

# **ВОЕННОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЯ**

**Катедра „Очни болести, ушни, носни и гърлени  
болести и орална хирургия”**

---

**доц. д-р ХРИСТИНА НИКОЛАЕВА ВИДИНОВА, дм**

**МАКУЛНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ, СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА –  
ПРОГНОСТИЧНИ РИСКОВИ ФАКТОРИ, УЛТРАСТРУКТУРНИ  
ПРОМЕНИ, ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ РЕШЕНИЯ**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна  
степен „Доктор на науките”

Научна специалност „Офталмология”

**РЕЦЕНЗЕНТИ:**

София, 2021 г.

Дисертационният труд съдържа общо 288 страници, онагледен е със 118 фигури и 10 таблици. Книгописът включва 266 заглавия, от които 25 на кирилица и 241 на латиница.

Проучванията са осъществени в Катедра “Очни болести, ушни, носни и гърлени болести и орална хирургия“ при МБАЛ – София при ВМА. Експерименталната работа е извършена в Катедра по анатомия, хистология и ембриология на МУ – София.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет при Катедра “Очни болести, ушни, носни и гърлени болести и орална хирургия“ към МБАЛ – София при ВМА на 15.07.2021 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на .....  
2021 г., от ..... ч. в Аулата на ВМА, гр. София, бул. „Св. Г. Софийски”  
№ 3, на открито заседание на научно жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на ВМА.

## СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ .....	4
ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
ЦЕЛ и ЗАДАЧИ .....	6
Цел .....	6
Задачи .....	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	7
Материал .....	7
Методи .....	7
Флуоресцеинова ангиография .....	8
Автофлуоресценция .....	8
Оптична кохерентна томография .....	8
ОСТ-А – оптична кохерентна томография-ангиография .....	8
Електронномикроскопски и хистохимични методи .....	9
Статистически методи .....	9
РЕЗУЛТАТИ .....	10
Резултати от изследването на пациентите със суха форма на МДСВ – рискови фактори .....	15
Резултати при суха форма на МДСВ – рискови фактори при суха форма на МДСВ и географска атрофия .....	18
Резултати от изследването на пациенти с влажна форма на МДСВ – рискови фактори за прогресия при влажна форма на заболяването .....	25
Резултати от патоморфологични изследвания на субретинни мембрани на пациенти с влажна форма на МДСВ .....	36
Резултати от приложението на анти-VEGF препарати при пациенти с влажна форма на МДСВ .....	39
Усложнения на лечението с анти-VEGF препарати .....	47
ДИСКУСИЯ .....	49
ИЗВОДИ .....	56
ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....	58
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД .....	59
Summary .....	62

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АФ	– автофлуоресценция
БЛД	– базални ламинарни депозити
ДО	– дясно око
ЗО	– зрителна острота
МА	– макулна атрофия
МДСВ	– макулна дегенерация, свързана с възрастта
НВМ	– неоваскуларна мембрана
ППВ	– pars plana vitrectomy (парс плана витректомия)
ПХВ (PCV)	– полипоидна хориоидална васкулопатия
РАП (RAP)	– ретинални ангиоматозни пролиферации
РПЕ	– ретинен пигментен епител
ФА	– флуоресцеинова ангиография
ФАФ	– фундусова автофлуоресценция
ХНВ (CNV)	– хориоидна неоваскуларна мембрана
ВМІ	– body mass index
CRT	– централна ретинна дебелина
IPL	– вътрешен плексиформен слой
OCT	– оптична кохерентна томография
OCT-A	– оптична кохерентна томография-ангиография
OPL	– външен плексиформен слой
PCV	– полипоидна хориоидална васкулопатия
PRN	– pro re nata
TAE	– протокол Treat and extend
VEGF	– vascular endothelial growth factor

## ВЪВЕДЕНИЕ

Макулната дегенерация, свързана с възрастта (МДСВ), е социално значимо заболяване, водещо до трайно увреждане на зрителната острота поради засягане на централната зона на окото. Среща се най-често при хора над 65-годишна възраст и е една от водещите причини за слепота в икономически развитите страни. В САЩ и Великобритания макулната дегенерация, свързана с възрастта, е причина за 50% от случаите на слепота и честотата ѝ се увеличава с удължаване продължителността на живота на населението. Смята се, че до 2025 г. случаите биха се увеличили двойно. Големи епидемиологични проучвания показват, че заболяването се среща в 2% от населението на възраст 55-65 години и в 11% от населението над 65 години. При хората на 80 и повече години рискът от развитието на тази патология нараства 4 пъти.

Макулната дегенерация, свързана с възрастта, представлява мулти-факторно дегенеративно заболяване, засягащо централното зрение и водещо до необратима слепота. Заболяването е по-характерно при бялата раса и по-рядко при представителите на черната раса. Засяга обикновено двете очи, макар и асиметрично, с тенденция за прогрес.

Социалната значимост на макулната дегенерация, свързана с възрастта, поради непрекъснато нарастващата честота на заболяването (около 30% след 75-годишна възраст), изисква регулярен скрининг, ранно диагностициране, профилактика, проследяване и своевременно лечение на засегнатите пациенти. Освен рутинния офталмологичен преглед, включващ анамнеза, зрителна острота, биомикроскопия и офталмоскопия, от особено значение в диагностицирането и проследяването на това заболяване са специализираните методи на диагностика, към които спадат флуоресцеиновата ангиография (ФА), оптичната кохерентна томография (ОСТ), автофлуоресценция, индоцианин грийн ангиографията и оптичната кохерентна томография-ангиография (ангио-ОСТ). Диагностичните възможности, които тези методи предоставят, играят важна роля в прогнозата за изхода от заболяването и планирането на подходящо лечение.

Нашата цел е да представим най-важните данни в литературата, свързани с МДСВ, да обсъдим диагностичните и терапевтичните възможности и да дадем отговори на някои от все още недоизяснените въпроси, свързани с рисковите и прогностичните фактори на това застрашаващо зрението заболяване.

Познавайки рисковите фактори, прогнозирайки възможностите за прогресия, ние ще сме в състояние да контролираме хода на заболяването.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

### Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да се проучат, обобщят и анализират рисковите фактори за възникване и прогресия на МДСВ, както и да се оцени ефективността на отделните диагностични методи. Да се анализират резултатите от различните терапевтични лекарствени средства при МДСВ.

### Задачи

1. Да се проучат и представят общите и клиничните рискови фактори, определящи появата и прогресията на МДСВ.
2. Да се анализира ефективността на различните методи за диагностика на МДСВ – ФА, ОСТ, автофлуоресценция, ангио-ОСТ, и да се препоръча диагностичен алгоритъм (работен протокол) – комплекс от диагностични методи с най-висока ефективност при откриването на различните форми на заболяването.
3. Да се проучи ултраструктурната характеристика на неоваскуларната тъкан и ретиналните друзи при влажна форма на МДСВ. Да се изучат на ултраструктурно ниво промените в неоваскуларните мембрани след анти-VEGF терапията.
4. Да се сравни ефективността на различните терапевтични лекарствени средства – Avastin (bevacizumab), Lucentis (ranibizumab), Eylea (aflibercept), като се изтъкнат и възможните компликации от проведената терапия.
5. Да се проучат и анализират специфичните особености в диагностиката и терапията на особените форми на МДСВ – ретинални ангиоматозни пролиферации и полипоидна хориоидална васкулопатия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Материал

В нашето проучване бяха включени 274 пациенти, диагностицирани и лекувани в МЦ „Зрение“ – София, и Очна клиника, ВМА – София, през периода 2008-2020 г. (11 години). От тях 154 бяха мъже, а 130 жени. Пациентите бяха на възраст между 61 и 83 години, средна възраст 69,6 години. Те бяха разделени в три основни групи:

1. Пациенти със суха форма на МДСВ – 134.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ – 126.
3. Атипични форми на МДСВ – 14 пациенти, от тях 9 с РАП и 5 с ПХВ.

От групата на пациентите с влажна форма на МДСВ беше обособена отделна подгрупа, на пациенти с МДСВ и хемофталам – 11 очи, при които се наложи извършването на ППВ, при която беше взиман материал – субретинна тъкан за електронномикроскопско и имунохистохимично изследване.

От Катедрата по анатомия, хистология и ембриология на МУ – София, беше предоставен трупен материал – 2 очи за анализ на ултруктурата на ретиналните друзи при пациенти с МДСВ.

В зависимост от терапевтичните средства, прилагани при пациентите с влажна форма на МДСВ, имахме 3 подгрупи:

1. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Avastin (bevacizumab) – 41 пациенти.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Lucentis (ranibizumab) – 12 пациенти.
3. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Eylea (aflibercept) – 73 пациенти.

Всички пациенти от извадката бяха изследвани подробно офталмологично, за зрителна острота, решетка на Амслер, както и с ОСТ, флуоресцеинова ангиография и автофлуоресценция. ОСТ изследването се провеждаше на апарати Optovue (RTe Vue), Topcon 3 D ОСТ 2000 и Cirrus 500 Angiophlex (Zeiss). Цветните снимки, ФА снимките, ФАФ се извършваха на Topcon 2000 Fa plus. Използвани бяха програмите за количествен анализ на ОСТ апаратите – EMM5, EMM5 прогресия и Macular cube 213. Чрез система за компютърен анализ беше измервана и оценявана големината на лезиите при автофлуоресцентните снимки.

### Методи

#### *Диагностични методи*

В нашето проучване използвахме следните клиничко-диагностични методи при изследваните пациенти: ФА, автофлуоресценция, оптична кохерентна томография.

## **Флуоресценцова ангиография**

Един от основоположниците на съвременната методика на ФА в световен мащаб е Philip Gass (1967). При ФА се използват флуоресцентните свойства на флуоресцеина. За възбуждане на флуоресценцията е необходимо осветяване със синя светлина – 465-490 nm, а възбудената светлина е жълто-зелена – 520-530 nm.

За извършване на изследването се използва фундускамера, с мощта на която се изпраща възбуждаща синя светлина чрез син филтър и се фотографира флуоресценцията, като се използва специален втори филтър, който е жълт. ФА е единственото изследване, което позволява динамично проследяване на ретинната циркулация. Могат да бъдат проследени отделните фази на изпълване на ретинните съдове и тяхното изпразване. Налични са определени ФА фази, които ни дават информация за динамиката на кръвния ток в ретината.

## **Автофлуоресценция**

Фундусовата автофлуоресценция е неинвазивен метод за визуализация на очното дъно, при който се използват флуоресцентните свойства на липофусцина на ниво ретинен пигментен епител (РПЕ). Автофлуоресценцията е спонтанен процес, при който се освобождава светлина с определена дължина на вълната при облъчване на определени вещества – флуорофори със светлина с различна дължина на вълната. Много често се наблюдава в клетките, в които се среща пигментът на стареене липофусцин, каквито са клетките на РПЕ.

## **Оптична кохерентна томография**

ОСТ е една от най-модерните съвременни технологии за диагностика на заболяванията на ретината и зрителния нерв. Това е един сравнително нов, модерен метод за неинвазивна диагностика. При него се получават „оптични срези“ на изследваната тъкан, чиято информативност се равнява с тази, получена при хистологични препарати. Именно по тази причина още при появата си методът е бил наречен „оптична биопсия на окото“. Принципът на действие на ОСТ апаратите е сходен с В-ехографията, но вместо ултразвук се използва сноп светлина от нискокохерентен лазерен източник с дължина на вълната от 840 nm. Поглъщането и разсейването на светлинните лъчи от тъканите се отчита на базата на феномена нискофректотна интерферометрия.

## **ОСТ-А – оптична кохерентна томография-ангиография**

В исторически план това е сравнително нова технология, която се развива от 2014 г. насам. ОСТ-А е неинвазивен метод за диагностика на ретината, нейното кръвообращение и това на хориоидеята. Получават

се изображения много бързо едно след друго и технологията отчита движението на кръвната колона – еритроцитите в съдовете на ретината. OCT-A сегментира ретината и дава информация за съдовата микроциркулация в 3 зони – повърхностен ретинен плексус, показва съдовата мрежа между ILM и IPL, дълбок ретинен плексус – показва ретинната съдова мрежа между IPL и OPL. Този плексус не може да бъде визуализиран с ФА. Последната зона, която се вижда на OCT-A, е аваскуларна.

### **Електронномикроскопски и хистохимични методи**

Хистохимично материалите бяха обработвани по стандартната методика на Nissl и Papanikolau. Електронномикроскопските препарати бяха изготвяни по стандартна методика за електронна микроскопия. Поспецифична беше техниката със Safranin O за изследване на протеогликановите комплекси в междуклетъчния матрикс. Снимките от електронномикроскопското изследване бяха гледани на електронен микроскоп Hitachi A 11. Използваше се и програма за анализ с Image analyzer за оценка на промените в протеогликановите комплекси при оцветяването им със Safranin O.

### **Статистически методи**

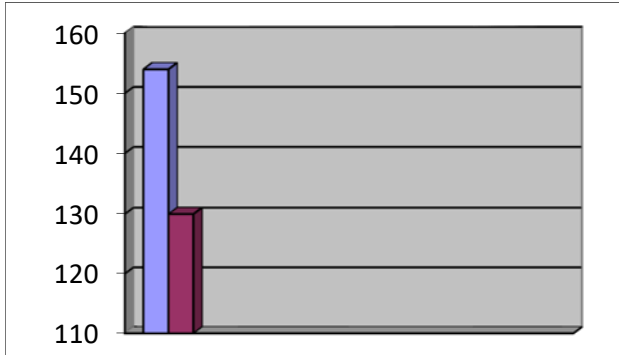
1. Дескриптивна статистика. Количествените променливи са представени чрез обобщаващите статистически характеристики – средна аритметична (Mean), медиана (Median), стандартно отклонение (SD). Категорийните променливи са представени чрез абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%).

2. Тест на Колмогоров-Смирнов при една извадка (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) за проверка на формата на честотните разпределения при количествените променливи.

3. Хи-квадрат тест (Chi-square test) – при изследване на зависимости между описателни (категорийни) данни с две или повече категории.

## РЕЗУЛТАТИ

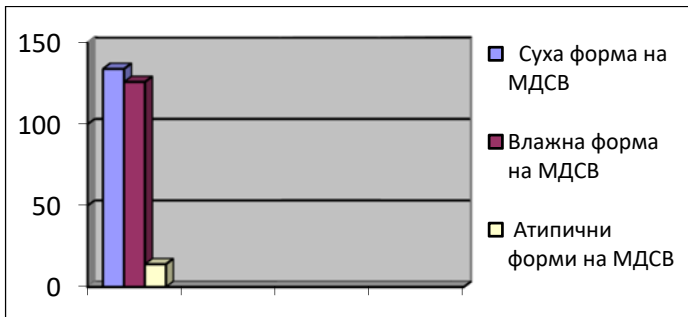
В нашето проучване бяха включени 274 пациенти, диагностицирани и лекувани в МЦ „Зрение“ – София, и Очна клиника, ВМА – София, през периода 2008-2020 г. (11 години). От тях 154 души бяха мъже, а 130 жени – фиг. 1. Пациентите бяха на възраст между 61 и 83 год., средна възраст 69,6 год.



**Фиг. 1.** Разпределение на пациентите по пол – 154 мъже и 130 жени

Те бяха разделени в три основни групи:

1. Пациенти със суха форма на МДСВ – 134 пациенти.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ – 126 пациенти.
3. Атипични форми на МДСВ – 14 пациенти, от тях 9 с РАП и 5 с ПХВ.

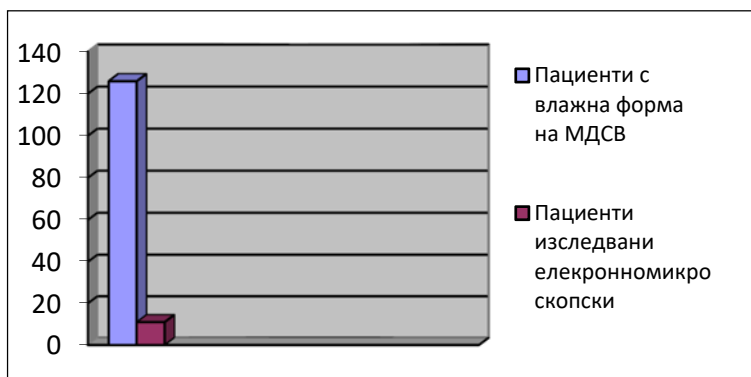


**Фиг. 2.** Разпределение на изследваните пациенти по групи в зависимост от вида на МДСВ – пациенти със суха форма на МДСВ, с влажна форма на МДСВ и атипични форми

Процентното разпределение на изследваните пациенти е, както следва:

- Пациентите със суха форма на МДСВ са 50% от цялата извадка.
- Пациентите с влажна форма на МДСВ са 46% от цялата извадка.
- Пациентите с атипични форми на МДСВ са 4% от цялата извадка.

От групата на пациентите с влажна форма на МДСВ беше обособена отделна подгрупа на пациенти с МДСВ и хемофталам – 11 очи, при които се наложи извършването на ППВ, при която беше взиман материал – субретинна тъкан, за електронномикроскопско и имунохистохимично изследване.



**Фиг. 3.** Разпределение на пациентите с влажна форма на МДС, използвани за електронномикроскопско изследване

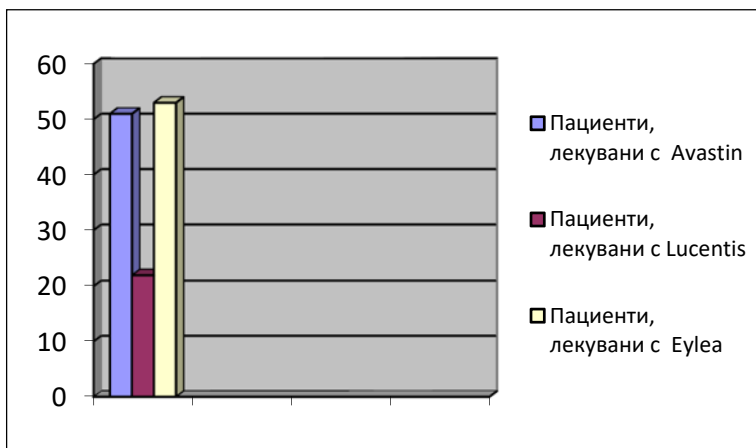
В зависимост от терапевтичните средства, прилагани при лечението на пациентите с влажна форма на МДСВ, ние имахме 3 подгрупи:

1. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Avastin (bevacizumab) – 41 пациенти.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Lucentis (ranibizumab) – 12 пациенти.
3. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Eylea (aflibercept) – 73 пациенти.

Процентното разпределение на изследваните пациенти в зависимост от използваните анти-VEGF медикаменти е, както следва:

- 30,4% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Avastin

- 17,4% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Lucentis
- 42,0% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Eylea.



**Фиг. 4.** Разпределение на пациентите с влажна форма на МДСВ в зависимост от препаратите, с които са лекувани

Става ясно, че сравнително най-голям е дялът на пациентите, които се лекуват с Eylea и Avastin, и значително по-малък на тези, лекувани с Lucentis. Причина за това е липсата на достъпност на нашите пациенти до този препарат.

Бяха отчитани основните рискови фактори за развитие на МДСВ и неговата прогресия. Това бяха:

- Възраст на пациентите
- Наличие на придружаващи заболявания – артериална хипертония, висок холестерол, затлъстяване
- Наличие на МДСВ в едното око.

#### ***Клинични характеристики на лезиите, водещи до повишен риск***

Най-общо рисковите фактори за развитие на МДСВ можем да разделим в две големи групи: рискови фактори от общ характер и клинични рискови фактори. От рисковите фактори от общ характер от особено значение са възрастта на пациента и съпътстващите придружаващи заболявания. Възрастта си остава основен рисков фактор, като в изследваната от нас извадка се оказа, че най-висок процент рискът от прогресия

на състоянието има при пациенти над 65-годишна възраст. С повишаването на възрастта на пациентите рискът от поява на МДСВ и неговата прогресия нараства два пъти за всеки 10 години.

Интерес представлява и фактът, че полът също има значение като рисков фактор за развитието и прогресията на МДСВ. Оказва се, че статистически в нашата извадка по-често заболяването се развива при жени, отколкото при мъже (2:1), като при наличие на заболяването вече в едното око склонността към прогресия е по-голяма ( $p = 0,004$ ).

**Таблица 1.** Връзка между пола и честота на МДСВ

Chi-Square Tests

Пол		МДСВ в едното око		Общо	X2	df	p
		Не	Да				
Мъже	N	86	45	131	8,11	1	0,004
	%	55,1%	37,8%	47,6%			
Жени	N	70	74	144			
	%	44,9%	62,2%	52,4%			
Общо	N	156	119	275			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Повишеното кръвно налягане е често свързвано с рисковите фактори за прогресия на МДСВ, тъй като при тези пациенти се намалява кръвотока през хориоидеята, което е предпоставка за дегенеративни изменения в тази зона и появата на дегенерация. Още през 1977 г. Kahn et al. в своите проучвания докладват за връзка между МДСВ и хипертонията (Framingham Eye Study). Нашите проучвания показват увеличена честота на МДСВ при пациенти с артериална хипертония.

**Таблица 2.** 9 пъти по-висок риск от развитие на МДСВ при пациенти, които са хипертоници

Chi-Square Tests

Хипертония		МДСВ в едното око		Общо	X2	df	p
		Не	Да				
Не	N	62	26	88	9,93	1	0,002
	%	39,7%	21,8%	32,0%			
Да	N	94	93	187			
	%	60,3%	78,2%	68,0%			
Общо	N	156	119	275			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Нашите резултати показват и зависимост между развитието на МДСВ и давността на хипертонията. Така например при давност на хипертонията повече от 10 години се наблюдава двойно по-висок риск от развитие на МДСВ. При над 60% от пациентите с 10 и повече години давност на хипертонията наблюдавахме прогресия на МДСВ. При наблюдаваните от нас пациенти с хипертония 32% бяха с повишено диастолно налягане, като това бяха и пациентите, които прогресираха към влажна форма на МДСВ. От значение като рисков фактор за прогресията на МДСВ са и повишаването на серумния холестерол и патологичният липиден статус.

Още през 1992 г. The Eye Disease Case-control Study Group consortium публикува резултати, показващи повишен риск от прогресиране на МДСВ към неоваскуларна форма при пациенти с повишени стойности на серумния холестерол. В нашето проучване наблюдавахме връзка между повишените нива на холестерол и триглицериди в кръвта и прогресията на географската атрофия при пациенти със суха форма на МДСВ. В 30% от случаите на повишен серумен холестерол наблюдавахме прогресия на географската атрофия.

Хората без тези заболявания са 2 пъти по-защитени от развитието на МДСВ. Освен повишения холестерол и повишеното тегло е риск за развитие и прогресия на МДСВ. Наднорменото тегло е известен рисков фактор за развитието на МДСВ. Seddon et al. (2003) установяват, че при пациенти с  $\text{BMI} \geq 30$  рискът от развитие на влажна форма на МДСВ е 2.35 пъти по-висок от тези с нормално тегло.

Съществува правопрпорционална зависимост между повишения  $\text{BMI}$  и развитието на МДСВ. Колкото  $\text{BMI}$  е по-голям, толкова и рискът от развитие на състоянието се увеличава.

Можем да обобщим, че най-високорисков за развитие и прогресия на МДСВ е човек на възраст над 70 години, от женски пол, с артериална хипертония повече от 10 години, с повишено диастолно налягане и с наднормено тегло. Профилактиката на тези общи рискови фактори намалява риска от прогресия на МДСВ.

Освен общите рискови фактори от особено значение са и клиничните рискови фактори, които са строго индивидуални при всеки пациент.

**Таблица 3. По-висок риск от развитие на МДСВ при пациенти, които имат съпътстващи заболявания – хипертония, лош липиден статус, затлъстяване**

Mann-Whitney Test

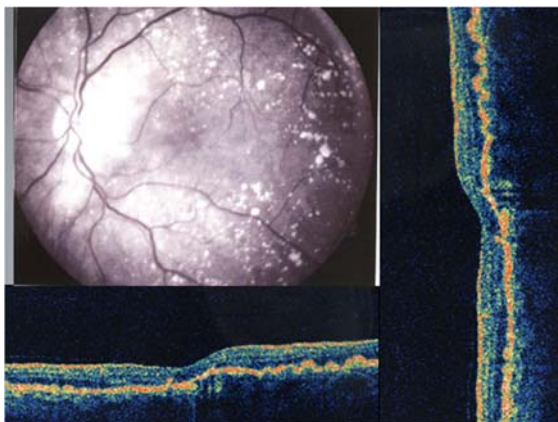
Показател	МДСВ в едното око	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Систолно артериално налягане	Не	156	134,28	134,00	14,34	110,00	180,00	0,004
	Да	119	139,24	142,00	15,06	100,00	200,00	
Диастолно артериално налягане	Не	156	88,22	90,00	10,63	60,00	110,00	0,002
	Да	119	91,67	95,00	13,83	10,00	110,00	
Холестерол	Не	156	5,61	5,35	1,27	3,00	8,10	< 0,001
	Да	119	6,25	6,00	1,30	2,00	8,50	
BMI	Не	156	29,76	29,00	6,69	20,00	60,00	< 0,001
	Да	119	33,18	33,00	7,33	20,00	58,00	

### **Резултати от изследването на пациентите със суха форма на МДСВ – рискови фактори**

Сред специфичните рискови фактори при сухата форма на МДСВ от особено значение беше големината на друзите. С помощта на компютърна система беше възможно да се измерят размерите на меките друзи. В зависимост от размерите им ние ги разделихме на няколко подгрупи:

- Меки друзи с малки размери до 150-200  $\mu$ .
- Меки друзи със средни размери – 250-300  $\mu$ .
- Меки друзи с големи размери над 350  $\mu$ .

Проследяването на пациенти с налични друзи от посочените групи за времето от 2 години показва прогресия на състоянието най-вече при пациенти с меки друзи с големи размери 350  $\mu$  и повече, при които се наблюдава активно изтичане на флуоресцеин от лезиите в късните фази на ангиографията. В 65% от изследваните случаи се наблюдава прогресия към влажна форма на заболяването, когато такива друзи се комбинират с друзевидно отлепване на РПЕ (фиг. 5).

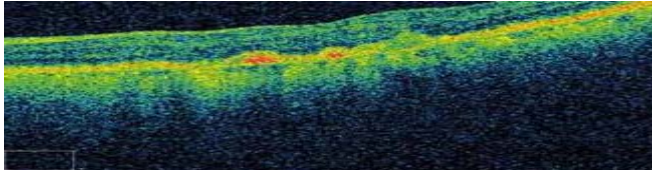


**Фиг. 5.** Пациент с МДСВ, наличие на конфлуиращи меки друзи и отлепване на РПЕ. Високорисков профил за развитие на влажна форма на МДСВ

При наблюдаваните от нас пациенти със средни по-големина – 250-350  $\mu$  друзи, често се развиваше атрофична лезия на мястото на конфлуиращите друзи за 2-годишен период. Честотата на атрофията се увеличаваше с 25% в случаите на добавено друзевидно отлепване на РПЕ, едновременно с наличието на такива друзи.

Статистическата обработка на данните и използваният дисперсионен анализ ни позволиха да установим фактора на вероятност от прогресия на заболяването при наличие на отлепване на РПЕ. Оказва се, че наличието на такова увеличава 4 пъти възможността за прогресия или към влажна, или към атрофична форма на МДСВ, за разлика от случаите, когато то липсва.

Резултатите от нашите изследвания показаха, че с най-голям риск от прогресия в над 65% от случаите е наличието на нодуларни друзи. По своята същност те представляват меки друзи с по-големи размери от обичайните – над 350  $\mu$ , които се характеризират с повишена хиперрефлексивност. Това най-вероятно се дължи на отлагането на хиалин или калциеви соли в тези структури. При всички нодуларни друзи има увреждане на целостта на брукховата мембрана и наклъсване на линията на РПЕ, което е и причината за високия риск от развитие на неоваскуларна мембрана при тези пациенти. До втората година от проследяването неоваскуларна мембрана се разви при 65% от наблюдаваните от нас пациенти.

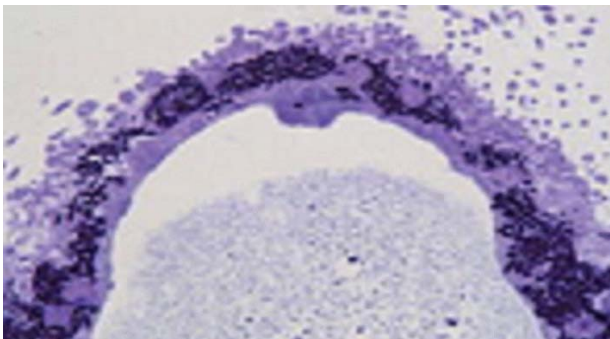


**Фиг. 6.** *Нодуларни друзи, увреждащи структурата на слоя РПЕ, хориоидея и брухова мембрана, високорисков клиничен белег за прогресия на МДСВ*

Хистологичните препарати на трупен материал, взет от Катедра по анатомия, хистология и ембринология, МУ – София, на пациенти със суха форма на МДСВ – 2 очи, показва следните резултати:

На препаратите по Нилсън се виждаха добре структурите на изследваните друзи. Най-общо те се състояха от централно ядро с размери до 20  $\mu$  и периферна част на друзата. Обикновено ядрото на твърдите друзи или тези от периферната част на ретината беше изградено главно от холестерол и липиди, като не се наблюдаваха нарушения в покривната обвивка на твърдата друза. Цялата структура изглеждаше хомогенна на хистохимичните препарати.

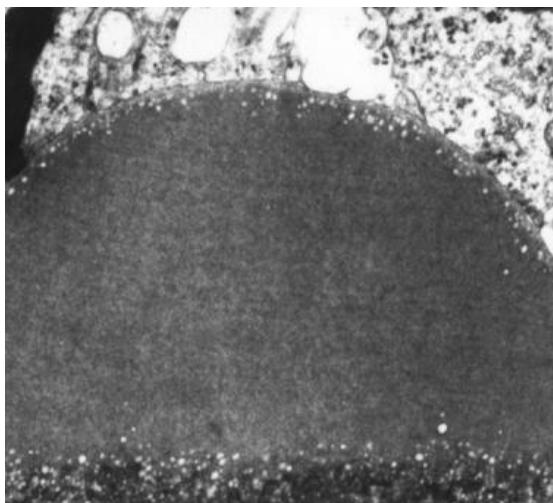
За разлика от твърдите друзи меките, разположени в централните зони на макулата, имаха по-различна и хетерогенна структура. Ядрото беше по-хиподенсно и освен липиден компонент съдържаше и голямо количество протеини, които са отговорни за имуногенния ефект на тези друзи. Периферната обвивка е по-тънка, често изградена от амилоидни вещества, но понякога и елементи на междуклетъчния матрикс или малки повърхностноклетъчни протеини.



**Фиг. 7.** *Хистохимичен препарат на мека друза, обработена по метода с алцианово синьо*

Друга съществена разлика, която наблюдавахме при меките друзи, е наличието на мембранозни тела и капковидни хиалинни отлагания във вътрешния колагенен слой на бруховата мембрана. Наличието на хиалинизирани капчици в бруховата мембрана в основата на друзите е белег, който говори за прогресия.

Смята се, че хиалиновите капчици стимулират отлагането на нов хиалин в структурата на мембраната, стига се до разрушаването ѝ с последващо нарастване на размера на друзите и последваща атрофия. В някои от твърдите друзи не се наблюдаваха подобни отлагания. Тези особености се наблюдават най-ясно на електронномикроскопските снимки.



**Фиг. 8.** Електроннограма на структурата на мека друза – характерни са хиалиновите отлагания по повърхността и във вътрешния колагенен слой на бруховата мембрана – белег за прогресия

### **Резултати при суха форма на МДСВ – рискови фактори при суха форма на МДСВ и географска атрофия**

При пациентите с напреднала суха форма на МДСВ най-често наблюдавахме зона на географска атрофия, резултат от атрофия на РПЕ, фоторецепторните клетки и бруховата мембрана в увредената зона.

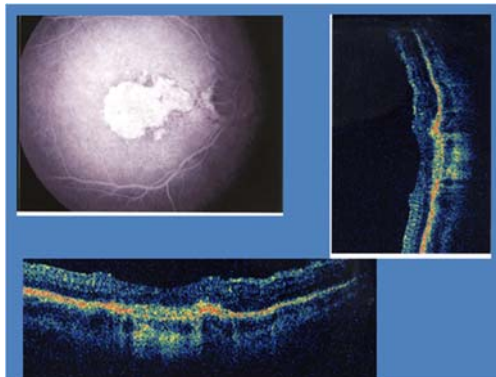
На флуоресценциен-ангиографските плаки тези зони се изобразяваха като лезии с ясни очертания и изразена хиперфлуоресценция поради загубата на екраниращия ефект на РПЕ (фиг. 9).



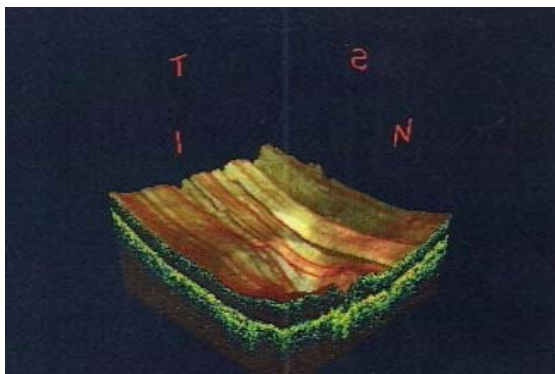
**Фиг. 9.** Флуоресцеин-ангиографско изображение на географска атрофия на макулата при напредала суха форма на заболяването

Чрез ОСТ изследването беше възможно да се преценят основните характеристики на лезията, големина, дълбочина, унищожаване на фоторецепторните клетки и брукховата мембрана. В зависимост от дълбочината на атрофичните промени, лезиите, които наблюдавахме, разграничихме:

- начална атрофия – все още е запазена целостта на фоторецепторните клетки
- напреднала атрофия, при която всички слоеве в засегнатата зона са напълно унищожени.



**Фиг. 10.** ОСТ изображение на географска атрофия – пълно унищожаване на РПЕ, фоторецепторните клетки и брукховата мембрана в изследваната зона



**Фиг. 11.** Триизмерно изображение на атрофичната зона – повърхността изглежда като вдлъбната поради унищожаването на РРЕ клетки и изтъняването на ретината

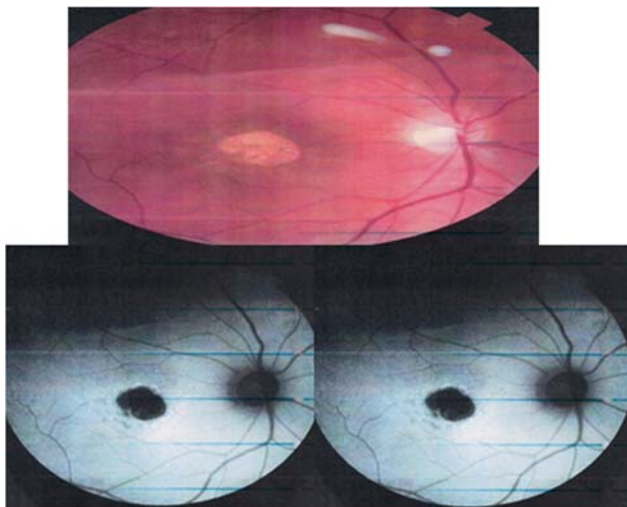
Всички наши 134 пациенти със суха форма на МДСВ бяха изследвани задължително с флуоресцеинова автофлуоресценция (ФАФ). В зависимост от това каква беше автофлуоресценцията в граничната зона атрофия-нормална ретина при изследваните 134 пациенти наблюдавахме следните групи:

- Без патологична автофлуоресценция в граничната зона бяха 52.
- С фокална автофлуоресценция – 24
- С лентовиден (петнист) тип АФ – 14
- С дифузна АФ в граничната зона и около нея – 44.

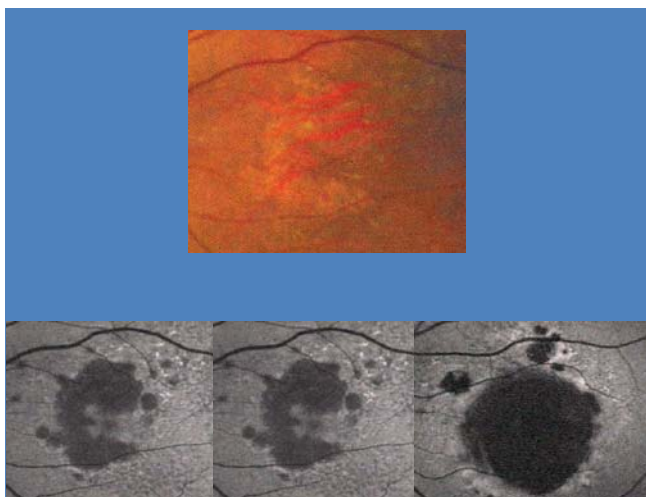
От изключително значение е проследяването на размера на лезията във времето при пациентите с различен тип АФ в граничната зона.

При проследените от нас пациенти без патологична АФ в граничната зона – 52 човека (39%), при 48 не се наблюдава промяна в големината на лезията за времето на проследяване 2 години.

Най-интересна от всички проследявани групи се оказа тази с дифузен тип АФ. При нея се наблюдаваше засилена АФ не само в граничната зона, но също така и в околната тъкан – дифузно светене. Това наблюдавахме при 44 от изследваните пациенти – 33% от цялата извадка, което е доста често срещан вариант. Този тип АФ е показан на фиг. 13. Увеличаването на размерите на атрофичната зона се диагностицира и измери с програмата за количествен анализ на ОСТ програмата – ЕММ6. Вижда се, че увеличението в посочения случай е почти двойно от 2.53 mm<sup>2</sup> на 4.09 mm<sup>2</sup>.

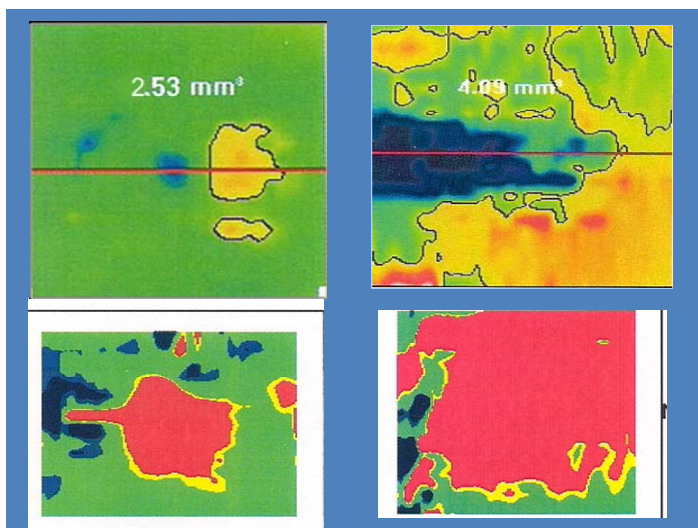


**Фиг. 12.** Пациент със суха форма на МДСВ и географска атрофия. На ФАФ липсва АФ в граничната зона. Лезията запазва големината си същата и на 2-рата година от проследяването



**Фиг. 13.** Пациентка с дифузен тип АФ в граничната зона в началото на заболяването и на 2-рата година от проследяването. Лезията значително е увеличила размерите си

Тази прогресия довежда до влошаване на зрителната острота на наблюдаваните пациенти, която намалява почти с 2 реда. В голям брой от случаите зрителната острота от средно 0.3-0.4 намалява на 0.1. Това не се наблюдаваше в останалите случаи на суха форма на МДСВ, където АФ не беше от дифузен тип.

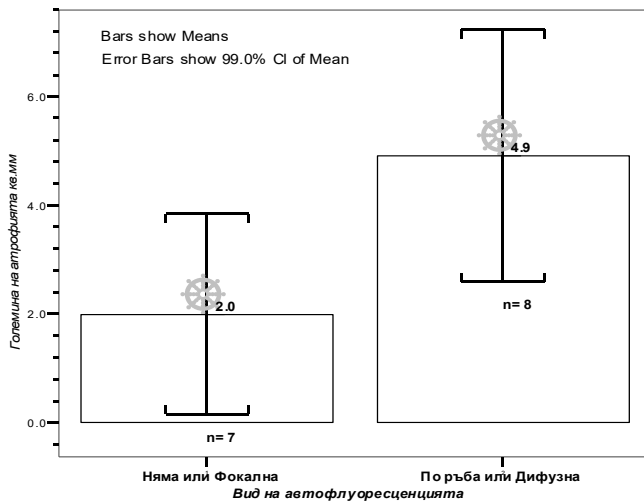


**Фиг. 14.** На OCT карта за количествен анализ се наблюдава почти двойно увеличаване на размера на лезията за наблюдавания период

Статистическата обработка на данните показва, че при:

- географска атрофия без АФ в граничната зона промяната на размера на лезията е с  $1 \text{ mm}^2$  за 2 години.
- географска атрофия с фокална АФ в граничната зона промяната в размера на лезията е с  $2-3 \text{ mm}^2$  за 2 години.
- географска атрофия с лентовиден тип АФ в граничната зона промяната в размера на лезията е с  $2-5 \text{ mm}^2$  за 2 години.
- географска атрофия с дифузен тип АФ в граничната зона промяната в размера на лезията е с  $10 \text{ mm}^2$  за 2 години.

От статистическия анализ на данните става ясно, че с най-голям процент вероятност за прогресия са пациентите с дифузен тип АФ в граничната, докато с най-малък риск от развитие на заболяването са пациентите без наличие на АФ в граничната зона. Пациентите с линеен тип АФ показват умерен ход на прогресия.



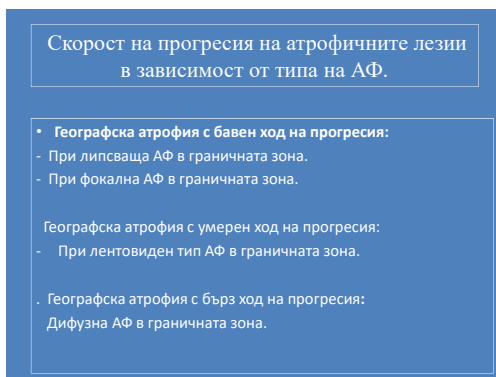
**Фиг. 15.** Прогресия на различните АФ типове географска атрофия при пациенти с МДСВ. С най-голяма скорост на прогресия са лезиите с дифузен тип АФ

Според хода на заболяването, и най-вече прогресирането или не на атрофичната зона, се установи, че пациентите със суха форма на МДСВ и географска атрофия могат да се разделят на няколко групи според скоростта на прогресията:

- Пациентите с бавен ход на прогресия са тези, при които атрофичната лезия почти не увеличава размерите си за две години. Това са пациенти без АФ в граничната зона и тези с фокален тип АФ. При тях промяната в размера на лезията е с не повече от 2 mm<sup>2</sup> и най-вероятно заболяването е стационарно.

- Пациентите с географска атрофия с умерен ход на прогресия са тези, при които лезията увеличава размера си, но бавно и никога не надмина повече от 5 mm<sup>2</sup> при изследваните от нас пациенти. Това наблюдавахме при случаите с лентовиден тип АФ.

- Пациентите с географска атрофия с бърз ход на прогресия са тези, които показват дифузна АФ на автофлуоресцентните снимки. При тях лезията бързо увеличава размерите си – почти двойно в края на 2-рата година. Скоростта на прогресия е средно 10 mm<sup>2</sup> за 2 години. Прогресицията при различните типове на АФ е най-добре представена на фиг. 16.



**Фиг. 16.** *Разпределение на пациентите със суха форма на МДСВ според типа на АФ и скоростта на прогресия*

Работният протокол, който изработихме при диагностиката на пациенти със суха форма на МДСВ, има следния вид:

### **РАБОТЕН ПРОТОКОЛ При пациенти със суха форма на МДСВ**

- 
1. Зрителна острота:  
VOD-  
VOS-
  2. Цветна снимка на очното дъно на двете очи – особености:
  3. Автофлуоресценция на двете очи
    - Без АФ в граничната зона.
    - С фокална АФ в граничната зона.
    - С лентовиден тип АФ в граничната зона.
    - С дифузен тип АФ в граничната зона.
  4. OCT изследване на двете очи  
Rtvue (Optovue)  
Hd line, Cross line, EMM5.  
3D OCT 2000 Topcon.  
H D line, 5 Cross line, 3 D Macula.
  5. Високорискови характеристики – белег на прогресия:
    - меки друзи над 350 μ или нодуларни друзи
    - друзевидно отлепване на РПЕ
    - лентовиден или дифузен тип АФ в граничната на атрофията зона.
- Размер на атрофичната лезия в mm  
 Прогресия на атрофичната зона: Да/Не  
 Размер на прогресия на атрофичната зона в mm
-

Използването на посочения работен протокол в ежедневната офталмологична практика би подпомогнало точната и прецизна диагноза на състоянието.

### **Резултати от изследването на пациенти с влажна форма на МДСВ – рискови фактори за прогресия при влажна форма на заболяването**

В настоящото проучване бяха включени 126 пациенти с влажна форма на МДСВ.

Отделно от тях бяха включени и 14 пациенти с атипични форми на МДСВ – ретинални ангиоматозни пролиферации (РАП) и полипоидна хориоидална васкулопатия (ПХВ). Пациентите с РАП са 9, а тези с ПХВ – 5. От групата на пациентите с влажна форма на МДСВ беше обособена отделна подгрупа, на пациенти с МДСВ и хемофталам – 11 очи, при които се наложи извършването на ППВ, при която беше взиман материал – субретинна тъкан, за електронномикроскопско и имунохистохимично изследване. Основните диагностични методи, които използвахме при пациентите с влажна форма на МДСВ, бяха ФА, ОСТ и по-рядко аутофлуоресценция.

#### **Флуоресценова ангиография. ФА рискови фактори**

Флуоресцеиновата ангиография и до днес се смята за златен стандарт при поставяне на диагнозата влажна форма на МДСВ и в някои европейски страни като Германия е задължително изискване за поставяне на тази диагноза. ФА дава възможност да разделим по вид, разположение и прогноза неоваскуларните мембрани на такива от класически и от окултен тип. Това разделяне е чисто флуоресцеин-ангиографско и използва само белезите на ФА.

Според тази класификация и ФА белезите влажната форма на МДСВ може да бъде разделена на:

1. Влажна форма с класически тип неоваскуларна мембрана.
2. Влажна форма с окултен тип неоваскуларна мембрана:
  - Тип 1 – окултна мембрана/фиброзно отлепване на РПЕ.
  - Тип 2 – окултна мембрана с дифузна ексудация.
3. Влажна форма с отлепване на РПЕ:
  - серозно отлепване
  - серохеморагично
  - хеморагично.
4. Фиброзен/цикатрициален стадий на МДСВ.
5. Ретинални ангиоматозни пролиферации.

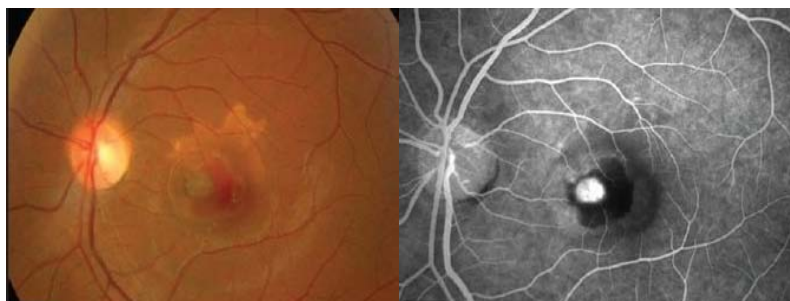
При разглежданите от нас пациенти ФА ни позволи да намерим точната локализация и да определим наличието или липсата на

неоваскуларна мембрана (CNV). В повечето случаи мембраните се характеризираха с ранно светене, още от началните ФА фази, което се засилваше в късните времена. Много типична беше дифузията на багрило през късните фази на ангиографията, дължаща се на повишената пропускливост на съдовите стени на неосъдовете.

В наблюдаваната от нас група пациенти класически тип CNV бяха 28% (36 пациенти) от цялата извадка.

Смята се, че класическият тип неоваскуларна мембрана е с добра прогноза и като цяло по-благоприятен вариант за терапия с анти-VEGF препарати. Това се потвърждава и от нашите изследвания.

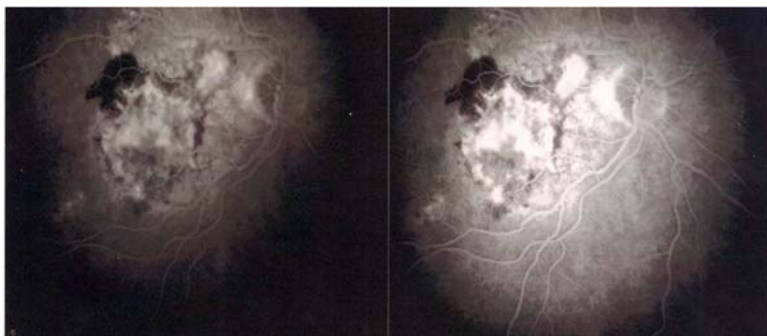
При 52 от пациентите наблюдавахме друг тип ФА картина – окултен тип неоваскуларизация.



**Фиг. 17.** Цветна снимка и флуоресцеинова ангиография на пациентка с влажна форма на МДСВ. Много ясно се вижда хиперфлуоресценцията от развиващата се неоваскуларна мембрана от класически тип

Наблюдавахме два ангиографски типа окултна неоваскуларна мембрана: тип 1 – окултна CNV/фиброваскуларно отлепване на РПЕ и тип 2 – окултна CNV/с дифузна ексудация.

Статистическата обработка на резултатите показва правопрпорционална зависимост между типа на неоваскуларната мембрана и прогресията на заболяването. Оказва се, че с по-голяма степен на риск от прогресия са пациентите с окултен тип неоваскуларна мембрана – 1.4% по-голям риск, отколкото при класическия тип НВМ ( $p = 0.0003$ , табл. 4).



**Фиг. 18.** Влажна форма на МДСВ – окултен тип 1 неоваскуларна мембрана

**Таблица 4.** Зависимост между прогресията на МДСВ и типа на неоваскуларната мембрана

Chi-Square Tests

Окултен тип НВМ		МДСВ в едното око		Общо	X2	df	p
		Не	Да				
Няма окултен тип мембрана	N	70	55	125	3,24	3	0,0003
	%	44,9%	46,2%	45,5%			
Има окултен тип мембрана	N	79	57	136			
	%	50,6%	47,9%	49,5%			
Общо	N	156	119	275			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Флуоресцеиновата ангиография има особено значение и при диагностиката на атипичната форма на МДСВ – ретиналните ангиоматозни пролиферации. За първи път за РАП се споменава от Harnett et al. през 1992 г., които го описват като състояние, свързано с неоваскуларна пролиферация, произхождащо от ретиналните артерии.

Много по-късно Yannuzzi et al. (2001) доказват, че пролиферациите произхождат от дълбоките ретинални слоеве, които се разрастват и образуват ретино-хориоидални анастомози. Те описват и 3-те основни стадия на заболяването, а именно:

Стадий I – RAP I: Интратретинни неоваскуларизации. В този стадий съдовите пролиферации се намират в ретината и произлизат от дълбокия капилярен плексус, налични са ретино-ретинни анастомози. Има множество пръснати хеморагии и оток.

Стадий II – RRP II: Субретинна неоваскуларизация. Неосъдовете навлизат и в субретинното пространство – над ретинния пигментен епител. Наблюдават се интра- и преретинални хеморагии, често и отлепване на невросензорната ретина или серозно отлепване на РПЕ.

Стадий III – RRP III: Хориоидална неоваскуларизация (CNV). В този стадий се наблюдават ретино-хориоидалните анастомози, често съчетани с отлепване на РПЕ и силно изразен едемен синдром в ретината.

ФА е особено полезна при диагнозата на състоянието, и особено в началните форми. При наблюдаваните от нас пациенти – 9, от които 4 с начални форми на заболяването, на ФА плаките наблюдавахме засилена хиперфлуоресценция от развиващ се макулен едем. Калибърът на съдовете беше променен и те не се стесняваха дистално като нормалните ретинални съдове, а напротив, разширяваха своя лумен към края на съда (фиг. 19).

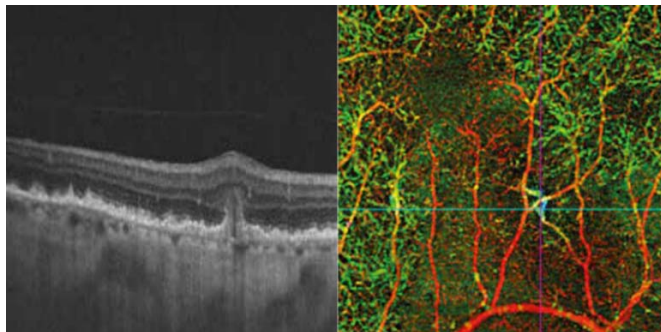


**Фиг. 19.** RRP I – налице са интравитреални пролиферации и изразен едемен синдром в ретината

При RRP III на ФА могат да се видят местата на ретино-хориоидалните анастомози, където съдът е телеангиекстатично разширен и като че ли потъва в слоевете на ретината към хориоидеята. Понякога тази картина се замъглява от развиващия се дифузен ретинен едем. Можем да заключим, че ФА е особено удачна и важна при ранните форми на RRP, където промените в калибъра на съдовете, наличието на едем и кръвоизливите в ретината ни насочват към правилната диагноза. Най-точният диагностичен метод за доказване на RRP си остава индоцианин грийн ангиографията, позволяваща да се обективизират и съдовете на хориоидеята. При това изследване се вижда по-точно изтичането на багрилото в късните фази поради интравитреалния едем и могат ясно да се отграничат ретино-хориоидалните анастомози.

Също много точна може да бъде диагностичната стойност на OCT-A в тези случаи, тъй като тя позволява да се диагностицират промените

в дълбокия съдов плексус на ретината и да се докажат ретинно-хориоидалните анастомози.



**Фиг. 20.** *ОСТ и ОСТ-А при РАП лезия. Виждат се много добре местата на ретинно-хориоидалните анастомози*

При 5 от разглежданите пациенти наблюдавахме полиповидна хориоидална васкулопатия – ПХВ. Тя представлява сравнително рядко заболяване, по-типично за пациенти след 70-, даже и 80-годишна възраст. По-често е при азиатци и африканци. Състоянието се характеризира като неоваскуларизация, свързана с промени в хориоидалните съдове. Дегенеративните изменения засягат както артериолите, така и капиллярите и венулите на хориоидеята. Наблюдават се аневризмални разширения и формиране на полиповидни образувания. Наред с това е налице изразена ексудация на фибрин и плазма около лезията.



**Фиг. 21.** *Цветна снимка на пациентка с полиповидна хориоидална васкулопатия. Налице са промени на съдовете – телеангиектатични разширения и твърди ексудати в задния полюс*

ФА може да даде в някои от случаите важна информация за заболяването. Това, което наблюдавахме най-често при изследваните от нас пациенти, беше разклоняване и телеангиектатично разширяване на хориоидалните съдове.

### ***Оптична кохерентна томография при пациентите с влажна форма на МДСВ. ОСТ рискови фактори при влажна МДСВ***

Има много класификации на МДСВ, разчитащи на различни критерии. В зависимост от стадия на развитие на заболяването имаме следната класификация:

- Ранна форма на МДСВ, която се дефинира като наличие на друзи със среден размер 63-125  $\mu$  и без пигментни абнормалности.
- Интермедиерна форма, с големи, често конфлуирални друзи с размери, по-големи от 125  $\mu$ , и наличие на пигментни аномалии.
- Напреднала МДСВ – характеризираща се с неоваскуларна мембрана или географска атрофия.

Нашите изследвания на пациенти с интермедиерна форма на МДСВ показват, че от особено значение за прогресията на заболяването са:

- Площта на друзите
- Тяхната големина
- Наличието на хипорефлексивни зони
- Регресията на друзите.

От всички изброени критерии с най-голямо значение е големината на друзите. Проследявайки 32 пациенти с интермедиерна форма на заболяването, в около 80% от случаите на друзи с големина от 71  $\mu$  и по-малко не се наблюдава развитие към напредналата форма. При пациентите с големина на друзите 100-122  $\mu$  в повече от 60% се наблюдава прогресия към развитата форма на МДСВ.

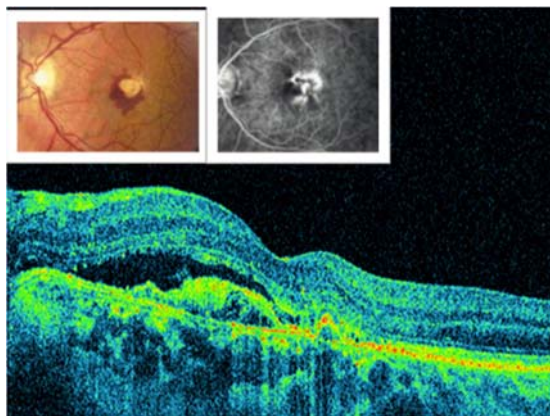
При всички 126 пациенти с влажна форма на МДСВ освен ФА приложихме и ОСТ изследване, с програмите HD line, Cross line и тези за качествен анализ на лезиите – EMM5, EMM5 прогресия и Macular test 523x125.

ОСТ критериите, които ни интересуваха, за да определим прогнозата на заболяването, бяха:

- Големина на неоваскуларизацията
- Тип – класическа или окултна
- Нарушения на целостта на слоя на РПЕ/отлепване на РПЕ
- Хиперрефлексивност на лезията
- Наличие и степен на ретинния едем.

За първи път чрез ОСТ диагностиката стана възможно да имаме информация за запазването или не на целостта на РПЕ. Когато той е със запазена или само локално нарушена цялост, пациентите са с добра прогноза

и това са най-благоприятните случаи за прилагане на анти-VEGF терапия. Дифузното нарушаване целостта на РПЕ в съчетание със серозно отлепване на невросензорната ретина е лош прогностичен фактор и намалява с до 30% шансовете за благоприятно повлияване от анти-VEGF терапия.



**Фиг. 22.** Пациент с влажна форма на МДСВ и неоваскуларна мембрана от класически тип, но с дифузно нарушение целостта на РПЕ и серозно отлепване на ретината, които са белези за неблагоприятна прогноза

### ***ОСТ-А при пациенти с влажна форма на МДСВ. ОСТ-А рискови фактори***

Оптичната кохерентна томография-ангиография – ОСТ-А, е сравнително нов, неинвазивен метод за оценка на промените в структурата на ретината и нейното кръвообращение. ОСТ-А е по-бърз и по-лесен за изпълнение метод, позволяващ да се получат cross-sectional и en face изображения на ретината и хориоидеята, с триизмерна визуализация на хориоидалните лезии. С помощта на методиката можем да видим структурата на неоваскуларната мембрана, дори в случаите, когато тя е субклинична – т.е. няма натрупвания на течност в ретината.

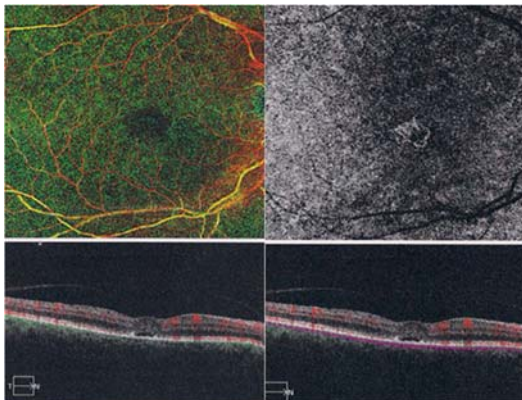
Нашите проучвания на 126 пациенти с влажна форма на МДСВ показаха, че пациенти с налична субклинична неоваскуларна мембрана, открита чрез ОСТ-А, са с 15 пъти по-голям риск от прогресия на състоянието в сравнение с тези, при които не се наблюдава такава лезия.

Чрез ОСТ-А имахме възможност да изучим структурата на неоваскуларните мембрани.

Според нашите изследвания бяха налице 3 подтипа неоваскуларни мембрани според характеристиките им на ОСТ-А:

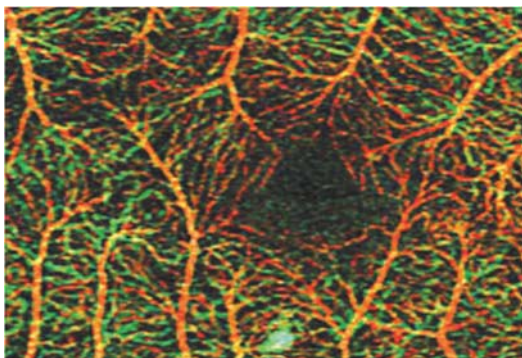
Тип 1 неоваскуларни мембрани, произхождащи от хориоидеята, пенетриращи брукховата мембрана и локализирани под РПЕ.

В повече от 55% от случаите неоваскуларната мембрана при тези пациенти беше с формата на „медуза“ – множество радиално излизащи и разклоняващи се съдове, произхождащи от един основен хранещ съд.



**Фиг. 23.** На OCT-A се открива субклинична НВМ в дълбокия ретинален плексус, която не се вижда при други срезове, нито с обикновена OCT

От особено значение бяха 5 пациенти с множество груби неосъдове с голям калибър, с множество периферни разклонения, които бяха високорискови и прогресираха към развита форма на МДСВ.



**Фиг. 24.** Неоваскуларна мембрана с характеристика на „медуза“ на OCT-A изображенията

При тип 2 неоваскуларни мембрани (НВМ), които наблюдавахме при 54 пациенти, лезията отново произхождаше от хориоидеята, но се локализираха между РПЕ и невросензорната ретина. Това са и лезиите, които дават класически тип картина на ангиофлуорографските плаки. ОСТ-А структурната характеристика на тези НВМ е тип „гломерул“, множество разклоняващи се един в друг, малки съдове с различно изразена хипорекреция.

Статистическата обработка на данните показва, че имаме значима разлика в степента на прогресия на МДСВ при пациенти със и без груби неосъдове на ОСТ-А. Около 2 пъти е по-голяма вероятността от прогресия при пациенти, имащи тази високориска характеристика.

Друг рисков фактор от терапевтично значение е наличието на анастомози между съдовете. Наличието на мрежа от множество млади капилляри, извиващи се и анастомозиращи помежду си, е признак за активна мембрана. Тези с по-малко големи, неанастомозиращи съдове – като “мъртво дърво”, при изследваните от нас пациенти показваха ниска степен на активност и прогресия.

**Таблица 5.** Връзка между прогресията на заболяването и наличието на груби по калибър неосъдове

Chi-Square Tests

Груби неосъдове на ОСТА		МДСВ в едното око		Общо	X2	df	p
		Не	Да				
Не	N	127	70	197	16,95	1	< 0,001
	%	81,4%	58,8%	71,6%			
Да	N	29	49	78			
	%	18,6%	41,2%	28,4%			
Общо	N	156	119	275			
	%	100,0%	100,0%	100,0%			

Въз основа на диагностичните изследвания при пациентите с влажна форма на МДСВ ние предлагаме следния работен протокол, който да подпомогне точната диагностика на заболяването и да оцени наличието на рискови фактори за прогресия на състоянието.

## РАБОТЕН ПРОТОКОЛ

### При пациенти с влажна форма на МДСВ

---

1. Зрителна острота:  
VOD-  
VOS-
  2. Цветна снимка на очното дъно на двете очи – особености:
  3. ФА на двете очи:
    - Наличие на изтичане на багрило – наличие на активна неоваскуларизация.
    - Тип на неоваскуларната мембрана – класическа, окултна, смесена.
  4. OCT изследване на двете очи.  
Rtvue (Optovue)  
Hd line, Cross line, EMM5.  
3D OCT 2000 Topcon  
H D line, 5 Cross line, 3 D Macula.
    - Наличие и големина на неоваскуларизацията.
    - Наличие на някой от признаците на прогресия:
    - Нарушения на целостта на слоя на РПЕ
    - отлепване на РПЕ.
    - Хиперрефлексивност на лезията.
    - Наличие и степен на ретинния едем.
  5. OCT-A.
    - Наличие на неоваскуларна мембрана (субклинична)
    - Разположение на неоваскуларната мембрана
    - Структура на мембраната.
    - Плътност на съдовата мрежа на неоваскуларната мембрана.
  6. Автофлуоресценция – само в случай на съмнение за състоянието и целостта на РПЕ в лезията.
- 

Работният протокол ни даде възможност да диагностицираме много точно пациентите с влажна форма на макулна дегенерация и да определим основните рискови фактори за прогресия на състоянието.

Основните рискови фактори за прогресия при пациенти със суха форма на МДСВ според нашите изследвания са следните:

1. Площ на друзите над 100  $\mu$
2. Големина на друзите над 300-350  $\mu$
3. Наличие на хипорефлексивни зони
4. Разкъсване целостта на линията на РПЕ

5. Географска атрофия с лентовиден тип на автофлуоресценция в граничната зона.

6. Географска атрофия с дифузен тип на автофлуоресценция в граничната зона.

7. Наличие на субклинична неоваскуларизация, видима само на ОСТ-А.

От изброените по-горе критерии с най-голямо значение са 6 и 7, тъй като те носят съответно 8 пъти и 15 пъти по-голям риск от прогресия при пациентите, които ги имат. Изчислихме индекса на риска на изследваните от нас пациенти, като за всеки показател без 6 и 7 давахме по 1 точка, когато беше наличен.

Наличието на 6-и или 7-и критерий носеше по 2 точки към индекса на риска. Отчитайки индекса на риска при изследваните от нас 134 пациенти със суха форма на МДСВ, установихме, че:

– 76 пациенти имаха индекс на риска от прогресия 4 или по-малък.

– 14 пациенти бяха с риск 5.

– 44 пациенти бяха с индекс 6-9.

Проследявайки пациентите за срок от 2 години, ние установихме, че пациентите с индекс на риск 4 и по-малко не показват прогресия на заболяването за две години. Най-често при тях състоянието се стабилизира и не прогресира.

Основните рискови фактори при пациентите с влажна форма на МДСВ са следните:

1. Окултен тип неоваскуларна мембрана (тип 1 или 2).

2. Големина на неоваскуларната мембрана над 3 mm.

3. Отлепване на РПЕ – серозно, серохеморагично, хеморагично.

4. Наличие на дифузен едем до 350  $\mu$ .

5. Наличие на кистовиден едем над 350  $\mu$ .

6. Структура на мембраната тип медуза на ОСТ-А

7. Структура на мембраната тип гломерул на ОСТ-А.

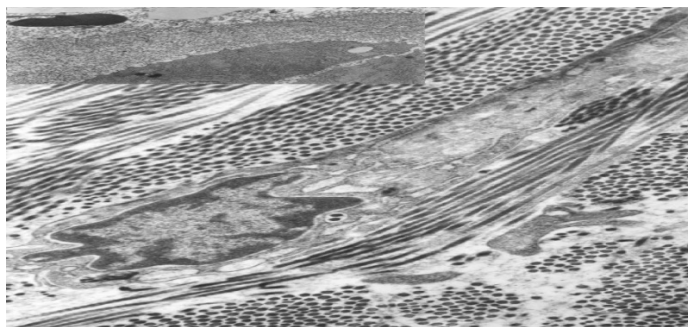
Изчислявайки индекса на риска при проследяваните от нас пациенти с ексудативна форма на МДСВ, се оказа, че: От 126 пациенти с влажна форма на МДСВ при 36 пациенти имахме индекс на риска 3 или по-нисък, като при никой от тях не се наблюдава прогресия на състоянието за периода от 2 години. При 24 човека индексът на риска беше между 4 и 5, като само при 30% се наблюдаваше прогресия на състоянието, която се проявяваше още до края на първата година. При пациентите с висок риск 6 и над него до 9 (52 на брой) се наблюдаваше бърза прогресия към фиброзен стадий още през първата година. И в тази разглеждана група по-високият индекс на риска означава по-голяма възможност за прогресия на състоянието.

## **Резултати от патоморфологични изследвания на субретинни мембрани на пациенти с влажна форма на МДСВ**

От групата на пациентите с влажна форма на МДСВ – 126 на брой, беше обособена отделна подгрупа на пациенти с МДСВ и хемофталам – 11 очи, при които се наложи извършването на ППВ, при която беше вземан материал – субретинна тъкан, за електронномикроскопско и имунохистохимично изследване. Електронномикроскопските снимки бяха правени по стандартен протокол за трансмисионна и скенираща електронна микроскопия. Хистохимичното изследване със сафранин О е предложено за първи път от Shepard и Mitchell, като с него се цели да се докажат протеогликановите комплекси в екстрацелуларния матрикс.

При всички наблюдавани от нас пациенти – 11 на брой, се диагностицира влажна форма на МДСВ с изразена в различна степен неоваскуларна мембрана (CNV).

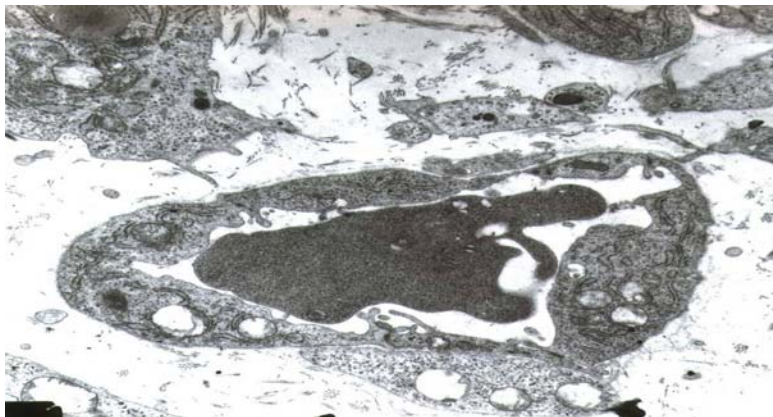
Субретиналните мембрани бяха изградени основно от фибробласти с различна степен на зрялост, единични или групирани РПЕ клетки и множество елементи на кръвта, най-често макрофаги, еритроцити и левкоцити. Това може да се види добре на фиг. 25. Прави впечатление, че основно се срещат „зрелите фибробласти“. Те се характеризират с подчертано вретеновидна форма и среден ядрено-цитоплазмен индекс.



**Фиг. 25.** *Електронномикроскопски образ на субретинните мембрани на пациентите с МДСВ. Виждат се зрели фибробласти и изобилие на collagen и елементи на междуклетъчния матрикс*

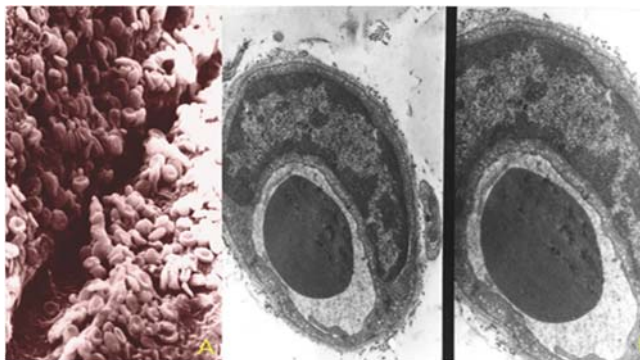
Субретинните мембрани при МДСВ са преди всичко фиброваскуларни мембрани, които изобилстват на съдове с различна степен на зрялост. Макар и по-трудно поради оскъдното количество материал, който получавахме, ние имяхме възможност да изучим структурата на тези неосъдове. Характерно беше, че наблюдавахме

както капиляри на млади (ранни) неосъдове, така и на „зрели“ (развити) неосъдове. Капилярите на младите неосъдове са с по-широк лумен. Тяхната стена е изградена от един тънък слой фенестрирани ендотелни клетки, с приплесната форма и ексцентрично разположени ядра (фиг. 26). Клетките не образуват контакти помежду си. Поради фенестрирания тип на ендотелните клетки, липсата на базална мембрана и нормални междуклетъчни контакти, младите неосъдове са изключително пропускливи за плазма и формени елементи на кръвта, които свободно минават през съдовата стена.



**Фиг. 26.** Капиляр на млад неосъд от субретинна мембрана на влажна форма на МДСВ. Много ясно се виждат фенестрираните ендотелни клетки и липсата на базална мембрана

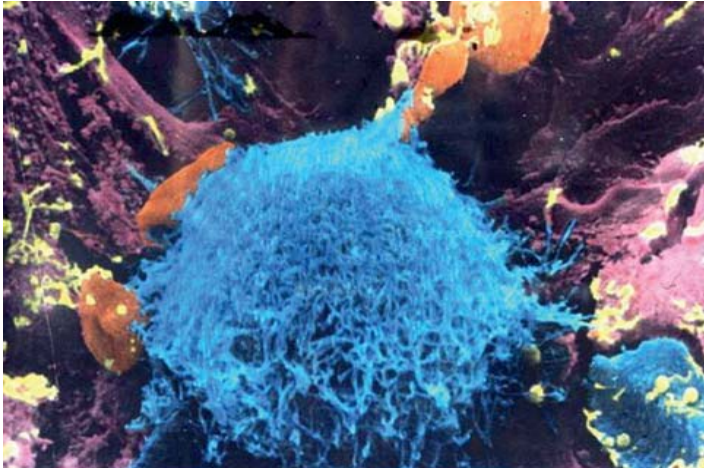
„Зрелите“ неосъдове се наблюдаваха по-рядко. Те се характеризираха с по-тесен лумен и добре оформена базална мембрана. Има един слой ендотелни клетки от фенестриран тип, с продълговата форма, с наличие на междуклетъчни свързвания между ендотелните клетки. Специализираните междуклетъчни контакти от типа *zonulae occludens*, характерни за нормалните съдове, тук напълно липсват (фиг. 27). Цитоплазмата на клетките съдържа известно количество пиноцитни везикули както от луменната повърхност, така и в периферната част. Именно те са белег за незрялост и увреда на ендотелните клетки. И в капилярите на „зрелите“ неосъдове не се наблюдават перицити, което ги прави неустойчиви, късливи и лесно податливи на въздействието на външни фактори.



**Фиг. 27.** Капилляри на „зрели“ неосъдове, които се откриват във фиброваскуларната тъкан на субретинните мембрани при влажна форма на МДСВ

При пациентите на лечение наблюдавахме струпвания на тромбоцити и еритроцити в капиларния лумен, които най-често водеха до развитието на тромботична микроангиопатия, с последваща оклузия на съответните неосъдове. Всичко това води до намаляване на съдовата пропускливост, спиране на пролиферативните процеси и оклузия на съществуващите неосъдове. При пациентите, лекувани с Aflibercept, процесът на тромботична микроангиопатия е много по-силно изразен, отколкото при лечението с други препарати. В този случай наблюдаваме и включването на множество макрофаги и левкоцити, които заедно с тромбоцитите и еритроцитите запълват и оклудират капиларния лумен. С това може да бъде обяснено и голямото количество на макрофагеални клетки в разглежданата субретинна тъкан при пациенти с влажна форма на МДСВ. Тези клетки бяха значително повече при по-възрастни пациенти. Те са с неправилна форма и притежават дълги цитоплазмени израстъци, с които участват във фагоцитарните процеси (фиг. 28).

Макрофагите, които наблюдаваме в неоваскуларните мембрани, доказано имат про- и антиангиогенен ефект, който се подчинява на сложна и комплексна регулация най-вече от цитокини. Приема се, че тези клетки имат дуалистична характеристика и влияят на неоангиогенезата. Оказва се, че дегенеративните промени в клетката влияят върху нейните възможности да участва в неоангиогенезата. Най-вероятно се загубва способността на клетките да инхибират и регулират процесите на ангиогенеза. Ето защо се приема, че клетките на възпалението имат ключова роля в патогенезата на МДСВ.



**Фиг. 28.** Сканираща електронна микроскопия на макрофаг с множество псевдоподии

### **Резултати от приложението на анти-VEGF препарати при пациенти с влажна форма на МДСВ**

В нашето проучване бяха включени 274 пациенти, разпределени в три основни групи:

1. Пациенти със суха форма на МДСВ – 134 пациенти.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ – 126 пациенти.
3. Атипични форми на МДСВ – 14 пациенти от тях 9 с РАП и 5 с ПХВ.

От своя страна пациентите с влажна форма на заболяването и тези с атипични форми бяха разделени на няколко подгрупи в зависимост от препарата, който се използваше при тяхната терапия. Имахме следните 3 подгрупи:

1. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Avastin (bevacizumab) – 41 пациенти.
2. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Lucentis (ranibizumab) – 12 пациенти.
3. Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Eylea (aflibercept) – 73 пациенти.



**Фиг. 29.** *Разпределение на пациентите с влажна форма на МДСВ в зависимост от препаратите, с които са лекувани*

Процентното разпределение на изследваните пациенти в зависимост от използваните анти-VEGF медикаменти е, както следва:

- 40,4% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Avastin
- 17,4% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Lucentis
- 42,0% от всички с влажна форма на МДСВ са лекувани с Eylea.

Става ясно, че сравнително най-голям и почти еднакъв е делът на пациентите, които се лекуват с Eylea и Avastin, и значително по-малък на тези, лекувани с Lucentis.

Всички пациенти от извадката бяха изследвани подробно офталмологично, за зрителна острота, решетка на Амслер, както и с OCT, OCT-A, флуоресцеинова ангиография и автофлуоресценция.

OCT изследването се провеждаше на апарати Optovue (RTeVue), Topcon 3 D OCT 2000, а OCT-A на Angiophlex Zeiss. Цветните снимки, ФА снимките, ФАФ се извършваха на Topcon 2000 Fa Plus. Чрез система за компютърен анализ беше измервана и оценявана големината на лезиите при автофлуоресцентните снимки.

Интравитреалните инжекции са една от най-честите манипулации в офталмологията. Тя е свързана с поставянето на лекарствено вещество в стъкловидното тяло. Смята се, че за първи път интравитреалното приложение на медикаменти е предложено от Ohm, 1911 г., когато по време на ретинална хирургия поставя интравитреално въздух като въздушна тампонада. Оказва се, че интравитреалните инжекции са много ефек-

тивна селективна терапия. Чрез нея се постига максимален терапевтичен ефект на точно желаното място при минимални системни компликации. Най-общо характеристиките на интравитреалните инжекции могат да се обобщят по следния начин:

- Много ефективна селективна терапия.
- Инжектиране на лекарства през *pars plana* в стъкловидното тяло.
- Максимален терапевтичен ефект и минимални системни компликации.

- Най-честата офталмологична манипулация в световен мащаб.

Основните характеристики на анти-VEGF препаратите, които имат значение при МДСВ и ДР, са че:

- Намаляват пропускливостта на съдовете и едема в тъканите.
- Намаляват пропускливостта на неосъдовете.
- Намаляват риска от витреална хеморагия.
- Имат бърз ефект до 24 h след приложението.
- Водят до подобрене на зрителната острота.

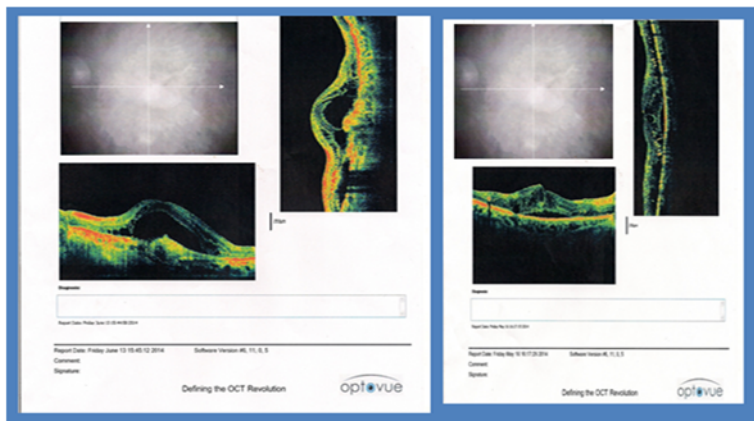
Основните механизми, по които тези лекарства въздействат при МДСВ, са свързани с блокиране на молекулите на VEGF, с което се намалява образуването на неосъдове, намалява се пропускливостта на съдовите стени, намалява се отокът в ретината и всичко това води до стабилизиране на зрението. Най-често използваните при лечението на влажна форма на МДСВ лекарства са следните: *pegaptanib* (Macugen), *bevacizumab*, *ranibizumab*, *aflibercept*.

*Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Avastin (bevacizumab) – 41 пациенти*

Пациентите бяха лекувани с интравитреални инжекции на *bevacizumab* (Avastin) в доза от 0.05 ml (25 mg/ml). Проследяването се извършваше по протокола ТАЕ, като първоначално се поставяха 3 апликации през 4 седмици като начална насищаща доза. При пациентите без данни за активност – липса на течност на ОСТ диаграмите, следващите инжекции се правеха след удължаване с 2 седмици на интервала. Най-краткият интервал на прилагане беше 4 седмици. Ако наблюдавахме рецидив на заболяването, увеличаване на количеството течност в макулата, това водеше до намаляване на интервала на инжектиране с две седмици. Обикновено индивидуалният интервал на терапия е интервалът време, при който е получен рецидив минус 2 седмици. В случаите на липса на ефект от проведената терапия, доказан от ОСТ и ЗО, се преминаваше към алтернативен медикамент или друг тип терапия – фотодинамична терапия и др.

Нашите изследвания показаха добри резултати от прилагането на Avastin (*bevacizumab*). В по-голямата част от случаите се наблюдаваше

бързо подобряване на зрителната острота и OCT картината дори след първоначалните насищащи 3 дози. В някои от случаите се наблюдаваше много бърз резултат – до една седмица от поставянето на препарата (фиг. 30). Обикновено пациентите с такъв бърз отговор на терапията бяха по-млади по възраст 60-65 години, със сравнително здрава ретина и много малко по количество едем в ретината.



**Фиг. 30.** Пациент с влажна форма на МДСВ преди и след лечението с Avastin. Наблюдава се редуциране на интравитреалния едем след прилагането на препарата

Доста по-рядко се наблюдаваше по-забавен до липсващ ефект от терапията с Avastin. Пациентите с по-трудно повлияване бяха от по-възрастните – 70-80 год., с по-напреднали промени в ретината и значително голяма по площ едемна зона. При 60% от пациентите се наблюдаваше подобрение на състоянието, отчитано с повишаване на зрителната острота и намаляване на ретинната дебелина. Средната макулна дебелина беше 356  $\mu$ . Намаляването на ретинната дебелина беше средно до 253  $\mu$ . Средното намаляване на ретинната дебелина е със 100  $\mu$ . В 84% от случаите промяната се появяваше още в рамките на първия месец след поставянето на първите 3 инжекции. Средната начална зрителна острота на наблюдаваните пациенти беше 0.1 (SD 0.35). Повишаването на средната зрителна острота беше до 0.2-0.3 (SD 0.3;  $P < 0.001$ ). Можем да кажем, че наблюдавахме повишаване на зрителната острота средно с 1-1,5 реда (SD 1.2). При 40% от лекуваните 30 се запази същата като първоначалната в хода на терапията. Само при 2% наблюдавахме намаляване на зрителната острота до 1 ред от първоначалната.

Основните ни критерии за преминаването на терапията към друг медикамент бяха:

1. Намаляване на зрителната острота (5 букви)
2. Увеличаване на централната ретинна дебелина със 100  $\mu$ /запазване на същата ретинна дебелина
3. Нов кръвоизлив в макулата
4. Класически тип нова CNV – ФА
5. Персистираща течност в ретината повече от 1 месец след последната инжекция.

В случаите, когато бяха налице поне два от горепосочените критерии, приемахме, че се касае за резистентни на лекарството случаи и преминавахме към терапия с друг медикамент.

*Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Lucentis (Ranibizumab) – 12 пациенти*

Пациентите, лекувани с интравитреални инжекции на Lucentis (ranibizumab) в доза от 0.5 mg/ml бяха 12. Средната възраст беше 67 год. (+/- 4). Средният брой на поставените при тях интравитреални инжекции беше 11 (SD 2.4 от 3 до 12). Пациентите бяха проследявани за срок от 2 години. Подобно на предишната група, така и тук най-добрите резултати се наблюдаваха при по-младите пациенти, тези с начални промени в ретината и с по-малки по площ лезии. Средната начална зрителна острота на наблюдаваните пациенти беше 0.1 (SD 0.45). Повишаването на средната зрителна острота беше до 0.2-0.3 (SD 0.3; P < 0.001). Можем да кажем, че наблюдавахме повишаване на зрителната острота средно с 2 реда (SD 2.3).

При 9 от пациентите (40%) се наблюдаваше подобряване на зрителната острота с 15 и повече знака. При 11 (50%) от лекуваните 30 се запази същата като първоначалната в хода на терапията. Само при 2 пациенти (1%) наблюдавахме намаляване на зрителната острота до 1 ред от първоначалната.

Средната макулна дебелина беше 370  $\mu$ . Намаляването на ретинната дебелина беше средно до 244  $\mu$ . Средното намаляване на ретинната дебелина е с 156  $\mu$ . Наблюдавахме, че в 81% от случаите за 30 и в 85% за ретинната дебелина промяната се наблюдаваше още в рамките на първия месец след поставянето на първите 3 инжекции. Пациентите, при които не се наблюдаваше подобряване на 30, бяха най-вече с напреднали форми на МДСВ, с отлепване на РПЕ или с изразени кръвоизливи.

Сравнявайки двете групи пациенти, лекувани с Lucentis и с Avastin, можем да кажем, че се наблюдават почти еднакви резултати по отношение на промяна на зрителната острота и централната ретинна де-

белина, съответно: средно подобряване на зрителната острота при Avastin – 0,1-0,2 (SD 0.3: P < 0.001), средно подобряване на зрителната острота при Lucentis – 0.2-0.3 (SD 0.3: P < 0.001). При централната ретинна дебелина, измерена с OCT, нещата са също аналогични – средната промяна при лекуваните с Avastin е 100  $\mu$ , докато средната промяна в ретинната дебелина на пациентите, лекувани с Lucentis, е 150  $\mu$ . Можем да заключим, че двата препарата имат еднаква ефективност по отношение на повлияване на ЗО и централната ретинна дебелина. В същото време се отчита общата и за двата тенденция да имат по-добър ефект при пациенти в по-млада възраст и с по-малки по големина лезии. Можем да отбележим също така, че Avastin се оказва значително по-ефективен при случаи с хеморагична активност, тъй като директно подпомага дезинтеграцията на еритроцитите в ретината и стъкловидното тяло. От друга страна, макар и върху малка бройка и без статистическа достоверност, наблюдавахме по-добър терапевтичен ефект при използването на Lucentis при пациентите с РАП, отколкото при лекуването им с Avastin. Схемата ТАЕ се оказва изключително удачна и при двете групи, но индивидуалният интервал за инжекциите беше различен при двата препарата. Използвайки Avastin, можехме да разредим апликациите до такива през 10 седмици, докато при използването на Lucentis се налагаше по-често инжектиране. Най-дългият интервал, през който не се наблюдава рецидив, беше 8 седмици. При пациентите с РАП се налагаше значително по-често инжектиране през 4-6 седмици, за да се поддържа стабилно състоянието.

*Пациенти с влажна форма на МДСВ, лекувани с Eylea (aflibercept) – 73 пациенти*

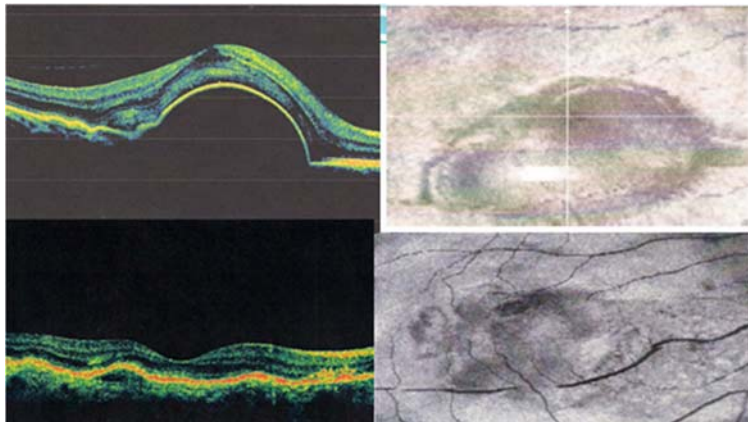
Пациентите, лекувани с интравитреални инжекции на Eylea (aflibercept), в доза от 2 mg (0.05 ml) бяха 73. Средната възраст беше 63 год (+/- 4). Средният брой на поставените при тях интравитреални инжекции беше 7 (SD 3.4 от 3 до 16). Пациентите бяха проследявани за срок от 2 години.

Основните свойства на Aflibercept могат да бъдат обобщени по следния начин:

Напълно човешки протеин, създаден да блокира ендотелния растежен фактор VEGF, както и плацентарния растежен фактор – PlGF. С многократно по-висок афинитет към растежните фактори от нативния рецептор – VEGF trap. По-продължително действие и по-висок афинитет на свързване с VEGF от останалите такива медикаменти.

По-голямата част от случаите се повлияваха добре, както е в следния примерен клиничен случай на: 61 год. жена А.П. с влажна форма на

МДСВ на двете очи. VOD-0.1, VOS-0,01. OCT изразен едем, активна НВМ; терапия с Eylea по схемата Т&Е. Още след първите 3 инжекции на aflibercept се наблюдава подобряване на ЗО, която достигна 0.3 и беше налице почти пълно слягане на отлепването на РПЕ и редукция на ретинната дебелина до 250 микрона. Всичко това е добре видимо на фиг. 31.



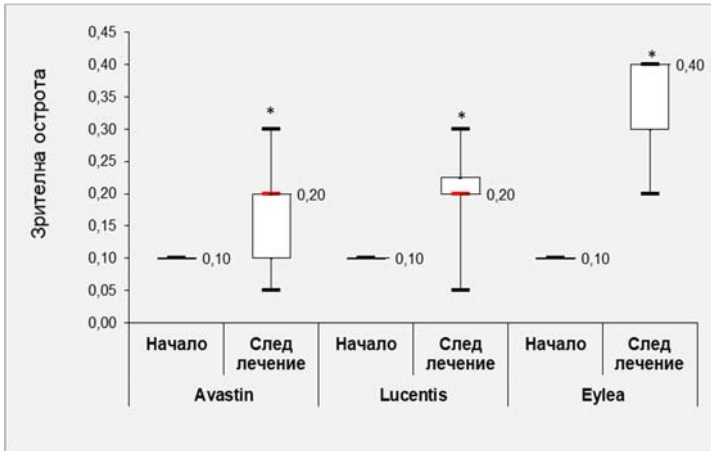
**Фиг. 31.** Пациентката преди и след започването на терапията с Eylea. Налице е отлепване на РПЕ и активна НВМ

В края на втората година от лечението по указаната схема при 94% от пациентите се наблюдаваше запазване или подобряване на зрителната острота, а 71% показваха повишаване на зрението с повече от 6 букви.

Статистиката показва, че повишаването на ЗО е почти еднакво при пациентите, лекувани с Avastin и Lucentis, и много по-добра при пациентите с Eylea. Средното подобряване на зрителната острота в тази наблюдавана група беше до 0.4 (SD 0.4: P < 0.001).

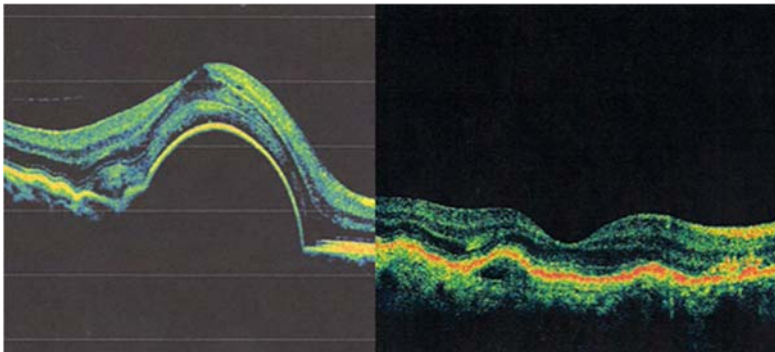
В същото време налице беше и намаляване на дебелината на ретината, отчитано на OCT измерванията. Такова намаление отчитахме след първоначалната насищаща доза, след 1 година и в края на втората година.

Налице беше също така силно намаление на централната ретинна дебелина (CRT) спрямо изходната. От първоначална средна ретинна дебелина  $400 \pm 130 \mu$ , на 6-ия месец от терапията тя беше  $288 \pm 74 \mu$ . Средната ретинна дебелина на първата година беше редуцирана до  $294 \pm 75 \mu$ , а в края на втората година беше  $288 \pm 70 \mu$ .



**Фиг. 32.** Промяна на ЗО, изразена като брой букви през периода от 2 години. Вижда се, че повишаването на ЗО е почти еднакво за Avastin и Lucentis и по-голямо за групата на Eylea

В нашето проучване, особено при пациентите, лекувани с aflibercept (Eylea), наблюдавахме постепенно слягане на отлепването на РПЕ, което беше най-изразено след първите 3 натоварващи дози от интравитреални инжекции (фиг. 33).



**Фиг. 33.** Пациент с отлепване на РПЕ преди и след прилагането на Eylea

## Сравнителен анализ между различните препарати

**Таблица 6.** Резултати по отношение на ретинна дебелина и зрителна острота на 3-те препарата за период от 2 години. Резултатите са приблизително еднакви, като само Eylea дава малко по-добър резултат от останалите 2

Kruskal Wallis Test

Показател	Препарат за лечение на МДСВ	N	Mean	Median	SD	Min	Max	p
Начална зрителна острота	Avastin	20	0,10	0,10	0,00	0,10	0,10	n/a
	Lucentis	22	0,10	0,10	0,00	0,10	0,10	
	Eylea	84	0,10	0,10	0,00	0,10	0,10	
Крайна зрителна острота на 2 година	Avastin	20	0,18	0,20	0,07	0,05	0,30	<0,001
	Lucentis	22	0,20	0,20	0,07	0,05	0,30	
	Eylea	84	0,36	0,40	0,06	0,20	0,40	
Брой букви повече	Avastin	20	4,15	5,00	2,62	0,00	7,00	<0,001
	Lucentis	22	4,86	5,50	2,38	0,00	8,00	
	Eylea	84	7,55	8,00	0,68	5,00	8,00	
Ретинна дебелина начало	Avastin	20	350,75	345,00	51,11	230,00	450,00	0,003
	Lucentis	22	371,86	363,50	42,90	250,00	450,00	
	Eylea	84	391,70	400,00	43,94	310,00	460,00	
Ретинна дебелина след лечение	Avastin	20	248,75	230,00	55,31	200,00	400,00	0,695
	Lucentis	22	242,82	220,00	74,25	120,00	400,00	
	Eylea	84	241,32	230,00	48,04	160,00	350,00	

Статистическите данни показват, че и трите препарата имат статистически значим ефект – т.е. те са ефективни при лечението на пациенти с МДСВ. Вижда се, че и за трите препарата  $p < 0,001$ .

Данните от сравнителния анализ показват, че препаратите Avastin и Lucentis имат почти еднакъв ефект по отношение на ЗО и ретинна дебелина. И двата препарата водят до подобряване на ЗО на втората година до 0,2, или средно с 5 букви. По същия начин двата препарата водят до почти идентично редуциране на ретинната дебелина до 230  $\mu$ . Малко по-ефективен се оказва препаратът Eylea, който дава подобрение на ЗО на втората година до 0,4, или средно с 8 букви за втората година.

### Усложнения на лечението с анти-VEGF препарати

Усложненията след анти-VEGF терапията могат да се разделят на две големи групи:

1. Усложнения, дължащи се на самата инжекция:

- Енд офталмит
  - Отлепване на ретината
  - Повишено ВОН
  - Кръвоизлизи – субконюнктивни, ретинни
  - Системни странични ефекти.
2. Усложнения, дължащи се на развитието на МДСВ:
- Резистентност на терапията
  - Разкъсване на RPE
  - Атрофия на ретината
  - Фиброза.

В разглежданата от нас извадка честотата на усложненията, дължащи се на поставянето на интравитреалните медикаменти, беше доста ниска – под 7%. От тях основно наблюдавахме субконюнктивни хеморагии и повишаване на ВОН. При 1 от изследваните пациенти се получи енд офталмит. Не сме наблюдавали пациенти с отлепване на ретината или ретинални кръвоизливи.

Субконюнктивните хеморагии бяха доста чести – при около 10% от всички пациенти, лекувани с интравитреални медикаменти, като често се срещаха при тези от тях, които бяха на антикоагулантна терапия. Обикновено тези кръвоизливи са бенигнни и сами изчезват след около 7 дни. Много рядко се наблюдава по-изразен кръвоизлив при засягане на някои от по-големите съдове.

Повишаването на ВОН след интравитреалната инжекция беше често срещана компликация, която наблюдавахме при 30% от инжектираните пациенти. Най-често повишаването на налягането се наблюдаваше при пациенти, суспектни за глаукома или с доказана глаукома и се случваше към 30-ата мин след инжекцията докъм първия час. Вариациите на ВОН бяха в диапазона 23-26 mm Hg, като при нито един от пациентите ни не се наблюдава налягане над 30 и не се наложи терапевтична парацентеза. При 25 от наблюдаваните пациенти се установи трайно повишаване на ВОН и нужда от включване на антиглаукомна терапия.

Не наблюдавахме усложнение от разкъсване и отлепване на ретината при нашите пациенти. Такива усложнения се развиват много рядко и се дължат на неправилна техника на интравитреалната инжекция, най-вече грешно място на поставяне и различно от регламентираното отстояние от лимба.

От по-голямо значение бяха усложненията, дължащи се на развитието на МДСВ.

Най-тежко и неприятно от тях беше развитието на субретинна фиброза, свързана с необратимо увреждане на зрителната острота. За съжаление, това усложнение не беше много рядко и в повечето случаи се свързваше с използването на по-силно действащи анти-VEGF препарати.

## ДИСКУСИЯ

Настоящият дисертационен труд разглежда едно социално значимо заболяване – МДСВ, което е сред водещите причини за слепота в световен мащаб заедно с глаукомата. Неговата разпространеност е всеобхватна и се смята, че до 2026 г. заболелите с МДСВ ще бъдат повече от 210 милиона. Макар и широко изследвано през последните години, това заболяване все още се радва на небивал научен интерес и поставя редица въпроси, на част от които се постарахме да дадем ясен отговор.

Нашите изследвания показват, че най-общо рисковите фактори при МДСВ могат да бъдат разделени на две големи групи – общи и клиникоспецифични.

От общите рискови фактори според нас от най-голямо значение за появата и прогресията на състоянието са възрастта, артериалната хипертония, лошият липиден статус и затлъстяването.

Едно можем да кажем, имайки предвид епидемиологичните фактори, пациентът с най-високорисков профил от прогресия на МДСВ е пациент над 70 години, от женски пол, с продължителна хипертония над 10 години, повишено диастолично налягане и повишени нива на холестерол и липиди в кръвта.

Рисков фактор за развитие на МДСВ се оказва и наличието на заболяването в едното око.

Сред рисковите фактори за прогресия на заболяването са клиничните рискови фактори: вида на дегенерацията, нейният стадий, както и някои определени диагностични признаци.

Съвременното схващане за МДСВ е, че става дума за невродегенеративно заболяване, което селективно засяга макулатата. Заболяването се класифицира като ранна, средно развита и напреднала форма в зависимост от тежестта на симптомите и големината на друзите, както и наличието на хипер- и хипопигментации, наличието или липсата на неоваскуларна мембрана. Тази класификация е най-добре описана от Age-Related Eye Disease Study (AREDS), където се използва 4-степенна скала. Очите без наличие на МДСВ са поставени в категория 1 (AREDS1). Група 2 (AREDS2) включва пациенти с начални промени от МДСВ с малки по големина друзи < 63  $\mu$  (наричани още „твърди“ друзи), единична средна по големина друза 63-124  $\mu$  и/или пигментни изменения на ретината. Категория 3 (AREDS3) включва очи с развита форма на МДСВ, с повече на брой друзи, като се наблюдават поне една по-голяма друза > 124  $\mu$  („мека“ друза), множество средни по големина

друзи с наличие на географска атрофия, която все още не засяга централната макула. Категория 4 (AREDS4) са очи с географска атрофия на централната макула и/или налична неоваскуларна мембрана. От клиничните рискови фактори с най-голямо значение според настоящия труд е големината на друзите и тяхната локализация. Освен големината на друзите основен допълнителен рисков фактор за прогресия на МДСВ е отлепването на РПЕ.

Подобно на резултатите и на други автори и в нашето проучване комбинацията големи друзи над 350  $\mu$  и отлепване на РПЕ в 65% от случаите беше причина за развитие на неоваскуларна мембрана и прогресия към влажна форма на заболяването.

Нашите изследвания показват, че при началните форми на развитие на МДСВ от значение като високорискови за прогресия са:

- меките друзи, с размери над 350  $\mu$
- наличието на друзевидно отлепване на РПЕ и/или хиперпигментации.

В обобщение можем да заключим, че от клиничните белези на ранната МДСВ меките конфлуиращи друзи с размити граници, нодуларните друзи, пигментните абнормалности са основните рискови фактори за прогресия на състоянието.

В нашето проучване отделихме особено внимание на изследването на автофлуоресценцията в граничната зона около географската атрофия, тъй като смятаме, че именно тази автофлуоресценция предопределя прогресията на заболяването. Всички наши 134 пациенти със суха форма на МДСВ бяха изследвани задължително с ФАФ. В зависимост от това каква беше автофлуоресценцията в граничната зона и съгласно класификацията на FAM study group ги разделихме в следните 4 основни групи: пациенти без патологична автофлуоресценция в граничната зона, такива с усилена автофлуоресценция, но само в граничната зона (фокална, лентовидна, петниста), пациенти с усилена автофлуоресценция в граничната зона и около нея – дифузен тип. При нашето групиране сме използвали класификацията на FAM study group, но сме обединили лентовидния и петнистия тип в една категория и сме добавали групата на пациентите без хиперавтофлуоресценция.

От изследваните 134 пациенти:

- Без патологична автофлуоресценция в граничната зона бяха 52
- С фокална автофлуоресценция – 24
- С лентовиден тип АФ – 14
- С дифузна АФ – 44.

Статистически това показва, че най-чести са случаите, в които няма АФ или тя е от дифузен тип. Много се дискутира по въпроса защо се наблюдава хиперавтофлуоресценция в граничната зона около географската атрофия. Някои автори смятат, че това е свързано с клетките на РПЕ, които претърпяват хиперплазия в тази зона, които често фагоцитират меланин и остатъци от фоторецепторните клетки и предизвикват повишено светене. Според нас хиперавтофлуоресценцията в околната тъкан е свързана с натрупването на липофусцин в клетките на РПЕ около атрофията и е белег на настъпваща дисфункция и увреда на тези клетки. Показва се вероятният участък на бъдеща атрофия на клетките на РПЕ.

Статистическата обработка на данните показва, че при:

– географска атрофия без АФ в граничната зона – промяната на размера на лезията е с  $1-2 \text{ mm}^2$  за 2 години.

– географска атрофия с фокална АФ в граничната зона – промяната на размера на лезията е с  $2-3 \text{ mm}^2$  за 2 години.

– географска атрофия с лентовиден тип АФ в граничната зона – промяната в размера на лезията е с  $5 \text{ mm}^2$  за 2 години.

– географска атрофия с дифузен тип АФ в граничната зона – промяната в размера на лезията е с  $10 \text{ mm}^2$  за 2 години.

Според хода на заболяването и най-вече прогресирането или не на атрофичната зона, се установи, че пациентите със суха форма на МДСВ и географска атрофия могат да се разделят на следните групи според скоростта на прогресията:

– Географска атрофия с бавен ход на прогресия: При липсваща или фокална АФ в граничната зона.

– Географска атрофия с умерен ход на прогресия: При лентовиден, петнист тип АФ в граничната зона.

– Географска атрофия с бърз ход на прогресия: Дифузен тип АФ в граничната зона.

От нашите проучвания и проведения статистически анализ на данните става ясно, че с най-голям процент на вероятност от прогресия са пациентите с дифузен тип АФ в граничната, докато с най-малък риск от развитие на заболяването са пациентите без АФ в граничната зона.

При влажната форма на МДСВ ФА белезите бяха показателни за прогресия. Можем да кажем, че типът на неоваскуларната мембрана е рисков фактор за прогресия. Пациентите с окултен тип неоваскуларна мембрана показваха по-изразен ход на прогресия. Най-често се касаеше за CNV – разположена под РПЕ или маскирана от отлепване на РПЕ или хеморагия.

Наблюдавахме два ангиографски типа окултна неоваскуларна мембрана:

- Тип 1 – окултна CNV/фиброваскуларно отлепване на РПЕ.
- Тип 2 – окултна CNV/с дифузна ексудация.

При втория тип окултна форма неоваскуларната мембрана не е очертана, по-скоро се наблюдава дифузен ликидж – изтичане на багрило и едем, чийто източник не може добра да се диференцира.

Именно в тези случаи на окултен тип 2 CNV мембрана наблюдавахме засилена прогресия на заболяването. Нашите проучвания, както и на други автори показват, че пациентите с окултен тип неоваскуларни мембрани са с 2 пъти по-висок риск от прогресия в сравнение с тези с класически тип неоваскуларна мембрана.

Хистопатологичните изследвания на субретинни мембрани при пациенти с окултна CNV показаха морфологични разлики между двата типа. Оказва се, че съдовете при 2 CNV са значително по-големи по калибър и оттук идва и по-голямото изтичане на багрило на ФА плаките.

За разлика от тях при CNV1 имаме по-малки по калибър неосъдове и силно развит фиброзен компонент, което е причина лезията да не се вижда добре на снимките, както и да има по-малка склонност към прогресия.

ОСТ белезите на активност и риск от прогресия при влажната форма на МДСВ са:

- големина на неоваскуларизацията
- тип – класическа, или окултна
- хиперрефлексивност на лезията
- нарушения на целостта на слоя на РПЕ/отлепване на РПЕ
- наличие и степен на ретинния едем.

Като ОСТ-А биомаркери за активност на лезията и изразен риск от прогресия се приемат:

- субклинична неоваскуларна мембрана.
- неоваскуларна мембрана тип ветрило или дантела с множество разклоняващи се капилляри.
- наличие на големи по калибър, груби неосъдове в неоваскуларната мембрана.
- наличие на анастомози между съдовете.
- периферни аркади и разклонения в края на неоваскуларната мембрана.

Наличието на мрежа от множество млади капилляри, извиващи се и анастомозиращи помежду си, е признак за активна мембрана.

## **Обсъждане на резултатите от приложението на анти-VEGF препарати при пациенти с влажна форма на МДСВ**

От множеството лекарствени средства, представени на пазара, три са разработени единствено и само за приложение при МДСВ, а именно ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea) и brolucizumab (Beovu).

Единствено bevacizumab (Avastin) е предназначен първоначално за лечение на различни видове рак, най-вече колоректален карцином, но се използва в много страни като off-label препарат за лечението на МДСВ. Сравнявайки пациентите, лекувани с Lucentis и с Avastin, можем да кажем, че се наблюдават почти еднакви резултати по отношение на промяна на зрителната острота и централната ретинна дебелина, съответно: средно подобряване на зрителната острота при Avastin – 0,2-0,3 (SD 0.3:  $P < 0.001$ ), средно подобряване на зрителната острота при Lucentis – 0.3-0.4 (SD 0.3:  $P < 0.001$ ). Средното подобряване на ЗО е с около 4-5 знака. При централната ретинна дебелина, измерена с OCT, нещата са също аналогични – средната промяна при лекуваните с Avastin е 100  $\mu$ , докато средната промяна в ретинната дебелина на пациентите, лекувани с Lucentis е 150  $\mu$ . Можем логично да заключим, че двата препарата имат еднаква ефективност по отношение на повлияване на ЗО и централната ретинна дебелина. В същото време се отчита общата и за двата препарата тенденция да имат по-добър ефект при пациенти в по-млада възраст и с по-малки лезии. Можем да отбележим също така, че Avastin се оказва значително по-ефективен при случаи с хеморагична активност, тъй като директно подпомага дезинтеграцията на еритроцитите в ретината и стъкловидното тяло. Нашите проучвания напълно корелират с данните от проучването View 1-2, че препаратът Eylea дава съпоставими, даже в някои начални форми малко по-добри резултати от останалите анти-VEGF препарати, като безспорно по-добър е ефектът на медикамента при отлепване на РПЕ. Вероятно това е свързано с директния му протективен ефект върху РПЕ клетки. Ето защо Eylea е медикамент на първи избор при пациенти с отлепване на РПЕ.

### ***Обсъждане на усложненията от анти-VEGF терапията***

Най-общо усложненията след анти-VEGF терапията могат да се разделят на две големи групи – усложнения, свързани с прилагането на интравитреалната инжекция, и усложнения вследствие на основното ретинно заболяване – МДСВ.

Усложненията, свързани с манипулацията – интравитреална инжекция, които не зависят толкова от заболяването и агента, който се прилага, са:

- Ендофталмит, иридоциклит
- Отлепване на ретината
- Повишаване на ВОН
- Хеморагии – субконюнктивни, ретинни
- Системни странични ефекти от медикаментите.

Усложнения, свързани с основното ретинно заболяване – МДСВ, са:

– Неповлияване от терапията или изчерпване на ефекта от даден медикамент.

- Разкъсване на РПЕ
- Атрофия на ретината
- Фиброза.

Субретинната фиброза е сериозно усложнение на интравитреалната терапия при МДСВ, което води до значително намаляване на зрителната острота. Основните рискови фактори за появата на това усложнение са: ниска зрителна острота, възраст над 50 години; увеличена ретинна дебелина  $MI > 20$ ; голяма площ на неоваскуларизацията и значително изтичане на флуоресцеин от лезията. Развитието на субретинна фиброза е и много по-често при пациенти с миопия, при които са много по-чести рецидивите на заболяването. Предотвратяването на развитието на фиброза е доста трудно постижимо.

Основното, което трябва да ни води при лечението с анти-VEGF, е разбирането, че продължителността на VEGF супресията не е константна величина, а зависи от избрания препарат и индивидуалните особености на конкретния пациент.

Препаратите с по-продължително действие дават възможност за прилагане през по-големи интервали, като се намалява значително броят на приложенияте в окото. В повечето случаи тези медикаменти водят до по-продължителна ремисия – 3-4 години.

Индивидуализираният подход на лечение премахва нуждата от проследяващи визити, не позволява рестарт на заболяването и задържа за по-дълго време постигнатите добри резултати.

Виждаме, че терапията с блокиращите растежните фактори вещества не е перфектна. Необходимо е подобряване на тази терапия, което е свързано с две основни направления:

– комплексна терапия с блокиране на повече и различни растежни фактори и протеини освен анти-VEGF.

– удължаване на ефекта на действие на медикаментите и намаляване на честотата на инжектиране чрез използване на нови системи за въвеждане на лекарствени вещества в окото като long lasting delivery systems, port delivering systems, refilling systems.

В същото време е необходимо и своевременното разпознаване на рисковите фактори за усложнения с цел тяхното предотвратяване.

### **Заклучение**

МДСВ е комплексно заболяване с множество фактори, определящи неговото развитие и прогресия. Все още се откриват нови и нови патогенетични механизми за развитието на това състояние, появяват се нови, до момента „скрити играчи“, подпомагащи механизмите на неоангиогенеза. При лекуването на пациентите с МДСВ е много важно да имаме предвид рисковите фактори както на средата, така и демографски, както и да разпознаем типичните клинични биомаркери, допринасящи за прогресията или стационарирането на състоянието. Познаването на рисковите фактори, някои от които са и прогностични за хода на болестта, ни помага по-успешно да лекуваме тези пациенти и да включваме в определени моменти едни или други лекарствени средства. Именно рисковите фактори – на околната среда или генетични, са и причината за развитие на възпаление, анатомични промени и дисфункция на фоторецепторните клетки, с последваща загуба на зрителната острота.

Не на последно място работата с пациентите и информирането им за различните рискови фактори и евентуалната им превенция е най-силният механизъм за профилактика на ретиналните заболявания и МДСВ.

## ИЗВОДИ

1. Рисковите фактори за развитие и прогресия на МДСВ могат да се разделят на общи и клиникоспецифични. От общите рискови фактори с най-голямо значение са възрастта, наличието на хипертония с давност повече от 10 години, по-високото диастолно налягане, лош липиден статус и затлъстяване (BMI > 20), наличие на заболяването в едното око.

2. Клиникоспецифичните рискови фактори, отговорни за прогресията на МДСВ, са:

- Големина на друзите (над 350  $\mu$ )
- Наличие на хиперпигментни фокуси на ниво РПЕ
- Изразена хиперавтофлуоресценция около атрофичните лезии
- Типът и големината на неоваскуларната мембрана (мембрана – окултен тип CNV 2 с големина над 3 mm).
- Отлепване на РПЕ (друзевидно, серозно)
- ОСТ-А биомаркери (субклинична неоваскуларна мембрана, груби по калибър неосъдове тип ветрило, съдови анастомози).

3. Морфологичните изследвания показваха, че съществува морфологична разлика между твърдите и меките друзи. Именно различният морфологичен строеж определя по-високата реактивност и имуногенност на меките друзи, обуславяща прогресията на МДСВ и активирането на имунни реакции в организма. Морфологичните изследвания показват близостта на процесите при влажна форма на МДСВ с репаративните процеси при зарастващи рани и доказват значението както на елементите на фиброзообразуване, така и на възпалителните клетки.

4. Рисковите фактори, свързани с прогресия на атипичните форми на МДСВ – РАП и ПХВ, са по-различни от тези за стандартните форми. Те включват:

- Наличие на основен хранещ съд
- Наличие на ретинно-хориоидални анастомози
- Отлепване на РПЕ
- Намалена дебелина на хориоидеята – изтънявания на хориоидеята.
- При ПХВ от особено значение е прекаран централен серозен хориоретинит и повишени нива на С-реактивен протеин в кръвта.

5. Резултатите от терапията на пациентите с МДСВ показват, че Avastin и Lucentis имат сходен ефект по отношение на ЗО и ретинна дебелина. Avastin е по-ефективен при пациенти с изразена хеморагична активност.

Eylea, от друга страна, дава по-добри резултати по отношение на ЗО и е препарат на избор при отлепвания на РПЕ. Използването на схемата ТАЕ дава добър резултат, намалява се броят на приложенияте, без да се допуска рестарт на заболяването.

6. Основното, което трябва да ни води при лечението на МДСВ, е разбирането, че продължителността на VEGF супресията не е константна величина, а зависи от избрания препарат и индивидуалните особености на конкретния пациент. Индивидуализираният подход на лечение на МДСВ премахва нуждата от проследяващи визити, не позволява рестарт на заболяването и задържа за по-дълго време постигнатите добри резултати.

7. Атипичните форми на МДСВ представляват сериозно терапевтично предизвикателство. Лечението на РАП е трудно и налага избор на конкретни препарати (ranibizumab, aflibercept), по-често инжектиране и винаги е свързано с повишен риск от сериозни усложнения като разкъсване на РПЕ. При ПХВ за момента комбинираното лечение ФДТ и анти-VEGF дава положителен резултат.

## ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. За първи път в България се прави изследване на общите и клиничните рискови и прогностични фактори за развитие на МДСВ.

Представени са в обобщен вид клиничните рискови фактори и тяхното значение за прогресията на МДСВ като големина на друзите (над 350  $\mu$ ), изразена хиперавтофлуоресценция около атрофичните лезии, тип и големина на неоваскуларната мембрана, отлепване на РПЕ.

2. За първи път в България е показано значението на автофлуоресценцията при оценка на състоянието и вероятността от прогресия на сухата форма на МДСВ. Предложена е система за оценка на риска от прогресия в зависимост от вида на автофлуоресценцията в граничната зона.

3. Задълбочено е изследвано значението на различните методи при диагностика на пациенти със суха и влажна форма на МДСВ и са предложени работни протоколи, улесняващи прегледа и оценката на риска от прогресия при тях.

4. Направено е подробно ултраструктурно и морфологично изследване на друзите и субретинните неоваскуларни мембрани, като детайлно са описани особеностите на тези структури и промените в тях под въздействие на анти-VEGF медикаментите, което е с приносен характер за изясняване патогенезата на заболяването.

5. За първи път в България се изследва детайлно ефектът на различните анти-VEGF препарати върху пациенти с МДСВ. Прави се обобщение за ефективността на всеки един от тях, както и сравнителен анализ на резултатите.

6. За първи път се проучват основно атипичните клинични форми на МДСВ и се обсъждат клиничните особености и се предлагат комбинирани схеми за лечение на тези състояния.

7. Широко се дискутират евентуалните усложнения на anti-VEGF терапията и методите за тяхната профилактика.

## ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### ПУБЛИКАЦИИ

1. Vidinova, Ch., K. Vidinov. Sind epiretinale Membranen bei proliferativer Vitreoretinopathie und subretinalen Proliferationen bei AMD etwas mehr als Hyperregeneration an der falschen Stelle? Der Ophthalmologe, Band 100, supp.1, 2003.
2. Vidinova, C., L. Voinov, N. Vidinov. Ultrastrukturelle Veränderungen in der Struktur epiretinaler Membranen bei PVR – Anspruch und Wirklichkeit. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2005, Band 222, 568-571.
3. Vidinova Ch., N. Vidinov. Der Einfluss von Avastin auf die Ultrastruktur choroidaler Neovaskularisationsmembranen bei Patienten mit alterbedingter Makuladegeneration. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2009, Band 226, 491-495.
4. Vidinova Ch., K. Vidinov. Makrophagen in der Ultrastruktur der PDR und AMD Membranen- Potenzieller Einfluss auf Neoangiogenese? Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 2012, Band 229, 1204-1208.
5. Vidinova, C., P. Guguchkova, K. Vidinov. Fundusautofluoreszenz bei der trockenen Form der altersbedingten Makuladegeneration-Bedeutung für die Prognose. Klin Monatsbl Augenheilkunde 2013: 230:1135-1141.
6. Vidinova C, Guguchkova, Dimitrov Tz, K. Vidinov, Nocheva H. Ultrastruktureller und klinischer Vergleich des Ergebnisses bei Vergleich des Ergebnisses bei PDR Patienten, behandelt mit Ranibizumab (Lucentis) oder Aflibercept (EYLEA) – von Grundlagenforschungen zu den klinischen Therapien. Klin Monatsbl Augenheilkunde 2018: 235:1-7.
7. Гугучкова, Пр., Хр. Видинова, С. Павлова. Диагностични възможности на Оптичната Кохерентна Томография (ОСТ). Български офталмологичен преглед, брой 2, 2004, 15-22.
8. Видинова, Х., Гугучкова-Янчулева П. ОСТ-Rtvue при диагностиката и терапията на различни форми на Макулната дегенерация свързана с възрастта (МДСВ). Български офталмологичен преглед, 2008, брой 3, 26-31.
9. Видинова, Х., Гугучкова, Пр. Нови насоки в патогенезата и терапията на ексудативната форма на сенилната макулна дегенерация. Български офталмологичен преглед, 2006, брой 3, 50-54.
10. Гугучкова-Янчулева, П., Самсонова Б., Видинова Х. Резултати от първи проучвания от провеждането на анти-VEGF терапия. Български офталмологичен преглед, 2007, брой 3, 20-27.

11. Видинова, Х., Гугучкова-Янчулева П. ОСТ и ангиофлуорографски характеристики на сухата форма на макулна дегенерация, свързана с възрастта. Български офталмологичен преглед, 2011, брой 2, 3-9.
12. Георгиев, И. Петкова, Х. Видинова. Електроретинографски промени в слоевете на ретината при Макулна дегенерация свързана с възрастта (МДСВ). Лечение с анти-VEGF. Български офталмологичен преглед, 2012, брой 4, 17-23.
13. Видинова, Х. Макулна дегенерация свързана с възрастта, диагностика и терапия. Български офталмологичен преглед, 2013, брой 1, 62-70.
14. Видинова, Х. Макулна дегенерация свързана с възрастта – новости в терапията. Medical, брой 6, 2014, 36-41.
15. Видинова, Х., Д. Антонова, Х. Ночева. Макулна дегенерация, свързана с възрастта. Прогностични рискови фактори при диагностика на заболяването. Медицински преглед, 2020, 56(1), 37-43.
16. Видинова, Х., Д. Антонова, Л. Войнов. ОСТ диагностика на субретинните мембрани при влажна форма на МДСВ – терапевтично значение. Български офталмологичен преглед, 2020, vol. 64, брой 1, 20-25.
17. Видинова, Х., П. Гугучкова. Съвременни аспекти на анти-VEGF терапията при пациенти с пролиферативна диабетна ретинопатия. Български офталмологичен преглед, 2020, vol. 64, брой 2, 27-32.
18. Видинова, Х., Д. Антонова. Интравитреалните инжекции като терапия на МДСВ. Показания, резултати, усложнения. Medinfo, 2021, брой 3, 38-42.
19. Видинова, Х., Д. Антонова, Л. Войнов. Сравнителен анализ на резултатите от анти-VEGF терапията при пациенти с МДСВ. Български офталмологичен преглед, 2021, vol. 65, брой 2, 24-30.

## **УЧАСТИЯ В КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ**

1. Vidinova Ch. Complications after anti-VEGF therapy for AMD. Filatov Memorial lectures, 25-29 MAY 2021, Odessa, Ukraine.
2. Vidinova Ch., D. Antonova, P. Guguchkova. OCT-A characteristics of neovascular membranes in wet AMD – possible correlation to the prognosis. 118 DOG Congress, 09-11.10.2020, Berlin, Germany. Best paper from East Europe-prize.
3. Видинова Хр. Интравитреалните медикаменти при дегенерация на макулата. XII Конгрес на БДО, 24-27.10.2019, Боровец.

4. Vidinova Ch., P. Guguchkova. Contemporary aspects of anti-VEGF treatment in PDR. Symposium of Bulgarian Society of Ophthalmology, WOC 2020, 26-29.06.2020, Cape town, South Africa.
5. Vidinova C., P. Guguchkova. Clinical outcomes and ultrastructural changes in DR patients after the application of Aflibercept (EYLEA). 114 DOG Congress, 29.09-2.10.2016. Travel Grant.
6. Vidinova C., L. Voinov. Computer based programme for screening of macular diseases and after eye trauma. 21 Congress of BMMC, 31.05-01.06. 2016, Bucharest, Romania.
7. Vidinova C., P. Guguchkova. Ultrastructural changes in the subretinal tissue in AMD patients after the application of Aflibercept (EYLEA). 113 DOG Congress, 1-4.10.2015, Berlin, Germany. Travel Grant.
8. Vidinova C., P. Guguchkova. OCT and Fundusautofluorescence in patients with central serous chorioretinopathy and those with Adult-onset-foveomacular Vitelliform Dystrophy. 113 DOG Congress, 1-4.10.2015, Berlin, Germany.
9. Vidinova C., L. Voinov. Retinal angiomatous proliferations (RAP) as a rare form of age related macular degeneration, presentation of a clinical case. 20 Congress of BMMC, 8-11.06,2015, Thessaloniki, Greece.
10. Vidinova C., L. Voinov. Evaluation of changes and monitoring the progression in patients with age related macular degeneration 19 Congress of BMMC, 7-10 May 2014 Plovdiv, Bulgaria.

# **AGE RELATED MACULAR DEGENERATION – PROGNOSTIC RISK FACTORS, ULTRASTRUCTURAL CHANGES, DIAGNOSTIC AND TERAPEUTICAL MODALITIES**

## **Summary**

### **Aim:**

The aim of the dissertation work is to analyze and evaluate the prognostic risk factors for progression of AMD. To estimate the efficacy of different diagnostic methods and to analyze the results from the treatment of different anti- VEGF drugs.

### **Material and methods:**

We enrolled 274 patients, diagnosed and treated for AMD in MMA for the period from 2008 to 2020 (11 years). From them 154 were men and 130 women. The age range was from 61 to 83, mean age 69, 6 years. The patients were divided as follows:

1. Patients with dry AMD – 134.
2. Patients with wet AMD – 126.
3. Atypical forms of AMD – 14 patients – 9 with RAP and 5 with PHV.

### **Results:**

Risk factors for AMD progression can be divided into general and clinical specific. From the general risk factors of greater importance are age, hypertension lasting more than 10 years, high level of lipids in the blood, BMI > 20, AMD in the other eye.

The clinical risk factors comprise:

- The size of the drusen.
- Hyperautofluorescence in the border zone in the atrophic lesions.
- Type and size of neovascular membranes – occult type CNV, size over 3 mm.
- OCT – A biomarkers – subclinical neovascular membranes, rough new vessels.

The results from the anti-VEGF therapy show that Avastin and Lucentis have a similar effect on the VA and CRT. Avastin is more effective in patients with haemorrhagic activity. Eylea on the other hand showed better results in terms of VA and is a drug of treatment in PDR detachment.

The T&E regiment is the perfect treatment regimen giving the opportunity for individualized treatment.

Knowing the risk factors and prognostic factors is of great importance for better treatment and achievement of good results.

**Conclusion:**

Knowledge of prognostic risk factors is important in predicting the course of the disease and thus enables us to better treat and prevent AMD.

**KEY WORDS:** AMD, Prognostic risk factors, anti-VEGF treatment