



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ

Д-р Антон Василев Василев

**СИНДРОМ НА „СУХО ОКО“ И
ГЛАУКОМА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“ по научна
специалност „ОФТАЛМОЛОГИЯ“, шифър 03.01.36

Научни ръководители:

Доц. д-р Виолета Чернодринска, д.м.

Доц. д-р Цветомир Димитров, д.м

Научен консултант:

Д-р Станислава Костова, д.м.

София, 2018г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОЧНИ БОЛЕСТИ

Д-р Антон Василев Василев

**СИНДРОМ НА „СУХО ОКО“ И
ГЛАУКОМА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за придобиване на
образователна и научна степен „ДОКТОР“ по научна
специалност „ОФТАЛМОЛОГИЯ“, шифър 03.01.36

Научни ръководители:

Доц. д-р Виолета Чернодринска, д.м.

Доц. д-р Цветомир Димитров, д.м

Научен консултант:

Д-р Станислава Костова, д.м.

София, 2018г.

Дисертационният труд е написан на 126 стандартни машинописни страници, от които 4 са приложения. За неговото онагледяване са използвани 31 таблици и 25 фигури. Библиографската справка обхваща 242 литературни източника, от които 5 на кирилица и 237 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на Катедрен съвет при Катедрата по Очни болести към Медицински Университет-София, проведен на 21.06.2018г. Публичната защита ще се проведе на 10.09.2018г. от 14:00 часа в аудитория „Янко Добрев“ в сградата на II-ра Хирургия, УМБАЛ „Александровска“, бул. „Св. Георги Софийски“ №1, гр. София пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Ива Петкова, дм
2. Проф. д-р Христина Групчева, дм, ФЕВО
3. Проф. д-р Лъчезар Войнов, дм
4. Доц. д-р Виолета Чернодринска, дм
5. Доц д-р Грета Алексиева, дм

Резервни членове:

1. Доц. д-р Димитър Дъбов, дм
2. Доц. д-р Георги Йорданов, дм

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 съответстват на тези в дисертационния труд.

Авторът изказва своята най-дълбока признателност към семейството си за любовта, подкрепата и търпението, проявени през цялото време, необходимо за изработване на настоящия дисертационен труд.

Благодарност към научните ръководители и колегите от очна клиника на УМБАЛ „Александровска“, които помогнаха за набиране на пациентите за реализиране на научния труд. Благодаря!

Съдържание:

I.	Използвани съкращения.....	2
II.	Въведение	3
III.	Цел и задачи	5
IV.	Пациенти и методи	6
1.	Подбор на пациенти:.....	6
2.	Методи	7
2.1.	Снемане на анамнеза и определяне на очен статус.....	8
2.2.	Височина на долен слъзен мениск (LTMH, mm).....	8
2.3.	Измерване на неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT ₁ , s; NIBUT _{AV} , s)	9
2.4.	Оценка степента на булбарно зачервяване (RI).....	10
2.5.	Мейбография и определяне на процентната липса на мейбомиеви жлези (MGL, %; TMS).....	11
2.6.	Ширмер тест (ST, mm)	12
2.7.	Измерване на централна роговична дебелина (CCT, μ m)	12
2.8.	Статистически анализ на получените данни.....	12
V.	Резултати и Обсъждане.....	14
1.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 1</i> :.....	14
2.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 2</i> :.....	19
3.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 3</i> :.....	23
4.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 4</i> :.....	32
5.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 5</i> :.....	36
6.	Резултати и обсъждане по <i>Задача 6</i> :.....	42
VI.	Обобщение.....	46
VII.	Изводи	47
VIII.	Приноси	48
1.	Приноси с научно-теоретичен характер	48
2.	Приноси с научно-приложен характер	48
3.	Приноси с потвърдителен характер	49
IX.	Научна активност.....	49
1.	Публикации	49
2.	Участия в конгреси	50
X.	Резюме	51
XI.	Abstract.....	52

I. Използвани съкращения

На кирилица:

ВДСО- водно-дефицитно сухо око

ВОН- Вътреочно налягане

ЗК- здрави контроли

ПОЪГ- първична откритоъгълна глаукома

СЗО- Световна здравна организация

На латиница:

APC- антиген представящи клетки

BAK- benzalkonium chloride

BUT- break-up time; време за разкъсване на слъзния филм

CAI- карбоанхидразни инхибитори

CST- central corneal thickness; централна роговична дебелина

EGS- European Glaucoma Society

ICAM-1- екстрацелуларен лиганд

IFN- интерферон

IL- интерлевкин

LFA-1- левкоцитен трансмембранен интегрин

LIPCOF- Lid Parallel Conjunctival Folds; паралелни конюнктивални гънки

LMGL- lower eyelid Meibomian gland loss; загуба на жлези на долен клепач

LTMH- lower tear meniscus; долен слъзен мениск

MGD- Meibomian Gland Dysfunction; дисфункция на мейбомиевите жлези

NIBUT- Non Invasive Break-Up Time; неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм

OCT- optical coherence tomography; оптична кохерентна томография

OSDI- ocular surface disease index

PG- простагландинови аналози

RI- redness index; индекс на булбарно зачервяване

ROC- Receiver Operating Characteristic Curve

ST- тест на Ширмер

TMH- tear meniscus height; височина на слъзен мениск

TMS- total meiboscore

UMGL- upper eyelid Meibomian gland loss; загуба на жлези на горен клепач

II. Въведение

Синдромът „Сухо око“ и глаукома са две напълно различни заболявания, тъй като първото касае очната повърхност, а второто- зрителния нерв. На пръв поглед не би следвало да се очаква връзка между двете нозологични единици. На практика обаче е установено, че такава асоциация съществува. Точният механизъм на зависимостта все още не е изяснен, но е обект на интензивни изследвания в последните години.

Сухо око представлява мултифакторно заболяване на очната повърхност, характеризиращо се с нарушена хомеостазна регулация на слъзния филм и съпътствано от очна симптоматика. Етиологична роля за развитието му играят хиперосмоларитет, увреда и възпаление на очната повърхност и невросензорна абнормалност [Stapleton et al., 2017; Craig et al., 2017]. Изследвани са множество фактори, които се асоциират с развитие на сухо око. С най-голямо значение сред тях се явяват възрастта, женският пол, носенето на контактни лещи, приложението на локални медикаменти и очната хирургия. Причините за наблюдаване на отрицателен ефект от тези въздействия са обект на задълбочени проучвания, включващи клинични, генетични, хормонални, биохимични и др. изследвания. Освен това значителна част от тях са насочени към разработване на автоматизирани, неинвазивни и обективни методи за изследване състоянието на очната повърхност. Съществуващите към момента тестове могат да се проведат с помощта на различни апарати и при различни условия, което променя интерпретацията на наблюдаваните стойности и затруднява сравняването между различни проучвания. Разнопосочните данни, които се откриват в литературата за честота на разпространение на синдрома и асоциацията му с други заболявания, се дължат на разлики в методите на диагностициране и особености на самата изследвана популация.

Глаукомата от своя страна представлява хронично прогресиращо нервно дегенеративно заболяване, засягащо очния нерв, и при липса на контрол води до загуба на зрителна функция. Най-широко разпространената форма е първичната откритоъгълна глаукома (ПОЪГ). Като първо средство на избор за лечението ѝ е локалната медикаментозна терапия с едно или повече лекарствени вещества. Използваните вещества принадлежат към групите на бета-блокери, простагландиновите аналози, алфа-2 агонисти, карбоанхидразни инхибитори и парасипатикомиметици. Адекватният контрол на повишеното вътреочно налягане, което е основна характеристика на ПОЪГ, изисква доживотно приложение на колири. Съществува схващането, че въздействието на

капките за очи е в основата на асоциацията на синдрома сухо око и гаукома. Но все още не е установено дали то се дължи единствено на самите лекарствени вещества или на съдържащите се в колирите помощни вещества и по-специално консерванти или комбинация от двете. Освен за влияние на консервантивното лечение върху връзката межд двете заболявания в литературта се откриват данни и за директна патофизиологична асоциация. Причина за това схващане е откриването на повишени нива на едни и съще фактори на възпалението като IL-4 и IL-6. Освен това сухо око се наблюдава и в началото на диагностициране на глаукомата, т.е. преди въвеждането на лекарствена терапия.

С оглед на наличната към момента информация по проблема настоящата работа разглежда обективно състоянието на очната повърхност при глаукомно болни пациенти в част от българското население. Дисертационният труд има за цел да разгледа моментния статус на слъзния филм и по-специално на неговата водна и липидна фаза при наличие на глаукома. Проведени са най-съвременни изследвания на мейбомиевите жлези, отговорни за продукцията на липиди, с помощта на безконтактна ИЧ мейбография. Стабилността на слъзния филм е оценена чрез неинвазивна автоматизирана методика. В допълнение са изследвани и други параметри, описващи състоянието на очната повърхност (като Ширмер тест, височина на долния слзен менис и степен на булбарно зачервяване). Изследвано е също влиянието на ПОЪГ и нейната локална терапия върху очната повърхност. Настоящото проучване е ново и актуално за България като използва за първи път инфрачервена мейбография за оценка на мейбомиевите жлези, както и оценява влиянието на ПОЪГ по отношение на развитие на сухо око сред част от населението на страната.

III. Цел и задачи

Целта на настоящия дисертационен труд е характеризирани и сравняване състоянието на слъзния филм и мейбомиевите жлези при пациенти с глаукома и здрави доброволци посредством обективни методи за изследване.

За постигане на поставената цел бяха формулирани следните задачи:

- 1. Да се охарактеризира чрез обективни изследвания състоянието на очната повърхност на пациенти, преминали през очна клиника на УМБАЛ „Александровска“;**
- 2. Да се сравнят обективните показатели за диагностика на сухо око при пациенти с глаукома и здрави доброволци;**
- 3. Да се оцени влиянието на пола върху състоянието на очната повърхност при изследваните групи пациенти;**
- 4. Да се определи корелационна зависимост между обективните показатели за развитие на сухо око при изследваните групи;**
- 5. Да се изследва влиянието на антиглаукомната терапия върху очната повърхност;**
- 6. Да се определят диагностичните възможности на обективните методи за изследване на сухо око при пациенти с глаукома (TMS; MGL; NIBUT; ST; LTMH).**

IV. Пациенти и методи

1. Подбор на пациенти:

В настоящата работа са изследвани пациенти на възраст от 21 до 90 години, преминали през очна клиника на УМБАЛ „Александровска“ за периода януари 2016- септември 2017. Общият брой изследвани лица на база представените критерии на включване и изключване е 251 или общо 502 очи. От тях 299 очи са подразделени в 2 групи (зdravi контроли и ПОЪГ) въз основа на допълнителни критерии за включване и изключване с оглед изследване влиянието на глаукомата върху състоянието на очната повърхност.

Цялата кохорта:

Критерии за включване:

- възраст над 18г.
- зрителна острота > 0.1 (без или с корекция)

Критерии за изключване:

- възраст под 18г
- зрителна острота < 0.1
- отказ на пациента за участие в изследването

Изследване за сухо око при глаукома:

Критерии за включване на здрави контроли (ЗК):

- възраст над 30г и под 85г.;
- зрителна острота 1,0 (без или с корекция);
- здрави индивиди без общи и очни заболявания;
- вътреочно налягане $< 21\text{mmHg}$
- липса патологични промени в очните дъна.

Критерии за включване на глаукомно болни (ПОЪГ):

- възраст над 30г и под 85г.;
- зрителна острота > 0.1 (без или с корекция);
- диагностицирани с ПОЪГ;
- фундускопска находка за глаукомни промени.

Критерии за изключване:

- възраст под 30г. и над 85г
- зрителна острота < 0,1
- активна очна инфекция
- активна очна алергия
- носене на контактни лещи
- очна хирургия
- друго очно заболяване, изискващо приложение на колири
- приложение на изкуствени сълзи към момента на изследването
- системен прием на антихистамини, антидепресанти, кортикостероиди и имуномодулатори в рамките на 30 дни преди изследването
- хронични системни заболявания като алергия, атопия, ревматоиден артрит, диабет.

2. Методи

Всички изпитвания са проведени от един и същи изследовател в следната последователност: анамнеза, пълен офталмологичен статус, LTMH, RI, NIBUT, MGL, ST с цел да се избегне влиянието на всеки от тестовете върху резултатите на следващия. Между отделните изследвания има поне 5-минутен интервал. Накрая са измерени вътреочно налягане и централна роговична дебелина с оглед предотвратяване на влиянието на тези тестове върху адекватната оценка на състоянието на очната повърхност.

За оценка на състоянието на очната повърхност е използван Oculus Keratograph 5M (Oculus Optikgeräte GmbH) (фиг. 11) в няколко различни режима. Апаратът позволява неинвазивно определяне на височината на долния слъзен мениск, степента на булбалрно зачервяване, мейбография и измерване на времето за разкъсване на слъзния филм.



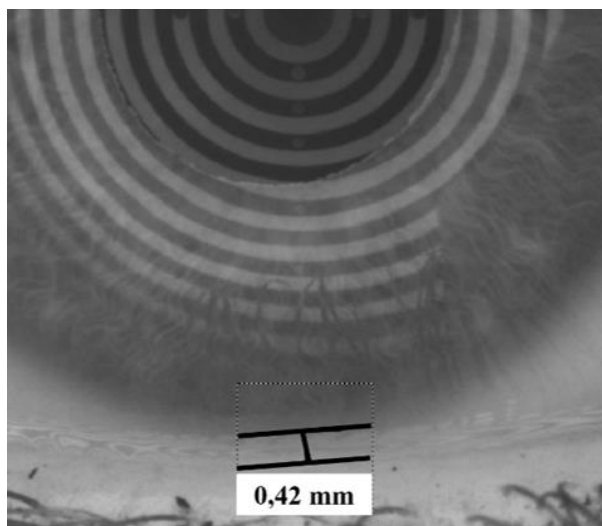
Фиг.11 Oculus Keratograph 5M® (Oculus Optikgeräte GmbH, Germany)

2.1. Снемане на анамнеза и определяне на очен статус

На всички пациенти е снета щателна анамнеза за всички налични очни и общи заболявания. При разговора с пациентите са зададени и допълнителни общи въпроси, касаещи състоянието на очната повърхност и субективните усещания и оплаквания на пациентите. Изследванията започват с определяне на зрителната функция. Тестовете за глаукома са проведени спрямо препоръките на Европейското дружество по глаукома, като за измерване на ВОН е използван апланационният тонометър на Голдман. Останалите изследвания за диагностика и проследяване на състоянието на болните са проведени с периметър на Humphrey (Zeiss®), 3D-ОСТ-2000 (Topcon®), пахиметър Alcon Ocuscan® RxP и триогледална леща на Голдман за оглед на иридокорнейния ъгъл.

2.2. Височина на долен слъзен мениск (ЛТМН, mm)

Измерването на долния слъзен мениск се извърши трикратно за всяко око поотделно посредством един от режимите на корнеалния топограф. Направи се снимка с апарата като се използва инфрачервена светлина с оглед избягване на рефлекторната секреция.

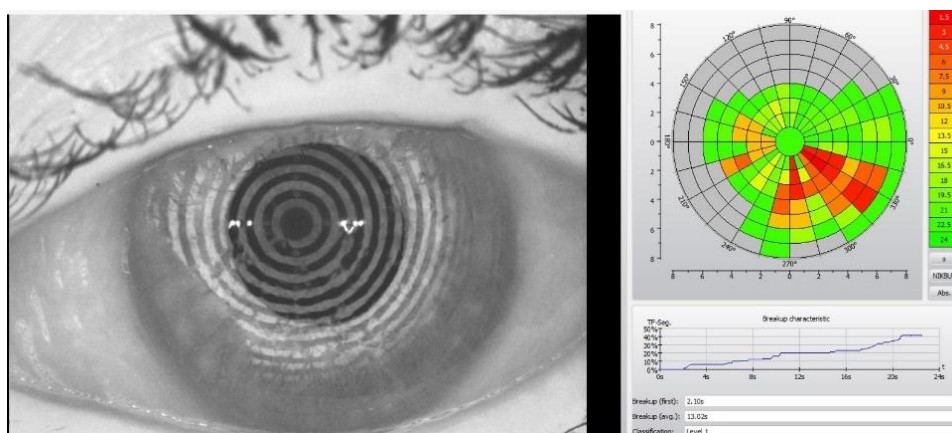


Фиг.12 Долен слъзен мениск при физиологично състояние (ЛТМН=0,42 mm).

Отчитането на височината на мениска се извърши по средата на долния клепач в централната област непосредствено под центъра на зеницата (фиг. 12). За нормални физиологични стойности се приемат тези по-високи от 0,25 mm [Ibrahim et al., 2010].

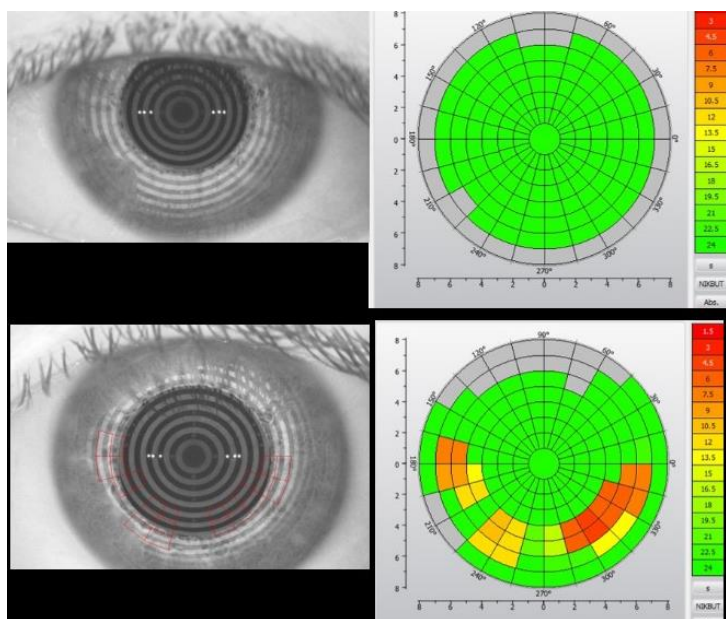
2.3. Измерване на неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT₁, s; NIBUT_{AV}, s)

Неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм (NIBUT) е изследване, което се проведе трикратно за всяко око по методологията, описана от Wiedemann и сътрудници [Wiedemann et al., 2011] При неподвижно положение на главата, поставена на апарата, пациентът фиксира с изследваното око червена точка. Изследващият го инструктира да гледа във фиксационната точка и да извърши две последователни мигателни движения, след което да отвори изследваното око и да го задържи отворено колкото е възможно по-дълго време.



Фиг.13 Неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм при пациент с проявена очна сухота. Вляво проекциите на диска на Плачидо върху роговицата; вдясно- карта на зоните на разкъсване и стойностите на NIBUT₁ и NIBUT_{AV}.

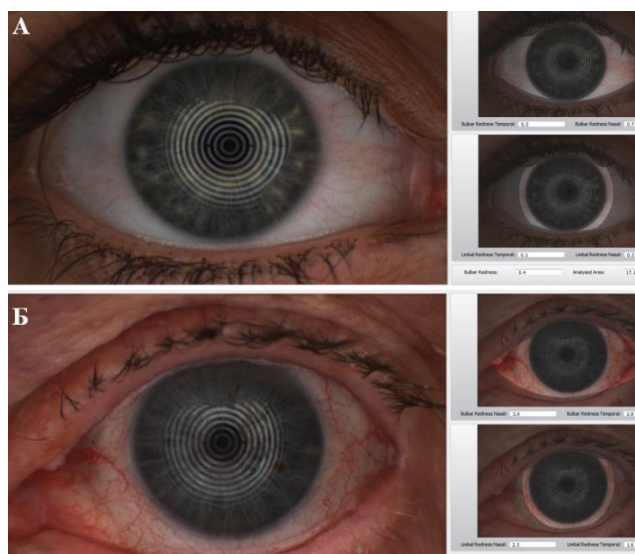
Върху роговицата в режим с инфрачервена светлина се прожектират концентрични окръжности. Апаратът отчита автоматично по сектори времето и мястото на първото разкъсване на слъзния филм в секунди (NIBUT₁, s). Софтуерът на апарата изчислява и средното време за разкъсване, отчитайки стойностите във всички сектори и това какъв процент от изследваната площ остава непокрита от слъзен филм (NIBUT_{AV}, s). Според спецификите на заложения софтуер на апарата за норма се приемат стойности над 14 s за NIBUT_{AV} (фиг. 13 и 14). Физиологични стойности за NIBUT_{AV} се считат над 14 s, а за NIBUT₁- над 10 s [Wiedemann et al., 2010]. Този показател се смята за основен при диагностиката на евапоративна форма на сухо око, тъй като кореспондира на директното време за разкъсване на слъзния филм след приложение на флуоресцеин [Erb et al., 2012].



Фиг.14 Неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм при пациент с нормално състояние на очната повърхност и при пациент със сухо око.

2.4. Оценка степента на булбарно зачервяване (RI)

За измерването на булбарното зачервяване пациентите са помолени да гледат право напред и да фокусират върху марката в камерата, така че дискът на Плачидо да се отразява върху цялата роговична площ. Кератографът заснема изображение (фиг. 15) и автоматично изчислява RI като процесният алгоритъм е запазена информация на фирмата-производител. Измерванията са повторени трикратно на всяко око и средната стойност е използвана за по-нататъшна обработка на данните. За физиологично зачервяване говорят стойности по-ниски от 1,2 [Downie et al. 2016].



Фиг. 15 Индекс на булбарно зачервяване А- при физиологично състояние (RI = 0,4) и Б- при инекция (RI = 3,3).

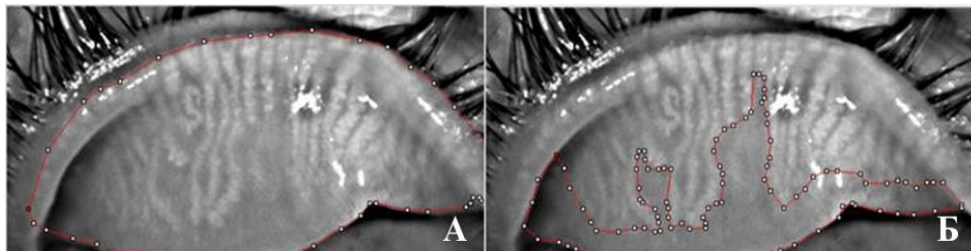
2.5. Мейбография и определяне на процентната липса на мейбомиеви жлези (MGL, %; TMS)

Наличието на мейбомиеви жлези е оценено с помощта на неинвазна инфрачервена мейбография с апарата Oculus Keratograph 5M[®] по метода, предложен от Srinivasan и сътрудници [Srinivasan et al., 2012]. След приложение на локален анестетик (прохуметхацин хидрохлорид, Alcaine[®]) горният и долният клепач са евертирани и техни ИЧ изображения са заснети с помощта на камерата. Снимките са обработени с помощта на Image J 1.50i (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA) по начина, въведен от Pult и Riede-Pult [Pult & Riede-Pult, 2012]. Оценката на състоянието е извършена обективно въз основа на процентната загуба на мейбомиеви жлези (MGL%) за всеки клепач. Показателят MGL% е изчислен по следното уравнение:

$$\text{MGL\%} = \frac{A_{\text{drop-out}}}{A_{\text{total}}} \times 100$$

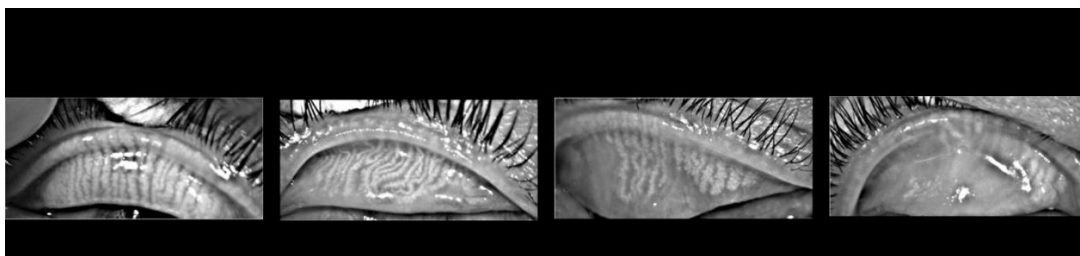
Уравнение (1)

където A_{total} е площта на целия клепач (Фигура 16А), а $A_{\text{drop-out}}$ е площта (Фигура 16Б), в която липсват мейбомиеви жлези.



Фиг.16 Изображения на мейбомиеви жлези на горен клепач и отчитане на процентната им загуба. А- очертаване на цялата площ на клепача (A_{total}) и Б- очертаване на площта на клепача, в която липсват жлези ($A_{\text{drop-out}}$).

Допълнително е използван и показателят *meiboscore* [Arita et al., 2008; Wise et al., 2012]. Той показва колко е процентната загуба на мейбомиеви жлези общо за горен и за долен клепач в точки от 0 до 6. За всеки клепач поотделно максималният резултат е 3 точки. Загубата на жлези се измерва в проценти, като за всяка степен тя е дефинирана в съответните граници.



Фиг. 17 Мейбографски изображения на горни клепачи, съответстващи на различните степени *meiboscore*.

Нула точки *meiboscore* съответства на максимално до 5% загуба на жлези на съответния клепач *meiboscore* едно- от 6% до 32%, две- от 33% до 62%, три- от 66% до 100%. Общият *total meiboscore* (TMS) е равен на сбора точки от двата клепача. Мейбографията дава възможност тази оценка да бъде измерена обективно, документирана и проследена във времето. На фигура 17 са показани съответните степени за загуба на жлези на горен клепач, с отбелязан *meiboscore* в зависимост от измерената процентна загуба на жлези. За гранична стойност между норма и патология се приема тотолен *meiboscore* TMS ≥ 3 [Arita et al., 2009; Finis et al., 2014].

2.6. Ширмер тест (ST, mm)

За оценка на базалната слъзна продукция е използван Ширмер тест (ST) след приложение на локален анестетик- проксиметакаин хидрохлорид (Alcaine[®], Alcon). За целта на изследването 2 стерилни хартиени лентички с размери 5 x 35 mm (I-DEW tear strips, Ophthalmic Experts Ltd., Essex, UK) са прегънати и поставени в областта на темпоралната 1/3 на двата долни клепача. Пациентът е помолен да държи очите си затворени за 5 минути докато трае измерването, тъй като получените по този начин резултати са по-възпроизводими и достоверни [Didem et al., 2007]. Резултатът се отчита в mm на базата на омокрената част от лентичката след прегъвката. Съществуват доста разнопосочни мнения за това коя е физиологична стойност на така проведения Ширмер тест, но най-разпространеното е ST ≥ 10 mm за 5 min [Jones, 1966; Li et al., 2012].

2.7. Измерване на централна роговична дебелина (CСТ, μ m)

Централната роговична дебелина като един от показателите за диагностика на глаукома е измерена при пациентите с помощта на Alcon Ocuscan[®] RxP пахиметър. На пациентите е приложен локален анестетик (Alcaine[®], Alcon). За всяко око дебелината е определена в μ m десетократно при стандартно отклонение по-ниско от 1 и за по-натъшната обработка на данните е използвана получената средна стойност.

2.8. Статистически анализ на получените данни

Получените резултати са обработени с помощта на специализиран софтуер SPSS IBM v13.0. При интерпретация на данните е избрано критично ниво на значимост $\alpha = 0,05$. 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

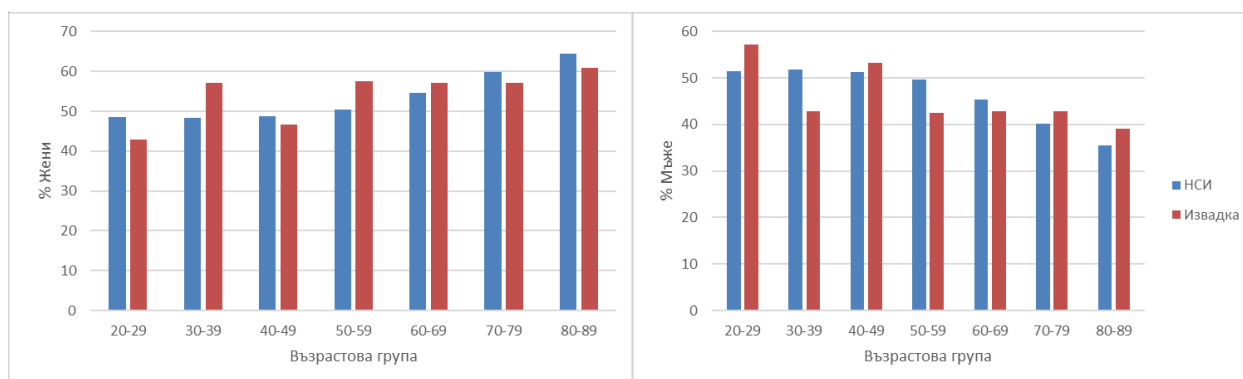
разсейването (стандартно отклонение). Допълнително е извършен тест на Колмогоров-Смирнов за оценка разпределението на получените данни. С помощта на *Inpedent samples t-test* (при нормално разпределение) и *Mann-Whitney test* (при честотно разпределение, различно от нормалното) са сравнени получените данни за всеки две независими групи. Зависимост между описателни данни с две или повече категории въз основа на кръстосана таблица е изследвана с *Chi-square test*. Изследвани са корелационни зависимости- *Pearson correlation* (при нормално разпределение) и *Spearman rho* (при рангови данни или честотно разпределение, различно от нормалното) между изследваните показатели. При изследване на взаимозависимостите може да бъде измерена както силата, така и посоката им. При еднопосочна зависимост се наблюдават положителни стойности на корелационния коефициент R (0, 1] а при разнопосочна отрицателни [-1, 0). Силата на корелацията се определя от стойността на коефициента - колкото по-близка е до нула, толкова по-слаба е връзката и обратно по-близка до единица по абсолютна стойност, толкова е по-силна. *ROC (Receiver Operating Characteristic Analysis)* – анализ е проведен за оценка на диагностичните възможности на изследваните показатели. Той дава възможност да се определи онази прагова стойност на показателя, при която с най-голяма вероятност се класифицират случаите като болни или здрави. Резултатите се представят графично като по абсцисата на координатната система се нанася специфичността или дялът на фалшиво положителните резултати, а по ординатата- чувствителността или дялът на истинските положителни резултати. Чувствителността характеризира способността на метода при наличие на заболяване да определя правилно болните като болни. Специфичността от своя страна характеризира способността на метода при отсъствие на заболяване да определя правилно здравите индивиди като здрави. От построените *ROC*-криви могат да бъдат определени cut-off стойностите на показателите, т.е. граничните стойности, които с най-голяма вероятност могат да определят наблюдаваните индивиди като болни или здрави. Тези стойности съответстват на онази точка от кривата, която е най-близко до горния ляв ъгъл на графиката. В настоящото изследване *ROC*-анализът е използван, за да се определят диагностичните способности на някои показатели по отношение на сухо око при пациенти с глаукома.

V. Резултати и Обсъждане

1. Резултати и обсъждане по Задача 1:

Охарактеризиране чрез обективни изследвания състоянието на очната повърхност на пациенти, преминали през очна клиника на УМБАЛ „Александровска“.

Настоящото изследване включва произволно общо 251 индивиди (502 очи) на възраст от 21г. до 90г. От тях 111 са мъже и 140 жени, а средната възраст в извадката е $58,5г. \pm 16г.$ На фиг. 18 е представено честотното разпределение на включените участници по пол и е сравнено с демографската структура на Република България към 31.12.2017г. Според данните не се наблюдава статистически значима разлика в разпределението по пол и възраст между извадката и данните на Националния статистически институт ($p=0,073$). Следователно може да се счита, че е изпълнено условието извадката да бъде представителна, макар и с по-ограничен обем.



Фиг.18 Сравняване на популяционната извадка на поручването с демографската структура на населението на Република България към 31.12.2017г. според данни на НСИ.

Данни за изследваните показатели в кохортата са представени в табл. 4. По отношение на състоянието на мейбомиевите жлези се установи известна по-висока загуба на тези жлези за долен клепач в сравнение с горен. Аналогични данни са наблюдавани и от други автори [Asbell et al., 2011; Pult & Riede Pult, 2012; Pult et al., 2012; Eom et al. 2013; Eom et al., 2014]. Като най-вероятни причини за това се считат особеностите в позицията и действието на двата клепача. При горния клепач се наблюдават по-изразени по обем мигателни движения, благодарение на които секретираният мейбум се отделя по-лесно под въздействие на механично притискане и под действие на силата на гравитацията. При долния клепач тези процеси са по-ограничени и се счита, че това е свързано с по-

изразената загуба на жлези в резултат на обструкция и атрофия [Eom et al., 2014]. Неинвазивните времена за разкъсване на слъзния филм ($NIBUT_1$ и $NIBUT_{AV}$) също 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]. Според литературни данни $TMS > 3$ е показател за мейбомиева дисфункция [Arita et al., 2009]. В случая при изследваната кохорта се наблюдават гранични стойности. Едновременното разглеждане на $NIBUT$ и TMS , които характеризират евапоративна форма на очна сухота, говорят за липса на такъв проблем сред изследваната кохорта.

Табл. 4 Средни стойности и стандартни отклонения на изследваните показатели в извадката.

	Mean	SD	Min	Max
Възраст	58,6	16,4	21,0	90,0
ST, mm	8,25	5,98	0	30
UMGL, %	29,00	17,14	0	100
LMGL, %	42,06	18,17	0	100
TMS	3	1	0	6
LTMH, mm	0,35	0,19	0,08	2,16
$NIBUT_1$, s	10,71	7,53	0	25
$NIBUT_{AV}$, s	13,92	6,84	2,36	25
RI	1,6	0,7	0	3
CCT, μm	536	34	455	645

Наблюдаваната средна стойност за Ширмер теста ($ST=8,25$ mm) може да се счита за свързана с проява на водно-дефицитна очна сухота, тъй като за гранична най-често се приема 10 mm [Jones, 1966; Karampatakis et al., 2010]. В същото време, обаче, височината на долния слъзен мениск (LTMH) съответства на стойностите, наблюдавани при здрави индивиди [Ibrahim et al., 2010; Wei et al., 2016]. Този показател също се свързва с проявата на водно-дефицитна форма на сухо око. Това противоречие най-вероятно може да се обясни с наличните противоречиви данни по отношение на оптимална *cut-off* стойност за Ширмер теста [Wei et al., 2016; Karampatakis et al., 2010]. В изследваната популация се наблюдава също булбарно зачервяване, което е по-интензивно от физиологичното [Downie et al., 2016].

Обща оценка на обективните показатели ($ST < 10$ mm и $NIBUT < 14$ s) говори, че при 27,3% от индивидите се наблюдава проява на сухота като 19,3% са жени, а 8%- мъже. Тази честота е малко по-висока от наличните данни за България при индивиди над 18г.

(11%) [Шандурков & Василева, 2007]. Най-вероятната причина за това разминаване се дължи на различните техники за оценка. Проведеното проучване през 2007г. използва анкетен метод сред 5650 участници. Според литературни данни анкетните методи, сред които OSDI индекс дават оценка за субективните усещания, свързани със сухо око [Wolffsohn et al., 2017], но те обикновено се проявяват по-късно в сравнение с обективната клинична находка [Hua et al., 2014]. Следователно за по-точно установяване на реалната честота на разпространение на сухо око в страната би следвало да се проведе комплексно широкомащабно проучване, обхващащо по-голям брой индивиди и включващо както обективни, така и субективни критерии.

Централната роговична дебелина на при изследваните индивиди е със средна стойност $536 \mu\text{m} \pm 34\mu\text{m}$. Сходни стойности са установени при различни проучвания: Barbados Eye study ($530 \mu\text{m}$) [Nemesure et al., 2003], Icelandic Reykjavik Eye Study ($529 \pm 39 \mu\text{m}$) [Eysteinnsson et al., 2002], Rotterdam Eye Study ($537 \mu\text{m}$) [Wolfs et al., 1997].

Табл. 5 Spearman корелационни зависимости между възрастта и изследваните показатели при всички изследвани пациенти.

Възраст, год. \leftrightarrow	ST, mm	UMGL, %	LMGL, %	TMS	ССТ, μm	LТМН, mm	NIBUT ₁ , s	NIBUT _{Av} , s	RI
R	-0,291	0,471	0,266	0,419	-0,368	-0,182	-0,276	-0,271	0,366
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
N	485	502	502	502	260	500	502	502	498

Корелационната оценка на изследваните показатели и възрастта на участниците показва различна, но статистически значима връзка във всички случаи (табл. 5). Следователно възрастта е основен рисков фактор за влошаване състоянието на очната повърхност. Подобни данни недвусмислено са установени от редица други автори [Lin et al., 2003; Moss et al., 2004; Farrand et al., 2017]. Това явление е очаквано, тъй като с нарастване на възрастта като цяло се влошава дейността на редица органи и системи като зрителният анализатор не прави изключение.

Табл. 6 Сравняване на изследваните показатели въз основа на пола в цялостната извадка (Independent amples t- test).

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
LMGL, %	<i>Мъже</i>	222	39,55	18,14	0,00	84,44	-1,99	500	0,047
	<i>Жени</i>	280	43,45	18,08	0,00	100,00			
NIBUT _{Av} , s	<i>Мъже</i>	222	13,97	7,41	2,36	25,00	0,10	500	0,922
	<i>Жени</i>	280	13,89	6,51	2,61	25,00			

Табл. 7 Сравняване на изследваните показатели въз основа на пола в цялостната извадка (Mann-Whitney test).

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	Z	p
Възраст, год.	<i>Мъже</i>	222	58,55	18,74	21,00	90,00	-0,53	0,599
	<i>Жени</i>	280	58,59	15,01	21,00	87,00		
ST, mm	<i>Мъже</i>	215	9,92	6,57	0,00	30,00	-3,69	<0,001
	<i>Жени</i>	270	7,32	5,42	0,00	23,00		
UMGL, %	<i>Мъже</i>	222	30,73	20,60	0,00	100,00	-0,52	0,604
	<i>Жени</i>	280	28,05	14,87	0,00	67,33		
TMS	<i>Мъже</i>	222	3,20	1,16	0,00	6,00	-0,52	0,603
	<i>Жени</i>	280	3,13	0,93	0,00	5,00		
CCT, μm	<i>Мъже</i>	107	539,67	36,75	472,00	602,00	-1,37	0,169
	<i>Жени</i>	153	533,72	31,99	455,00	645,00		
LTMH, mm	<i>Мъже</i>	222	0,36	0,22	0,15	2,16	-1,63	0,103
	<i>Жени</i>	278	0,34	0,18	0,08	1,50		
NIBUT ₁ , s	<i>Мъже</i>	222	10,71	1,89	0,89	25,00	-0,03	0,977
	<i>Жени</i>	278	10,19	7,26	0,83	25,00		
RI	<i>Мъже</i>	220	1,68	0,66	0,00	3,00	-2,07	0,038
	<i>Жени</i>	278	1,51	0,65	0,00	3,00		

За синдрома на сухо око е установена известна полова специфичност и при жени се наблюдава два пъти по-често [Farrand et al., 2017]. Сравняване на получените резултати между мъже и жени показва, че значима разлика се установява само при Ширмер теста и степента на зачервяване (табл. 7), както и загубата на жлези на долен клепач (табл. 6). По отношение на загубата на мейбомиеви жлези в научната литература е установена известна разлика между половете [Arita et al., 2008; Den et al., 2006; Pult et al., 2012; Viso et al., 2012; Van et al., 2013]. Въпреки това, обаче, наличната информация е противоречива. Според някои проучвания [Airta et al., 2008; Den et al., 2006] при мъжете се установява по-голяма загуба на жлези в сравнение с тази при жените. Противоположно на това Pult и сътрудници установяват значително по-изразена промяна в морфологията и загубата на жлези сред жени [Put et al., 2012]. При всички случаи има изразена зависимост между атрофията на мейбомиеви жлези и пола [Machalinska et al., 2016; Feng et al., 2014]. В настоящето проучване се установи статистически значима разлика в загубата на жлези при двата пола само по отношение на долен клепач като при жените беше установена по-голяма загуба. Machalinska и сътрудници аналогично на настоящето изследване не установяват разлика в загубата на

мейбомиеви жлези на горен клепач, но не са изследвали състоянието на долния [Machalinska et al., 2016].

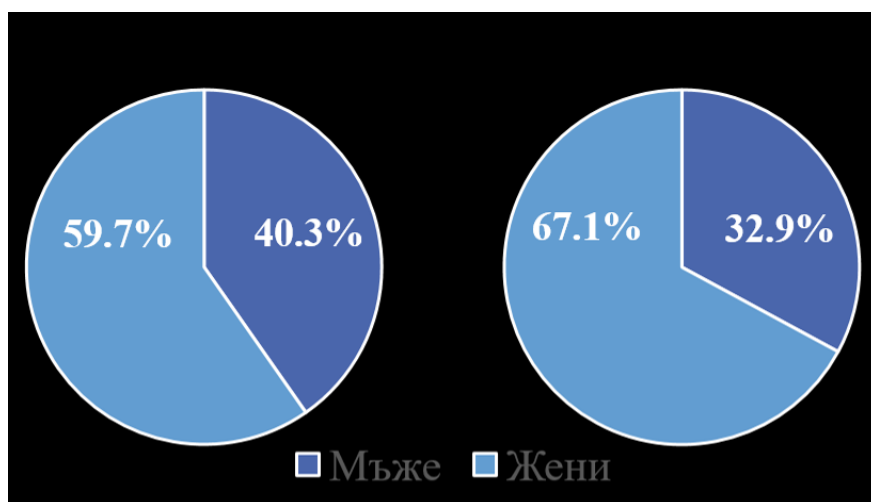
В настоящето проучване се установи статистически значимо по-интензивно булбарно зачервяване при мъжете за разлика от жените. Pult и сътрудници също установяват минимални разлики в зачервяването като при мъжете е по-изразено [Pult et al., 2008]. Причините за тези различия все още не се изяснени и се нуждаят от допълнително по-обстойно и специализирано изследване.

Синдромът на сухо око засяга преимуществено жени [Farrand et al., 2017]. Въпреки това в литературат се откриват много ограничени данни по отношение на стойностите на Ширмер тест при мъже и жени. Въпреки, че при женския пол се наблюдават малко по-ниски стойности, тези разлики не са статистически значими [Kumar & Pardesi, 2017; Ozdemir & Temizdemir, 2010]. 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], но до момента не се откриват данни за оценка на влиянието на пола при провеждане на изпитването със затворени очи.

2. Резултати и обсъждане по Задача 2:

Сравняване обективните показатели за диагностика на сухо око при пациенти с глаукома и здрави доброволци.

Въз основа на разгледаните критерии на включване и изключване част от изследваните индивиди са разпределени в две групи за по-нататъшно охарактеризиране. Предложените критерии на изключване се основават на проведено литературно проучване по отношение на основните рискови фактори, свързани с проявата на очна сухота като носене на контактни лещи [Tsubota et al., 2017; Willcox et al., 2017], активна инфекция, очна алергия, които изискват приложение на лекарствени колири [Fraunfelder et al., 2012], системен прием на някои медикаменти [Gomes et al., 2017], хронични общи заболявания [Gomes et al., 2017], очна хирургия [Li et al., 2013; Han et al., 2014; Gomes et al., 2017]. Едната група (здравни контроли- **ЗК**) включва 159 очи на средна възраст 64,7 г \pm 9,1г. Другата представлява пациенти с ПОЪГ (**ПОЪГ** група) и наброява 140 очи на средна възраст 66,1г. \pm 8,3 г. (фиг. 19)



Фиг. 19 Честотно разпределение на изследваните индивиди в двете групи по пол.

Двете групи не се различават по полово разпределение ($\chi^2=1,75$; $df=1$; $p=0,186$) и по възраст ($p=0,266$). Следователно наблюдаваните различия между двете групи не са асоциирани с влиянието на пола и възрастта.

Получените резултати в двете групи са статистически оценени за форма на разпределение на данните с помощта на теста на Kolmogorov-Smirnov, както е показано в табл. 8. Възрастта, Ширмер тестът, височината на долния слъзен мениск и първото време за разкъсване на слъзния филм показват разпределение, различно от нормалното ($p < 0,5$). Останалите данни се характеризират с нормално разпределение. Въз основа на

разпределението на данните те бяха сравнени между двете изследвани групи с помощта на Independent samples t-test (при нормално разпределение) и Mann-whitney test (непараметричен тест).

Табл. 8 Тест на Kolmogorov-Smirnov за нормално разпределение на данните.

Показател	Здрави			ПОЪГ		
	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p	N	Kolmogorov-Smirnov Z	p
Възраст, год.	159	1,515	0,020	140	1,501	0,022
ST, mm	151	1,620	0,011	135	1,625	0,010
UMGL, %	159	1,269	0,080	140	0,777	0,582
LMGL, %	159	0,669	0,762	140	0,837	0,485
ССТ, μm	48	0,854	0,459	118	1,134	0,153
LTMH, mm	158	1,987	0,001	139	1,016	0,253
NIBUT₁, s	159	1,799	0,003	140	4,502	<0,001
NIBUT_{av}, s	158	1,006	0,264	139	0,836	0,487
RI	151	1,206	0,109	131	0,785	0,569

Във всички изследвани параметри се установи значима разлика между групите ЗК и ПОЪГ (табл. 9). Установените различия говорят за влошаване на състоянието на очната повърхност при глаукомно болните.

Централната роговична дебелина в ПОЪГ групата е по-ниска от тази в ЗК. Според проучване, проведено то Gordon и сътрудници [Gordon et al., 2002] централната роговична дебелина е обратнопропорционална с риска от развитие на глаукома и този риск е най-висок при стойности на ССТ $\leq 555 \mu\text{m}$.

В ПОЪГ групата се наблюдава по-голяма загуба на мейбомиеви жлези както на горен, така и на долен клепач. Тези резултати потвърждават литературни данни за наличие на мейбомиева дисфункция или атрофия при глаукомно болните пациенти [Arita et al., 2012a; Arita et al., 2012b; Agnifili, et al., 2013]. В допълнение и времето за разкъсване на слъзния филм (NIBUT_{av}; NIBUT_{1s}) при ПОЪГ групата е по-ниско. Съвкупността от тези закономерности говори за дефицит в липидния слой на слъзния филм.

Табл. 9 Сравнителен анализ на средните стойности на изследваните показатели между двете групи (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test).

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	<i>Здрави</i>	151	9,38	6,64	0,00	30,00	Z = -2,52		0,012*
	<i>ПОЪГ</i>	135	7,30	5,19	1,00	20,00			
LTMH, mm	<i>Здрави</i>	158	0,40	0,20	0,15	1,42	Z = -3,283		0,001*
	<i>ПОЪГ</i>	139	0,33	0,12	0,08	1,00			
UMGL, %	<i>Здрави</i>	159	22,87	15,01	0,00	72,58	-7,09	297	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	140	36,01	17,03	3,96	89,80			
LMGL, %	<i>Здрави</i>	159	38,20	17,83	0,00	79,12	-4,10	297	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	140	46,68	17,87	11,28	100,00			
CCT, μm	<i>Здрави</i>	48	550,96	33,67	493,00	645,00	4,04	164	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	118	529,42	30,10	455,00	618,00			
NIBUT _{Av} , s	<i>Здрави</i>	158	15,11	6,84	2,36	25,00	2,29	295	0,023
	<i>ПОЪГ</i>	139	13,32	6,62	2,47	25,00			
NIBUT _{1s}	<i>Здрави</i>	159	11,73	7,90	1,27	25,00	Z = -2,33		0,02*
	<i>ПОЪГ</i>	140	9,56	6,93	2,17	25,00			
RI	<i>Здрави</i>	151	1,31	0,54	0,40	3,00	-6,80	280	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	131	1,75	0,55	0,80	3,30			

От друга страна статистически значими разлики между здрави и болни се наблюдават и при Ширмер теста (ST) и височината на слъзния мениск (LTMH). В 80% от случаите с ПОЪГ се установяват стойности на Ширмер тест под 10 mm, което означава, че е налична понижена базална слъзна секреция. Тежка увреда на лакрималната секреция (ST < 6) се наблюдава при 52,1% от случаите. Сходни данни са установени и от други учени [Jandrokovic et al., 2013], което потвърждава увреждащото влияние на първичната откритоъгълна глаукома върху очната повърхност. Височината на слъзния мениск е неинвазивен показател, който подобно на ST показва за наличие на дефицит във водната фаза на сълзата. В случая 25% от пациентите в групата на ПОЪГ имат стойности на LTMH под 0.25mm. При тези пациенти страда секрецията на основната- водна част от слъзния филм.

На базата на TMS, NIBUT_{av} и ST се определят различните форми на сухо око. При TMS ≥ 3 [Arita et al. 2009] и NIBUT_{av} < 14s [Wiedmann et al. 2010] се наблюдава нарушена стабилност на слъзния филм. При комбинирането на тези показатели с ST > 10mm [Lemp et al.2012] може да се отдиференцира евапоративната форма на сухо око. В изследваната ПОЪГ кохорта се установи 11,8 % тази форма на сухо око. Според критериите за водно – дефицитна форма TMS < 3, NIBUT_{av} ≥ 14 s, ST ≤ 10 mm, тя се наблюдава в 4%. От

получените резултати става ясно, че евапоративната форма се среща три пъти по-често от водно-дефицитната. Това е в унисон от установената тенденция от други колективи [Stapleton et al. 2015]. Смесената форма на сухота е най-честа сред пациентите с ПОЪГ - 38.6% ($TMS \geq 3$, $NIBUT_{av} < 14s$, $ST \leq 10mm$), като при нея има едновременно засягане на водната и липидна част на сълзата [Rege et al., 2013]. В настоящата работа беше установена асоциация на сухо око с ПОЪГ в 54,4 %. Литературните данни по отношение на връзката между двете заболявания посочват честота между 35 % [Gomes et al., 2017] и 65,3 % [Erb et al., 2008]. За България до момента е установена връзка при 85 % от случаите [Шандурков & Василева, 2007]. В направеното изследване не се посочва конкретната форма на глаукома. Следователно асоциацията в 54,4 % от случаите на ПОЪГ, определена чрез обективни тестове, може да се счита за меродавна.

В ПОЪГ групата се наблюдава също значително изразено булбарно зачервяване ($RI=1,75 \pm 0,55$). Подобни резултати относно инекцията са установени от Perez-Bartolome и сътрудници [2017].

Увреждането на очната повърхност при пациентите с ПОЪГ може да бъде в следствие на самото заболяване или на влияние на прилаганите хронично антиглаукомни медикаменти. Оценка на въздействието на продължителността на приложение и състава на антиглаукомните колири е извършена в задача 5.

3. Резултати и обсъждане по Задача 3:

Оценка влиянието на пола върху състоянието на очната повърхност при изследваните групи пациенти.

Счита се, че женският пол е основен рисков фактор за развитие на сухо око [Farrand et al., 2017]. Затова в настоящето проучване се изследва влиянието на пола върху състоянието на очната повърхност при здравите доброволци и при наличие на първична откритоъгълна глаукома. По отношение на групата на ЗК статистически значими разлики между мъжете и жените се установяват за стойностите на Ширмер теста, централната роговична дебелина и степента на зачервяване (табл. 10).

Табл. 10 Сравнение на данните по пол в ЗК групата (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test)

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	Мъже	60	11,03	7,46	0,00	30,00	2,378	149	0,020
	Жени	91	8,29	5,83	0,00	23,00			
UMGL, %	Мъже	64	24,87	16,53	0,00	72,58	1,146	157	0,255
	Жени	95	21,52	13,81	0,00	65,91			
LMGL, %	Мъже	64	35,79	17,57	0,00	69,71	Z = - 0.784		0.433*
	Жени	95	39,82	17,91	0,00	79,12			
TMS	Мъже	64	3,0	0,91	2,0	5,0	1,103	157	0,273
	Жени	95	3,23	1,1	1,0	5,0			
CCT, μ m	Мъже	12	572,25	28,31	522,00	602,00	2,846	46	0,009
	Жени	36	543,86	32,61	493,00	645,00			
LTMH, mm	Мъже	63	0,35	0,13	0,17	0,83	0,858	159	0,393
	Жени	95	0,34	0,19	0,15	1,42			
NIBUT ₁ , s	Мъже	63	9,74	6,51	2,04	25,0	1,147	159	0,254
	Жени	95	11,46	8,21	0,00	25,0			
NIBUT _{AV} , s	Мъже	63	15,43	7,51	2,36	25,00	Z = -0.60		0.952*
	Жени	95	14,89	6,39	3,02	25,00			
RI	Мъже	60	1,45	0,58	0,50	3,00	2,086	149	0,040
	Жени	91	1,23	0,49	0,40	2,60			

Наблюдаваната централната роговична дебелина при жените ($543,9 \pm 32,6 \mu\text{m}$) е значимо по-ниска от тази при мъжете ($572,3 \pm 28,3 \mu\text{m}$). Сходни данни при здрави индивиди установяват и от други учени [Hoffmann et al., 2013]. Може да се счита, че това е една от причините развитието на глаукома да е по-рисково при жени в сравнение с мъже [Vajaranant et al., 2010].

Степента на зачервяване при мъжете е значимо по-висока от тази при жените в изследваната здрава кохорта. Това потвърждава налични данни за по-изразена конюнктивална инекция при мъжкия пол [Murphy et al., 2007; Put et al., 2008]. Реалният механизъм за тези различия все още не е изяснен и изисква допълнително изследване.

Табл. 11 Сравнение на данните по пол в ПОЪГ групата (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test)

Показател	Пол	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	<i>Мъже</i>	46	8,89	5,72	1,00	20,00	-2,397	133	0,018
	<i>Жени</i>	89	6,48	4,72	1,00	20,00			
UMGL, %	<i>Мъже</i>	46	39,45	22,33	7,15	89,80	-1,689	138	0,94
	<i>Жени</i>	94	34,33	13,55	3,96	67,14			
LMGL, %	<i>Мъже</i>	46	44,03	17,77	12,34	84,44	Z= -1,029		0,304*
	<i>Жени</i>	94	47,98	17,87	11,28	100,00			
TMS	<i>Мъже</i>	46	3,64	1,06	2,0	6,0	-0,589	138	0,557
	<i>Жени</i>	94	3,54	0,83	2,0	5,0			
CCT, μ m	<i>Мъже</i>	38	528,95	31,62	472	599	-0,350	116	0,727
	<i>Жени</i>	80	529,64	29,55	455	618			
LTMH, mm	<i>Мъже</i>	46	0,32	0,09	0,15	0,52	0,410	137	0,683
	<i>Жени</i>	93	0,33	0,13	0,08	1,00			
NIBUT ₁ , s	<i>Мъже</i>	46	8,72	6,64	2,17	25,0	0,847	138	0,398
	<i>Жени</i>	94	9,79	6,86	2,23	25,0			
NIBUT _{AV} , s	<i>Мъже</i>	46	12,41	7,26	2,47	25,00	Z = -1.646		0.100*
	<i>Жени</i>	93	13,77	6,27	2,61	25,00			
RI	<i>Мъже</i>	42	1,79	0,54	0,90	3,30	-0,256	129	0,798
	<i>Жени</i>	89	1,74	0,56	0,80	3,30			

В ПОЪГ групата значима е разликата само в ST (табл. 11). Централната роговична дебелина при глаукомно болни не се различава при двата пола, аналогично на други публикувани данни [Hoffmann et al., 2013]. Индексът на булбарна хиперемия (RI) в тази група също не показва разлики между двата пола. Това го прави подходящ фактор за изследване сред глаукомно болни и позволява оценката на влиянието на заболяването и неговата терапия върху очната повърхност [Baudouin et al., 2015].

Във всички случаи в настоящето проучване се наблюдават по-ниски стойности на ST при жените в сравнение с мъжете. Тази тенденция се запазва и при наличие на съпътстващо очно заболяване. Следователно може да се счита, че по отношение на диагностиката на сухо око при глаукомно болни пациенти Ширмер тестът не позволява съвсем точна оценка на състоянието на очната повърхност. В такъв случай би трябвало

да се търсят други показатели, които не се влияят от пола на индивидите, за да се оцени по какъв начин слъзният филм се уврежда при наличие на глаукома.

Табл. 12 Сравнителен анализ на данните за мъжете в двете изследвани групи (Independent samples t-test).

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	<i>Здрави</i>	60	11,03	7,46	0,00	30,00	1,616	104	0,109
	<i>ПОЪГ</i>	46	8,89	5,72	1,00	20,00			
UMGL, %	<i>Здрави</i>	64	24,87	16,53	0,00	72,58	-3,936	108	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	46	39,45	22,33	7,15	89,80			
LMGL, %	<i>Здрави</i>	64	35,79	17,57	0,00	69,71	-2,413	108	0,017
	<i>ПОЪГ</i>	46	44,03	17,77	12,34	84,44			
CCT, μm	<i>Здрави</i>	12	572,25	28,31	522,00	602,00	4,233	48	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	38	528,95	31,62	472,00	599,00			
LTMH, mm	<i>Здрави</i>	63	0,35	0,13	0,17	0,83	1,348	107	0,181
	<i>ПОЪГ</i>	46	0,32	0,09	0,15	0,52			
NIBUT _{AV} , s	<i>Здрави</i>	63	15,43	7,51	2,36	25,00	2,108	107	0,037
	<i>ПОЪГ</i>	46	12,41	7,26	2,47	25,00			
RI	<i>Здрави</i>	60	1,45	0,58	0,50	3,00	-3,064	100	0,003
	<i>ПОЪГ</i>	42	1,79	0,54	0,90	3,30			

Допълнително беше сравнено състоянието на очната повърхност според обективните показатели при всеки един от половете поотделно. При мъжете основната тенденция за стойности, говорещи за сухо око, при глаукомно болните се запазва (табл. 12). Установи се липса на значима разлика между двете групи по отношение на обективните показатели, характеризиращи водната фаза (ST, LTMH). Това дава основание да се смята, че при мъжете ПОЪГ не влияе съществено върху водната фаза на слъзния филм. За всички други показатели се наблюдава значима разлика.

Честотата на разпространение на различните форми на сухо око сред мъже с ПОЪГ беше установена въз основа на трите основни показателя TMS, NIBUT_{AV} и ST. Евапоративната форма (TMS \geq 3; NIBUT_{AV} < 14 s и ST > 10 mm) при изследваните в настоящата работа пациенти се среща при 7,1 %, водно-дефицитната (TMS < 3; NIBUT_{AV} > 14 s и ST \leq 10 mm)- при 0,1 %, а смесената форма (TMS \geq 3; NIBUT_{AV} < 14 s и ST \leq 10 mm)- при 11,8 %.

Аналогичен анализ при жените показва, че ST при ПОЪГ групата е значимо по-нисък от този при ЗК. В същия момент, обаче, LTMH не показва значима разлика. Интересно е да се отбележи разминаването между наблюдаваните резултати при двата показателя, описващи водната фаза на слъзния филм при жените. Най-вероятната причина за този

факт е, че менискът измерва обема на слъзата, докато Ширмер тестът определя слъзната продукция. Височината на слъзния мениск зависи от мигателната честота, дължината на долния клепач, отстоянието на мейбомиевите жлези от сивата линия и др. фактори, които не са свързани със скоростта на слъзна продукция [Lamberts et al., 1979]. Следователно при жените с ПОЪГ се установява намалена базална слъзна секреция, но не се открива статистически значима разлика в обема на слъзата в сравнение със ЗК. Липсата на значима разлика при мъжете говори за по-изразеното протективно действие на тестостероновите нива по отношение на слъзната жлеза [Machalinska et al., 2016].

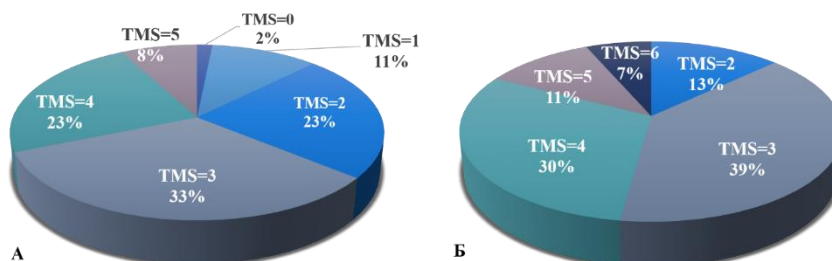
Табл. 13 Сравнителен анализ на данните за жените в двете изследвани групи (Independent samples t-test; * Mann-Whitney test).

Показател	Група	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
UMGL, %	<i>Здрави</i>	95	21,52	13,81	0,00	65,91	-6,437	187	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	94	34,33	13,55	3,96	67,14			
LMGL, %	<i>Здрави</i>	95	39,82	17,91	0,00	79,12	-3,139	187	0,002
	<i>ПОЪГ</i>	94	47,98	17,87	11,28	100,00			
CCT, μm	<i>Здрави</i>	36	543,86	32,61	493,00	645,00	2,322	114	0,022
	<i>ПОЪГ</i>	80	529,64	29,55	455,00	618,00			
LTMH, mm	<i>Здрави</i>	95	0,34	0,19	0,15	1,42	0,585	186	0,559
	<i>ПОЪГ</i>	93	0,33	0,13	0,08	1,00			
RI	<i>Здрави</i>	91	1,23	0,49	0,40	2,60	-6,517	178	<0,001
	<i>ПОЪГ</i>	89	1,74	0,56	0,80	3,30			
ST, mm	<i>Здрави</i>	91	8,29	5,83	0,00	23,00	Z = 2,061		0,039*
	<i>ПОЪГ</i>	89	6,48	4,72	1,00	20,00			
NIBUT _{AV} , s	<i>Здрави</i>	95	14,89	6,39	3,02	25,00	1,16		0,246*
	<i>ПОЪГ</i>	93	13,77	6,27	2,61	25,00			

Сред жените с ПОЪГ беше установена следната честота на разпространение на различните форми на сухо око, а именно: 4,7 % евапоративна форма ($TMS \geq 3$; $NIBUT_{AV} < 14$ s и $ST > 10$ mm); 3,9 % водно-дефицитна форма ($TMS < 3$; $NIBUT_{AV} > 14$ s и $ST \leq 10$ mm); 26,8 % смесена форма ($TMS \geq 3$; $NIBUT_{AV} < 14$ s и $ST \leq 10$ mm).

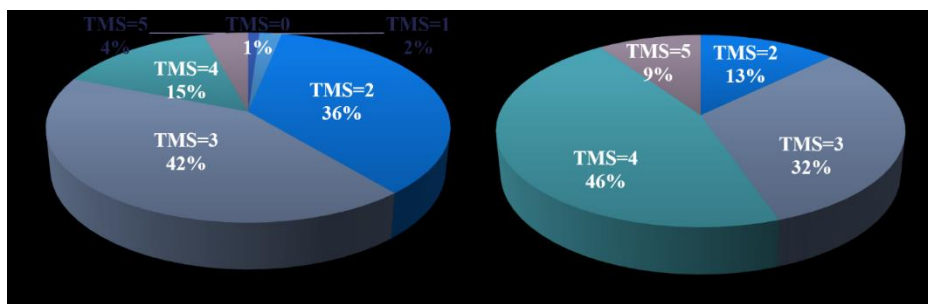
Тоталният *meiboscore* е безмерна величина, която охарактеризира цялостното състояние на мейбомиевите жлези на горен и долен клепач [Arita et al., 2009]. Сред изследваните мъже и жени беше установена честотното разпределение на индивидите в % в зависимост от тоталния им *meiboscore*. При разглеждане на получените данни при мъжете (фиг. 20) прави впечатление значително по-изразеното засягане на жлезите при пациентите с ПОЪГ в сравнение със ЗК. При ЗК преобладават индивидите с $TMS \leq 3$ (69 %), докато в ПОЪГ групата те са по-малко (52 %). Освен това трябва да се отбележи, че

граничната стойност TMS=3 е сравнително с еднаква честота в двете групи. Разликата се дължи на факта, че при здравите индивиди се установяват степени 0 и 1, които отговарят на минимална загуба на мейбомиеви жлези. При глаукомно болните такива степени не се откриват изобщо, т.е сред пациентите с ПОЪГ неизменно се установява липса на мейбомиеви жлези.



Фиг. 20 Честотно разпределение на изследваните мъже здрави контроли (А) и ПОЪГ пациенти (Б) според total miboscore.

При жените от двете изследвани кохорти беше определено също честотното разпределение според тоталния *miboscore*. Аналогично на същия анализ при мъжете се установява по-малка загуба на мейбомиеви жлези общо за двата клепача в групата на ЗК в сравнение с ПОЪГ. Известните различия между честотното разпределение може да са вследствие на различно влияние на полови хормони. Не се установява статистически значима разлика между средните стойности на TMS при двата пола, както в групата на здравите ($p=0,273$), така и в групата на глаукомно болните ($p=0,557$). Поради еднаквата възрастова структура на мъжете и жените в двете групи ($p=0,09$; $p=0,12$) наблюдаваната разлика между ЗК и ПОЪГ групите би могла да се обясни с наличието на очно заболяване, а именно ПОЪГ. Въпреки това, обаче, не става ясно дали загубата на жлези е в резултат на самата нозологична единица или на прилаганата терапия. Влиянието на терапията е изследвано в задача 5.



Фиг. 21 Честотно разпределение на изследваните жени здрави контроли (А) и ПОЪГ пациенти (Б) според total miboscore.

В литературата се откриват данни, сочещи че хормоналният статус оказва съществено влияние върху състоянието на очната повърхност [Sullivan et al., 2002; Yamagami et al.,

2002; Sullivan et al., 2017]. Следователно в настоящето проучване е изследвано влиянието на менопаузата върху обективните показатели за оценка. Съгласно критериите на СЗО за жени в пост-менопаузална възраст са приети тези на повече от 45г [СЗО, 1982]. Последователно беше оценено влиянието на хормоналния статус при здравите контроли и ПОЪГ пациентите.

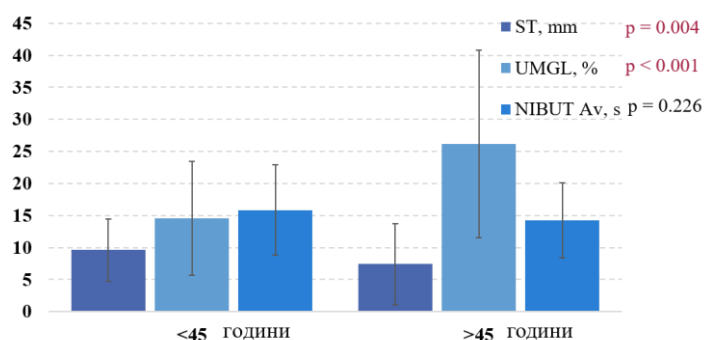
Табл. 14 Сравнителен анализ на изследваните показатели при здравите контроли на жени под 45г. с жени над 45г. възраст (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test).

Показател	Жени < 45г.		Жени > 45г		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
UMGL, %	14,58	8,91	26,15	14,6	4,364	93	<0,001
LMGL, %	37,56	19,27	41,32	16,95	1,003	93	0,319
ССТ, μm	556	35	534	27	2,116	34	0,042
NIBUT _{Av} , s	15,87	7,06	14,24	5,88	1,219	93	0,226
RI	1	0,3	1,4	0,5	4,353	89	<0,001
ST, mm	9,6	4,9	7,4	6,3	Z = 2,85		0,004*
LTMH, mm	0,30	0,11	0,37	0,22	Z = 2,35		0,019*

При разглеждане на показателите, охарактеризиращи очната повърхност при жени под и над 45 г от ЗК група (табл. 14), се забелязват някои статистически значими разлики. Прави впечатление, че загубата на жлези на горен клепач е почти два пъти по-висока при жени в постменопаузална възраст. Това явление е очаквано, тъй като възрастта оказва съществено влияние върху състоянието на мейбомиевите жлези [Machalinska et al., 2016]. Намаляване в нивата на плазмените андрогени и естрогени се свързва с увреждане на морфологията и функцията на мейбомиевите жлези [Ablamowicz et al., 2016]. При разглеждане на резултатите за загуба на жлези на горен клепач при мъже и жени над 45г. възраст в ЗК група (табл. 16) и ПОЪГ група (табл. 17) не се открива значимо вариране в стойностите. Но сравняване на данните при мъже и жени под 45г. (табл. 15) показва значима разлика. При жените под 45г. възраст нивата на естрогени са значително по-високи от нивата след менопауза. Отчитаните разлики в настоящото проучване показват, че жените са подложени по-изразени хормонални промени, които водят до различно засягане на очната повърхност. Подобни данни за по-изразена промяна в морфологията на мейбомиевите жлези при жени са докладвани и от други колективи [Pult et al., 2012].

По отношение на Ширмер теста (фиг. 22) се наблюдава понижаване в стойностите при жените след 45 годишна възраст (табл. 16) в сравнение с тези в по-млада възраст. С понижаване нивата на естрогените се забелязва и по-ниска слъзна секреция [Feng et al.,

2015]. Тази промяна в производството на водна фаза не е свързана единствено с възрастта, тъй като при мъже не е установена подобна значима промяна [Willcox et al., 2017].



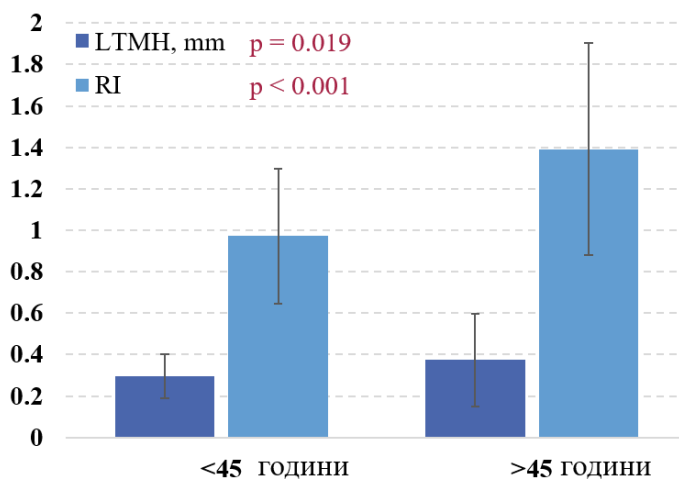
Фиг. 22 Влияние на хормоналния статус при жените от групата на ЗК върху показателите ST, UMGL, NIBUT_{Av}.

Стабилността на слъзния филм (фиг. 22) при жените от двете възрастови групи не показва значима разлика. Този показател се влияе от множество фактори, свързани с циркадианни промени и въздействие на климатични и микроклиматични условия на околната среда [Sweeney et al., 2013]. Освен това е установена значима разлика между стойностите на показателя, измерени в различни части на денонощието [Lira et al., 2011]. В настоящото проучване измерването на NIBUT беше проведено без специализирано контролиране на микроклимата и в различни времеви диапазони. Следователно наблюдаваната липса на значимо вариране на показателя в това проучване не означава еднозначно, че хормоните не оказват въздействие върху стабилността на филма. Наблюдаваните в настоящата работа резултати потвърждават литературни данни за липсата на зависимост между стабилността на слъзния филм и пола [Sharanjeet-Kaur et al., 2016].

Табл. 15 Сравнителен анализ на изследваните показатели при здравите контроли между мъже от всички възрасти и жени под 45г. (Independent samples t-test).

Показател	Мъже		Жени < 45г		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
ST, mm	11,0	7,5	9,6	4,9	1,020	94	0,310
UMGL, %	24,87	16,53	14,58	8,91	3,536	100	0,001
LMGL, %	35,79	17,57	37,56	19,27	-0,474	100	0,637
ССТ, μm	572	28	556	35	1,296	26	0,206
LTМН, mm	0,35	0,13	0,30	0,11	2,141	99	0,035
NIBUT_{Av}, s	15,43	7,51	15,87	7,06	-0,289	99	0,773
RI	1,5	0,6	1	0,3	4,510	94	<0,001

Значима разлика се наблюдава също в булбарното зачервяване при сравняване на жени под 45г. с по-възрастни жени (фиг. 23) и с мъже (табл. 15). При пременопаузалните жени очното зачервяване е значително по-ниско в сравнение с постменопаузалните или в сравнение с мъжете. Това явление вероятно може да се дължи на по-високите нива на естрогени, тъй като те оказват протективно действие върху очния кръвоток [Schmidl et al., 2015].



Фиг. 23 Влияние на хормоналния статус при жените от групата на ЗК върху показателите LTMH, RI.

По отношение височината на долния слъзен мениск също беше установена значима разлика в ЗК групата при жени под и над 45г. възраст (фиг. 23). Прави впечатление, че при постменопаузалните жени стойностите на LTMH са по-високи в сравнение с жените в детеродна възраст. Парадоксално са установени по-високи стойности на LTMH при наличие на мейбомиева дисфункция, което говори, че при евапоративната форма на сухо око увреждането на очната повърхност е свързано по-скоро с променен състав и хиперосмоларитет отколкото със засилено изпаряване на сълзите [Tung et al., 2015]. Освен това при сравняване с мъжете значима разлика се установява само спрямо жени под 45г. (табл. 15). Това потвърждава влиянието на тестостерона върху слъзната жлеза за по-интензивната слъзна продукция [Truong et al., 2014]. След менопауза антагонистичното действие на естрогните по отношение на мъжките полови хормони върху очната повърхност значително намалява при не толкова голяма промяна в нивата на тестостерон [Willcox et al., 2017]. Следователно слъзният мениск при по-възрастните индивиди не се различава значимо между половете както в ЗК група, така и в ПОЪГ група.

Табл. 16 Сравнителен анализ на изследваните показатели при здравите контроли между мъже от всички възрасти и жени над 45г. (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test).

Показател	Мъже		Жени > 45г		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
UMGL, %	24,87	16,53	26,15	14,6	0,449	119	0,655
LMGL, %	35,79	17,57	41,32	16,95	1,756	119	0,082
ССТ, μm	572	28	534	27	3,786	30	0,001
NIBUT _{Av} , s	15,43	7,51	14,24	5,88	0,962	118	0,338
RI	1,5	0,6	1,4	0,5	0,545	113	0,587
ST, mm	11,0	7,5	7,4	6,3	Z = 2,690		0,007*
LТМН, mm	0,35	0,13	0,37	0,22	Z = 0,192		0,848

Централната роговична дебелина при изследваните кохорти се различава значимо само при сравняване с жени над 45г. в групата на ЗК (табл. 15 и табл. 16). В постменопаузални жени стойностите ѝ са значително по-ниски. Това потвърждава установена положителна корелационна зависимост между нивата на естрогените в урината и централната роговична дебелина [Vertino, 2016].

При пациентите не беше възможно да се извърши сравнителен анализ между мъже от всички възрасти и жени под 45г., тъй като изследваните очи на индивиди от женски пол не бяха достатъчни (n=4).

Табл. 17 Сравнителен анализ на изследваните показатели при ПОЪГ пациентите между мъже от всички възрасти и жени над 45г. (Independent samples t-test; *Mann-Whitney test).

Показател	Мъже		Жени > 45г		t	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
UMGL, %	24,87	16,53	34,70	13,45	1,554	136	0,123
LMGL, %	35,79	17,57	48,30	17,89	1,325	136	0,187
ССТ, μm	572	28	527	26	0,281	114	0,779
NIBUT _{Av} , s	15,43	7,51	13,78	6,33	1,145	135	0,254
RI	1,5	0,6	1,8	0,6	0,419	127	0,676
ST, mm	11,0	7,5	6,5	4,8	Z = 0,320		0,020*
LТМН, mm	0,35	0,13	0,33	0,13	Z = 0,132		0,895

Обобщено резултатите, разглеждащи влиянието на пола и половите хормони върху състоянието на очната повърхност, показват комплексността на проблема. Наличието на множество противоречиви данни в литературата също сочи за необходимостта от детайлно и широкоаспектно разглеждане въздействието на пола и хормоните при развитието на сухо око [Vehof et al., 2018].

4. Резултати и обсъждане по Задача 4:

Определяне корелационна зависимост между обективните показатели за развитие на сухо око при изследваните групи.

В двете групи беше проведен корелационен анализ между основните обективни показатели, описващи състоянието на очната повърхност. В групата на ЗК се установи слаба корелация между Ширмер теста и NIBUT₁, както и Ширмер теста и LTMH (табл. 18). В групата на ПОЪГ пациенти съществува значима корелация единствено между ST и LTMH. Тази корелация е очаквана и в двете групи, тъй като и двата показателя са свързани с обема на слъзната течност и охарактеризират развитието на водно-дефицитна форма на сухо око при стойности по-ниски от граничните. Счита се, че 75-90 % от обема на слъзите е събран в долния слъзен мениск [Holly, 1985]. Установената корелация на ST с NIBUT₁ при ЗК е интересна и би могла да се обясни с факта, че водният дефицит се отразява на стабилността на слъзния филм и пълно разграничаване между показателите за водно-дефицитна и евапоративна форма на сухо око не може да бъде направено. Подобни данни са наблюдавани и от други колективи [Isreb et al., 2003; Wang et al., 2005].

Табл. 18 Корелационен анализ (Spearman's rho) между данните от Ширмер теста (ST) и останалите изследвани параметри в двете групи.

Група			UMGL, %	LMGL, %	TMS	NIBUT ₁ , s	NIBUT _{AV} , s	LTMH, mm	RI
ЗК	ST, mm	R	-0,054	-0,044	-0,076	0,258	0,240	0,230	-0,006
		p	0,506	0,592	0,351	0,001	0,003	0,004	0,944
		N	151	151	151	151	151	151	145
ПОЪГ	ST, mm	R	0,051	0,052	0,061	0,078	0,079	0,210	-0,028
		p	0,561	0,547	0,482	0,371	0,362	0,015	0,750
		N	135	135	135	134	134	134	128

В двете изследвани групи се наблюдава корелационна зависимост между загубата на мейбомиеви жлези на горен и долен клепач (табл. 19). Аналогични данни са докладвани от други учени [Pult et al., 2012]. Прави впечатление, обаче, че при наличие на ПОЪГ зависимостта е с по-малка сила. Това може да се дължи на въздействието на антиглаукомните медикаменти, които се прилагат в долния форникс и респективно би могло да се очаква по-изразена токсичност върху мейбомиевите жлези, разположени по долния клепач. Влиянието на локалната терапия е разгледано в задача 5.

Табл. 19 Корелационен анализ (Pearson correlation) между загубата на мейбомиеви жлези на горен и долен клепач при двете изследвани групи.

Група			LMGL, %
ЗК	UMGL, %	R	0,384
		p	<0,001
		N	159
ПОЪГ	UMGL, %	R	0,268
		p	0,001
		N	140

В групата на ЗК беше установена средно силна значима отрицателна корелация между тоталния meiboscore и времето за разкъсване на слъзния филм (табл. XX). Тази зависимост е очаквана, тъй като мейбомиевите жлези са отговорни за продукцията на липидна фаза, осигуряваща стабилността на слъзния филм [Arita et al., 2017]. В групата на ПОЪГ отново се установява подобна, но по-слаба и статистически незначима зависимост. Най-вероятната причина за това е, че стабилността на слъзния филм при наличие на съпътстващо очно заболяване не зависи само от състава на мейбума и може да се повлияе съществено от други фактори като приложението на медикаменти. Освен това както беше показано неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм е в корелация с Ширмер теста, т.е. върху неговите характеристики влияние оказва в известна степен и водната фаза.

Табл. 20 Корелационен анализ (Spearman's rho) между данните от TMS и останалите изследвани параметри в двете групи.

Група			NIBUT _{AV} , s	LTMH, mm	ССТ, μm	RI
Здрави	TMS	R	-0,337	0,121	-0,051	0,291
		p	<0,001	0,130	0,730	<0,001
		N	158	158	48	151
ПОЪГ	TMS	R	-0,163	0,132	-0,084	0,094
		p	0,056	0,120	0,367	0,288
		N	139	139	118	131

Поотделно разглеждане на взаимодействието между загуба на мейбомиеви жлези на долен и горен клепач и стабилността на слъзния филм (табл. 21) показва значима корелация между UMGL, LMGL и NIBUT_{AV} в групата на здравите. Това потвърждава влиянието на цялостната загуба на жлези върху стабилността на слъзния филм при здравите контроли. В ПОЪГ групата значима отрицателна корелация се наблюдава само спрямо загубата на жлези на горен клепач, т.е. колкото повече жлези от горния клепач

отпадат, толкова по-ниски стойности на времето за разкъсване на слъзния филм се наблюдават. В групата на ЗК се установява положителна корелация между UMGL и LMGL ($p < 0,001$; $R=0.384$). Такива данни са показани и от други учени [Pult et al., 2012]. Но в групата на глаукомно болните такава асоциация не се наблюдава ($p = 0,1$; $R=0,268$). Може да се предполага, че загубата на мейбомиеви жлези на долния клепач е в следствие на прилаганите антиглаукомни медикаменти, но на горния клепач те оказват по-малко пряко въздействие. Респективно мейбомиевите жлези на горен клепач оказват влияние върху времето за разкъсване на слъзния филм.

Табл. 21 Корелационен анализ (Pearson correlation) между неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм при двете изследвани групи. *Spearman's rho

Група			UMGL, %	LMGL, %	LTMH, mm	RI
Здрави	NIBUT _{Av, S}	R	-0,192	-0387	0,038*	-0,086
		p	0,015	<0,001	0,637	0,292
		N	158	158	157	151
ПОЪГ	NIBUT _{Av, S}	R	-0,207	-0,061	0,123	0,075
		p	0,014	0,474	0,150	0,395
		N	139	139	139	131

Установена е корелация между загубата на мейбомиеви жлези (*meiboscore*) и възрастта на пациентите, показваща намаляване на броя им с напредване на възрастта [Arita et al., 2017]. Въпреки това загуба на жлези се установява и при деца на възраст между 3 и 11 години [Wu et al., 2017]. Следователно може да се счита, че наличието или отсъствието на мейбомиеви жлези е свързано и с генетична предиспозиция. Като недостатък на настоящето проучване може да се посочи фактът, че то е обсервационно и не проследява изменението в състоянието на жлезите с времето. Това означава, че отчетените различия в групата на глаукомно болните може да е в резултат на различно първоначално състояние при тези пациенти. Аналогично е положението и в групата на ЗК. Следователно за оценка на количественото въздействие на ПОЪГ върху мейбомиевите жлези би следвало да се проведе проспективно проучване. Въпреки това трябва да се има предвид, че инфрачервената мейбография е един нов метод, който има все по-голям потенциал за рутинна клинична употреба и дава възможност за допълнителни проспективни изследвания в тази област.

Настоящата работа за първи път изследва корелационна зависимост между централната роговична дебелина и обективните показатели за охарактеризиране на очната повърхност (табл. 22). ССТ има онтошение към отчитане на ВОН при изследване на

глаукома и се провежда стандартно при тези пациенти. Резултатите от проведения корелационен анализ показват, че в групата на ПОЪГ се установява статистически значима отрицателна взаимовръзка между CCT и UMGL ($R = -0,264$), както и положителна такава между CCT и NIBUT_{AV} ($R = 0,194$).

Табл. 22 Корелационен анализ между централната роговична дебелина (CCT) и някои от обективните показатели за оценка на очната повърхност.

Група			UMGL, %	LMGL, %	NIBUT _{AV} , s
Здрави	CCT, μm	R	-0,131	-0,058	-0,185
		p	0,377	0,696	0,207
		N	48	48	48
ПОЪГ	CCT, μm	R	-0,264	-0,055	0,194
		p	0,004	0,558	0,036
		N	118	118	117

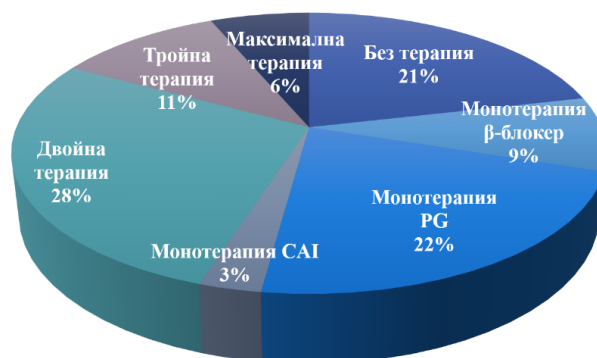
Макар и слаби, тези зависимости биха могли да се използват за насочване вниманието на изследващия към развитието на евапоративна форма на сухо око. Според проведената бинарна логистична регресия се установи, че всяко намаляване на стойността на CCT с 1 μm води до 1,2 пъти увеличаване на риска от загуба на мейбомиеви жлези над 19 %, т.е. до евапоративно сухо око ($p=0,014$; 95% CI 0,973-1,518). В същото време понижаване на CCT с 1 μm води до 1,1 пъти намаляване на NIBUT_{AV} до стойности под 14s и отново се наблюдава евапоративна форма на сухота ($p=0,05$; 95% CI 1,000-1,28).

Счита се, че стратифицираният роговичен епител съставлява между 5-10 % от общата роговична дебелина [Ali et al., 2017]. Нивата на експресия на матриксната металлопротеиназа MMP1 при ПОЪГ са доказано по-високи в сравнение със здрави индивиди [Markiewicz et al., 2015]. При дисбаланс в нивата на MMP1 и съответния тъканен инхибитор се наблюдава изтъняване на роговичната дебелина. При сухо око е установена деструктивна кератолиза и корнеално изтъняване, а в някои случаи дори и улцерации поради свърхекспресия на MMP1 [Ali et al., 2015]. Това вероятно е свързано с прогностичната способност на CCT за ранно откриване на сухо око при ПОЪГ. Освен това съществуват доказателства, че намаляване на нивата на естрогените при жените в постменопаузална възраст са свързани с намаляване дебелината на роговицата и повишен риск от развитие на очна сухота [Turgut et al., 2017]. Въпреки, че точният механизъм на тези асоциации все още не е установен, това дава основание да се счита, че CCT при пациенти с ПОЪГ е от съществено значение за ранна диагностика на сухо око.

5. Резултати и обсъждане по Задача 5:

Изследване влиянието на антиглаукомната терапия върху очната повърхност.

Поради необходимостта от хронична терапия на глаукомата и доживотен контрол на вътреочното налягане, състоянието на очната повърхност при ПОЪГ не може да се разглежда без да се вземе в предвид влиянието на локалните медикаменти. В изследваната ПОЪГ група беше определена честотата на прилагане на различни антиглаукомни колири (фиг. 24).



Фиг. 24 Честотно разпределение на пациентите от ПОЪГ групата в зависимост от наличната терапия към момента на изследване. (CAI- карбоанхидразни инхибитори; PG-простагландинови аналози).

21 % от изследваните индивиди са без терапия към момента на провеждане на тестовете, тъй като това представляват случаи на новооткрита ПОЪГ. Основната част от пациентите (34 %) прилагат един медикамент, който най-често е от групата на простагландиновите аналози, следвани от бета-блокери и накрая карбоанхидразните инхибитори. Двойната терапия, независимо от комбинацията, е следваща по честота на прилагане (28 %). Най-малка част от пациентите са на тройна (11 %) или максимална (6 %) комбинация. В приложение 2 са представени най-често използваните лекарствени продукти в България за локално лечение на глаукома с техните активни и помощни вещества. Сред пациентите, прилагачи колири, средната давност на терапията е 4г., като тя варира между 6 месеца и 15г.

Увеличаване продължителността на антиглаукомната терапия е свързана с влошаване на обективните показатели, характеризиращи състоянието на очната повърхност (табл. 23). Значима средно силна корелационна зависимост се установява по отношение на показателите LMGL, LTMH и RI. Най-вероятната причина е свързана с мястото на приложение на антиглаукомните медикаменти в долния форникс. В резултат на това на най-интензивно въздействие са подложени мейбомиевите жлези на долен клепач, които

и без допълнителното въздействие на колирите се характеризират с по-изразена стаза на мейбум [Eom et al., 2014].

Табл. 23 Корелационен анализ (Spearman's rho) между продължителността на антиглаукомната терапия и изследваните обективни показатели за оценка на състоянието на очната повърхност.

Продължителност, год ↔	ST, mm	UMGL, %	LMGL, %	NIBUT _{Av} , s	TMS	LTMH, mm	RI
R	-0,089	0,102	-0,239	-0,098	-0,084	-0,221	0,334
p	0,306	0,232	0,004	0,252	0,322	0,009	<0,001
N	135	140	140	139	140	139	131

Очната хиперемия е характерна поради дразнещото въздействие както на самите лекарствени вещества, така и на включените помощни вещества в колирите и по-специално бензалкониев хлорид. Така продължителното приложение се асоциира с нарастващо булбарно зачервяване. Нерядко това е и причина за нисък комплайънс с антиглаукомната терапия и води до нейното преустановяване, което е рисково за неблагоприятното развитие на ПОЪГ [Inoue, 2014].

Използването на комбинирани лекарствени продукти увеличава вероятността от поява на сухо око при глаукома с 1,71 пъти (95% доверителен интервал 1,44-2,04) [Chen et al., 2015]. в настоящето изследване се установи, че по-големият брой използвани медикаменти корелира с ST, LMGL и RI (табл.24).

Табл. 24 Влияние на броя използвани медикаменти върху показателите, описващи очната повърхност.

бр ЛВ ↔	ST, mm	UMGL, %	LMGL, %	NIBUT _{Av} , s	LTMH, mm	RI
R	-0,179	0,039	-0,233	-0,149	-0,009	0,197
p	0,038	0,647	0,006	0,080	0,913	0,024
N	135	140	140	139	139	131

При изследване влиянието на съдържанието на бензалкониев хлорид в антиглаукомните колири се установиха влошени обективни показатели, но значима разлика се наблюдава единствено по отношение на степента на булбарно зачервяване (табл. 25). В литературата съществуват противоречиви данни, свързани с ефектите на ВАК върху очната повърхност [Cvenkel et al., 2015]. Редица фактори могат да оказват влияние върху тези противоречивите наблюдения. Такива са естествени флуктуации в състоянието на очната повърхност през деня, разлики в изследваните популации, особеностите на околната среда, както и в методиките на изследване и стойностите за отдиференциране на състоянието.

Табл. 25 Влияние на наличието на бензалкониев хлорид в колирите върху показателите, описващи очната повърхност.

Показател	ВАК	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	Не	47	8,34	5,60	1,00	20,00	1,71	133	0,090
	Да	88	6,75	4,91	1,00	20,00			
UMGL, %	Не	51	34,04	16,84	9,81	88,39	-1,04	138	0,302
	Да	89	37,14	17,13	3,96	89,80			
LMGL, %	Не	51	49,41	19,44	12,89	100,00	1,37	138	0,172
	Да	89	45,12	16,82	11,28	88,93			
NIBUT _{Av} , s	Не	51	13,34	6,26	3,91	25,00	0,03	137	0,976
	Да	88	13,30	6,85	2,47	25,00			
LTMH, mm	Не	51	0,32	0,11	0,08	0,52	-0,75	123	0,458
	Да	88	0,33	0,13	0,14	1,00			
RI	Не	49	1,62	0,57	0,80	3,30	-2,15	129	0,033
	Да	82	1,83	0,53	0,90	3,30			

В настоящата работа не беше оценено евентуалното влияние на други консерванти, както и не беше сравнена концентрацията на ВАК сред използваните лекарствени продукти. Недвусмислено, обаче, се наблюдава значително по-високо булбарно зачервяване при наличие на този консервант. Това говори за изявен токсичен и алергизиращ ефект на бензалкониевия хлорид, което е доказано в редица проучвания [Freeman & Kahook, 2009; Baudouin et al., 2010; Noecker & Miller, 2010; Iester et al., 2014; Svenkel et al., 2015].

При колирите, съдържащи простагландинови аналози, се наблюдава малко по-интензивно булбарно зачервяване (табл. 26), което е в унисон с налични данни за изразена хиперемия при тези ЛВ [Abelson et al., 2003;]. В случая установената разлика, обаче, не е статистически значима. Разликата между настоящите резултати и литературните данни вероятно се състои в различните техники, използвани при оценка на инекцията. Освен това различните представители обикновено са оценявани самостоятелно [Abelson et al., 2003], докато в настоящето проучване не беше сравняван видът и концентрацията на прилагания простагландинов аналог.

При простагландиновите аналози е установено увреждане на мейбомиевите жлези [Mocan et al., 2016], което се наблюдава и в това проучване (табл. 26). Предполагаемият механизъм е свързан с експресията на EP2 и EP4 рецептори върху себацейните жлези и активирането на циклооксигеназа 1 и 2, които допринасят за развитие на възпалителна компонента [Alestas et al., 2006]. Повишената загуба на мейбомиеви жлези от своя страна

е свързано с намалена продукция на липидна фаза и очаквано по-ниски стойности на времето за разкъсване на слъзния филм. Въпреки по-ниските стойности на $NIBUT_{AV}$ (табл. 25) $NIBUT_1$ (табл. 26) в случай, че се използват простагландинови аналози спрямо липсата им, разликите не са статистически значими. Аналогични данни се установяват и от други изследователи [Arita et al., 2012].

Табл. 26 Влияние на съдържанието на простагландинови аналози в колирите върху показателите, описващи очната повърхност (*Mann Whitney test).

Показател	PG	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	Да	76	6,95	4,98	1	20,0	0,208	138	0,836
	Не	64	7,14	5,66	0	20,0			
UMGL, %	Да	76	38,12	17,65	7,15	77,95	-2,929	138	0,004
	Не	64	27,47	19,21	3,96	89,80			
LMGL, %	Да	76	44,49	16,06	11,28	84,44	1,589	138	0,114
	Не	64	49,29	19,62	12,34	100,0			
TMS	Да	76	3,7	1	2	6	Z = -2,041		0,041*
	Не	64	3,4	0,8	2	5			
$NIBUT_{AV}$, s	Да	76	13,51	6,65	2,61	25,0	-0,554	138	0,420
	Не	64	12,88	6,76	0	25,0			
$NIBUT_1$, s	Да	76	9,04	6,83	0	25	Z = -0,904		0,366*
	Не	64	10,0	7,03	2,17	25			
LTMH, mm	Да	76	0,30	0,13	0,08	1,0	2,578	138	0,011
	Не	64	0,36	0,12	0,00	0,78			
RI	Да	76	1,7	0,7	0	3,3	-0,196	138	0,845
	Не	64	1,6	0,7	0	3,3			

В настоящото проучване се установяват по-високи статистически значими стойности за тоталния meiboscore при използване на простагландинови аналози (табл. 26). Наличието на бета-блокери също се асоциира по-високи стойности на TMS, но разликата не е статистически значима. Аналогични данни са представени и други колективи [Arita et al., 2012]. Най-вероятният механизъм, стоящ зад тази промяна е свързан с увеличаване на мастоцитите, които медиат алергични реакции, както и хронично възпаление, водещо до стаза на мейбум и кератинизация на мейбомиевите жлези [Arita et al., 2012]. Приложението на бета-блокери се свързва с известен локален анестетичен ефект (мембранно-стабилизиращ ефект), поради което се наблюдава намалена рефлекторна секреция [Inoue, 2014]. Това обяснява в известна степен наблюдаваната по-ниска средна стойност на резултатите от Ширмер теста при наличие на бета-блокери в колирите

(табл. 27). Сходни резултати по отношение на влиянието на бета-блокери върху слъзните жлези е установено в литературата [Arita et al., 2012].

Табл. 27 Влияние на съдържанието на бета блокери в колирите върху показателите, описващи очната повърхност.

Показател	β	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	Да	47	6,39	4,37	1	18,0	1,950	133	0,050
	Не	88	8,12	5,75	0	20,0			
UMGL, %	Да	47	36,71	18,08	3,96	89,80	-4,512	133	<0,001
	Не	88	27,02	16,35	7,15	88,39			
LMGL, %	Да	47	48,94	16,16	11,28	100	1,639	133	0,103
	Не	88	44,0	19,49	12,34	100			
TMS	Да	47	3,5	1,0	2	6	Z = -1,387		0,165*
	Не	88	3,6	0,84	2	6			
NIBUT ₁ , s	Да	47	8,92	6,95	0	25	Z = -0,408		0,683*
	Не	88	10,1	6,91	2,17	25,0			
NIBUT _{AV} , s	Да	47	12,28	6,98	2,47	25,0	1,543	133	0,125
	Не	88	14,02	6,37	0	25,0			
LTMH, mm	Да	47	0,31	0,10	0,14	1,0	-1,197	133	0,234
	Не	88	0,34	0,15	0	0,52			
RI	Да	47	1,7	0,7	0	3,3	-0,321	133	0,749
	Не	88	1,6	0,7	0	3,3			

В настоящата работа карбоанхидразните инхибитори показват най-изразен негативен ефект върху състоянието на очната повърхност (табл. 28). При тях се наблюдава значима разлика по отношение на ST, LTMH, UMGL и NIBUT_{AV}. Изглежда, че САИ засягат както водната, така и липидната фаза на сълзите.

Според Chen и сътр. [2015] наличието на карбоанхидразни инхибитори е свързано с 1,73 пъти (95% доверителен интервал 1,52-1,97) увеличаване на вероятността от проява на сухо око при глаукома. Причина за наблюдаваните различия е възможно да се дължи на факта, че колирите, съдържащи карбоанхидразни инхибитори, са под формата на суспензии (прилож. 2). Това обуславя известно иритативно действие върху очната повърхност, особено при хронично приложение. Освен това тези колири задължително съдържат консервант- най-често бензалкониев хлорид. Вероятно затова в литературата не се откриват данни относно въздействието на самите лекарствени вещества от тази група.

Табл. 28 Влияние на съдържанието на карбоанхидразни инхибитори в колирите върху показателите, описващи очната повърхност.

Показател	CAI	N	Mean	SD	Min	Max	t	df	p
ST, mm	Да	47	6,08	4,69	0	20,0	2,007	133	0,047
	Не	92	7,94	5,36	0	20,0			
UMGL, %	Да	47	37,11	19,90	3,96	89,80	-3,785	134	<0,001
	Не	88	27,66	16,29	7,15	88,39			
LMGL, %	Да	47	48,68	17,21	11,28	88,93	1,847	138	0,067
	Не	92	42,86	18,66	12,89	100			
TMS	Да	48	3,5	0,9	2	5	Z = -0,093		0,926*
	Не	92	3,6	0,9	2	6			
NIBUT ₁ , s	Да	48	7,92	5,78	0	25,0	Z = -1,875		0,061
	Не	92	10,42	7,35	2,29	25,0			
NIBUT _{Av} , s	Да	92	11,79	6,17	0	25,0	1,962	138	0,05
	Не	47	14,10	6,73	2,61	25,0			
LTMH, mm	Да	51	0,31	0,1	0	1	-2,801	138	0,006
	Не	88	0,37	0,15	0,08	0,52			
RI	Да	47	1,6	0,8	0	3,3	0,316	134	0,752
	Не	88	1,7	0,6	0	3,3			

По отношение на алфа агонистите не е установена никаква значима разлика в състоянието на очната повърхност. Подобни данни за минимален риск от развитие на сухо око при приложение на бримонидин се откриват в литературата [Chen et al., 2015].

6. Резултати и обсъждане по Задача 6:

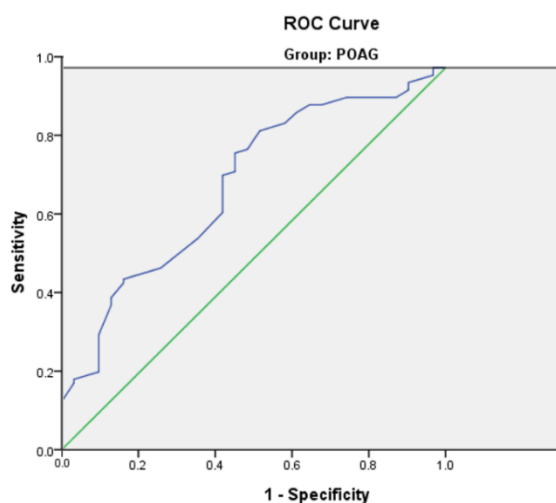
Определяне диагностичните възможности на обективните методи за изследване на сухо око при пациенти с глаукома (TMS; MGL; NIBUT; ST; LTMH).

Оценка на възможността на обективните методи да се използват за диагностициране и прогнозиране на проявата на сухо око при пациенти с глаукома е извършено с помощта на ROC анализ.

Табл. 29 AUROC анализ за диагностичните възможности на изследваните показатели за водно дефицитна форма на сухо око.

Група	Показател	AUC	SE	p	95% CI	
ЗК	LTMH	0,575	0,050	0,001	0,587	0,797
ПОЪГ	LTMH	0,692	0,054	0,133	0,477	0,673

При водно-дефицитната форма на синдрома се наблюдава намалена слъзна секреция. Като стандарт за оценката ѝ се използва Ширмер тестът [Schirmer, 1903]. В настоящето проучване е оценена възможността за използване на неинвазивния тест менискометрия чрез корнеален кератограф за отдиференциране на водно-дефицитна форма на сухо око. Като гранични референтни стойности за наличие на синдрома са приети $ST \leq 10$ mm [Jones et al., 1966; Li et al., 2012]. До момента в литературата не се установява изследване на диагностичните способности на обективни неинвазивни тестове за оценка на очната повърхност и по-специално на водно-дефицитна форма при глаукомно болни пациенти. В настоящата работа се установи значима диагностична и прогностична роля на LTMH в групата на ПОЪГ (табл. 29).



Фиг. 25 ROC крива за диагностичните способности на LTMH в ПОЪГ групата.

В групата на здравите доброволци не се наблюдава статистически значима способност за отдиференциране на двете състояния с помощта на LTMH самостоятелно. Докато при *cut-off* стойност на LTMH 0,35 mm в ПОЪГ групата се постига чевствителност от 71,8% и специфичност 58,1% (фиг. 25).

По-високата стойност, която се наблюдава като гранична при наличие на глаукома сред изследваните индивиди, може да се обясни с прилаганите от тях колири за локална терапия. Тези лекарствени форми се прилагат най-малко веднъж дневно без прекъсване, което доставя водна среда до очната повърхност. Менискометрията в настоящето проучване е проведена без оглед на точно опеделен времеви интервал след приложение на колирите. Затова съществува вероятност слъзният мениск да показва по-високи стойности. Следователно при пациенти с ПОЪГ водно-дефицитна форма на сухо око би могла да се очаква при по-високи стойности на LTMH. Независимо от това менискометрията позволява бързо, рутинно и неинвазивно оценяване на очна сухота при глаукомно болни.

Табл. 30 AUROC анализ за диагностичните възможности на изследваните показатели за евапоративна форма на сухо око.

Група	Показател	AUC	SE	p	95% CI	
Здрави	TMS	0,664	0,043	<0,001	0,580	0,749
	UMGL, %	0,593	0,045	0,045	0,504	0,681
	LMGL, %	0,708	0,041	<0,001	0,628	0,789
ПОЪГ	TMS	0,603	0,048	0,037	0,509	0,696
	UMGL, %	0,608	0,048	0,029	0,515	0,701
	LMGL, %	0,553	0,049	0,287	0,456	0,649

В настоящето проучване ненвазивното време за разкъсване на сухо око показва независимост от пола и възрастта на пациентите. Не се установява и влияние на хормоналния статус върху този показател. Според заложените в настоящата работа критерии е установена значително по-висока честота на разпространение на евапоративната (11%) и смесената форма (38,6%) на сухо око. Освен това наблюдаваните различия в стойностите на NIBUT_{AV} между групата на ЗК и ПОЪГ са статистически значими. Всичко това дава основание да се счита, че показателят NIBUT_{AV} може да се използва за адекватно отдиференциране на здрава очна повърхност от сухо око при пациенти с глаукома. Като оптимална *cut-off* стойност според литературни данни за NIBUT_{AV} се счита 14s [Wiedemann et al., 2010]. В проучването NIBUT_{AV} се използва като референтен метод за провеждане на ROC анализ и оценка на

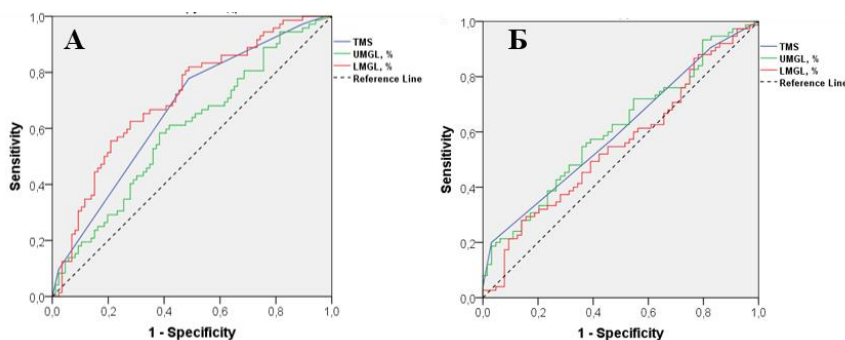
диагностичните и прогностични способности на останалите параметри. Тъй като неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм би могло да се повлияе от условията на микроклимата [Alves et al., 2014] и да доведе до неточно диагностициране в клиничната практика, настоящата работа изследва трайни фактори, асоциирани с него, като липсата на мейбомиеви жлези, с цел по-точна диагностика. Получените резултати са представени в табл. 30.

В групата на ЗК значима диагностична способност се наблюдава за загубата на жлези както на горен, така и на долен клепач и на тоталния *meiboscore*. В групата на здравите контроли TMS показва 77,8% чувствителност и 51,2% специфичност (табл. 31).

Табл. 31 Чувствителност и специфичност на изследваните показатели

Група	Показател	Cut-off	Sensitivity	Specificity
Здрави	TMS	3,50	0,778	0,512
	UMGL, %	32,06	0,611	0,581
	LMGL, %	36,61	0,667	0,651
ПОЪГ	TMS	2,50	0,573	0,531
	UMGL, %	19,41	0,600	0,547

При глаукомно болните TMS запазва близка диагностична способност с чувствителност 57,3% и специфичност 53,1%. Загубата на мейбомиеви жлези на горен клепач при здрави и глаукомно болни е със сравними диагностични възможности. Наблюдават се по-ниски *cut-off* стойности за TMS и UMGL в групата на ПОЪГ, което говори за по-изразеното влияние на мейбомиевите жлези по отношение възникване на евапоративна форма на сухо око при тези пациенти. До момента в литературата не се откриват гранични стойности за норма и патология за загубата на жлези на всеки от клепачите поотделно. Но получените в настоящето изследване *cut-off* стойности за TMS са сходни на публикувани от други колективи ($TMS \geq 3$ за поява на сухо око) [Arita et al., 2009].



Фиг. 26 ROC крива в групата на здравите контроли (А) и ПОЪГ пациентите (Б) по отношение на показателите загуба на мейбомиеви жлези на горен клепач (UMGL), на долен клепач (LMGL) и тотален *meiboscore* (TMS).

Получените резултати по отношение на диагностичните и прогностични възможности на обективните показатели показват още веднъж комплексността на оценката на очната повърхност. В крайна сметка се оказва от съществено значение прилагането на повече от един тест за точно охарактеризиране на състоянието. При наличие на съпътстващо очно заболяване като ПОЪГ например се наблюдава известна промяна в граничните стойности. Това налага обстойно и широкомащабно изследване за определяне на най-прецизните възможни гранични стойности.

VI. Обобщение

Очната повърхност, макар и лесно достъпна, е изключително сложна за изследване поради значителното ѝ повлияване от фактори на околната среда, особености на диагностичните методи и критерий за интерпретация на получените данни. Липсата на един единствен клиничен показател за отидиференциране на сухо око от нормално състояние изисква използването на комбинация от методи, проведени при строго определена последователност поради взаимното им влияние.

В настоящето обзervationно проучване са изследвани 251 индивиди, преминали през Очна клиника на УМБАЛ „Александровска“ за периода от януари 2016г. до септември 2017г. Състоянието на очната им повърхност е изследвано с помощта на обективни методи като за първи път в България е приложена инфрачервена мейбография за охарактеризиранаен а мейбомиевите жлези. Оцени се честотата на разпространение на сухо око сред изследваните индивиди и особеностите на показателите при двата пола. Освен това е разгледано влиянието на ПОЪГ и нейното лечение в контекста на развитие на евапоративно и водно-дефицитно увреждане на очната повърхност. Установи се асоциация на глаукомата със синдрома сухо око в 54,4% от случаите. Разгледа се настоящата практика по отношение локалното консервативно лечение на ПОЪГ и се оцени въздействието на лекарствените вещества от различни групи върху очната повърхност. Набюдават се нови зависимости по отношение на влиянието на карбоанхидразни инхибитори върху нея. Възможността за използване на различните обективни показатели за диагностика на синдрома сухо при глаукома също е оценена.

В заключение на направените изследвания и получените резултати се потвърди връзката между двете нозологични единици сухо око и глаукома сред част от българското население. Доказа се комплексността на проблема както по отношение на методологията за диагностика, така и по отношение изясняване на причините, на които се дължи. Показа се също необходимостта от въвеждане на неинвазивен рутинен подход за оценка състоянието на очната повърхност при пациенти с ПОЪГ поради важноста ѝ с цел повишаване на комплайънса с антиглаукомната терапия и подобряване качеството на живот на пациентите.

VII. Изводи

1. Очната повърхност на 251 човека е изследвана и охарактеризирана чрез обективните показатели NIBUT; TMS; MGL; LTMH; RI; ST. От тях 2,3% имат сухо око при средна възраст $58,5 \pm 16$ г. Всички изследвани показатели на очната повърхност се влошават с напредване на възрастта.
2. Пациентите с ПОЪГ се характеризират с влошено състояние на очната повърхност. От тях 54,4 % имат сухо око на базата на обективни критерии.
3. Полът влияе върху състоянието на очната повърхност, като за жените е са характерни и двете форми на сухо око, докато при мъжете преобладава евапоративната. ПОЪГ оказва негативно влияние върху обективните показатели както при мъжете, така и при жените в пре- и пост-менопаузална възраст.
4. Значими корелационни зависимости са установени между повечето изследвани показатели сред ЗК. В групата с ПОЪГ се наблюдават известни изменения, дължащи се на допълнителни фактори, свързани със заболяването.
5. Антиглаукомната терапия е основен рисков фактор за развитие на сухо око като нейната продължителност и броят на използваните медикаменти влияят върху загубата на мейбомиеви жлези на долен клепач и TMS. Наличието на CAI, PG, β -блокери води до значима загуба на мейбомиеви жлези при глаукомно болните.
6. Показателите NIBUT, TMS, UMGL и LTMH са с максимални диагностични способности за сухо око при пациенти с глаукома.

VIII. Приноси

1. Приноси с научно-теоретичен характер

1. Извърши се детайлно обхващане и разглеждане на научната информация по отношение механизма, патогенезата и факторите, влияещи за развитие на синдрома Сухо око.
2. Направи се детайлен литературен обзор на синдрома на сухо око и връзката му с глаукома.
3. Разгледаха се детайлно и критично обективните методи за изследване и диагностика на очната повърхност.

2. Приноси с научно-приложен характер

1. За първи път в България беше използвана неинвазивна ИЧ мейбография за определяне на загубата на мейбомиеви жлези и изчисляване на тотален *meiboscore*.
2. Оцени се обективно асоциацията между сухо око и глаукома сред често от българската популаци като се дефинира честотата на различните форми на сухо око при пациенти с ПОЪГ.
3. Установиха се диагностичните способности на обективните показатели NIBUT, TMS, MGL, LTMH за сухо око при пациенти с глаукома.
4. Изследва се и се оцени влиянието на пола и възрастта върху обективните показатели, характеризиращи състоянието на очната повърхност при глаукомно болни.
5. За първи път се извърши корелационен анализ на централната роговична дебелина и обективните показатели за диагностика на сухо око.

3. Приноси с потвърдителен характер

1. Потвърди се комплексността при обективното изследване на очната повърхност с оглед влиянието на множество фактори.
2. Потвърди се влиянието на загубата на мейбомиеви жлези във влошаване симптоматиката и обективните показатели за сухо око при пациентите с глаукома.
3. Потвърди се влиянието на антиглаукомната консервативна терапия (състав и продължителност) върху състоянието на очната повърхност.
4. Потвърди се влиянието на пола и възрастта върху състоянието на очната повърхност.

IX. Научна активност

1. Публикации

1. **Василев, А.**, Чернодринска, В., Костова, Ст., Славкова, М., Здравков, Я. (2017) Обективно определяне процентната липса на мейбомиеви жлези и изследване наличието на корелационна зависимост с времето на разкъсване на слъзния филм, измерено чрез корнеален топограф OCULUS Keratograph 5m. Български офталмологичен преглед
2. **Василев, А.**, Костова, Ст., Здравков, Я. Славкова, М. (2017) Съвременна аспекти и значение на лекарствените продукти в развитието и терапията на сухо око при пациенти с глаукома. Глаукоми VI (1), 26-33
3. Mihaylova, B., **Vassilev, A.**, Dimitrova, G., Petkova, I., Ivanova, S., Oscar, A. (2018) The prognostic importance of endothelin-1 and endothelin-A plasma levels in early perimetric stage of primary open- angle glaucoma. Biotechnology & Biotechnological Equipment (in print; **IF 1.059**)

2. Участия в конгреси

- 1. Василев, А.** Обективна оценка на състоянието на очната повърхност при здрави доброволци и пациенти с глаукома с помощта на корнеален кератограф Oculus 5M. Сравнително проучване. XVII симпозиум на Българско глаукомно дружество, 16-17 март 2018г. Гр. София (*орален доклад*);
2. Михайлова, Б., **Василев, А.**, Димитрова, Г., Ранкова- Йотова, Ч., Костова, Ст. Прогностично значение на плазмените нива на ендотелин 1 и ендотелинов рецептор А за ранен стадий на първична откритоъгълна глаукома. XVII симпозиум на Българско глаукомно дружество, 16-17 март 2018г. Гр. София (*орален доклад*);
- 3. Василев, А.** Влияние на антиглаукомната терапия върху обективните критерии за оценка на сухо око 19-22.10.2017 София; Конгрес на Българското дружество по офталмология (*орален доклад*)
4. Чернодринска, В., **Василев, А.**, Петкова, И. Съвременни тенденции при методите за диагностика, стадиране и проследяване на пациенти със сухо око. Новости в офталмологията 27-29.11. 2015г. Правец (*орален доклад*)
- 5. Василев, А.** Обективно определяне процентната липса на мейбомиеви жлези и изследване наличието на корелационна зависимост с времето на разкъсване на слъзния филм, измерено чрез корнеален топограф OCULUS Keratograph 5m. Новости в офталмологията 02-04.12.2016 Правец (*орален доклад*)

Х. Резюме

Цел: Характеризиране и сравняване състоянието на слъзния филм и мейбомиевите жлези при пациенти с глаукома и здрави доброволци посредством обективни методи за изследване.

Пациенти и методи: Настоящото изследване включва произволно общо 251 индивиди (502 очи). От тях 111 са мъже и 140 жени, а средната възраст в извадката е $58,5\text{г.} \pm 16\text{г.}$ Част от тях бяха разпределени в две групи- здрави контроли (159 очи) и пациенти с ПОЪГ (140 очи). При всички изследвани индивиди се извърши пълен офталмологичен преглед. Състоянието на очната им повърхност се охарактеризира с помощта на обективни методи с помощта на Oculus Keratograph 5M в следната последователност: измерване на долен слъзен мениск, индекс на булбарно зачервяване, неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм (NIBUT), мейбография. След това се проведе Ширмер тест с приложение на локален анестетик и пахиметрия с Alcon Ocuscan[®] RxP пахиметър. Получените резултати са обработени с помощта на софтуер SPSS IBM v13.0 при ниво на значимост $\alpha = 0,05$.

Резултати: Охарактеризира се състоянието на очната повърхност при здрави контроли и пациенти с ПОЪГ. Установи се значима разлика между наблюдаваните стойности на показателите, като в ПОЪГ групата те говорят за влошаване на състоянието и повишен риск от развитие на сухо око. 54,4% от пациентите с ПОЪГ имат сухо око на база обективни критерии. Наблюдавани са полови различия в показателите както сред здравите контроли, така и при пациентите с глаукома. В ПОЪГ групата се установи значима корелационна зависимост между централната роговична дебелина и загубата на мейбомиеви жлези на горен клепач и NIBUT. Установи се, че антиглаукомната терапия е основен фактор, който уврежда очната повърхност и особено при по-продължителна употреба и при увеличаване на броя лекарствени вещества. От различните групи медикаменти карбоанхидразните инхибитори водят до най-изразени промени в очната повърхност. Тоталният *meiboscore* (TMS) се показва като показател с добри диагностични способности по отношение на синдрома сухо око при пациентите с глаукома.

Заклучение: Проблемът сухо око, асоциирано с глаукома, е комплексен и налага и използването на обективни неинвазивни методи на изследване. Подборът на антиглаукомни медикаменти е критичен с оглед минимизиране на риска от развитие на сухо око.

XI. Abstract

Objective: Characterization and comparison of tear film characteristics and Meibomian glands in healthy controls and patients with glaucoma by applying objective methods.

Patients and methods: In the present observational cross-sectional study, a random cohort of 251 individuals (502 eyes) is enrolled. Male individuals are 111 and female- 140 with mean age of $56,5 \pm 16$ years. Subsequently, part of them is subdivided into healthy controls (159 eyes) and patients with primary open angle glaucoma (POAG) (140 eyes). All patients are asked about their history of disease and are thoroughly ophthalmologically examined. The ocular surface state is characterized by objective methods applying Oculus Keratograph 5M in the following order: lower tear meniscus height, redness index, non-invasive tear break up time (NIBUT), meibography. Afterwards, Schirmer test with anesthesia is performed and central corneal thickness is measured by Alcon Ocuscan[®] RxP pachymeter. The results obtained are then analysed with SPSS IBM v13.0 with significance level $\alpha = 0,05$.

Results: The ocular surface state is characterized in healthy controls and patients with POAG. Significant difference in the parameters between the two groups is established. The patients with POAG are characterized by worsening of the parameters and with an increased risk of dry eye development. Based on objective criteria 54,4% of the POAG patients have dry eye. Sex associated differences are observed both in the healthy control and POAG group. In the POAG group, significant correlation is established between central corneal thickness and Meibomian gland loss on the upper eyelid as well as NIBUT. The antiglaucoma treatment is a major factor damaging the ocular surface. This is especially noticeable for long-term application of more active pharmaceutical ingredients. Of all therapeutic groups, carbonic anhydrase inhibitors are mainly associated with changes of the ocular surface. The total meiboscore (TMS) is a parameter with sufficient diagnostic ability for dry eye in patients with POAG.

Conclusion: The present study shows the complexity of the problem dry eye associated with glaucoma and the need of objective non-invasive methods of investigation. The choice of antiglaucoma medication is critical in minimizing the risk of development of dry eye syndrome.