационна зависимост между MIRL (macular inner retinal layer) и RNFL (от два протокола - RNFL и ONH) със SD-OCT RTVue-100 при пациенти с глаукома. Те установяват силна корелационна връзка между двата параметъра подобно на нашите: средната тотална дебелина на вътрешните макулни слоеве корелира сигнификантно със средната тотална дебелина на pRNFL от двата протокола; горна половина на макулните вътрешни слоеве корелира с горен pRNFL, а долна половина съответно с долен pRNFL от двата протокола [Seong M, 2010]:

1. Avg MIRL - Avg RNFL1 (R=0.773)  
Avg MIRL - Avg RNFL2 (R=0.774)
2. Sup MIRL - Sup RNFL1 (R=0.633)  
Sup MIRL - Sup RNFL2 (R=0.638)
3. Inf MIRL - Inf RNFL1 (R=0.797)  
Inf MIRL - Inf RNFL2 (R=0.801)

#### **5.4. Обсъждане на резултатите по задача 4**

В настоящото проучване най-големи диагностични възможности от всички изследвани перипапиларни и макулни RNFL параметри за ПППГ и трите стадия на периметрична глаукома показва Total mRNFL. При сравнителен анализ на 5-те показателя с най-голяма площ под кривата се установи, че само при две от сравненията mRNFL е със статистически значими по-големи диагностични възможности.

На този етап няма много информация за проучвания, които са насочени към изследване на mRNFL - негови характеристики, корелационни зависимости и диагностични възможности.

Както вече бе споменато през 2005 г. Ishikawa и колектив за първи път развиват софтуерен алгоритъм за автоматична сегментация на ретинните слоеве при Stratus OCT, с който успяват да дефинират четири слоя в макулата - mNFL (macular nerve fiber layer - mNFL); вътрешен ретинен комплекс (inner retinal complex – IRC) състоящ се ганглийните клетки и вътрешен плексиформен слой и вътрешен нуклеарен слой; външен плексиформен слой (outer plexiform layer - OPL); външен ретинен комплекс (outer retinal complex - ORC), състоящ се от външния нуклеарен слой и вътрешните и външни сегменти на фоторецепторите. При изследване на диагностичните възможности, най-голяма те намират за mNFL+IRC (0.97), а най-малка за OPL (0.56). Диагностичните възможности на OPL и ORC били сигнификантно по-малки от mNFL, IRC, mNFL+IRC и cpNFL ( $p \leq 0.01$ ). AUROC за IRC, mNFL+IRC и cpNFL те установили сигнификантно по-големи от цялата ретинна дебелина ( $p \leq 0.049$ ). Между параметрите с най-добри диагностични възможности - mNFL, IRC, mNFL+IRC и cpNFL не се намерили сигнификантни разлики ( $p \geq 0.15$ ). Те открили също така, че дебелината на ORC и OPL почти не се променя при пациентите с глаукома в сравнение с контролите [Ishikawa H, 2005].

Още през 2005 г. mRNFL показва възможност за добри диагностични способности като самостоятелен показател. Площта под кривата му, в описаното проучване на Ishikawa, не се разграничава сигнификантно от другите три изследвани показателя с най-добри диагностични стойности (IRC, mNFL+IRC и cpNFL) [Ishikawa H, 2005].

В началото на ерата „OCT диагностика при глаукома” се установява, че дебелината на цялата ретина намалява. По-късно с въвеждането на SD-OCT в клиничната практика, вътрешните слоеве на макулата (mRNFL, слойт на ганглийните клетки и вътрешният плексиформен слой) се обособяват като GCC, който съдържа аксоните, телата и дендритите на ретинните ганглийни клетки [Tan O, 2008]. GCC е със сигнификантно по-големи диагностични възможности в сравнение с цялата макулна дебелина.

Според някои автори се предполага, че в хода на глаукомното увреждане, най-рано загиват дендритите на ганглийните клетки, след това са телата, а най-резистентни на увреда са техните аксони. И затова по-правилно е да се измерва GCL+IPL отделно от mRNFL. Други автори са на мнение, че по-точно е измерването на mRNFL+GCL, поради това, че IPL съдържа дендрити освен от ганглийните също и от биполярните клетки.

За да се установи какви са диагностичните възможности на mRNFL спрямо другите макулни параметри от протокола Glaucoma Macula – Analysis се съпоставиха техните резултати. С най-малка площ под кривата е GCL+ (GCL + IPL), а с най-голяма GCL++ (mRNFL+GCL+IPL). За да се разбере дали съществува сигнификантна разлика в площите под кривите за тези параметри, се направи сравнителен анализ, с който се доказа, че сигнификантно по-малки диагностични възможности има GCL+ ( $p < 0.05$ ), докато между mRNFL и целия ганглийно-клетъчен комплекс не се откри такава разлика.

Mwanza и колектив изследват диагностичните възможности на GCIPL (ganglion-cell+inner plexiform layer), RNFL и параметрите на ДЗН. За разлика от нас, те установяват, че способността на GCIPL за разграничаване на очи с глаукома от здрави очи е голяма (между 0.918 и 0.956) и сравнима с най-добрите параметри на RNFL (между 0.933 и 0.939) и ДЗН (0.910 и 0.962) и не намират значима разлика в диагностичните им възможности [Mwanza JC, 2012].

Настоящото проучване доказва, че mRNFL като самостоятелен параметър показва равностойни възможности за диагностика на глаукома в ранните етапи на нейното развитие в сравнение с останалите макулни параметри и показателите отразяващи дебелината на pRNFL.

## **5.5. Обсъждане на резултатите по задача 5**

Съществуват изкуствено създадени модели на глаукома при различни видове животни и представляват ефективен начин за разбиране патофизиологичните процеси на заболяването. Проучвания при човешки и нечовешки примати установяват, че ранните увреждания на ретинните ганглийни клетки възникват на

ниво аксони в ДЗН. Същото важи и за опитни модели мишки с глаукома, чиито аксони са атакувани в зрителния нерв [Howell GR, 2007]. Изследванията до момента показват, че аксоните на ганглийните клетки се увреждат директно при глаукома, но могат да се засегнат и други части на клетките като тялото, дендритите и синапсите. Не е съвсем изяснено дали ранните специфични промени в ретината са зависими или независими от началните увреждания в ДЗН.

През 2006 г. Kunimatsu S. et al. [Kunimatsu S, 2006] съобщават техни резултати на плазмените концентрации на ET-1 при изследване на три групи: контроли - 19, ПОЪГ - 18 и NTG - 30 на възраст под 60 години. Получените от нас средни стойности на ET-1 са по-големи от тези на японските пациенти както в контролната така и в глаукомната група. И те установяват по-големи стойности на ET-1 при пациентите с ПОЪГ ( $1.58 \pm 0.64$  pg/ml) в сравнение с контролната група ( $1.33 \pm 0.50$  pg/ml), но без статистическа значимост.

Друг авторски колектив начело с Chen през 2013 г. [Chen HY, 2013] публикува резултати от изследване на плазмените концентрации на ET-1 (контролна група - 37, ПОЪГ - 31, NTG - 18) и корелационна връзка между ET-1, промените в зрителното поле (MD) и дебелината на pRNFL. Въпреки значимо по-високите стойности на ендотелин в групите на ПОЪГ и NTG в сравнение с контролната група, статистическа значимост отново не се установява, а така също и значима корелационна връзка със структурните (pRNFL) и функционални промени (MD).

Nicolela и колектив установяват значима разлика на ET-1 между контролната група и тази с глаукома, но след прилагане на „cooling test“, при който ET-1 при пациентите с глаукома нараства, а в контролната група почти не води до промяна [Nicolela MT, 2003].

През 2012 г. Cellini M. et al. [Cellini M, 2012] изследват плазмените нива на ET-1 при 20 контроли и 20 пациенти с ПОЪГ. Също като нас, те не само установяват по-големи стойности на ET-1 при пациентите с глаукома, но също и значима статистическа разлика в концентрацията между здравите и болни -  $1.75 \pm 0.25$  pg/ml vs.  $2.83 \pm 0.28$  pg/ml ( $p < 0.001$ ).

За да определят функционално ролята на ендотелиновата система при глаукома, Howell et al. прилагат босентан - антагонист на ендотелиновия рецептор при DBA/2J - мишки. Избран е босентан тъй като е антагонист на двата вида рецептори и не променя кръвното налягане. Освен това е показано, че той повишава очния кръвен ток при пациенти с глаукома [Resch H, 2009]. Босентан, обаче, сигнификантно редуцира глаукома при 10.5 и 12.0 месечни мишки. Протекцията се установи особено силна при 10.5 месечни мишки, където в 80% от третираните очи не е открита забележима глаукома в сравнение само с 39% от нелекуваните очи. Тези експерименти доказват ранното въвличане на ендотелиновата система в този модел глаукома. Ендотелиновите рецепторни антагонисти дават обещаващи данни на този етап от тяхното проучване за нов вид лечение на глаукома [Howell GR, 2007].

### **5.5. Обсъждане на резултатите по задача 6**

За създаването на приложна система, която дава възможност за бърз анализ на резултатите и проследяване на пациентите с ПОЪГ на базата на структурни промени в RNFL бяха избрани два показателя - Total mRNFL и Inf pRNFL.

Тоталният mRNFL е показателят с най-висок диагностичен потенциал във всички изследвани групи, проявява най-силна статистически значима корелация с глобалните периметрични индекси - MD и PSD, и запазва значима корелационна зависимост в трите стадия на периметрична глаукома с Inf pRNFL. Този показател може да се ползва като универсален за направата на тази приложна система.

Както вече бе споменато, редица фактори могат да променят профила на mRNFL, което не винаги прави неговите измерени стойности достоверни. Затова бе избран втори показател, който отразява измененията в pRNFL. Inf pRNFL е сред най-добрите диагностични параметри от перипапиларните показатели. В групите с по-голяма диагностична точност на някой от другите изследвани перипапиларни показатели се направи сравнителен анализ, който доказва липса на всякаква сигнификантна разлика, което доказва, че Inf pRNFL не е по-слаб диагностичен параметър.

Вследствие на направения анализ се избраха най-добрият макулен и най-добрият перипапиларен RNFL показател. Когато профилът на единия е нарушен и получените резултати не са реални, то може да използваме данните от другия RNFL. Предложената от нас приложна система се базира на конкретни стойности, получени от изследването на голям брой пациенти във всяка група, а това я прави обективна.

Подобна методика за определяне стадия е направена от Петрова К. през 2016 г. за RTVue-100 SD-OCT. Избрани са двата показателя с най-голяма диагностична точност във всички изследвани групи, а именно GLV и AvgGCC. За разлика от нас са избрани два параметъра от картата на GCC [Петрова К, 2016].

Тошев А. 2014 г. разработва класификация на глаукомните стадии базирана на структурните промени в параметрите на ДЗН за Хайделберг ретинен томограф II. Той не включва RNFL в своята система, въпреки, че е един от показателите с доказани възможности в областта на ранната глаукомна диагностика, защото неговото измерване е приоритет на OCT апаратите, при които аксиалната разделителна способност позволява това да се извърши директно, за разлика от CSLO, където това е индиректно. Авторът намира смисъл да се комбинират двете технологии, с което ще се даде възможност показателят - дебелина на RNFL да се прибави към така разработената от него система [Тошев А, 2014].

Предложената от нас приложна система е изцяло клинично ориентирана и е създадена за улеснение на ежедневната дейност на офталмолога базирана на структурните изменения в дебелината на RNFL. Като нейн недостатък може да се посочи основно ограниченото ѝ приложение в границите на OCT изследване с Торсон 3D OCT апарат, тъй като отделните апарати са с различни софтуерни алгоритми за сегментация. И тези особености ще се отразяват върху съпоставянето на резултатите от различните апарати. Тази система с предложените гранични стойности на RNFL в отделните стадии не е прилагана при друг OCT апарат, затова при клиничната ѝ употреба трябва да се обърне внимание и на приложимостта.

## VI. ИЗВОДИ

1. OCT е методика с доказани във времето възможности за оценка на ранните структурни изменения при глаукома. Разграничителната ѝ възможност за откриване на структурни изменения преди появата на вече функционални в зрителното поле я прави обещаващо образно-диагностично изследване за ежедневно приложение в клиничната практика.
2. Липса на сигнификантна разлика в стойностите на RNFL показателите установени с OCT и глобалните индекси от SAP - MD и PSD между здрави и пациенти с ОХ. Приложението на OCT при тази група пациенти е ценен метод за проследяване и ранно откриване на структурни изменения в RNFL.
3. Показателите - Nas pRNFL и Temp pRNFL не се променят сигнификантно с напредване на глаукомните изменения, не се установява сигнификантна корелационна зависимост между тях и mRNFL, притежават най-слаби диагностични възможности от всичките 8 изследвани RNFL - параметри. Тези показатели не показват значимост при диагностиката и проследяването на пациенти с ПОЪГ.
4. При всички RNFL - показатели се установява сигнификантно добра корелация с измененията в зрителното поле, но в най-голяма степен с MD и PSD корелира Total mRNFL.
5. От всички изследвани RNFL показатели с най-големи възможности за диагностика на ППГ и трите стадия на периметрична глаукома - начален, средноразвит и напреднал, се установи макулния параметър - Total mRNFL.
6. Измененията в mRNFL корелират значимо с тези на pRNFL и тази връзка се запазва значима във всички стадии на периметрична глаукома.

7. Доказва се ролята на ендотелиновата система в патогенезата на глаукомните изменения, но не и за степента на увреждане, като се установиха значимо по-високи плазмени нива на ET-1 и ETA-рецептор при пациентите с глаукома в сравнение със здрави контроли, но не се установи такава разлика между пациентите с начален и напреднал стадий на заболяването.
  
8. Total mRNFL и Inf pRNFL са двата показателя избрани за създаването на приложна система за бърз анализ и проследяване на пациенти с ПОЪГ. Параметрите отразяват дебелината на RNFL в различни области на ретината - макулен и перипапиларен, в случай на компрометиране профила на единия с възможност за използване данните на другия.

## **VII. ПРИНОСИ**

### **ПРИНОСИ С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР**

1. Направи се детайлен обзор на литературата за морфологичните характеристики и патологичните промени на ретинния неврофбрилерен слой при глаукома.
2. Направи се обстоен обзор на литературата за методите на изследване на ретинния неврофбрилерен слой с акцент върху оптичната кохерентна томография.
3. Направи се подробен обзор на литературата за ролята на ендотелините в патогенезата на глаукомата.

### **ПРИНОСИ С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР**

1. При голям брой контроли и пациенти от различни стадии на ПОЪГ се извърши оценка на промените при RNFL - определиха се диагностичните възможности, направи се сравнителен анализ с макулните параметри и се провери наличие на корелация с периметричните изменения.
2. За първи път се прави подробен анализ на mRNFL като самостоятелен макулен показател при пациенти с глаукома.
3. Извърши се сравнителен анализ на диагностичните възможности между mRNFL и pRNFL.
4. За първи път се изследваха плазмените нива на ендотелин-1 и неговия рецептор ендотелин-A при пациенти с глаукома с цел да се определи ролята им в патогенезата на глаукома.
5. Създаде се приложна система с клинична ориентация за бърз анализ на резултатите и проследяване на пациенти с ПОЪГ на базата на структурните изменения в RNFL за Topcon 3D OCT.

## **ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР**

1. Потвърди се значимостта на оптичната кохерентна томография като образно-диагностичен метод и RNFL като показател за доказване на ранните перепериметрични промени в хода на глаукомното увреждане.
2. Получените резултати потвърдиха наличието на сигнификантна корелационна зависимост между структурните изменения установени с оптична кохерентна томография и промените в зрителното поле чрез стандартна автоматична периметрия.
3. Потвърди се ролята на ендотелиновата система в патогенезата на глаукома.
4. Потвърди се възможността за успешно създаване на приложна система за бърз анализ на резултатите и проследяване на пациенти с глаукома на базата на структурните изменения RNFL при пациенти с ПОЪГ.

## **СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Ангелов Б, Михайлова Б. Влияние на естрогените за развитието и прогресията на глаукомата. Български форум глаукома 2013; 3(3):127-31.
2. Михайлова Б, Ангелов Б. Изследване на ретинния неврофибрилерен слой с оптична кохерентна томография при здрави очи. Български форум глаукома 2014; 4(1):30-5.
3. Михайлова Б, Тошев А, Костова Ст, и съавт. Изследване на макула и диск на зрителния нерв с Topcon 3D OCT при диагностициране на глаукома. Сравнителен анализ. Глаукоми 2015; 4(2):24-30.
4. Mihaylova B, Petkova I, Rankova-Yotova Ch, Dimitrova G, et al. Plasma endothelin-1 and endothelin-A receptor concentrations in patients with primary open-angle glaucoma. Biotechnology and Biotechnological Equipment 2016 - одобрена за публикация.

## **УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Михайлова Б, Ангелов Б. Изследване на симетрията в дебелината на ретинния неврофибрилерен слой между дясно и ляво око с RTVue-100 при здрави очи. VII международен симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”. София, Хотел Форум, 1.11.2014 г.
2. Тошев А, Михайлова Б, Бенова М, и колектив. Изследване на макула и диск на зрителния нерв с Topcon 3D OCT при диагностициране на глаукома. Сравнителен анализ. XIII Симпозиум на Национална Глаукомна Асоциация. София, хотел Шератон, 20-21.03.2015 г.

3. Михайлова Б. Изследване дебелината на ретинния неврофибрилерен слой и неговата физиологична асиметрия между двете очи при здрави деца и възрастни индивиди. XXXI Конференция Новости в Офталмологията. Правец, хотел Риу Правец, 27-29.11.2015 г. Презентацията печели наградата на млад учен за научен принос на името на Проф. Стоимен Дъбов.
4. Михайлова Б. Изследване на макулните параметри (mRNFL, GCL+, GCL++) при здрави деца и млади възрастни с Torson 3D OCT. XIV Симпозиум на Национална Глаукомна Асоциация. София, хотел Шератон, 18-19.03.2016 г. Презентацията печели награда „Млад учен“.

#### **УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Спечелен проект към Медицински Университет - София, конкурс „Млад изследовател - 2015“, на тема „Изследване на плазмените концентрации на Ендотелин-1 и неговия рецептор Ендотелин-А при пациенти с глаукома и оценка на промените в ретинния неврофибрилерен слой“, по Договор № 4-Д/2015 г., Проект № 236/14.01.2015 г.

## VIII. РЕЗЮМЕ

**Цел:** Да се определят диагностичните възможности на ретинния неврофибрилерен слой (RNFL) - перипапиларен и макулен (pRNFL и mRNFL) за препериметрична и начална първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), както и приложението му при развит и напреднал стадий на заболяването с оптична кохерентна томография (ОСТ).

**Материал и методи:** Включени са общо 483 очи на 414 доброволци и пациенти на възраст от 45 до 84 години, 132 - мъже и 282 - жени. Те се разпределиха в 6 групи: контролна - 150 очи, очна хипертензия (ОХ) - 50 очи, препериметрична глаукома (ППГ) - 62 очи, начална глаукома - 96 очи, средноразвита глаукома - 40 очи, напреднала глаукома - 85 очи. При всички пациенти се извърши пълен офталмологичен преглед, стандартна компютърна периметрия - SAP (HFI II, SITA-Standard 24-2) и ОСТ с Topcon 3D ОСТ 2000 FA+). Изследваните ОСТ параметри са: Sup pRNFL, Inf pRNFL, Nas pRNFL, Temp pRNFL, Total pRNFL от Circle протокол и Sup mRNFL, Inf mRNFL, Total mRNFL от Glaucoma Analysis - Macula. За обработка на получените стойности се приложиха статистически методи.

**Резултати:** Не се установи значима разлика в изследваните ОСТ параметри между контроли и пациенти с ОХ. Структурните изменения са видими в по-ранен ход на глаукомния процес в сравнение със SAP. Установи се, че Total mRNFL корелира най-добре с периметричните изменения. Съществува и добра корелация между mRNFL и pRNFL в трите стадия на периметрична глаукома. С най-добри диагностични възможности в групата на ППГ и трите стадия на периметрична глаукома е показателят Total mRNFL.

**Заключение:** ОСТ изследването е един надежден образно-диагностичен метод за откриване на ранни структурни изменения при пациенти с глаукома, а Total mRNFL е най-добрият диагностичен показател от всички RNFL показатели за протоколите 3D Disc и Circle на апарата Topcon 3D ОСТ 2000+.