

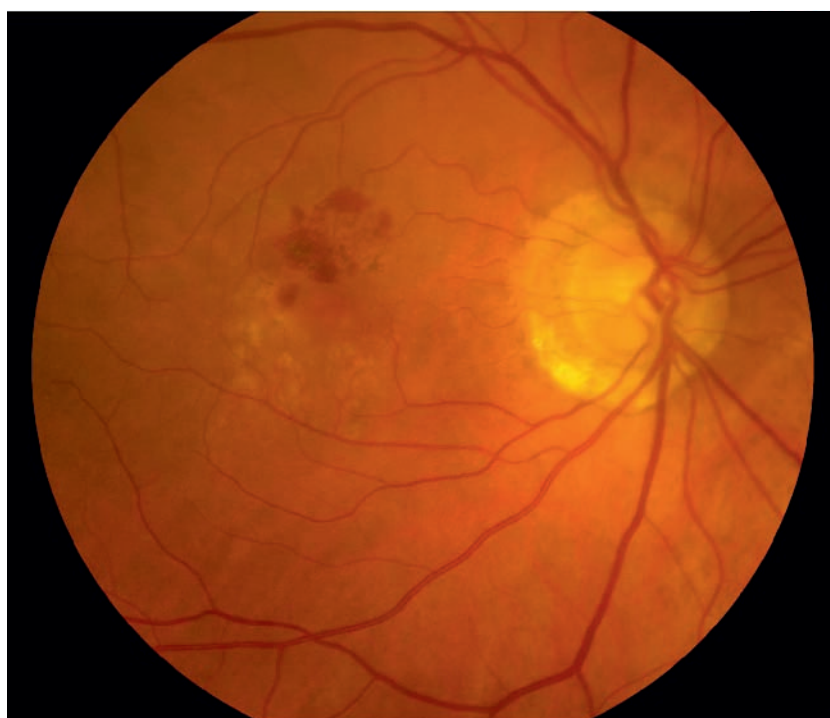
ISSN 1314-5800

2024 | VOL. 13 | № 2
2024 | ТОМ 13 | БР. 2



BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

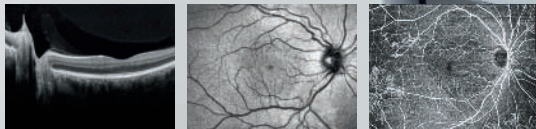
БЪЛГАРСКИ ФОРУМ
ГЛАУКОМА



Publication of the „National Academy Glaucoma“ Foundation

Отключи пълния потенциал на Angio Expert HD

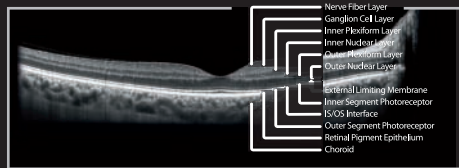
Xephilio OCT-A1



Отвъд повърхността

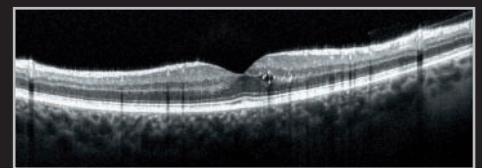


С любезното съдействие на д-р Jens Andresen, Офталмолог
Очна клиника Скендерборг
Скендерборг, Дания



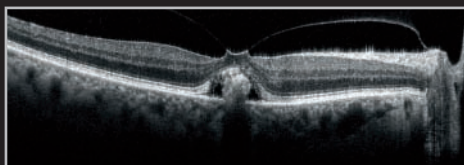
Здрава ретина

С оптична кохерентна томограф OCT-HS100 на Canon могат ясно да се определят отделните слоеве на ретината.



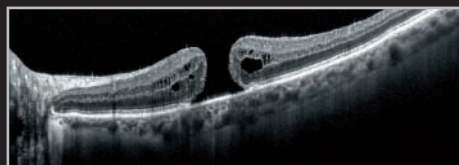
Макулопатия, предизвикана от Хлороквин

Пациент от мъжки пол, на 61 години, с новодиагностициран диабет тип 2. Зрителната острота е намалена до 0,32 на дясното око в сравнение с 1,0 на лявото око. От извършената томография се вижда малко натрупване на течност в интравитреалното пространство вдясно от фовеята. Във връзка с натрупването на течност се виждат бели точки, които са твърди ексудати.



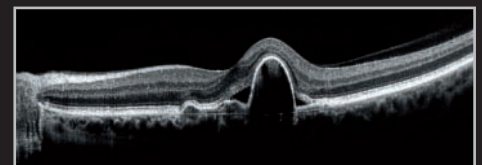
Псевдовителитоформна макулна дистрофия

Пациент от мъжки пол, на 61 години, с новодиагностициран диабет тип 2. Зрителната острота е намалена до 0,32 на дясното око в сравнение с 1,0 на лявото око. От извършената томография се вижда малко натрупване на течност в интравитреалното пространство вдясно от фовеята. Във връзка с натрупването на течност се виждат бели точки, които са твърди ексудати.



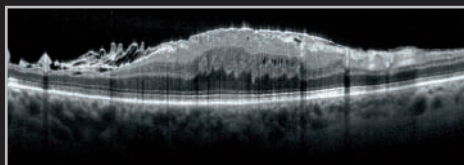
Макулна дупка с пълна дебелина

Пациент от женски пол, на 87 години. Макулната дупка преминава през всички слоеве на ретината. Интравитреалният оток в краищата на дупката е много типична находка. Освен това се наблюдава леко повдигане на ретината. Не се наблюдава загуба на ретинална тъкан, но поради вътрешните притегателни сили краищата на дупката са се отдръпнали един от друг. Лечението е хирургично чрез витректомиа, отлепване на вътрешната ограничаваща мембрана и инжектиране на въздух или газ.



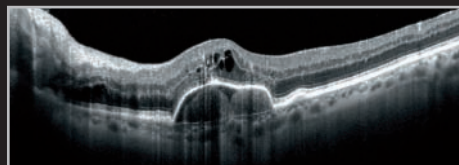
Окултна хориоидална неоваскуларна мембрана

Пациент от мъжки пол, на 61 години, с внезапна поява на метаморфопсия. Изображението с оптична кохерентна томография (OCT) показва отлепване на пигментния епител (PED) точно темпорално от фовеята, със субретинална течност по ръбовете на PED. Флуоресцентивата ангиография разкрива нарастваща хиперфлуоресценция в по-късните фази, в съответствие с наличието на окултна хориоидална неоваскуларна мембрана, започнато е лечение с ранибизумаб.



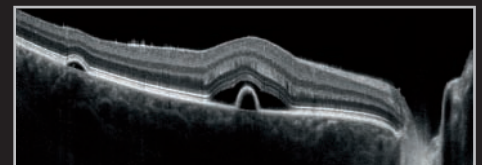
Епиретинна фиброза

Пациент от женски пол, на 75 години, оплаква се от затруднения при четене и преценяване на разстоянията. Вижда се ясно изразено удебеляване на централната част на ретината (466 µm). Повърхността на ретината е набръччана поради фиброза и свиване на мембраната. Лечението се провежда чрез витректомиа и отстраняване на вътрешната ограничаваща мембрана.



Клонова венозна оклузия на ретината

Пациент от мъжки пол, на 74 години, с постепенно разширяваща се сива зона в централното зрение на лявото око. Известно е, че има отлепване на пигментния епител на ретината на лявото око. На това изображение се вижда съществуващото от преди отлепване на пигментния епител (PED). Върху него обаче се вижда кистозен оток на макулата, причинен от венозна тромбоза.



Централна серозна хориоретинопатия

Пациент от женски пол, на 31 години. Бременна в третия триместър, когато внезапно получава замъглено петно в централното си зрение. При преглед с оптична кохерентна томография (OCT) се вижда натрупване на течност под ретината в пространството между фоторецепторите и пигментния епител на ретината (RPE). В същата област обаче се вижда и малко отлепване на RPE, а вляво се вижда в състояние малко натрупване на течност. Няма лечение и състоянието обикновено отшумява спонтанно за 3 до 6 месеца. Изисква се наблюдение и вдъхване на увереност на пациента.

BULGARIAN FORUM GLAUCOMA

Publication of the “National Academy Glaucoma” Foundation, Sofia, Bulgaria

СЪДЪРЖАНИЕ

ГЛАУКОМА

1. Особенности на социално-психологическия статус на пациенти с глаукома, тяхното въздействие върху качеството на живот и прогресия на процеса 40

О. Кошинец, А. Николюк, Р. Вагюк

ВРОДЕНА ГЛАУКОМА

2. Актуалност на проблема първична Вродена глаукома 45

А. Попова

ОЧНА ПОВЪРХНОСТ

3. Диагностика и терапия за сухо око ориентирани към слъзния филм въз основа на динамиката на слъзния филм 51

Н. Йокой, Г. Георгиев

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

4. Ранни функционални и анатомични резултати при лечение с Faricimab 58

М. Литев, Д. Митова

ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ

5. Приложение на изкуствения интелект в офталмологията 64

Цв. Димитров, И. Димитрова, Т. Златков, Т. Димитрова

CONTENTS

GLAUCOMA

1. Peculiarities of the socio-psychological status of glaucoma patients, their impact on the quality of life and the progression of the process 40

O. Koshchynets, A. Nykolyuk, R. Vadiuk

CONGENITAL GLAUCOMA

2. Actuality of the problem primary congenital glaucoma 45

A. Popova

OCULAR SURFACE

3. A brief overview of Tear film oriented diagnostics and therapy for dry eye 51

N. Yokoi, G. Georgiev

MEDICAL TREATMENT

4. Primary functional and anatomical results of treatment with Faricimab 58

M. Litev, D. Mitova

AFICIAL INTELLIGENCE

5. Application of artificial intelligence in ophthalmology 64

Tsv. Dimitrov, I. Dimitrova, T. Zlatkov, T. Dimitrova

ГЛАВЕН РЕДАКТОР:

Проф. г-р Ботьо Ангелов, г.м.
 Медицински институт, Очна клиника
 МИ, МВР, София, България

EDITOR-IN-CHIEF:

Prof. Botio Anguelov, MD, PhD
 Medical Institute, Eye Clinic
 MI, Sofia, Bulgaria

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ:

Проф. г-р Габор Холо, г.м., г.м.н.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница „Семелвейс“, Будапеща, Унгария

Проф. г-р Милко Илиев, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университетска болница, Берн, Швейцария

Доц. г-р Барбара Цвенкел, г.м.
 Очна клиника, Университетски медицински център Любляна
 Любляна, Словения

Проф. г-р Фотис Топузис, г.м.
 Университет „Аристотел“, Болница АХЕПА
 Катедра по офталмология, Солун, Гърция

Проф. г-р Александър Куроедов, г.м., г.м.н.
 2-ра Централна Военна болница „Мандрика“
 Катедра по офталмология
 Държавен медицински университет, Москва, Русия

Доц. г-р Пол Чю, г.м.
 Катедра по офталмология
 Национална университетска болница, Сингапур

Д-р Терек Шарауи
 Глаукомен сектор, Катедра по клинични невронауки
 Женевски университет, Швейцария

Проф. г-р Антонио Мартинес, г.м.
 Катедра по офталмология
 Университет „Сантяго де Компостела“
 Ла Коруня, Испания

Проф. г-р Робърт Уейнреб
 Очен център „Шилей“, Глаукомен център „Хамилтън“
 Калифорнийски университет, Сан Диего, Калифорния, САЩ

Проф. г-р Тануж Дада
 Център по очни науки „Д-р Раджендра Прасаг“
 Институт по медицински науки, Ню Делхи, Индия

Д-р Антон Хомер
 Глаукомен сектор, Болница „Хера“, Виена, Австрия

Проф. г-р Шломо Меламед, г.м.
 Глаукомен център „Сам Ротберг“
 Медицински център „Шеба“, Тел Хашомер, Израел

Проф. г-р Радуил Цеков, г.м.
 Университет на Южна Флорида, Тампа, Флорида, САЩ

Проф. г-р Гас Газард, г.м.
 Университетска очна болница „Мурфилдс“
 Лондон, Великобритания

Проф. г-р Алън Харис, г.м.
 Глаукомен изследователски и диагностичен център
 Очен институт „Глик“, Медицински университет, Индианаполис,
 Индиана, САЩ

Проф. г-р Леополд Шметерер, г.м.
 Институт по очни проучвания, Сингапур
 Технологичен университет Нанянг, Сингапур

Проф. г-р Алфонсо Антон, г.м.
 Отделение по глаукома и Изследователски отдел
 Институт „Катала де ретина“, Барселона, Испания

Проф. г-р Гурингер Сайн, г.м.
 Медицински център на Университета в Канзас, Канзас Сити, Канзас, САЩ
 Университет на Мисури - Медицински център в Канзас Сити, САЩ

Проф. г-р Татяна Имшенетская, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Беларуската Академия за Следдипломно Обучение,
 Минск, Беларус

Проф. г-р Светлана Анисимова, г.м.н.
 Катедра по офталмология,
 Медико-стоматологичен университет, Москва, Русия

Проф. г-р Преграз Йованович, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Проф. г-р Весна Димовска, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Скопие, Македония

Проф. г-р Маргарита Тодорова, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Цюрих, Швейцария

Проф. г-р Жасмина Джорджевич-Йосич, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Ниш, Сърбия

Доц. г-р Андрей Брежнев, г.м.
 Катедра по офталмология
 Медицински университет, Курск, Русия

Д-р Т. Добрев
 Медицински институт, Очна клиника
 МИ, МВР, София, България

EDITORIAL BOARD:

Prof. Gabór Holló, MD, PhD, DSci
 Department of Ophthalmology
 Semmelweis University, Budapest, Hungary

Prof. Milko Iliev, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Bern, Inselspital, Bern, Switzerland

Assoc. Prof. Barbara Cvenkel, MD, PhD
 Eye Clinic, University Medical Center Ljubljana
 Ljubljana, Slovenia

Prof. Fotis Topouzis, MD, PhD
 Aristotle University, AHEPA Hospital
 Department of Ophthalmology, Thessaloniki, Greece

Prof. Alexander Kuroyedov, MD, PhD, DSci
 Mandryka 2nd Central Clinical Hospital
 Department of Ophthalmology

Russian State Medical University, Moscow, Russia
Assoc. Prof. Paul Chew, MD, PhD
 Department of Ophthalmology

National University Hospital, Singapore
Tarek Shaarawy, MD
 Glaucoma sector, Department of Clinical Neurosciences,
 University of Geneva, Switzerland

Prof. Antonio Martínez, MD, PhD
 Department of Ophthalmology
 University of Santiago de Compostela
 La Coruña, Spain

Prof. Robert Weinreb, MD
 Shiley Eye Center, Hamilton Glaucoma Center
 University of California, San Diego, California, USA

Prof. Tanuj Dada, MD
 Dr Rajendra Prasad Centre for Ophthalmic Sciences
 All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India

Anton Hommer, MD
 Glaucoma Unit, Hera Hospital, Vienna, Austria

Prof. Shlomo Melamed, MD, PhD
 The Sam Rothberg Glaucoma Center
 Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel

Prof. Radouil Tzekov, MD, PhD
 USF Eye Institute, Tampa, Florida, USA

Prof. Gus Gazzard, MD, PhD
 Moorfields Eye Hospital
 London, United Kingdom

Prof. Alon Harris, MD, PhD
 Glaucoma Research and Diagnostic Center
 Glick Eye Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis,
 Indiana, USA

Prof. Leopold Schmetterer, MD, PhD
 Singapore Eye Research Institute, Nanyang
 Technological University, Singapore

Prof. Alfonso Anton, MD, PhD
 Glaucoma Department and Research Department
 Institute Catala de Retina, Barcelona, Spain

Prof. Gurinder Singh, MD, MHA
 University of Kansas Medical Center, Kansas City, KS, USA
 University of Missouri - Kansas City Medical Center, Kansas City MO, USA

Prof. Tatiana Imshenetskaya, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
 Minsk, Belarus

Prof. Svetlana Anisimova, MD, Dsci
 Department of Ophthalmology,
 State Medico-Stomatological University, Moscow, Russia

Prof. Predrag Jovanović, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Prof. Vesna Dimovska, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Skopje, Macedonia

Prof. Margarita Todorova, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Zürich, Switzerland

Prof. Jasmina Djordjević-Jocić, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 Medical University, Nish, Serbia

Assoc. Prof. Andrei Brezhnev, MD, PhD
 Department of Ophthalmology,
 State Medical University, Kursk, Russia

T. Dobrev, MD
 Medical Institute, Eye Clinic
 MI, Sofia, Bulgaria



“National Academy Glaucoma” Foundation XIV International Symposium of “National Academy Glaucoma” Foundation

SESSIONS: GLAUCOMA & RETINA

Sofia, April 12, 2025, Hotel “Forum”

Фондация „Национална Академия Глаукома”

Уважаеми колеги,

Имаме честта да Ви поканим на XIV Международен Симпозиум на Фондация „Национална Академия Глаукома”, който ще се състои в гр. София на 12 Април 2025 г. в Хотел „Форум”.

В рамките на симпозиума ще се проведе и сесия „Ретина”.

При желание от Ваша страна да изнесете доклад в рамките на симпозиума, моля да изпратите резюме със заглавие, автори и институция на български и английски език до 1-ви март 2025 г. на електронната поща на фондацията.

За контакти, регистрация и информация: E-mail: botio.ang@abv.bg

Проф. д-р Ботьо Ангелов д.м.
Учредител и Управител на Фондация „Национална Академия Глаукома”

Peculiarities of the socio-psychological status of glaucoma patients, their impact on the quality of life and the progression of the process

O. Koshchynets, A. Nykolyuk, R. Vadiuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ophthalmology department, Ukraine

Abstract

Glaucoma is a chronic disease that leads to irreversible blindness and significantly reduces patients' quality of life. The work aimed to study the socio-psychological status of patients with primary glaucoma and its impact on the patient's quality of life and the progression of the process.

The study was conducted at the offices of ophthalmic departments of three District Hospitals in the Ivano-Frankivsk region. A representative group of 515 people has been surveyed grouped per severity of glaucomatous damage into two main groups: 347 patients with I-II (initial) stages of primary glaucoma and 168 patients with III-IV (late) stages of the disease. It is found that in patients with primary glaucoma, the majority of which (87.6%) are aged and elderly, their main socio-economic determinants of unhealthy are a low level of material well-being and education, poor physical and social activity, and harmful habits. It was reported that the development of late-stage glaucoma significantly decreases the quality of life by deteriorating health, decreased daily activity, increased anxiety and depression, elevated sense of social insecurity

Key words: Odds Ratio, glaucoma progression, lifestyle, prevalence.

Introduction

Glaucoma is a leading cause of irreversible blindness globally. It is characterized by damage to the optic nerve and loss of visual field and is often associated with elevated intraocular pressure (IOP) [1]. It has been estimated that 60.5 million people were affected by primary open-angle glaucoma (POAG) and primary angle-closure glaucoma (PACG) globally in 2010. Age is known to be a risk factor for glaucoma. Given the aging of the population worldwide, the prognosis for the prevalence of glaucoma is grim. In 2013, the number of people (aged 40 - 80 years) with glaucoma worldwide was estimated to be 64.3 million, increasing to 76.0 million in 2020 and 111.8 million in 2040 [1, 2, 3, 4].

The clinical insidiousness of the disease requires, first of all, special preventive measures and constant attention to glaucoma at all levels of social life. Unfortunately, the introduction of advanced treatment technologies, including surgical and therapeutic, the latest achievements of pharmacy, and the use of modern equipment do not significantly affect the situation, and the statistics of glaucoma incidence remain disappointing. In a certain way, this indicates that not all forms of fighting with blindness due to glaucoma are involved, and this, accordingly, requires the improvement of preventive measures both at the public level - at the stage of familiarization of society with the disease, and at the professional level - with the dissemination of the achievements of world science and practice.

In addition, the parameters of socio-economic well-being, social activity, psycho-emotional status, and lifestyle have an extraordinary impact on the development and progression of the pathological process [5, 6, 7, 8, 9].

Purpose

The purpose of the work is to study the socio-psychological status of patients with primary glaucoma, their impact on the patient's quality of life and the progression of the process.

Materials and methods

According to a special program, on the basis of ophthalmology departments of three hospitals of the Ivano-Frankivsk region, a representative group of 515 people with primary glaucoma was examined; of them - 347 patients with stages I-II and 168 patients with stages III-IV of primary glaucoma. In addition, the examinees were divided by gender, age, and place of residence (urban or rural residents). The distribution in the studied groups of such socio-economic factors as material well-being, and level of education was investigated. To study the socio-psychological status of patients with primary glaucoma and their impact on the development of late stages of the disease (III-IV stages), ending in irreversible blindness, the method of calculating the Odds Ratio (OR) and its 95% Confident Interval CI, and the null hypothesis - the criteria of compliance was used. If 95% CI contained a unit, then the influence of the studied factor was regarded as insignificant.

Results and discussion

Analysis of the age structure of all 515 examined patients with glaucoma showed that the majority of patients (87.6%) are people over working age (60 years and older). The compared groups of examinees, depending on the stage of glaucoma, differed from each other in age composition (according to the criterion χ^2 $p < 0.001$). In stage III-IV of glaucoma, half of the examined belonged to people of senile age (75 years and

older) - 50.6% against 33.4% in stages I-II, mainly due to the age group over 80 years (27.4% versus 12.4%, respectively). That is, involuntal processes certainly affect the development of glaucoma and its progression, which is confirmed by the data of the calculation of the odds ratio indicator - with age (after 70 years), the chances of developing late stages of the disease increase by 1.5 - 3.5 times (OR=2.32; 95%CI: 1.56-3.46).

In the structure of the examined by sex, the proportions of men and women were the same - 49.3% and 50.7%, respectively. However, among patients with late and initial stages of the disease, there was a difference in sexual structure ($p < 0.05$). In the group of people with advanced stages of glaucoma, there are more men than women (56.0% versus 44.0%). Given that the age structure of patients does not differ from each other ($p > 0.05$), in our opinion, this allows us to put forward a hypothesis that the late stages of glaucoma develop more often in men, possibly because of their well-known unhealthy lifestyle and untimely seeking medical help. It has been established that males are 1.5 - 2 times more likely to have late stages (OR=1.48; 95%CI: 1.02-2.15) [2].

As you know, there are socio-economic determinants among the factors that affect the psychological health of the population and its access to medical care. The study of their main characteristics: material well-being, level of education, employment, social status, etc., showed the importance of most of these factors in terms of influence on the occurrence of glaucoma and the development of its late stages.

In particular, the level of material well-being was studied both according to subjective self-esteem and the average monthly amount of income per family member. It was found that less than half of the respondents regard their level of well-being quite highly: 42.9±2.2% as average and very few (6.1±0.8%) - as high.

It should be noted that the self-assessment of the level of well-being did not differ in the main comparison groups in terms of the severity of the disease. However, it reliably ($p < 0.001$) changed with age. This is logical since people of senile age do not have the opportunity for additional earnings and live only on retirement. An additional argument for this may be the fact that almost all respondents who assessed their well-being as high and above average were at a socially active age - up to 65 years old.

Such rather low levels of material well-being indicate the danger of low access of glaucoma patients to medical care and, as a result, delayed detection. On the other hand, the situation under consideration, against the background, as already mentioned, of rather high-cost treatment and rehabilitation of glaucoma, creates challenges for the state regarding the need for social protection of such patients, especially in old age.

Further analysis confirmed the existence of an association between the level of education and the detection of late stages of glaucoma ($\chi^2=12.34$, $p < 0.05$). Persons with stages III-IV were more likely to have primary (10.7±2.4%) or incomplete secondary education (29.8±3.5%) than patients with stages I-II (6.4±1.3% and 23.4±2.3%, respectively). It has been proven that the presence of a low level of education significantly increases the chances of diagnosing late stages of glaucoma (OR=1.60; 95%CI: 1.09-2.36).

An important criterion for the quality of life is the index of social activity - visits to acquaintances, friends, and people with

whom they share common interests, circles, societies, churches, etc. On the one hand, this reduces the feeling of loneliness and is positive in terms of social and psychological support on the other hand, it shows the level of patients' need for social assistance. In this regard, the results of our study turned out to be quite unfavorable. A third of respondents (30.7±2.0%), regardless of gender and place of residence, indicated that they do not participate in active public life at all (do not visit friends, family, church, etc.), and half (52.0±2.2%) do it from time to time.

It is clear that the index of social activity decreases with age: from 8.0±5.4% of those under the age of 55, who do not participate in the life of the community at all, to 73.0±4.7% of those aged 80 and older ($p < 0.001$).

It was also found that in the group with stages III-IV of glaucoma, the share of socially inactive people is 1.5 times higher than in the group with stages I-II of glaucoma: 39.3±3.8% versus 26.5±2.4% ($p < 0.05$). At the same time, it has been proven that with the development of late stages of the disease, the chances of social isolation, and therefore the need for social assistance, are significantly higher (OR=1.79; 95%CI: 1.21-2.65).

One of the significant reasons for such low levels of social activity, in particular with the development of late stages, of course, can be a pronounced limitation of vital activity due to such a disabling disease as glaucoma. It was found that two-thirds of respondents (73.7±2.0%), including the total majority (92.8±2.0%) of patients with III-IV stages compared to 63.4±2.7% of respondents with initial stages ($p < 0.001$), answered in the affirmative to the question whether the disease limited their vital activity. That is, with an increase in the loss of visual functions, the chances of full-fledged independent daily activity decrease (OR=7.33; 95%CI: 3.90-13.79), and therefore the quality of life of patients with glaucoma.

The main reason for the restriction of daily activity (Fig. 1) was called by respondents, regardless of gender, place of residence and stage of the disease ($p > 0.05$), a decrease in working capacity (75.4±2.3 answers per 100 respondents), which understandably increased with age ($p < 0.001$).

It is noteworthy that almost 40% (38.6±2.6%) of glaucoma patients are dependent on drugs. A significant percentage of respondents noted that their daily activity is reduced by constant negative experiences (28.0±2.4%), pain and a feeling of exhaustion (21.4±2.2%).

Another important aspect of patients' quality of life is their self-assessment of their health. Considering the already established significant spread of complaints about disabilities, it is understandable why only 9.6±1.3% of respondents consider their health to be good. It is logical that the share of dissatisfaction with age increases ($p < 0.001$) to a third (30.3±4.9%) of respondents over the age of 80. This is probably due to a significant number of chronic diseases that are inherent in most older people, and not only the presence of glaucoma.

A third of respondents with advanced stages of glaucoma considered their health unsatisfactory (29.3±3.5%), which is three times more common than in patients with initial stages (8.4±1.5%). Accordingly, it has been proven that the presence of the development of late stages of glaucoma also increases the chances of low self-esteem health (OR=4.54; 95%CI: 2.74-7.53).

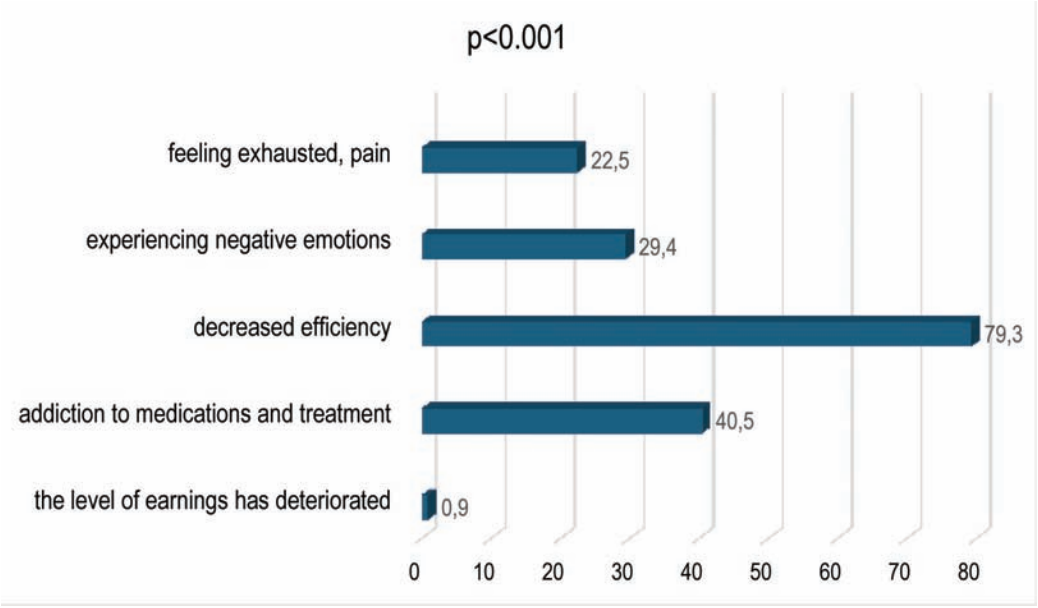


Fig. 1. Characteristics of the reasons for the decrease in the daily activity of respondents (per 100 respondents).

In our opinion, the above-mentioned complex of unfavorable factors characteristic of the considered population contingent leads to the fact that most of them, regardless of gender, age, place of residence, stage of the disease ($p > 0.05$), assessed their life situation as difficult and tense ($64.4 \pm 2.1\%$).

Accordingly, complaints about the presence of distress in their lives turned out to be quite common among respondents. A stable feeling of anxiety and depression, regardless of age, gender, and place of residence ($p > 0.05$), accompanied almost every sixth patient with glaucoma ($16.1 \pm 1.6\%$), and in the vast majority ($78.6 \pm 1.8\%$) of respondents it occurred from time to time.

At the same time, in patients with glaucoma with advanced stages, complaints of constant frequent stress were twice as

many - $24.4 \pm 3.3\%$, compared to $12.1 \pm 1.8\%$ of patients with the initial stage ($p < 0.001$). Obviously, the recognition of the incurability of the disease and the fear of possible loss of vision causes negative emotions and increases the chances of anxiety and depression ($OR = 2.34$; $95\%CI: 1.45-3.78$).

That is, as follows from the above analysis of the data, visual impairment in patients with glaucoma has a negative impact on the main indicators of quality of life and significantly increases the chances of social isolation of patients with advanced stages against the background of high anxiety, a sense of insecurity, low self-esteem of health, and especially the restriction of daily activities (Fig. 2).

In addition, low parameters of socio-economic well-being, high levels of loneliness, stressogenicity of pathology, and

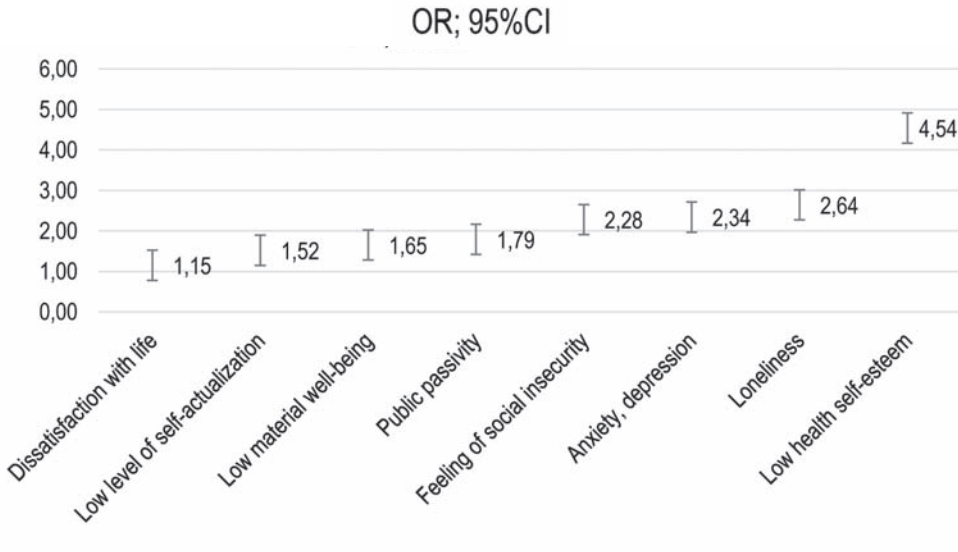


Fig. 2. Chances of reducing the main components of quality of life in patients with advanced stages of glaucoma.

psycho-emotional experiences can be accompanied by an unhealthy lifestyle, because it is known that the most common justification for bad habits is the need to „relieve stress“.

On the other hand, an unhealthy lifestyle is a set of risk factors for chronic diseases, which include glaucoma.

In this regard, the study of individual characteristics of an individual lifestyle, namely: bad habits, type of diet, physical activity, etc., of patients with glaucoma showed several features.

In particular, it was found that a total of a third of respondents, regardless of age and place of residence, have experience of smoking, including almost every tenth ($8.5 \pm 1.2\%$) continues to smoke, and $27.2 \pm 2.0\%$ have constantly smoked in the past but were able to get rid of this bad habit.

Comparing the prevalence of smoking in comparison groups with different stages of glaucoma, attention is drawn to the higher frequency of the considered bad habit among respondents with advanced stages of the disease: $9.5 \pm 2.3\%$ smoke and $33.3 \pm 3.6\%$ smoked in the past, against $8.1 \pm 1.5\%$ and $24.2 \pm 2.3\%$ in the comparison group, respectively ($p < 0.05$). Higher chances of developing late stages of glaucoma ($OR = 1.57$; 95% CI: 1.08-2.30) with smoking experience may serve as another explanation why the majority of patients with stages III-IV of glaucoma are men. Moreover, two-thirds of those who smoke or smoked in the past (74.9%) had a long experience of more than 20 years, while smoking more than 10 cigarettes a day (54.9%).

An analogous situation was found in relation to another bad habit - alcohol abuse. Although the majority of respondents ($82.5 \pm 1.7\%$) answered that they do not drink alcohol at all or sporadically, the percentage of those who regularly consume it was formed mainly due to male respondents ($27.7 \pm 2.8\%$ versus $7.7 \pm 1.7\%$ of women, $p < 0.001$). With age, the prevalence of the habit decreases ($p < 0.001$), apparently due to natural selection of those who abuse alcohol. It has been proven that there are high chances of late stages of glaucoma when drinking alcohol once a week or daily ($OR = 5.28$; 95% CI: 1.01-27.48), which again may be another argument in favor of a more frequent development of an adverse course of the disease among men.

An important factor that contributes to the restoration of health after illnesses is rational nutrition, which we evaluated on the basis of answers regarding the frequency of eating fresh vegetables and fruits, the presence of spicy, salty and fatty foods in the diet.

It was found that half of the respondents ($51.3 \pm 2.2\%$), regardless of age and stage of glaucoma ($p > 0.05$), rarely eat fresh vegetables and fruits, and therefore cannot be considered to eat rationally.

However, the study did not find evidence that the type of diet affects the chances of developing late stages of glaucoma, both with regular consumption of vegetables and fruits ($OR = 1.08$; 95% CI: 0.75-1.56; $p > 0.05$) and with the indulgence in fatty, salty and spicy foods ($OR = 0.96$; 95% CI: 0.58-1.56; $p > 0.05$).

No less important for the formation of health and longevity, as you know, is such a behavioral risk factor for most non-epidemic chronic diseases as physical inactivity. In this regard, it was found that only a third of glaucoma patients ($30.9 \pm 2.0\%$) indicated that they practice physical exercises, of which only a third of those who do it systematically ($4.3 \pm 0.9\%$). The majority of respondents ($69.1 \pm 2.0\%$), regardless of gender and place

of residence ($p > 0.05$), rarely exercise, and with age, this share increases to $95.5 \pm 2.2\%$ ($p < 0.01$). The significant prevalence of physical inactivity in working age (up to 55 years) is also alarming, where two-thirds of respondents ($68.0 \pm 9.3\%$) indicated that they rarely exercise. After all, the study proved that physical passivity significantly increases the chances of late stages of glaucoma ($OR = 1.75$; 95% SI: 1.15-2.66; $p < 0.05$), since among patients with stages III-IV of the disease, the percentage of physical inactive persons is higher than in persons with stages I-II – $76.8 \pm 3.3\%$ versus $65.4 \pm 2.6\%$ ($p < 0.05$).

Conclusions

The results obtained indicate that in general, the surveyed contingent of the elderly and senile population (87.6%), according to the main socio-economic determinants of ill health, is characterized by a low level of material well-being, education, and a slightly healthy lifestyle. This, in turn, can negatively affect not only the occurrence and progression of glaucoma ($OR = 1.57$; 95% CI: 1.08-2.30 - smoking experience and ($OR = 5.28$; 95% CI: 1.01-27.48 - alcohol consumption, but also other chronic diseases. It has been proven that the development of late stages of glaucoma is interrelated with a significant deterioration in the quality of life, the main indicators of which are: restriction of daily activity ($OR = 7.33$; 95% CI: 3.90-13.79); low self-esteem of health ($OR = 4.54$; 95% CI: 2.74-7.53); feelings of anxiety and depression ($OR = 2.34$; 95% CI: 1.45-3.78); social isolation, which is manifested by loneliness ($OR = 2.64$; 95% CI: 1.92-3.62) and rejection of active social life ($OR = 1.79$; 95% CI: 1.21-2.65) and social insecurity ($OR = 2.28$; 95% CI: 1.38-3.76).

Due to disability and fear of vision loss, glaucoma is accompanied by psychological discomfort, which is aggravated by an insufficient level of social protection and support from the state, community, and family.

References:

1. Nawaf almarzouki impact of environmental factors on glaucoma progression: A systematic review. *Clin Ophthalmol* 2024 Sep 30; 18:2705-2720. doi: 10.2147/OPTH.S484855
2. Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121, 11:2081-2090. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990 - 2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet glob health* 2017; 5, 12:e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
4. Detsyk OZ, Mytnyk ZM, Koshchynets OB. Risk factors for glaucoma progression and their impact on late-stage development of the disease. *The Pharma Innovation Journal* 2014; 3, 10: 25-28.
5. Kang JH, Pasquale LR, Willett W, et al. Antioxidant intake and primary open-angle glaucoma: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2003; 158, 4:337-346. doi: 10.1093/aje/kwg167 <https://doi.org/10.1093/aje/kwg167>
6. Jain V, Jain M, Abdull MM, Bastawrous A. The association between cigarette smoking and primary open-angle glaucoma: a systematic review. *Int Ophthalmol* 2016 doi:10.1007/s10792-016-0245-0
7. Pasquale LR, Kang JH. Lifestyle, nutrition, and glaucoma. *J Glaucoma* 2009, 18, 6:423-428.
8. Gillmann K, Weinreb RN, Mansouri K. The effect of daily life activities on intraocular pressure related variations in open-angle glaucoma. *Sci Rep* 2021; 11, 1:6598. doi: 10.1038/s41598-021-85980-2
9. Parikh RS, Parikh SR. Alternative therapy in glaucoma management: is there any role? *Indian J Ophthalmol* 2011, 59(Suppl):S158-S160.

Bimatoprost Duo ABR

eye drops | Bimatoprost 0,3 mg/ml + Timolol 5 mg/ml

БЕЗ КОНСЕРВАНТ

Реимбурсиран лекарствен продукт

*За широки
хоризонти...*



ABR VISION
www.antibiotic.bg

Актуалност на проблема първична Вродена глаукома

А. Попова

УМБАЛ „Александровска“, МФ, София

Actuality of the problem primary congenital glaucoma

A. Popova

University Hospital „Alexandrovska“ Hospital, Sofia

Резюме

Цел: Да се направи преглед на възможностите за своевременна диагноза и профилактика на първичната вродена глаукома (ПВГ).

Материал и методи: Лично изследвани деца, на възраст от новородено до 18 години, с ПВГ, преминали през Детско очно отделение на УМБАЛ „Александровска“, София за периода януари 2000 г. - декември 2010 г. Някои от децата са дългосрочно проследени (от януари 2011 г. до декември 2023 г.).

Използвани са известни офталмологични методи - рутинни и специализирани, за доказване на глаукомна патология, генеалогичен анализ. По показания са провеждани консултации с педиатър, детски невролог, детски УНГ специалист, друг детски специалист, медицински генетик, литературни данни.

Резултати: За разглеждания период лично изследвани са общо 316 деца с различни клинични форми на детска глаукома. От тях с ПВГ са 202 деца, като 38% са проследени до 2023 г. Отделно 178 деца са били със суспектна глаукома, като при 18% от тях на по-късен етап е доказана ПВГ. Резултатите от клиничното проучване на децата с ПВГ не показват съществени различия, сравнени с литературните данни на чуждестранни автори. У нас липсват съвременни данни за реалната честота на ПВГ.

Заклучение: ПВГ е рядка очна патология, но актуален медико-социален проблем в глобален мащаб. Доказването на окончателната (клинико-генетична) диагноза ПВГ е многоетапен офталмогенетичен интердисциплинарен проблем. Проучването и познаването на клинико-генетичните аспекти на ПВГ, с нейните субтипове, изисква проследяване на пациентите, съответната организация и ресурси, което позволява нов подход за своевременната ѝ и ефективна съответна профилактика (първична, вторична, третична, четвъртична).

Ключови думи: първична вродена глаукома, симптоми, етиология, динамика, диференциална диагноза.

Abstract

Purpose: Target to review the possibilities for timely diagnosis and prevention of Primary Congenital Glaucoma (PCG).

Material and methods: Personally examined children, aged from newborn to 18 years, with PCG, who passed through the Children's Eye Department of UMBAL „Alexandrovska“, Sofia, for the period January 2000 - December 2010. Some of the children were followed up long-term (from January 2011 until December 2023).

Known ophthalmological methods - routine and specialized, used in our country to prove glaucoma pathology, genealogical analysis. According to the indications, consultations were held with a pediatrician, a pediatric neurologist, a pediatric ENT specialist, another pediatric specialist, and a medical geneticist. Literature data.

Results: During the considered period, a total of 316 children with various clinical forms of childhood glaucoma were personally examined. Of these, there were 202 children with PCG, and 38% were followed up until 2023. Separately, 178 children had suspected glaucoma, and 18% of them had PCG proven at a later stage. The results of the clinical study of children with PCG do not show significant differences compared to the literature data of foreign authors. We lack modern data on the real incidence of PCG.

Conclusion: PCG is a rare eye pathology, but an actual medico-social problem on a global scale. Proving the final (clinical-genetic) diagnosis of PCG is a multi-stage ophthalmogenetic interdisciplinary problem. The study and knowledge of the clinical-genetic aspects of PCG, with its subtypes, requires follow-up of patients, the relevant organization and resources, which allows a new approach for its timely and effective corresponding prevention (primary, secondary, tertiary, quaternary).

Key words: primary congenital glaucoma, symptoms, etiology, dynamics, differential diagnosis.

Въведение

Първичната вродена глаукома (ПВГ) е част от глобалния проблем глаукома, независимо от възрастта на пациента. Известно е, че глаукомата е прогресиращо дегенеративно заболяване на невроепителните клетки в хориоретината с увреждане на зрителния нерв, провокирано от абнормно повишено вътреочно налягане (ВОН) [7, 11, 20, 37, 44, 46, 47]. ПВГ е най-често срещаната глаукома в детска възраст [1, 2, 7, 8, 10, 11, 13, 14, 16, 25, 27 - 32, 34, 35, 36, 41, 43, 46, 47].

Заболяването глаукома, описано за първи път в антична Гърция („The glaucous eye“, 800 BC to 1050 AD), е обект на непрестанни, насочени, разностранни и задълбочени проучвания и надграждания във времето [20], което продължава и днес. Различните автори в отделните страни използват различни термини за глаукома в детска възраст. От 30-те години на ХХ-ти век до днес (началото на 30-те години на ХХI-ви век) глаукомата влиза в регионалните и международните статистики на причините за слепота, включително у нас. Терминът ПВГ (PCG) е съвременен, въведен е през 1982 г. от Shields, заедно с термините Първична откритоъгълна глаукома (POAG), Първична закритоъгълна глаукома (PACG) [37], приети за международна употреба като конкретни нозологични единици за глаукома, използвани до днес [46, 47]. Достъпната литература изобилства с различни данни в тази насока. Конкретна информация за ПВГ може да се намери и в Международната класификация на наследствените заболявания при човека (OMIM: 613086; 231300; 600975; 613085; 617272), в Класификацията на редките болести при човека (ORPHA: 98976), в отделните специализирани научни статии и списания, някои вече достъпни онлайн [1 - 47].

Днес глаукомата стои на второ място като причина за слепота, както при възрастни, така и при деца, независимо от възрастта на пациента и в световен мащаб продължава да е актуален и многоаспектен медико-социален проблем. Съществуват различия между глаукомата при деца и тази при възрастни, както в клиничен, така и в етиологичен план [7, 11, 16, 18, 20, 46, 47].

Първи клинични и клинично-генетични резултати на деца с вродена глаукома у нас дава К. Пашев (1943), надграждани във времето от Ив. Василев (1958; 1967; 1968), Н. Константинов (1970), Б. Чилова - Атанасова и кол. (1975), Е. Филипов (1979), А. Попова (1987; 1994; 2006 - 2023), С. Черникова и кол. (2011; 2012) [1 - 3]. Диагнозата „Вродена глаукома“ вече не е присъда на обреченост за тотална слепота от детска възраст.

Диагностиката, класифицирането, лечението и профилактиката на детските глаукоми (ДГ) бе прецизирано на международно ниво през 1999 г., а в глобален съвременен план на 9-та консенсусна сесия във Ванкувър, през 2013 г. и ревидирано 2023 г., а на ниво Европейска глаукомна асоциация през 2023 г. [46, 47].

По литературни данни 90% от глаукомите в детска възраст са вродени, а над 80% от тях генетично детерминирани. Терминът вродена глаукома (ВГ) днес включва голяма група от фенотипно сходни, но етиологично различни заболявания на очите. ПВГ е най-честата клинична форма в групата на вродено-детерминирани глаукоми,

доказано моногенно очно заболяване, обичайно спорадично проявено. Типът на наследяване най-често е автозомно-рецесивен (АР) при фамилените случаи, но са описани и автозомно-доминантни случаи (АД).

Чрез съвременните NGS технологии (Нова Генерация Секвениране) бе доказано наличието на хетерогенност, както и на хетероалелност при деца с ПВГ, което е причина за наличието на широк клинично-генетичен полиморфизъм (КГП) [2, 5, 6, 9, 15, 17, 19, 21, 22 - 23, 28, 33, 38 - 40, 42, 45].

В клиничен план ПВГ е рядка очна патология [1, 7, 8, 10, 11, 14, 16, 25, 27, 29 - 32, 34, 35, 43], но детето прекарва целия си жизнен път с последиците ѝ - необратима и прогресивна загуба на зрителни функции, което оказва съществено влияние за качеството на живот и социалната му реализация.

Цел

Да се направи преглед на съвременните възможности за своевременна диагноза, диференциална диагноза и профилактика на деца с ПВГ.

Материал и методи

Лично изследвани деца, на възраст от новородено до 18 години, с ПВГ, преминали през Детско очно отделение (ДОО) на УМБАЛ „Александровска“, София, за периода януари 2000 - декември 2010 г. и лично проследени (януари 2011 г. - декември 2023 г.).

Приложени са известни офталмологични методи - рутинни и специализирани, използвани у нас за доказване на глаукомна патология, генеалогичен анализ. По показания са провеждани консултации с педиатър, детски невролог, детски УНГ специалист, друг детски специалист, медицински генетик, литературни данни.

Резултати и обсъждане

Клиничната диагноза ПВГ е поставяна, спазвайки указанията и критериите, изложени в Справочника за глаукома на Европейската Глаукомна Асоциация [46]. За периода 2000 г. - 2010 г. първично преминалите през ДОО деца са общо 8447 деца. От тях 316 (3.7%) са с доказана детска глаукома (ДГ), като 70% от тях са от различни краища на страната ни. От децата с ДГ лично изследвани и проследени с ПВГ са 202 (63.9%). Отделно 178 деца (2.1% от първично преминалите в клиниката) са били със суспектна глаукома (СГ).

В диференциално-диагностичен план беше обсъждано дали ПВГ е изолирана очна патология или е асоциирана със системна такава. В съображение бе и мегалокорнеята (изолирана или асоциирана с общи увреждания), както при децата с ПВГ, така и при тези със СГ. Както децата с ПВГ, така и тези със СГ са с изолирана очна патология.

Разпределението на децата с ПВГ по възраст е представено на Табл. 1, на която се вижда, че болшинството от изследваните деца са на възраст от новородено до 3 г. (59.9%), което отбелязват в своите изследвания на деца с ПВГ различни автори [1, 2, 4, 7, 8 - 11, 14, 19, 25, 27, 32 - 36, 41, 43, 46]. Всички деца със СГ (178) са на възраст от 3 м. до 3 години.

Табл. 1. Разпределение на децата с ПВГ по възраст.

Възраст (д - дни; м - месеци; г - години)	Наши резултати Брой деца; %	Чужди автори; % (2000 - 2023 г.)
I. 20 д. - 6 м.	107 53.2%	15% - 60%
II. 6 м. - 1 г.	5 2.4%	21% - 60%
III. 1 г. 1 м. - 3 г.	9 4.3%	42.5 % - 50%
IV. 3 г. 1 м. - 13 г.	75 37.2%	17.7% - 30%
V. 13 г. 1 м. - 18 г.	6 2.9%	3% - 9%
VI. Неуточнени	-	15% - 30%
ОБЩО	202 100.0%	

Общо 126 от децата с ПВГ са момчета (62.4%) и 76 деца са момичета (37.6%). Разпределение на децата с ПВГ по основен клиничен фенотип е представено на Табл. 2 и съдържа 11 патологични стигми. Видно е, че увеличените роговични размери, буфтальмът, повишеното ВОН и увеличеният аксиален размер на булба присъстват при 100% от децата, като следват сълзене (85.6%), гънки на Хааб (60%), мътнини и оток на роговицата (30%), находка в камерния ъгъл (26%), разширен корнеосклерален лимб (20%), фотофобия (17.2%) и екскавация (E) > 0.2 PD (12%). Патологичните за съответната детска възраст роговични размери са 12.0 - 16.0 mm при отделните деца. По литературни данни централната дебелина на роговиците (ЦДР) при деца нормално достига тази на възрастните (540 и 550 μ m.) към 5 - 9 г., а при децата с ПВГ тя обичайно е по-висока (538 \pm 40 μ m - 554 \pm 35 μ m) [46, 47], което бе констатирано и при нашите пациенти.

Табл. 2. Основен клиничен фенотип на децата с ПВГ (202).

Патологични стигми	Брой деца	%
1. Увеличени роговични размери	202	100.0%
2. Буфтальм	202	100.0%
3. Разширен лимб	40	20.0%
4. Фотофобия	35	17.2%
5. Сълзене	173	85.6%
6. Гънки на Хааб	121	60.0%
7. Мътнини, оток на роговицата	61	30.0%
8. Находка в камерния ъгъл	53	26.0%
9. Повишено ВОН	202	100.0%
10. E > 0.2 PD	24	12.0%
11. Увеличен аксиален размер на булба	202	100.0%

Очната патология при децата с ПВГ е двустранна при 172 деца (85.1%), а в останалите 30 случаи - едностранна (14.9%), като ВОН бе абнормно повишено за съответната

възраст, а стойностите за отделните болни се движеха от 12 mmHg до 37 mmHg, представено на Табл. 3.

Табл. 3. Стойности на вътреочното налягане (ВОН) при изследваните 202 деца.

Възраст м - месец; г - години	ВОН mmHg Норма [46] Наши резултати	
Новородено	9.8	-
0-1 м.	10.6	20.0
1-2 г.	12.0	13.0 - 37.0
2-3 г.	12.6	12.0 - 16.2
3-5 г.	13.6	13.5 - 15.0
5-7 г.	14.2	14.0 - 14.5
7-9 г.	14.2	14.0 - 15.0
9-12 г.	14.3	13.0 - 14.0
12-16 г.	14.5	14.0 - 16.0
> 16-18 г.	14.5	14.0 - 16.0

Освен това бяха констатирани следните разлики - междуочни дискорелации в находката между двете очи при децата с двустранна патология: 1. В размерите на клепачните целки; 2. В размера на роговиците; 3. В прозрачността на роговиците; 4. В дебелината на роговиците; 5. В дълбочината на предната камера; 6. В находката на преднокамерния ъгъл; 7. В размера на зениците; 8. Разлика в размера на очните ябълки; 9. Разлика в рефракцията и/или астигматизма; 10. Разлика във ВОН (mmHg); 11. Асиметрия в E \geq 0.2 PD; 12. Фокално изтъняване на ръба на оптичния диск. При 21 от пробандите - фамилни случаи съществуват междуочни корелации, междуочни дискорелации, както и вътрефамилни дискорелации, така и междуфамилни дискорелации. При всеки един от пробандите от спорадичните случаи (174) също бяха констатирани както междуочни корелации, така и междуочни дискорелации, както и междуфамилни корелации, така и междуфамилни дискорелации, по отношение на някои от критериите начало, спектър и симетричност на патологичните стигми, ход и тежест на проявите, причините за което са много и от различен характер. С това се доказва наличието на широк клиничен полиморфизъм на организмово ниво.

Времето от констатирането на видимите без специална оптика очни прояви до окончателната клинична диагноза ПВГ при отделните деца се движи в срок от един месец до 2 години. Широкият клиничен и индивидуално проявен клиничен полиморфизъм по отношение на началото на симптоматиката, спектъра, симетричността, степента на експресията (промяната) на симптомите във времето, хода на заболяването (прогресивен) са основни затруднения за своевременната клинична диагноза на ПВГ.

Прозрачност на оптичните очни среди с възможност за оглед на очното дъно бе при 149 деца, от които при 125 деца (83.9 %) липсват патологични промени, а 24 деца (16.1 %) са с E \geq 0.2 PD.

Общо 52 деца (25.8%) са оперирани (проведена е патогномонично ориентираната за тази патология - гониотомия, проведена от специалист в сектора по глаукома), още при първото си посещение, като при 15 от децата (28.8%) са изписани с реверзибилност на промените в роговиците и нормално ВОН.

Стойността на зрителната острота, изследвана при 81 деца във вербална възраст (40.1%), е в границите 0.09 - PPLC на по-добре виждащото око.

Патогномоничните офталмологични находки за ранната клинична диагноза на ПВГ (повишено ВОН, промени в роговицата и в иридокорнеалния ъгъл, промени в папилата на зрителния нерв, промени в периметъра) са отдавна известни и описвани от различни автори [7, 20, 37, 46, 47]. Различни автори добавят към тях и други очни промени, поради което клиничният фенотип на ПВГ вече включва широк и сложен симптомокомплекс, който търпи непрекъсната динамика с растежа на детето. Симптомокомплексът на ПВГ, независимо от възрастта на детето или пациента, остава невидим без употребата на специални оптични уреди и апарати. За да се уточни конкретната нозология днес са необходими, освен рутинните офталмологични методи, изследването на неврофибрилерния слой, ОСТ, проследяване, родословен анализ, генетично тестване.

Генеалогичен анализ е проведен лично при всички деца. Общо 202 пробанди произхождат от 181 родословия. Спорадичните случаи са от 174 родословия (96.1%), а фамилиите случаи са в 7 родословия (3.9%). В 3 родословия бе налице псевдо АД начин на наследяване (доказан бе кръвно-родствен брак, с коефициент на инбредност $C = 1/4$ в едно

родословие и 1/8 в другите две). В други 3 родословия пробандът (спорадичен случай) имаше кръвен родственик с първична откритоъгълна възрастова глаукома (1.7%). Въз основа на вътрефамилния и на междофамилния анализ на клиничния фенотип на пациентите с ПВГ, познанията ни за механизмите, които обуславят клинично-генетичния полиморфизъм (КГП), проучванията на фенотип-генотип корелациите, се доказва наличието на КГП на организмово ниво при болшинството от изследваните деца с ПВГ. С оглед на окончателната (клинично-генетичната диагноза) при 15 деца (2.5%) бе проведено консултиране с медицински генетик, като при 5 деца е проведено молекулярно-генетично проучване и доказване на мутации в гена CYP1B1 при две деца, респективно наличие на ПВГ тип А (GLC3A), а при останалите три деца липсваха патологични мутации в този ген. Няколко от изследваните деца бяха включени в международен проект за молекулярно-генетично проучване, като бяха доказани, освен мутации в гена CYP1B1, така също мутации в гена LTBP2 (в ромска популация), респективно доказване на ПВГ тип Д (GLC3D), [3, 33, 39].

В постгеномната ера бе доказано, че ПВГ (GLC3), е хетерогенна и хетероалелна очна патология, за която е характерен широк КГП и на молекулярно-генетично ниво [5, 6, 9, 17, 23, 24, 28, 33, 38 - 40, 42, 45].

У нас през 2016 г. бе въведена по-висок клас технологична апаратура за секвениране на генома (NGS) [2].

На Табл. 4 са представени литературните данни за гените, констатирани във времето при деца с ПВГ (GLC3).

Табл. 4. Гени за Първична водена глаукома (GLC3).

Ген/Наименование/Тип ПВГ (GLC3: A - E)	Първо описание за очна изява/Автор	Хромозомна локализация	Унаследяване*
CYP1B1/cytochrome P450 family 1 subfamily B member/GLC3A	1995/Sarfazai et al.; 1997/ Stoilov I., Akarsu A.N., Sarfazai M.**	2p21	AR
CYP1B1/GLC3B	1997/Stoilov I, et al.**	1p36.p- 36.1	AR
CYP1B1/GLC3C	2002, 2011/Stoilov, I. et al.	14q24.3	AR
LTBP2/Latent-transforming growth factor beta-binding protein 2/ GLC3D	2008/Ali M, McKibbin M, Booth A; 2012/ Чернинкова С, Ив. Търнев, Д. Азманов и кол.**	14q24.3	AR
TEK/The tunica intima endothelial receptor tyrosine kinase/ GLC3E	2016/Souma T, Tompson S, Thomson B. et al.	9p21.2	AD
MYOC (Myocilin) or TIGR/ Trabecular meshwork-induced glucocorticoid response protein	1997/Stone et al.	1q24.3	AD
CPAMD8/Complement component 3- and pregnancy zone protein-like alfa-2-macroglobulin damain-cotaining protein	2016/Cheong et al.	19p13.11	AR
PLOD2/procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2	2021/Gupta V, Somarajan BI, Gagandeep Kaur G, et al.	3q24	AR
GPATCH3/G-patch domain-containing protein3	2017/ Ferre-Fernandez, J.-J., Aroca-Aguilar, J.-D., Medina-Trillo, C. et al.	1p36.11	-
PRSS56/PROTEASE, SERINE, 56	2020/ Labelle-Dumais C, Pyatla G, Paylakhi S et al.	2q37.1	AR
FOXC1/Forkhead box protein C1	Golson M, Kaestner KH 2016	6p25.3	AD
* AR - автозомно рецесивно; AD - автозомно-доминантно ** - първо описание на български пациенти с ПВГ			

Не само за окончателната диагноза (клинико-генетичната) на ПВГ, но и за уточнение на конкретния ѝ субтип е нужно провеждането на молекулярно-генетичен анализ чрез NGS - технологични методи [5, 6, 9, 15, 17, 23, 32, 33, 38, 39, 45].

В отделните подразделения на Международната класификацията на наследствената патология при човека (OMIM) може да се намери онлайн информация, от различни чуждестранни автори, за отделните субтипове на ПВГ [28], която ежесечно се обогатява и надгражда.

От децата с ПВГ (202) проследихме за периода януари 2011 г. - декември 2023 г. общо 27 деца (13.7%), а от 178 деца със СГ бяха проследени 59 (3.3%) за същия период. Само при едно дете от децата със СГ (1.7%) се потвърди ПВГ. Резултатите от клиничното проследяване на децата с ПВГ и СГ показват индивидуални различия, по отношение на някои от отделните основни фенотипни находки, динамиката, тежестта, усложненията - едностранно или двустранно. У нас липсват съвременни данни за реалната честота на ПВГ.

Известно е, че глаукомният процес прогресира с индивидуална скорост при всеки пациент, независимо от възрастта му и не може да бъде спряна, но е възможно да бъде контролиран с оглед предотвратяване по-нататъшната загуба на зрението. Затова активното проследяване на децата с ПВГ е от съществено значение за профилактика на слепотата от ранна детска възраст [7, 18, 20, 46, 47].

ПВГ: Клинико-генетично обобщение

1. ПВГ е рядка и най-често изолирана мултиструктурна очна патология, с характерен клиничен полиморфизъм.

2. Детето се ражда с патологични очни промени, които трябва да се познават и да се търсят насочено и активно във времето, защото симптомокомплексът е широк, засяга структурите на целия булб, но не едновременно, патологията е с индивидуално прогресиращ ход при отделните пациенти.

3. При своевременно поставена клинична диагноза и насочено проследяване на ВОН при децата с ПВГ, в някои случаи е възможна реверзибилност на промените в роговицата, в очното дъно, респективно в зрителната острота (възможност за запазване на полезни зрителни функции).

4. Окончателната диагноза и определянето на субтипове на ПВГ изисква молекулярно-генетично изследване. Гените CYP1B1 и LTBP2, и доказаните в тях различни мутации, констатирани в българската популация при някои деца с ПВГ, са само една част от доказаните от чуждестранни автори до сега гени и техни алели при пациенти с ПВГ (Табл. 4).

5. Засега липсва етиологично лечение, макар че вече има няколко международни молекулярно-генетични проучвания, включени в проекти, в тази насока.

6. Чрез своевременно и адекватно прецизирано оперативно лечение и регулярното наблюдение на пациентите с ПВГ глаукомният процес може да бъде забавен, респективно може да се съхрани прогресивното увреждане на зрителните функции, макар често те да остават ниски.

Изводи

Въз основа на представеното могат да се направят следните основни изводи:

1. Ранната клинична диагноза ПВГ е сложен, многоетапен и често пъти продължителен интердисциплинарен офталмологичен проблем, независимо за кой субтип ПВГ се касае.

2. Клиничният фенотип на ПВГ търпи индивидуална динамика с естествения растеж на детето, което затруднява както диагнозата, така и диференциалната диагноза в някои нетипични случаи, което изисква активно проследяване на децата, суспектни за ПВГ.

3. Уточняването на етиологията на ПВГ, т.е. окончателната диагноза (клинико-генетично доказана), доказана чрез молекулярно-генетично изследване, е възможно у нас и позволява уточняване на конкретния субтип ПВГ (А; В; С; D).

4. Клинико-генетичната диагноза ПВГ (А; В; С; D) налага нов интра и интердисциплинарен подход - регламентиран и финансиран.

Заклучение

ПВГ е рядка очна патология, но актуален медико-социален проблем в глобален мащаб. Доказването на окончателната диагноза (субтиповете ПВГ) е многоетапен офталмогенетичен интердисциплинарен проблем. Проучването и познаването на клинико-генетичните аспекти на ПВГ (с нейните субтипове) изисква проследяване на пациентите, съответната организация и ресурси, което позволява нов подход за своевременната ѝ и ефективна съответна профилактика (първична, вторична, третична, четвъртична).

Литература:

1. Попова А. Детски глаукоми - рядка очна патология, но значим проблем. Български Форум Глаукома 2013; 3, 3:154-162.
2. Попова, А. Дисторфични синдроми в офталмологията. Монография, 330 с. Централна медицинска библиотека - Медицински университет, София, 2018, ISBN 978-954-9318-95-1.
3. Черникова, С, Търнев Ив, Азманов Д., и кол. Клинична симптоматика и генетични проучвания при първична конгенитална глаукома. Български Форум Глаукома 2012; 2, 1:36-40.
4. Aghayeva FA, Alexander K, Schuster AK, et al. Childhood glaucoma registry in Germany: initial database, clinical care and research (pilot study). BMC Research Notes 2022; 15:32.
5. Ali M, McKibbin M, Booth A. Null mutations in LTBP2 case primary congenital glaucoma. Am J Hum Genet 2009 May 15; 84, 5:664-671.
6. Alsaif HS, Khan AO, Patel N, et al. Congenital glaucoma and CYP1B1: an old story revisited. Hum Genet 2019; 138:1043-1049.
7. American Academy of Ophthalmology: Glaucoma in children and adolescents. In: Tanna AP, Lin SC, Boland MV, et al. Basic and Clinical Science Course Section 10 Glaucoma. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2020.
8. Bouhenni RA, Ricker I, Hertle RW. Prevalence and clinical characteristics of childhood glaucoma at a tertiary care children's hospital. J Glaucoma 2019; 28:655-659.
9. Cascella R, Strafella C, Germani Ch, et al. The genetics and the genomics of primary congenital glaucoma. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International 2015; ID 321291, 7.
10. Chansangpet S: Childhood glaucoma 2021. Harvard Dataverse V1.
11. Childhood glaucoma. In Glaucoma Research Foundation 2023. <https://glaucoma.org/events/glaucoma-360/>.

12. Cheong S, Hentschel L, Davidson AE, Gerrelli D, et al. Mutations in CPAMD8 cause a unique form of autosomal-recessive anterior segment dysgenesis. *Am J Hum Genet* 2016; 99:1338-1352.
13. El-Ashry MF, Abd El-Aziz MM, Bhattacharya SS. A clinical and molecular genetic study of Egyptian and Saudi Arabian patients with primary congenital glaucoma (PCG). *J Glaucoma* 2007; Jan, 16, 1:104-11.
14. El Huseini, et al. Childhood glaucoma research network classification and epidemiology of childhood glaucoma. *Eye Wiki* 2022; July 7.
15. Ferre-Fernandez JJ, Aroca-Aguilar JD, Medina-Trillo, et al. Whole-exome sequencing of congenital glaucoma patients reveals hypermorphic variants in GPATCH3, a new gene involved in ocular and craniofacial development. *Sci Rep* 2017; 7:46175.
16. Giangiacomo A, Beck A. Pediatric glaucoma: review of recent literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2017; 28, 2:199-203.
17. Gupta V, Somarajan BI, Kaur G. Exome sequencing identifies procollagen-lysine 2-oxoglutarate 5-dioxygenase 2 mutations in primary congenital and juvenile glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 2021 Oct; 69, 10:2710-2716.
18. Internatioonal Glaucoma Review (IGR Online, www.e-igr.com), 1999-2024.
19. Knight LW, Ruddle JB, Taranath DA, et al. Childhood and early onset glaucoma classification and genetic profile in a large australasian disease registry. *Ophthalmology* 2021; 128, 11.
20. Kwitko ML. Glaukoma in infants and children. New York 1973.
21. Labelle-Dumais C, Goutham Pyatla G, Seyyedhassan Paylakhi S, et al. Loss of PRSS56 function leads to ocular angle defects and increased susceptibility to high intraocular pressure. *Dis Model Mech* 2020 May 1; 13, 5: dmm042853.
22. Lewis CJ, Hedberg-Buenza A, DeLuca AP, et al. Primary congenital and developmental glaucomas. *Hum Mol Genet* 2017; 26(R1):R28eR36.
23. Lim S-H, Tran-Viet K-N, Yanovitch TL, et al. CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:508e517.e5.
24. Ling C, Dingding Z, Huanxin S, Du Q, Xuefei L. Recent advances in technologies for PCG-associated gene identification. *Experimental and therapeutic medicine* 2020, August; 20, 2.
25. Lopes NL, Gracitelli CPB, Rolim-de-Moura C. Childhood glaucoma profile in a Brazilian tertiary care center using Childhood Glaucoma Research Network Classification. *J Glaucoma* 2021; 30:129-133.
26. Midha N, Sidhu T, Chaturvedi N, et al. Systemic associations of childhood glaucoma: a review. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2018; 55:397-402.
27. Mokbel TH, El Hefney EM, Hagraas SM, et al. Childhood glaucoma profile in Dakahelia, Egypt: a retrospective study. *Int J Ophthalmol* 2018; 11:674-680.
28. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Last updated June 13th, 2024. <https://www.omim.org/statistics/entry>.
29. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, BIG Eye Study Investigators. The British infantile and childhood glaucoma (BIG) eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48:4100-4106.
30. Papadopoulos M, Vanner EA, Grajewski AL. International study of childhood glaucoma. Childhood Glaucoma Research Network Study Group. International study of childhood glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma* 2020; 3:145-157.
31. Primary congenital glaucoma. In ORPHANET. Orphanet version 1.0.11 - Last updated: 2024-05-28. <https://www.orpha.net/en/disease>.
32. Saavedra C, Rios HA, Belalcazar S, Rosenstiehl SM. Characteristics of pediatric glaucoma in a Latin American reference center. *J Curr Glaucoma Pract* 2020; 14, 10-15.
33. Sarfarazi M, Stoilov I, Schenkman JB. Genetics and biochemistry of primary congenital glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 2003 Dec; 16, 4:543-54.
34. Sayed YMEI, Elhousseiny AM, Gawdat GI, et al. Childhood glaucoma profile in a tertiary centre in Egypt according to the childhood glaucoma research network classification. *PLoS One* 2023 Jan 13; 18, 1:e0279874.
35. Senthil S, Badakere S, Ganesh J, et al. Profile of childhood glaucoma at a tertiary center in South India. *Indian J Ophthalmol* 2019; 67:358.
36. Shen R, Venice Li VSW, Mandy, Wong MOM. Pediatric glaucoma - from screening, early detection to management. *Children* 2023; 10, 181.
37. Shields MB. Aqueous humor dynamics, anatomy and physiology. In *Textbook of Glaucoma* 1992; 3rd edn, 5-36. Baltimore: Williams & Wilkins.
38. Siggs OM, Souzeau E, Pasutto F, et al. Prevalence of FOXC1 variants in individuals with a suspected diagnosis of primary congenital glaucoma. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137:348-355.
39. Stoilov I., Akarsu A.N., Sarfarazi M. Identification of three different truncating mutations in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma (Bupthalmos) in families linked to the GLC3A locus on chromosome 2p21. *Hum Mol Genet* 1997; 6:641-647.
40. Souma T, Tompson SW, Thomson BR, et al. Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J Clin Invest* 2016; 126:2575-2587.
41. Souzeau E, Goldberg I, Healey PR, et al. Australian and New Zealand registry of advanced glaucoma: methodology and recruitment. *Clin Exp Ophthalmol* 2012; 40:569-575.
42. Stone EM, Fingert JH, Alward WL et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997; 275:668-670.
43. Surukrattanaskul S, Pukkapol Suvannachart P, Chansangpetch S, et al. Characteristics and long-term outcomes of childhood glaucoma: a retrospective-cohort study. *National Library of Medicine* 2021; Mar1:10:165.
44. Thau A, Lloyd M, Freedman S, et al. New classification system for pediatric glaucoma: implications for clinical care and a research registry. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29, 5:385-94.
45. Tanvar, M, Kumar M, Dada T, et al. MYOC and FOXC1 gene analysis in primary congenital glaucoma. *Molecular Vision* 2010; 16:1996-2006.
46. Terminology Guidelines Glaucoma, 5-th Ed, 2021; <http://bjo.bmj.com/> on January 15, 2023.
47. World Glaucoma Association 8th Global Webinar: Childhood Glaucoma, May 21, 2022 /<https://wga.one/wga/wga-global-webinars/>.

Диагностика и терапия за сухо око ориентирани към слъзния филм въз основа на динамиката на слъзния филм

¹Н. Йокой, ²Г. Георгиев

¹Префектурен университет по медицина Киото, Катедра по офталмология, Киото, Япония

²Софийски университет „Св. Климент Охридски“, Физически факултет, Катедра по оптика и спектроскопия, София

A brief overview of Tear film oriented diagnostics and therapy for dry eye

¹N. Yokoi, ²G. Georgiev

¹Kyoto Prefectural University of Medicine, Department of Ophthalmology, Kyoto, Japan

²„St. Kliment Ohridski“ University of Sofia, Faculty of Physics, Department of Optics and Spectroscopy, Sofia

Резюме

В азиатските страни и извън тях се появила и широко се възприема нова послойна диагностика и терапия на сухо око ориентирани към слъзния филм (TFOD и TFOT). TFOD е диагностичен метод за сухо око, основан на динамиката на TF и моделите му на разкъсване (BUP), чрез който се диагностицират подтипове сухо око, включително сухо око с недостиг на вода, сухо око с намалена омокряемост и сухо око с повишено изпарение. Като се използват тези данни, може да се предложи оптимален локален TFOT за лечение на сухото око, като се обърне внимание на разпадането на TF чрез добавяне на недостатъчни компоненти. В този обзор са представени значението на нестабилността на TF като основна проява на сухото око, молекулярният механизъм на разпадане на TF, концепцията за TFOD и методите за прилагане на TFOD за TFOT.

Ключови думи: слъзен филм, синдром на сухото око, таргетирана диагностика и терапия.

Abstract

A new layer-by-layer tear-film-oriented diagnosis (TFOD) and tear-film-oriented therapy (TFOT) for dry eye, have emerged and become widely accepted in Asian countries and beyond. TFOD is a diagnostic method for dry eye based on the TF dynamics and breakup patterns (BUPs), through which dry-eye subtypes, including aqueous-deficient dry eye, decreased-wettability dry eye, and increased-evaporation dry eye, are diagnosed. Using these data, the optimal topical TFOT to treat dry eye can be proposed by addressing the TF breakup via the supplementation of the insufficient components. In this review, the importance of TF instability as a core manifestation of dry eye, the molecular mechanism of TF breakup, the concept of TFOD, and the methods for implementing TFOD for TFOT are introduced.

Key words: tear film, dry eye, targeted diagnostic and therapy.

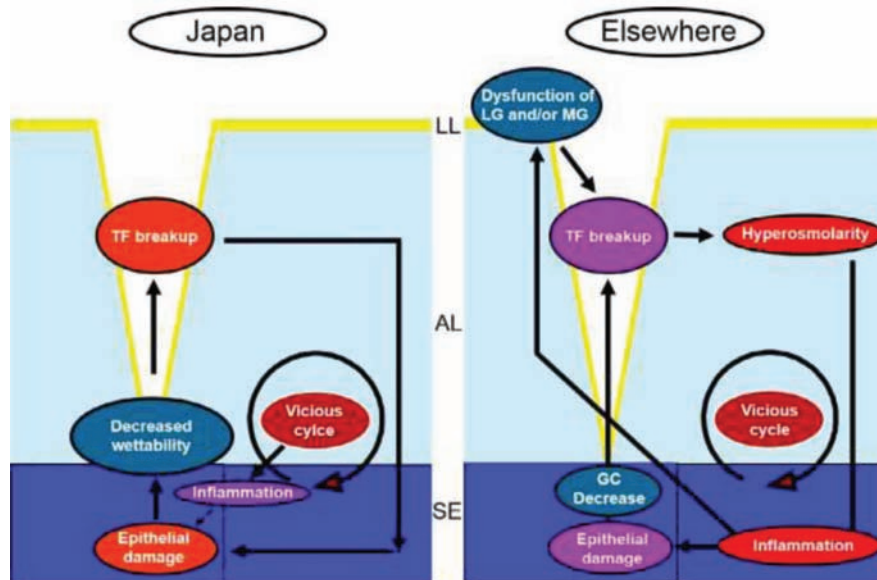
Въведение

Когато здрави очи се сравняват с очи страдащи от болест на сухото око (DE) чрез оцветяване на слъзите с флуоресцеин, разкъсването на слъзния филм (TFBU) може да не се наблюдава при здрави очи преди около 10 секунди, дори когато окото е отворено. За разлика от това, при очите с DE, когато окото се задържи отворено, разкъсването (BU) на оцветения с флуоресцеин слъзен филм обикновено може да се наблюдава в рамките на 5 секунди като тъмни петна, често заедно с увреждане на епитела. Този побърз разпад на оцветения с флуоресцеин предроговичен слъзен филм (PCTF или просто TF), както и свързаните с

него епителни увреждания, отдавна се считат за признак на видими аномалии при DE, за да се разграничат DE от нормалните здрави очи. Освен това, TFBU се счита за видим основен механизъм на DE и се поставя голям акцент върху аномалното време на флуоресцеиновата BU (BUT) (т.е. <5 секунди) и епителните увреждания на очната повърхност. Това са и основните възприети критерии за диагностика на сухо око. Нещо повече, по-нататъшното разбиране на DE от тип къс BUT (SBUTDE) [1, 2], насочи вниманието ни към този вид аномално бърз BUT, тъй като при този тип DE, въпреки минималната връзка с епително увреждане [1, 2], симптомите са еквивалентни на DE с епително увреждане [3, 8].

Въпреки че се признава значението на възпалението при ДЕ, в подхода за анализ на TFBU наложил се като клиничен стандарт в Япония [9, 10] възпалението се разглежда като резултат от порочния кръг между TFBU и увредения повърхностен епител на роговицата, а не като първопричина за порочния кръг при ДЕ (Фиг. 1).

Формирането на стабилен TF е резултат от сътрудничеството на много компоненти, всеки от които има собствен набор от функционалности, които взаимно се допълват. Следователно, когато се наблюдава динамичното поведение на TF и неговите слоеве до установяването на стабилен TF или до преждевременното му разпадане, тази информация



Фиг. 1. Опростена схема на различните идеи за механизма на порочния кръг на сухото око, произлизащи от Япония и от школата за хиперосмоларитет/възпаление (GC - gobletna клетка; LG - слъзна жлеза; MG - мейбомова жлеза; източник на фигурата <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23700>).

В Япония се обръща повече внимание на нестабилността или разкъсването на слъзния филм при разглеждането на порочния кръг. В школата за хиперосмоларитет/възпаление хиперосмоларитетът и произтичащото от него възпаление са включени в порочния кръг. В Япония възпалението обикновено се разглежда като резултат, а не като причина за порочния цикъл. Тези различни схващания могат да повлияят на резултатите, на които се набляга при диагностиката и терапията на сухото око.

Слъзен филм - ориентирана диагностика и слъзен филм - ориентирана терапия за сухо око

Повърхността на роговицата е съставена от епител и TF, а TF се състои от липиден слой и воден слой. В тази структура липидният слой, водната течност, секреторните муцини (особено MUC5AC10) и свързаните с мембраната муцини (особено най-дългият MUC16, [11]) са основните компоненти за поддържане на стабилността на TF. Поради това се смята, че недостатъчността на всеки един от тези компоненти (т.е. липидния слой, водната течност, MUC5AC или MUC16) води до нестабилност на TF, като по този начин се стига до TFBU [12 - 15]. Както е посочено по-горе, TFBU трябва да бъде един от най-важните и видими основни механизми в ДЕ. Следователно, ако могат да се открият недостатъчни компоненти на роговичната повърхност и ако недостатъчните компоненти се допълнят с локална терапия, се смята, че тези диагностични и терапевтични методи ще се превърнат в идеален и практичен подход към ДЕ [16, 17].

би отчела функцията и/или недостига на всеки компонент. Ако някой от компонентите е нефункционален, TFBU ще настъпи (1) преди пълното формиране на TF или (2) по-рано от нормалното, дори ако TF е напълно формиран. Въз основа на тази идея и както вече беше съобщено [16, 17], чрез анализ на база данни от клинични видеа на разкъсване на оцветен с флуоресцин PCTF се установи че има пет независими основни типа [17] разрушаване на слъзния филм (breakup patterns, BUP) с патофизиологично различни механизми в зависимост от недостатъчността на компонентите на очната повърхност.

Ето защо, чрез оценка на динамиката на TF, когато се вземат предвид BUP, могат да се открият недостатъчните компоненти на TF, които са отговорни за всеки BUP. Освен това беше установено, че чрез класификацията на BUP, ДЕ може да бъде класифицирано в три независими подтипа, т.е. ДЕ с недостиг на водна течност (ADDE), ДЕ с намалена омокряемост на роговицата (DWDE) и ДЕ с повишено изпарение (IEDE), и че водната течност, мембранно свързаните муцини (особено MUC16 [11]) и липидният слой и/или секреторните муцини (особено MUC5AC [10]) трябва да бъдат недостатъчни съответно при ADDE, DWDE и IEDE. Въз основа на BUP и/или подтиповете на ДЕ ще бъде възможно да се предложи кои компоненти на TF трябва да бъдат попълнени/допълнени от наличните в момента локални препарати (изкуствени слъзи). Тази нова концепция за послойна диагностика и терапия на ДЕ е наречена съответно „TF-ориентирана диагностика“ (TFOD) и „TF-ориентирана терапия“ (TFOT) [4, 16, 17]. Целта на TFOD е

да се класифицират подтиповете DE чрез наблюдение на динамиката на TF до появата на TFBU, тоест на BUPs, и на това дали TFBU бързо се разширява, докато окото се държи отворено.

Процес на формиране на PCTF в нормални очи

За да се разбере правилно поведението на TF (динамика на TF) и TFBU след отваряне на окото, е важно да се разбере процесът на създаване на предроговичен TF в нормалните очи. Когато окото се отвори, горният слъзен мениск (TM) издърпва водните сълзи, задържани в долния TM [18] и ги отлага на повърхността на роговицата [16, 17]. Процесът на отлагане се подпомага от хидрофилния характер на мембранно свързаните муцини (особено MUC 16, най-дългият сред тях) [16, 17]. Като втора стъпка след отварянето на окото липидният слой на TF (TFLL) се разпространява (разтича) нагоре, задвижван от градиента на повърхностното напрежение между покритата с липиди повърхност в близост до долния TM и дефицитната на TFLL слъзна повърхност разположена в близост до горния клепач [19 - 22].

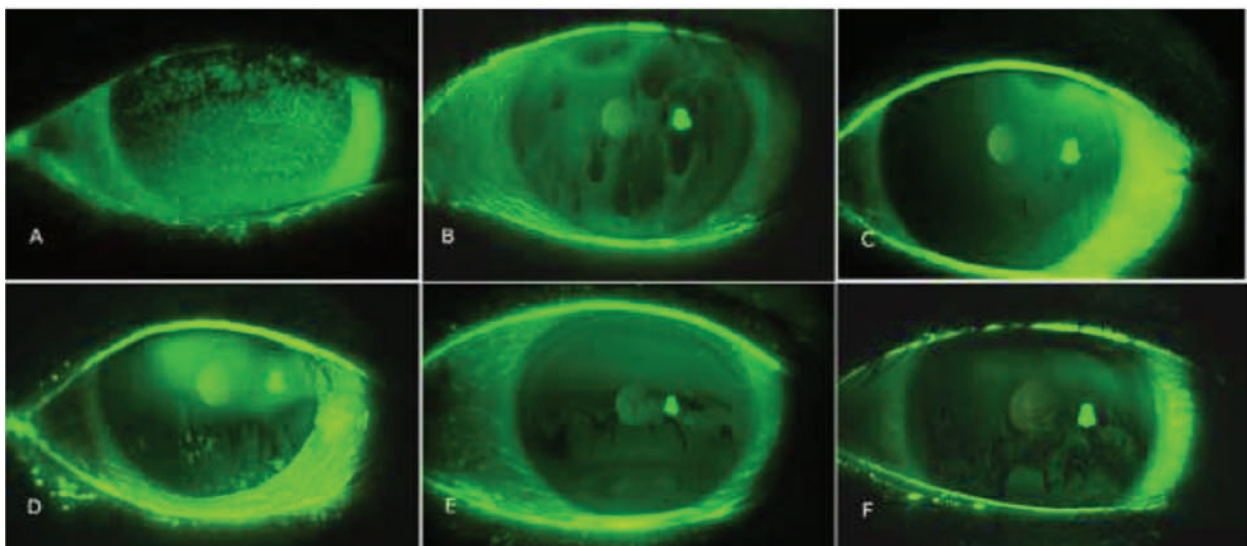
Това разтичане на TFLL нагоре (по посока на горния клепач) обаче едновременно изтегля нагоре и подлежащите водни сълзи [19, 20]. В комбинация с налягането на засмукване от долния TM (изтъняване на TF, предизвикано от капилярното смучещо налягане на мениска [18]) това води до временно изтъняване на водната сълза в долната част на роговицата. В рамките на тази по-тънка зона на TF в долната част на роговицата, когато не се задейства TFBU, впоследствие се установява напълно формиран PCTF. При нормалните очи пълното формиране (с извършване на всички гореописани стъпки) на предроговичния TF отнема приблизително 2 секунди [23]. По време на разпространяването на TFLL нагоре, поради възходящото съпротивление на лежащите под нея водни сълзи, точно зад предния ръб на разпространяващата се TFLL се образува ямка (вдлъбване, dimple) (т.е. вид

преходно изтъняване), която постепенно изчезва до преди окончателното завършване на образуването на TF. Това добре съвпада с експериментално измереното намаляване на дебелината на водните сълзи над централната част на роговицата с ~1 μm , предизвикано от възходящото съпротивление на водните сълзи от разпространяващата се TFLL [28, 29]. След пълното установяване на TF черна линия 26 (изтъняване на TF, предизвикано от мениска [18]) притиска сълзите при менискусите и се образува стабилен, подобна на гел [23] PCTF [26].

Процес на формиране на PCTF в сухи очи: типови разкъсвания на слъзния филм (TF BUP) в DE

При сухо око един или няколко от гореописаните етапи са нарушени поради количествени или качествени дефицити в един или няколко от компонентите на слъзния филм [27 - 55]. Типовете преждевременна патологична нестабилност на TF и причините за тях са обяснени на Фиг. 2.

Както се вижда има пет основни типа разкъсване на TF: (A) Разрушаване по протежение на цялата площ (AB). (B) Точково прекъсване (SB). (C) Разкъсване на случайно място (RB). (D) Разкъсване във вид на линия (LB). (E) Разкъсване при образуване на временна вдлъбнатина (временно изтъняване) (DB). (F) LB с бързо разширяване на сухото петно. FBUP бяха класифицирани по отношение на: (1) кога се появява флуоресцеинов BU във връзка с движението нагоре на оцветени с флуоресцеин (upward movement of fluorescein, UMF) водни сълзи, което се наблюдава след отваряне на окото на субекта; (2) кога се появява флуоресцеинов BU в рамките на интерпалпебралната зона на роговицата; и (3) формата на BU. AB се диагностицира, когато UMF не се наблюдава или се наблюдава ограничено в долната част на роговицата; смята се, че тази AB е свързана с тежко ADDE (aqueous deficient dry eye). SB се диагностицира като форма на петно веднага след отваряне на окото и поне едно SB не се заличава по време на UMF; смята се, че SB е свързано с DWDE (dewetting dry eye).



Фиг. 2. Основни видове на разкъсване на слъзен филм оцветен с флуоресцеин (FBUP) (източник на фигурата <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23700>). За повече информация вижте главния текст.

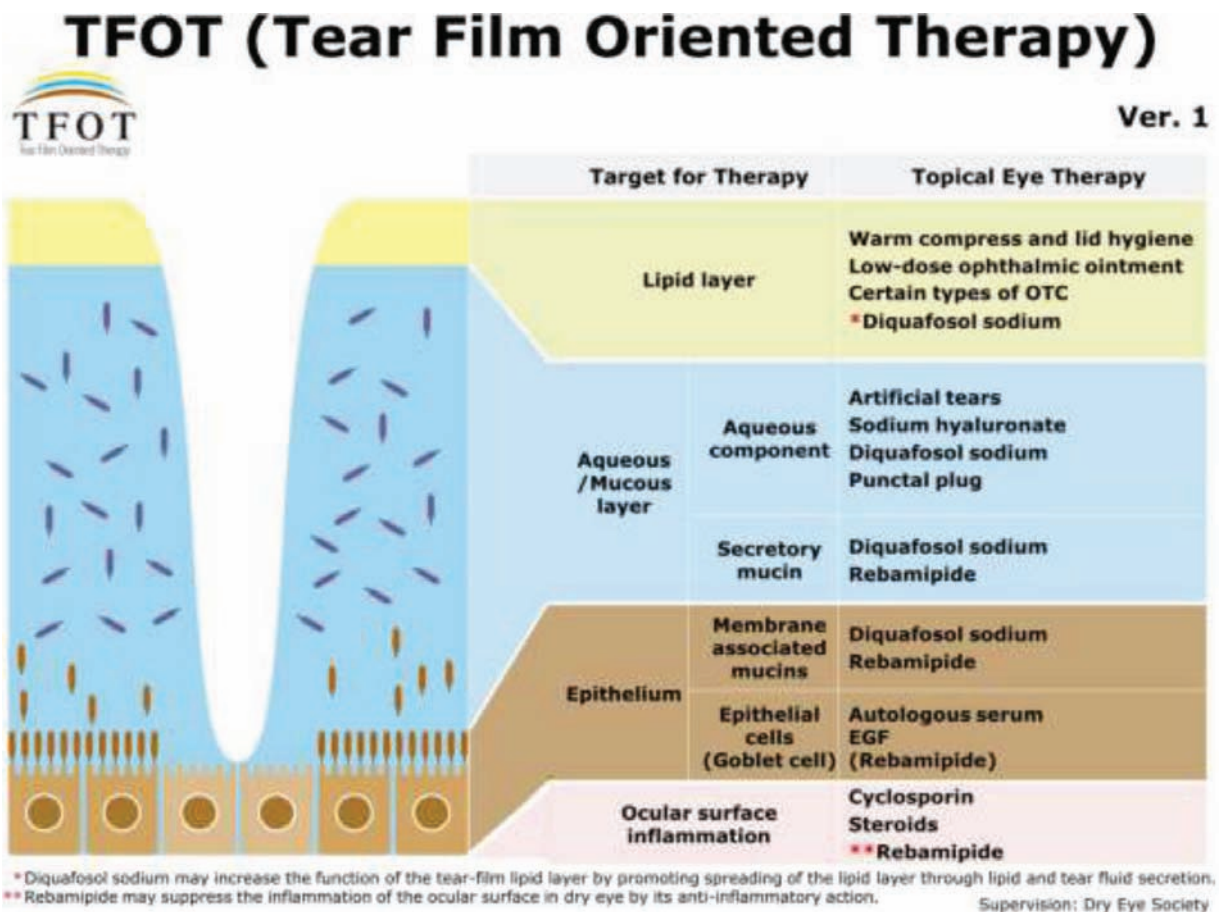
LB се диагностицира като вертикална линейна форма по време на UMF в долната част на роговицата, в рамките на която интензитетът на флуоресцеина намалява с времето до прекратяване на UMF; счита се, че LB е свързан с леко до умерено ADDE. DB се диагностицира като неправилна, но вертикална линейна форма по време на UMF в зоната по-близо до централната част на роговицата, в която интензитетът на флуоресцеина се увеличава с времето до прекратяване на UMF; смята се, че DB се свързва с DWDE. RB се диагностицира като неправилна и неопределена форма, чието типично място за възникване на BU обикновено се различава при различните случаи и при всяко мигане; смята се, че RB е свързана с повишено изпарение на DE. RB трябва да се появи след прекратяване на UMF. LB обикновено се съпровожда от повърхностно увреждане на роговичния епител в долната част на роговицата. Въпреки това LB може да възникне при бързо разширяване на FBU с минимално или никакво повърхностно увреждане на роговичния епител, за което обикновено се смята, че е свързано с DWDE.

Послойна диагностика и терапия на DE: „TF - ориентирана диагностика“ (TFOD) и „TF - ориентирана терапия (TFOT)

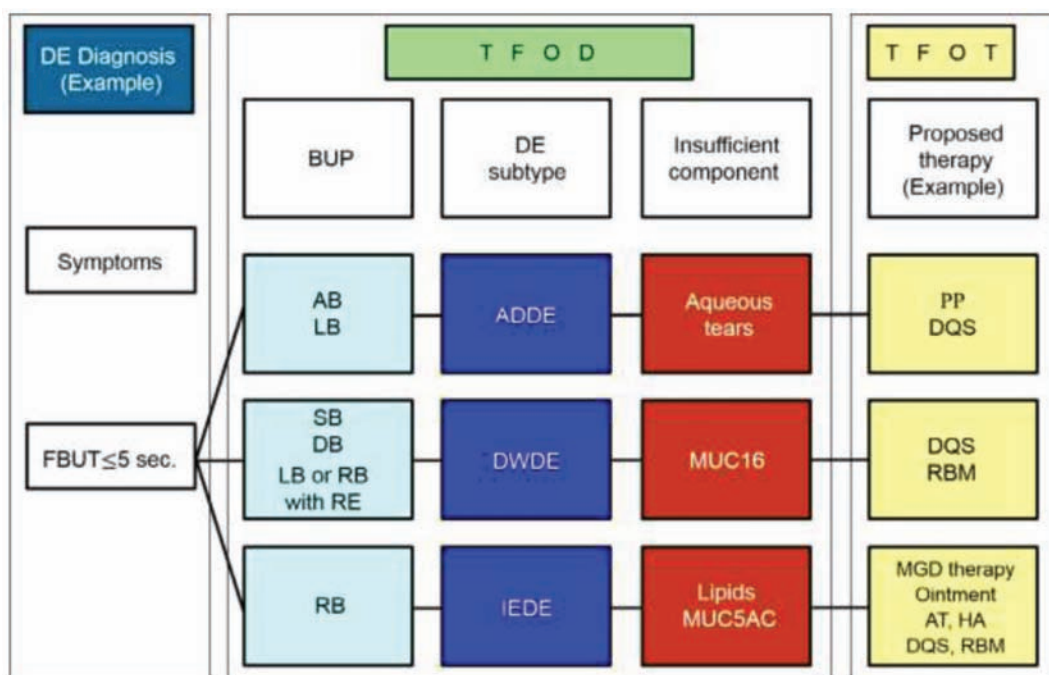
Същността на подхода е демонстрирана на Фиг. 3 и Фиг. 4.

TFOT илюстрира целта на терапията и възможните кандидат фармацевтични продукти за локална очна терапия, които понастоящем са на разположение в Япония и другаде, за да се подобри стабилността на TF. За избора на най-ефективната локална терапия обаче TFOT е от съществено значение за откриване на недостатъчния компонент, необходим на очната повърхност за стабилизиране на TF, и за класифициране на подтипа DE.

В Япония DE се диагностицира въз основа на симптоми и необичайно време за разкъсване на флуоресцеина (FBUT, <5 секунди). При TFOD първата стъпка е класифициране на подтиповете DE (ADDE, DWDE или IEDE) въз основа на основните BUP. При тази класификация се счита, че SBUTDE съответства на DWDE и IEDE. Въз основа на BUPs и/или подтиповете DE, компонентите, които са недостатъчни и трябва да бъдат допълнени, могат да бъдат предложени като цел за TFOT. AT - изкуствени сълзи; HA - хиалуронова киселина; PP - пунктална запушалка; RE - бързо разширяване.



Фиг. 3. Подробната концепция на TFOT версия 1, е изготвена от Японското дружество за сухо око [55 - 62]. (източник на фигурата <https://doi.org/10.1167/iovs.17-23700>).



Фиг. 4. Пример за прилагане на TFOD и TFOT в Япония [62 - 77]. (източник на фигурата <https://doi.org/10.1167/iov.17-23700>).

Заклучение

Новите концепции за TFOD и TFOT откриха друго поле за диагностика и терапия на DE, основано на динамиката на прекорнеалната TF. Според тази концепция използването на флуоресцеин е всичко, което е необходимо, за да се прегледа подтипът на DE чрез класификацията на BUP и да се предложи подходящ избор на локална терапия въз основа на нестабилността на TF като основен механизъм за DE. Освен това тази концепция изглежда много полезна и практична за клиницистите. Въпреки че TFOD и TFOT са концепции, създадени за пръв път в Япония, търговската наличност на DQS и RBM се оказва благоприятна и наличността на DQS вече се разширява от Япония към азиатските страни в комбинация с концепцията за TFOT. Понастоящем тази концепция все още се нуждае от допълнително проучване; очаква се обаче бъдещото проучване да задълбочи разбирането ни за DE.

Литература:

1. Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology* 1995; 102:302-309.
2. Yamamoto Y, Yokoi N, Higashihara H et al. Clinical characteristics of short tear film breakup time (BUT)-type dry eye [in Japanese]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 2012; 116:1137-1143.
3. Yokoi N, Uchino M, Uchino Y et al. Importance of tear film instability in dry eye disease in office workers using visual display terminals: the Osaka study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159:748-754.
4. Tsubota K, Yokoi N, Shimazaki J et al. New perspectives on dry eye definition and diagnosis: a consensus report by the Asia Dry Eye Society. *Ocul Surf* 2017; 15:65-76.
5. Shimazaki J, Yokoi N, Watanabe H et al. Definition and diagnosis of dry eye in Japan, 2016 [in Japanese]. *Atarashii Ganka (J Eye)* 2017; 34:309-313.
6. The definition and classification of dry eye disease: report of the definition and classification subcommittee of the International Dry

7. Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf* 2007; 5:75-92.
8. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf* 2017; 15:438-510.
9. Wei Y, Asbell PA. The core mechanism of dry eye disease is inflammation. *Eye Contact Lens* 2014; 40:248-256.
10. Shimazaki J, Tsubota K, Kinoshita S et al. Definition and diagnosis of dry eye 2006 [in Japanese]. *Atarashii Ganka (JEye)* 2007; 24:181-184.
11. Gibson IK. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res* 2004; 78:379-388.
12. Argueso P. Glycobiology of the ocular surface: mucins and lectins. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57:150-155.
13. Craig JP, Tomlinson A. Importance of the lipid layer in human tear film stability and evaporation. *Optom Vis Sci* 1997; 74:8-13.
14. Golding TR, Bruce AS, Mainstone JC. Relationship between tear-meniscus parameters and tear-film breakup. *Cornea* 1997; 16:649-661.
15. Lemp MA, Dohlman CH, Holly FJ. Corneal desiccation despite normal tear volume. *Ann Ophthalmol* 1970; 284:258-261.
16. Shimazaki-Den S, Dogru M, Higa K, Shimazaki J. Symptoms, visual function, and mucin expression of eyes with tear film instability. *Cornea* 2013; 32:1211-1218.
17. Yokoi N, Georgiev GA. Tear-film-oriented diagnosis and therapy for dry eye. In: Yokoi N, ed. *Dry Eye Syndrome: Basic and Clinical Perspectives*. London: Future Medicine 2013; 96-108.
18. Yokoi N, Georgiev GA, Kato H et al. Classification of fluorescein breakup patterns: a novel method of differential diagnosis for dry eye. *Am J Ophthalmol* 2017; 180:72-85.
19. McDonald JE, Brubaker S. Meniscus-induced thinning of tear films. *Am J Ophthalmol* 1971; 72:139-146.
20. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM et al. The thickness of the tear film. *Curr Eye Res* 2004; 29:357-368.
21. Yokoi N, Yamada H, Mizukusa Y et al. Rheology of tear film lipid layer spread in normal and aqueous tear-deficient dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:5319-5324.
22. Berger RE, Corsin S. A surface tension gradient mechanism for driving the pre-corneal tear film after a blink. *J Biomech* 1974; 7:225-238.
23. Bron AJ, Tiffany JM, Gouveia SM et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res* 2004; 78:347-360.
24. Yokoi N, Bron AJ, Georgiev GA. The precorneal tear film as a fluid

- shell: the effect of blinking and saccades on tear film distribution and dynamics. *Ocul Surf* 2014; 12:252-266.
24. Afsar-Siddiqui AB, Luckham PF, Matar OK. The spreading of surfactant solutions on thin liquid films. *Adv Colloid Interface Sci* 2003; 106:183-236.
 25. Bull JL, Grotberg JB. Surfactant spreading on thin viscous films: film thickness evolution and periodic wall stretch. *Exp Fluids* 2003; 34:1-15.
 26. Miller KL, Polse KA, Radke CJ. Black-line formation and the „perched“ human tear film. *Curr Eye Res* 2002; 25:155-162.
 27. Jones MB, Please CP, McElwain DL et al. Dynamics of tear film deposition and draining. *Math Med Biol* 2005; 22:265-288.
 28. King-Smith PE, Fink BA, Hill RM. Evaporation from the human tear film studied by interferometry. *Adv Exp Med Biol* 2002; 506(pt A):425-429.
 29. Benedetto DA, Clinch TE, Laibson PR. In vivo observation of tear dynamics using fluorophotometry. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:410-412.
 30. Creech JL, Do LT, Fatt I, Radke CJ. In vivo tear-film thickness determination and implications for tear-film stability. *Curr Eye Res* 1998; 17:1058-1066.
 31. Sharma A. Breakup and dewetting of the corneal mucus layer: an update. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:273-280.
 32. Sharma A. Surface-chemical pathways of the tear film breakup: does corneal mucus have a role? *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:361-370.
 33. Tiffany JM. Measurement of wettability of the corneal epithelium, II: contact angle method. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990; 68:182-187.
 34. Mishima S, Maurice DM. The oily layer of the tear film and evaporation from the corneal surface. *Exp Eye Res* 1961; 1:39-45.
 35. Iwata S, Lemp MA, Holly FJ, Dohlman CH. Evaporation rate of water from the precorneal tear film and cornea in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1969; 8:613-619.
 36. Tomlinson A, Doane MG, McFadyen A. Inputs and outputs of the lacrimal system: review of production and evaporative loss. *Ocul Surf* 2009; 7:186-198.
 37. King-Smith PE, Reuter KS, Braun RJ et al. Tear film breakup and structure studied by simultaneous video recording of fluorescence and tear film lipid layer images. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:4900-4909.
 38. Mantelli F, Tiberi E, Micera A, et al. MUC5AC overexpression in tear film of neonates. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1377-1381.
 39. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA et al. TFOS DEWS II tear film report. *Ocul Surf* 2017; 15:366-403.
 40. Georgiev GA, Eftimov P, Yokoi N. Structure-function relationship of tear film lipid layer: a contemporary perspective. *Exp Eye Res* 2017; 163:17-28.
 41. Keating GM. Diquafosol ophthalmic solution 3%: a review of its use in dry eye. *Drugs* 2015; 75:911-922.
 42. Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. Facilitation of tear fluid secretion by 3% diquafosol ophthalmic solution in normal human eyes. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:85-92.
 43. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, Kinoshita S. Reflective meniscometry: a new field of dry eye assessment. *Cornea* 2000; 19(3 suppl):S37-S43.
 44. Yokoi N, Bron AJ, Tiffany JM, et al. Relationship between tear volume and tear meniscus curvature. *Arch Ophthalmol* 2004; 122:1265-1269.
 45. Yokoi N, Komuro A. Non-invasive methods of assessing the tear film. *Exp Eye Res* 2004; 78:399-407.
 46. Shigeyasu C, Yamada M, Akune Y. Influence of ophthalmic solutions on tear components. *Cornea* 2016; 35(suppl):S71-S77.
 47. Takaoka-Shichijo Y, Nakamura N. Stimulatory effect of diquafosol tetrasodium in the expression of membrane-binding mucin genes in cultured human corneal epithelial cells [in Japanese]. *Atarashii Ganka (J Eye)* 2011; 28:425-429.
 48. Yokoi N, Sonomura Y, Kato H, Komuro A, Kinoshita S. Three percent diquafosol ophthalmic solution as an additional therapy to existing artificial tears with steroids for dry-eye patients with Sjögren's syndrome. *Eye (Lond)* 2015; 29:1204-1212.
 49. Yokoi N, Kato H, Kinoshita S. The increase of aqueous tear volume by diquafosol sodium in dry-eye patients with Sjögren's syndrome: a pilot study. *Eye (Lond)* 2016; 30:857-864.
 50. Koh S, Ikeda C, Takai Y, Watanabe H et al. Long-term results of treatment with diquafosol ophthalmic solution for aqueous-deficient dry eye. *Jpn J Ophthalmol* 2013; 57:440-446.
 51. Yamaguchi M, Nishijima T, Shimazaki J et al. Clinical usefulness of diquafosol for real-world dry eye patients: a prospective, open-label, non-interventional, observational study. *Adv Ther* 2014; 31:1169-1181.
 52. Ya'neez-Soto B, Mannis MJ, Schwab IR et al. Interfacial phenomena and the ocular surface. *Ocul Surf* 2014; 12:178-201.
 53. Danjo Y, Watanabe H, Tisdale AS et al. Alteration of mucin in human conjunctival epithelia in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:2602-2609.
 54. Liotet S, Van Bijsterveld OP, Kogbe O, Laroche L. A new hypothesis on tear film stability. *Ophthalmologica* 1987; 195:119-124.
 55. Y'a'nez-Soto B, Leonard BC, Raghunathan VK, Abbott NL, Murphy CJ. Effect of stratification on surface properties of corneal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56:8340-8348.
 56. Fatt I. Observations of tear film break up on model eyes. *CLAO J* 1991; 17:267-281.
 57. Shimazaki-Den S, Iseda H, Dogru M, Shimazaki J. Effects of diquafosol sodium eye drops on tear film stability in short BUT type of dry eye. *Cornea* 2013; 32:1120-1125.
 58. Kase S, Shinohara T, Kase M. Effect of topical rebamipide on human conjunctival goblet cells. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1021-1022.
 59. Itoh S, Itoh K, Shinohara H. Regulation of human corneal epithelial mucins by rebamipide. *Curr Eye Res* 2014; 39:133-141.
 60. Wan KH, Chen LJ, Young AL. Efficacy and safety of topical 0.05% cyclosporine eye drops in the treatment of dry eye syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2015; 13:213-225.
 61. Keating GM. Lifitegrast ophthalmic solution 5%: a review in dry eye disease. *Drugs* 2017; 77:201-208.
 62. Geerling G, Tauber J, Baudouin C et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on management and treatment of meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:2050-2064.
 63. Yokoi N, Takehisa Y, Kinoshita S. Correlation of tear lipid layer interference patterns with the diagnosis and severity of dry eye. *Am J Ophthalmol* 1996; 122:818-824.
 64. Yokoi N. Frontiers in dry eye therapy-TFOT (tear film oriented therapy) [in Japanese]. *Med Sci Digest* 2014; 40:112-115.
 65. Tiffany JM, Pandit JC, Bron AJ. Soluble mucin and the physical properties of tears. *Adv Exp Med Biol* 1998; 438:229-234.
 66. Korb DR, Greiner JV, Herman JP et al. Lid-wiper epitheliopathy and dry-eye symptoms in contact lens wearers. *CLAO J* 2002; 28:211-216.
 67. Knop N, Korb DR, Blackie CA et al. The lid wiper contains goblet cells and goblet cell crypts for ocular surface lubrication during the blink. *Cornea* 2012; 31:668-679.
 68. Yang HY, Fujishima H, Toda I et al. Lacrimal punctal occlusion for the treatment of superior limbic keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1997; 124:80-87.
 69. Yokoi N, Komuro A, Maruyama K et al. New surgical treatment for superior limbic keratoconjunctivitis and its association with conjunctivochalasis. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:303-308.
 70. Yokoi N, Inatomi T, Kinoshita S. Surgery of the conjunctiva. *Dev Ophthalmol* 2008; 41:138-158.
 71. Takahashi Y, Ichinose A, Kakizaki H. Topical rebamipide treatment for superior limbic keratoconjunctivitis in patients with thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 2014; 157:807-812.
 72. Tanioka H, Yokoi N, Komuro A et al. Investigation of the corneal filament in filamentary keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:3696-3702.
 73. Ikegawa W, Yamaguchi M, Shiraishi A et al. Efficacy of rebamipide ophthalmic solution for treatment resistant filamentary keratitis: three case reports [in Japanese]. *Atarashii Ganka (J Eye)* 2014; 31:1369-1373.
 74. Meller D, Tseng SC. Conjunctivochalasis: literature review and possible pathophysiology. *Surv Ophthalmol* 1998; 43:225-232.
 75. Mimura T, Yamagami S, Usui T et al. Changes of conjunctivochalasis with age in a hospital-based study. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:171-177.
 76. Yokoi N, Komuro A, Nishii M et al. Clinical impact of conjunctivochalasis on the ocular surface. *Cornea* 2005; 24(suppl 8):S24-S31.
 77. Itakura H, Kashima T, Itakura M et al. Topical rebamipide improves lid wiper epitheliopathy. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:2137-2141.

НЕКА ЗАЕДНО ПОМОГНЕМ НА ВАШИТЕ ПАЦИЕНТИ ДА ОВЛАДЕЯТ СИМПТОМИТЕ НА ВТОРИЧНО СУХО ОКО



МАРИЯ, 60 г.
СОБСТВЕНИК НА БИЗНЕС



Сухотата в окото засяга
40-59%
от пациентите с
глаукома¹



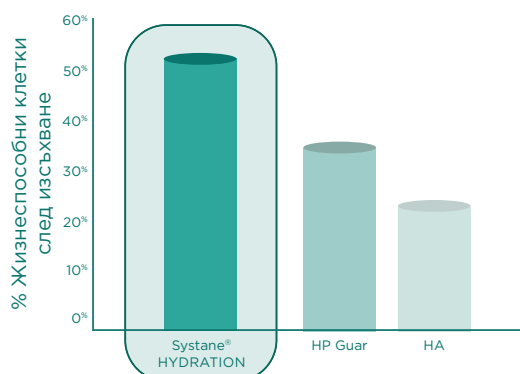
Симптоми на сухо око могат
да се появят още на
3-я месец
след началото
на терапия при глаукома²



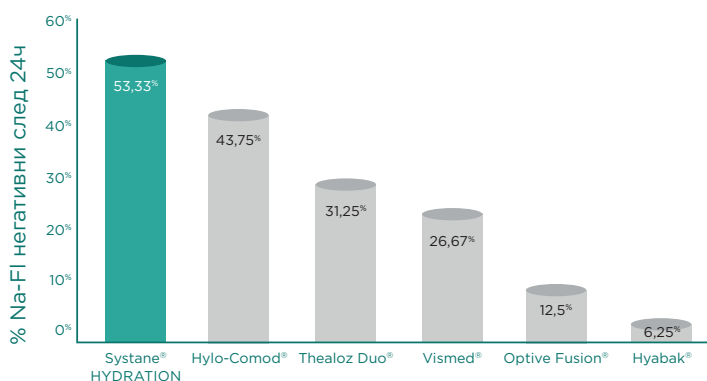
Консервантите оказват
най-вредното въздействие
сред всички съставки
в антиглаукомните капки
за очи³

Systane® HYDRATION БЕЗ КОНСЕРВАНТИ облекчава ефективно симптомите на сухо око при вашите пациенти с глаукома

2X по-добро запазване на хидратацията сравнено с Хиалуринова киселина⁴



Подобрена очна реепитализация⁵



От офталмолозите казват, че
"със сигурност" или "най-вероятно"
ще препоръчат **Systane® HYDRATION**
БЕЗ КОНСЕРВАНТИ на пациентите си⁶.



От пациентите имат
позитивен опит с
Systane® HYDRATION
БЕЗ КОНСЕРВАНТИ⁶.



2 КАПКИ И НИЩО НЕ МОЖЕ ДА ТЕ СПРЕ

Съкращения: HP-Guar, Хидроксипропил Гуар; HA, Хиалуринова киселина

1. Nijm LM, De Benito-Llopis L, Rossi GC, Vajaranant TS, Coroneo MT. Understanding the Dual Dilemma of Dry Eye and Glaucoma: An International Review. Asia-Pac J Ophthalmol. 2020;9(6):481-490. 2. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J Glaucoma. 2008;17:350-355. 3. Mastropasqua R, Agnifili L, Mastropasqua L. Structural and Molecular Tear Film Changes in Glaucoma. Curr Med Chem. 2019;26(22):4225-4240. 4. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. J Ocul Pharmacol Ther Off J Assoc Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497. 5. Carlson E, Kao WWY, Ogundele A. Impact of Hyaluronic Acid-Containing Artificial Tear Products on Reepithelialization in an In Vivo Corneal Wound Model. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(4):360-364. 6. Alcon Data on File 2022 - PEACE Survey Results Systane HYDRATION MDPF Canada

Медицинско изделие. Отпуска се без лекарско предписание. Вижте инструкциите за употреба относно предпазни мерки, предупреждения и противопоказания. За повече информация: ЕС ЕНД ДИ ФАРМА ЛОГИСТИКС БГ ЕООД, гр. София, бул. "Др. Цанков" 36, тел. +359 2 971 7900

Ранни функционални и анатомични резултати при лечение с Faricimab

М. Литев, Д. Митова

Очна клиника „Св.Петка“, Варна
Тракийски Университет, Ст. Загора

Primary functional and anatomical results of treatment with Faricimab

M. Litev, D. Mitova

“St. Petka”, Eye Clinic, Varna
Tracian University, St. Zagora

Резюме

Ретроспективен анализ измерва ранните зрителни и анатомични резултати след прилагане на фарицимаб при свързана с възрастта макулна дегенерация и при диабетен макулен едем чрез изследване на промяната в централната дебелина на ретината и най-добре коригираната зрителна острота. Допълнителна цел е да се съберат достатъчно данни за извършване на корелационен анализ между тези два биомаркера. Анализиранияте клинични данни показват, че 2 месеца след началото на лечението стойностите на CRT са значително намалени и стойностите на BCVA съответно се подобряват.

Ключови думи: анти-VEGF, зрителна острота, централна дебелина на ретината, диабетен макулен едем, възрастоообусловена макулна дегенерация, оптична кохерентна томография, фарицимаб, морфология на ретината, ретроспективен анализ.

Abstract

A retrospective analysis measured early visual and anatomical outcomes after faricimab administration in age-related macular degeneration and in diabetic macular edema by investigating the change in best-corrected visual acuity and central retinal thickness. An additional goal was to collect enough data to perform a correlation analysis between these two biomarkers. The analyzed clinical data demonstrated that 2 months after the start of treatment CRT values were significantly reduced and BCVA values improved accordingly.

Key words: anti-VEGF, visual acuity, central retinal thickness, diabetic macular edema, age related macular degeneration, optical coherence tomography, faricimab, retinal morphology, retrospective analysis.

Въведение

В проведенния ретроспективен анализ се измерват ранните зрителни и анатомични резултати след прилагане на фарицимаб при макулни неоваскуларизации при възрастоообусловена макулна дегенерация (МДСВ) и при диабетен оток, засягащ центъра на макулата (ДМЕ). Цел на този анализ е да се изследва промяната в най-добре коригираната зрителна острота (BCVA) и централната дебелина на ретината (CRT) в началото на лечение с фарицимаб, които се определят съответно като функционални (зрителни) и анатомични резултати; допълнителна цел на изследването е да се съберат достатъчно данни за провеждане на корелационен анализ между тези два показателя. Анализиранияте клинични данни демонстрират, че 2 месеца след започване на лечението стойностите на CRT са значително намалени, а стойностите на BCVA - подобрени.

Методи

В този анализ са включени данните на пациенти, лекувани от петима различни лекари по една и съща процедура за лечение с фарицимаб в АМЦСМП „Света Петка“ АД след 01 август 2024. Тенденциите в промените в BCVA са измерени в десетични дробни по Snellen, а в CRT - в микрометри (μm) със спектрал-домейн оптична кохерентна томография (SD-OCT/ RTVue XR v.2016.2.0.35). Анализирани са данните на 25 очи от 25 участници с МДСВ и ДМЕ, потвърдени с флуоресцеинова ангиография (ФАГ). Всички отговарят на основен критерий за включване CRT>250 μm преди началото на лечението. Пациентите в това проучване са получили две задължителни месечни инжекции, като резултатите са събрани преди поставянето на третата инжекция от натоварващата доза според приетите протоколи и режими за интравитреално лечение (IVT). Проследени са промените в BCVA (по Snellen) и CRT (минимум 30 μm на CD-OCT) при ежемесечно проследяване.

Резултати

Средната възраст на участниците, получили лечение с фарицимаб е 60.7 ± 10.2 години; данните им са разгледани в две групи - пациенти с неоваскуларна МДСВ и пациенти с ДМЕ. Проведеният анализ сравнява подобрението в параметрите на ретиналната морфология и зрителната функция след едноочна IVT (Табл. 1 и Табл. 2).

остава стабилна и не се променя при 4 от 15 пациенти (26.7%) (Фиг. 1).

В групата на ДМЕ намаляването на CRT спрямо изходното ниво след месечно IVT инжектиране на фарицимаб е придружено от подобрене в BCVA с един ред (0.1 по Snellen) при 5 от 10 пациенти (50%); с два реда (0.2 по Snellen) при 4 от 10 пациенти (40%); зрителната острота

Табл. 1. Ранни функционални и анатомични резултати след приложение на фарицимаб при МДСВ.

Група МДСВ	ПАЦИЕНТИ	I - III месец ПРОМЯНА В ВСВА	I - III месец ПРОМЯНА В CRT	I - II месец Интервал (дни)	II - III месец Интервал (дни)
VOD=0.4 VOD=0.6	1/OD	0.2	125	30	38
VO=0.1 VOD=0.2	2/OD	0.1	79	38	40
VOS=0.4 VOS=0.4	3/OS	0	68	28	40
VOS=0.7 VOS=0.8	4/OS	0.1	122	31	32
VOD=0.4 VOD=0.4	5/OD	0	103	31	33
VOD=0.5 VOD=0.6	6/OD	0.1	88	30	32
VOS=0.3 VOS=0.5	7/OS	0.2	135	28	29
VOD=0.2 VOD=0.2	8/OD	0	100	30	31
VOS=0.4 VOS=0.4	9/OS	0	110	29	33
VOS=0.4 VOS=0.6	10/OS	0.2	97	32	35
VOS=0.3 VOS=0.5	11/OS	0.2	65	30	31
VOS=0.4 VOS=0.5	12/OS	0.1	79	31	33
VOD=0.4 VOD=0.6	13/OD	0.2	110	30	29
VOD=0.6 VOD=0.8	14/OD	0.1	98	25	32
VOD=0.5 VOD=0.6	15/OD	0.1	102	34	32

Табл. 2. Ранни функционални и анатомични резултати след приложение на фарицимаб при ДМЕ.

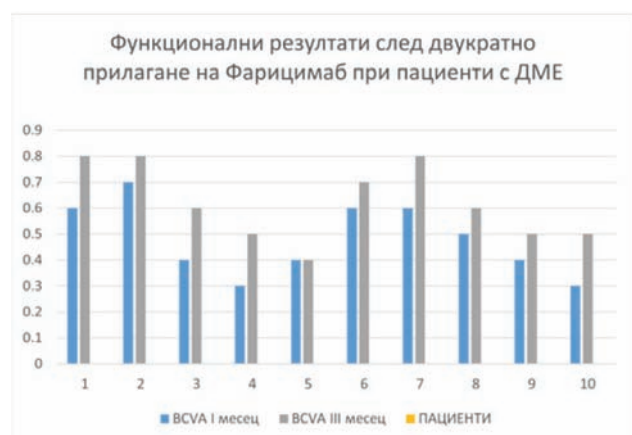
Група ДМЕ	ПАЦИЕНТИ	I - III месец ПРОМЯНА В ВСВА	I - III месец ПРОМЯНА В CRT	I - II месец Интервал (дни)	II - III месец Интервал (дни)
VOD=0.6 VOD=0.8	1/OD	0.2	1.25	28	32
VOD=0.7 VOD=0.8	2/OD	0.1	1.00	32	36
VOS=0.4 VOS=0.6	3/OS	0.2	0.98	33	30
VOD=0.3 VOD=0.5	4/OD	0.1	1.12	34	31
VOD=0.4 VOD=0.4	5/OD	0	1.44	35	32
VOD=0.0 VOD=0.7	6/OD	0.1	1.30	28	32
VOS=0.6 VOS=0.8	7/OS	0.2	1.22	27	35
VOD=0.5 VOD=0.6	8/OD	0.1	1.02	29	33
VOS=0.4 VOS=0.5	9/OS	0.1	0.88	30	31
VOS=0.3 VOS=0.5	10/OS	0.2	1.04	30	32

В групата на МДСВ намаляването на CRT спрямо изходното ниво след месечно IVT инжектиране на фарицимаб е придружено от подобрене в BCVA с един ред (0.1 по Snellen) при 6 от 15 пациенти (40%); с два реда (0.2 по Snellen) при 5 от 15 пациенти (33.3%); зрителната острота

остава стабилна и не се променя при 1 от 10 пациенти (10%) (Фиг. 2). Функционалното възстановяване след IVT до голяма степен следва анатомичното възстановяване на окото (Фиг. 3, Фиг. 4).



Фиг. 1.



Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 4.

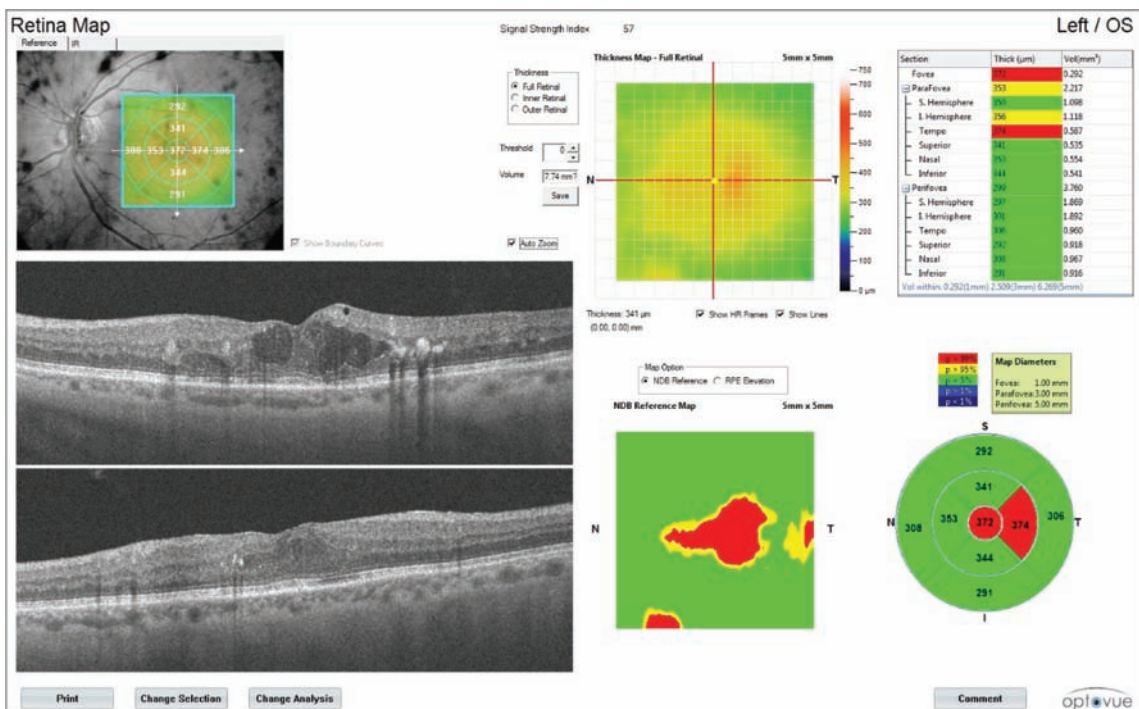
Появата на странични ефекти, свързани с очите, незабавно или по-късно след интравитреалната апликация, е сходна във всички групи и съответства на очакваните ефекти при хора, получаващи интравитреално лечение. Не е установена значителна разлика между групите по отношение на обостряне на симптомите на сухо око, кръвоизлив в стъкловидното тяло, енд офталмит, отлепване на ретината или съдовооклузивен инцидент в периода на проследяване.

Обсъждане

Дегенеративните очни състояния, като свързана с възрастта макулна дегенерация и диабетната ретинопатия, са основни фактори, допринасящи за значителна загуба на зрение в глобален план. Изключително вариабилни заболявания, те трябва да бъдат лекувани с персонализиран подход при всеки пациент [1]. Прогресът на OCT технологията допринесе съществено за разпознаването на нюансите и за мониторинга на тези заболявания. Оптичната

кохерентна томография става все по-достъпен метод за определяне на тежестта на засягането на макулата и отговора на провежданото лечение. SD-OCT днес е бърза, лесна за изпълнение и безболезнена, неинвазивна методика за оценка на дебелината на ретината (топография и томография), с която се определя наличието и количеството течност в нея (Фиг. 5).

Съвременният консенсус за патогенезата на МДСВ разпознава три типа макулна неоваскуларизация: MNV тип I - разположена под пигментния епител (субепителна, окултна); MNV тип II - разположена между пигментния епител и невроепитела (класическа) и MNV тип III - интравитреална неоваскуларизация (ретинални ангиоматозни пролиферации). Индикация за започване на лечението е всяка ексудираща макулна неоваскуларизация. Критерии за активност на MNV се откриват успешно с OCT (наличие на субретинална, интравитреална или субепителна течност - SRF, IRF, sub-RPE, ретикуларни друзи, "double layer sign" и др.) и с фундоскопия (ексудация суб/интравитреално,



Фиг. 5. Топографска и томографска карта на макулата при ДМЕ.

субретинални и интравитреални хеморагии). Ранната диагноза и навременното стартиране на лечението са ключът към дългосрочното запазване на зрението. Счита се, че MNV се развива 6 до 12 месеца преди поставянето на диагнозата и пациентите идват при специалиста с вече загубени 3 до 5 реда от зрителната таблица. В тази връзка е установено, че основни прогностични фактори за добър дългосрочен терапевтичен резултат са високата зрителна острота при започване на лечението и малкият размер на неоваскуларната лезия [2, 3].

Офталмоскопията, неинвазивната оптична кохерентна томография и цветната фотография на очно дъно (ЦФОД, CFP) са основни методи за скрининг и контрол на пациентите с диабетна ретинопатия (ДР, DR) и ДМЕ. Ранната диагностика и своевременното лечение са ключови за предотвратяване на прогресията на заболяването [1, 4]. С най-висок риск от загуба на зрение са случаите с едем близо до центъра на макулата [5]. Тези, чиито очи показват данни за макроисхемия, доказана с ФАГ, се препоръчва да бъдат подложени на лазерна фотокоагулация [6, 7].

След 2006 г., първичният терапевтичен подход за справяне с усложненията, свързани с МДСВ и ДМЕ, неотменно включва интравитреално приложение на лечение с антагонисти на съдовоендотелния растежен фактор (anti-VEGF). Медикаментите от тази група представляват сигурен начин за постигане на висока локална концентрация на медикамент, като същевременно се избягват системните странични ефекти. Няма единна широко приета схема на дозиране, въпреки че пациентите обикновено получават по-чести инжекции през първата година от лечението, и по-редки инжекции през следващите години, достатъчни за поддържане на ремисия. След рандомизирани клинични проучвания, през последните години одобрение получиха редица медикаменти за интравитреално приложение. Това позволява на клиницистите и пациентите елективност при прилагане на иновативно лечение на по-достъпна цена. Фарицимаб е ново, хуманизирано, биспецифично анти тяло, което едновременно свързва всички VEGF-A изоформи и ангиопоетин-2. Медикаментът е одобрен за лечение на неоваскуларна МДСВ и ДМЕ от регулаторни агенции като Американската администрация по храните и лекарствата (FDA), Регулаторната агенция на Обединеното кралство за лекарства и здравни продукти (MHRA) и Европейската агенция по лекарствата (EMA). Препоръчаната доза е 6 mg (0.05 ml разтвор), приложена чрез интравитреална инжекция на всеки 4 седмици (месечно) за първите 4 дози. Лечението на фарицимаб е обещаваща алтернатива, от която се очаква да намали терапевтичната тежест за пациенти с тези състояния чрез постигане на сравними терапевтични резултати с по-малко посещения в клиника [4].

Отличителните фармакологични характеристики на фарицимаб са изяснени след рандомизирани клинични изпитвания, както и проучвания в реалния свят, които оценяват неговата ефективност и безопасност при лечението на дегенеративни заболявания на макулата. Съобщени са обещаващи резултати по отношение на функционално и анатомично подобрене при МДСВ и ДМЕ. Серия авторитетни проучвания потвърдиха тези резултати при пациенти с МДСВ. През 2020 г. рандомизирано клинично изпитване STAIRWAY (Фаза II) със 76 пациенти посочи, че след 24 седмици не е наблюдавана активност на

заболяването при 65% от всички участници, лекувани с фарицимаб, а подобрението в BCVA е с 11.4 таблични знака, без да са идентифицирани неочаквани или нови опасения за безопасността. През 2022 г. бяха публикувани резултатите от TENAYA/LUCERNE (Фаза III), според които при 1329 пациенти от 271 клинични центъра фарицимаб демонстрира не по-малка ефективност от афлиберсепт при намаляване на CRT, като 78% от пациентите в двете проучвания са постигнали интервали на дозиране в режим TAE от 12 седмици или повече. През 2022 г. Rush and Rush проследиха до 4-ия месец ретроспективна контролирана серия от 55 пациенти и установиха, че в 39.3% от проучвателната група са постигнали CRT под 300 μm с резорбция на ретинална течност на OCT, в сравнение със 7.4% в контролната група, като установените пропорции съвпадат с тези с увеличение от 2 или повече реда в BCVA. През 2023 г. Stanga et al. проведоха ретроспективно обсервационно проучване на 9 пациенти (11 очи), превключени на лечение с фарицимаб и установиха подобрене в BCVA още на първия месец след апликацията. При същата група от пациенти е установено кореспондиращо намаление на CRT от 256 μm до 245 μm на първия месец след преминаването към фарицимаб, а при нелекувани очи CRT на първия месец намалява с 364 μm . Макар и в малка на брой изследвана група, Stanga et al. съобщи за пълна резорбция на SRF в 75% от очите и на IRF в 66.67% от очите [4, 8].

Оптимистични резултати се установяват и при обзор на проучванията при пациенти с ДМЕ, лекувани с фарицимаб. През 2019 г. бяха оповестени резултатите от BOULEVARD - Фаза II рандомизирано проучване на 229 пациенти, от които 168 нелекувани и 61 нелекувани, при които се установи, че и двете пациентски групи показват дозозависими намаления на CRT при лечение с фарицимаб при отсъствие на съществени странични ефекти. През 2022 г. успешно приключиха YOSEMITE/RHINE - рандомизирани клинични проучвания във фаза III с 1891 пациенти от западното и източното полукълбо, при което имахме възможност да демонстрираме неинфериорността на фарицимаб в сравнение с афлиберсепт (прилагани през осем седмици) по отношение на средното подобрене в BCVA и честотата на очните нежелани реакции. Отново Rush and Rush в свое ретроспективно проучване през 2022 г. показаха, че 37.5% пациентите, получили фарицимаб са постигнали CRT < 300 μm при пълна резорбция на ретиналната течност, изследвана с OCT на 4-ия месец. Същият екип съобщава, че 41.7% от техните пациенти са подобрили зрителна острота с поне 0.2 в сравнение с 11.1% в контролната група ($p=0.01$) на 4-ия месец [4].

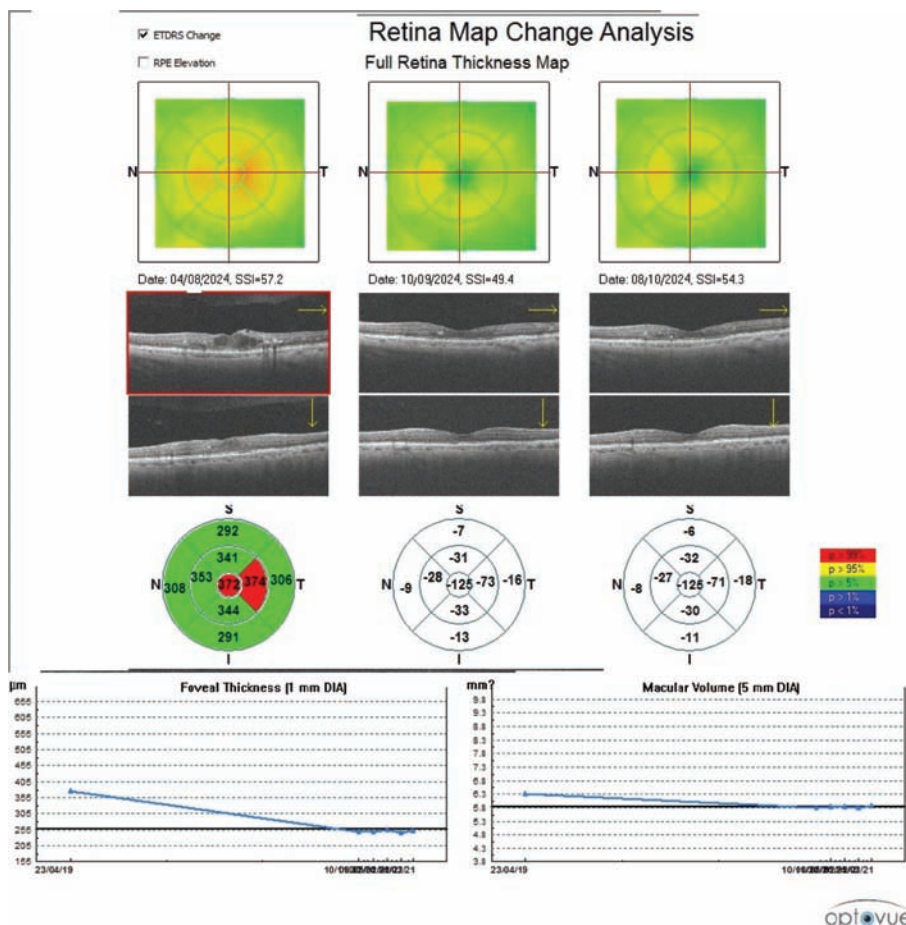
Центърът, в който в проведено настоящото проучване работи с фарицимаб по протокола RHINE от 2018 г., поради което в разглежданата тук процедура се спазиха идентични критерии и правила за работа с медикамента и подбора на пациенти. След първоначална натоварваща доза от 3 до 5 ежемесечни инжекции се преминава към някой от следните протоколи: фиксиран режим, при рецидив (pro re-nata, PRN) и режим с удължаване на терапевтичния интервал (treat-and-extend, TAE). Според Euretina Clinical Trends Survey 78% от ретиналните специалисти предпочитат TAE или хибриден протокол между TAE и PRN и само 22% използват фиксиран режим на инжектиране. От друга страна е необходимо да се напомни, че лечението с анти-VEGF промотира развитието на географска атрофия. Според

повечето ретинални специалисти една неексудираща MNV не бива да се третира с анти-VEGF медикаменти, тъй като в крайна сметка допринася за трофиката на ретината и предпазва от развитието на атрофията [2].

Днес от решаващо значение е да се проведат допълнителни клинични проучвания и анализи, за да се получи по-задълбочено разбиране на ефективността и профила на безопасност на фарицимаб, особено при нелекувани досега пациенти с МДСВ и ДМЕ, както и при пациенти, които преди това са били лекувани с други анти-VEGF агенти (терапевтично превключване, switch). Около 90% от участниците в Euretina Clinical Trends Survey считат, че ако 5 - 6 инжекции от даден медикамент нямат ефект при даден пациент, то е необходимо да се превключи на друг препарат. Тази група пациенти (не-наивни) е недостатъчно представена в основните клинични изпитвания, достигнали Фаза III и са необходими допълнителни изследвания, за да се разбере напълно потенциалът на фарицимаб в тези контексти. За разлика от някои други лечения, фарицимаб не е свързан със значителни опасения за безопасността, което допринася за неговата привлекателност като алтернатива за лечение. В духа на правилата за добра клинична практика за здравните специалисти остава важно да наблюдават отблизо пациентите си и да управляват ефективно всички потенциални нежелани събития. Когато вземат решение за най-добрия курс на лечение, практикуващите трябва внимателно да преценят баланса между потенциалните ползи и демонстрираната ефективност на фарицимаб [7].

В Сан Франциско, Калифорния, САЩ е проведен теоретичен анализ на ефективност и спестяване на разходи, който има за цел да оцени разходите за употреба на фарицимаб, ранибизумаб и афлиберсепт през първите 3 години от първоначалното приложение на инжекцията. Проучването взема предвид цените на едро за придобиване на лекарствата, препоръчаната от производителя честота на инжекциите през първите 3 години, транспортните разходи и времето, изразходвано за пътуване и срещи в клиниката както за пациента, така и за медицинския персонал. Проучването установи, че през първите 3 години от лечението фарицимаб е по-евтин както от ранибизумаб, така и от афлиберсепт, дори когато се вземат предвид разстоянията за пътуване на пациентите. Разликата в цената се увеличава с по-големи разстояния за пътуване, например при 100 мили ранибизумаб и афлиберсепт стават съответно с 41502\$ и 7464\$ по-скъпи от фарицимаб, което прави фарицимаб най-рентабилната опция сред трите лечения.

В първите години на анти-VEGF терапията целта на лечението е да се инжектира ежемесечно до постигане на пълно подсушаване на макулата, като се цели резорбция на всяка течност в нея. В практиката се оказва, че това не се постига при всички пациенти. Оказва се, че наред с ретиналната дебелина като важен анатомичен параметър, по-важно е да се прави разлика между SRF и IRF, като втората находка има по-негативно действие върху зрителната острота. Това е потенциално ограни-



Фиг. 6.

чение в нашето проучване, особено в групата на МДСВ, в което се отчита CRT, а не структурата на отока. Независимо от тази констатация, направените измервания и забелязаните зависимости имат необходимия принос. Намалващата течност в ретината, липсата на загуба на зрение, на увеличение в CRT с повече от 100 μm и на нова неоваскуларизация или макулна хеморагия при МДСВ сочат благоприятна тенденция към удължаване на интервала при терапевтичен протокол ТАЕ.

Wolfrum et al. съобщава, че след прилагане на фарицимаб по-високата изходна BCVA е свързана с по-добра BCVA след него, но като цяло зрителната острота остава стабилна. При нашата група пациенти се наблюдава функционално подобрене при повечето участници и в двете подгрупи. По отношение на отока на ретината, Wolfrum et al. установяват, че по-високата изходна CRT при по-голям брой предишни анти-VEGF и кортикостероидни терапии се свързва с по-висока CRT след терапията, съотетно с по-слаб анатомичен резултат [3]. Сравнихме тези резултати с нашите и установихме също, че при анализ на прогресията с ОСТ анатомично повлияване настъпва при всички пациенти независимо от медицинската им история (Фиг. 6). Настоящият анализ потвърждава приемливи нива на анатомичен или функционален резултат след започване на лечение с фарицимаб, както при нелекувани пациенти, така и при такива, които са превключени на терапия от друг интравитреален медикамент. Не се установяват нови независими рискови фактори за по-лош терапевтичен резултат. Въпреки някои разлики в представянето между групите, анатомичните и функционални резултати показват сходна тенденция при различните пациенти и са подходящи за провеждане на корелационен анализ.

При подгрупа от пациенти с ДМЕ, BCVA може да се използва независимо за проследяване на прогресията на заболяването, като по този начин се намалява зависимостта ни от ОСТ изображения за вземане на клинични решения [9]. Ранният отговор на CRT към фарицимаб е важен показател и корелира с обективната и субективната констатация за подобро зрение, но стойността му като прогностичен индикатор за средносрочен до дългосрочен анатомичен резултат при диабетен едем на макулата и МДСВ подлежи на следващи изследвания. Това проучване анализира ранните анатомични и функционални промени, но не и продължителността без инжектиране на пациенти. Като следваща цел може да се формулира да се изследват причините за switch на интравитреалните терапии и да излезем се предложат систематизирани критерии за смяна на терапията.

Заклучение

Различни организации и общности се обединяват в световен мащаб за множество инициативи, за да покажат предизвикателствата на живота с дегенеративно заболяване на очната макула и да предложат начини за справяне с тях. С нарастващото неравенство между търсенето на очни грижи и предлагането на специализирана помощ и неравномерното разпределение на очните специалисти, бариерите пред очните прегледи вероятно ще се увеличат. Телемедицинската оценка на заболяването на ретината чрез дистанционно изобразяване и диагностика има потенциала да отговори на тези нарастващи изисквания и вече работи успешно в някои здравни системи. Въвеждането на улеснени функционални критерии и универсални методи за мониторинг на анатомичното състояние на ретината има потенциал да подобри лечебните резултати. Сътрудничеството и взаимния контрол между бизнеса, науката и практическата медицина е единствения изпълним път към подобро очно здраве, при което на първо място се поставя качеството на лечение.

Литература:

1. Митова Д. Диабетна ретинопатия. Стено 2014; ISBN 9789544497453.
2. Милкова М. Интравитреални инжекции в лечението на Namd. XV-ти конгрес на Българското Дружество по Офталмология. Албена, 27 септември 2023.
3. Wolfrum P, Böhm E, Lorenz K, Pfeiffer N, Korb C. Short-term clinical outcomes of patients with diabetic macular edema following a therapy switch to faricimab. *J Clin Med* 2024 Aug 1; 13, 15:4508. doi: 10.3390/jcm13154508 - <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11312860>.
4. Panos P, Lakshmanan A, Dadoukis P, Ripa M, Motta L, Amoaku W. Faricimab: transforming the future of macular diseases treatment - a comprehensive review of clinical studies. *Drug Des Devel Ther* 2023; Sep 18, 17:2861-2873. doi: 10.2147/DDDT.S427416 - <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10516184/>.
5. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. 405: Diabetes Mellitus Complications. 2022 In Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, et al. (eds.). *Harrison's Principles of Internal Medicine* (21 ed.). McGraw Hill. ISBN 978-1264268504.
6. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JI, Vemulakonda GA, Ying GS. Diabetic retinopathy preferred practice pattern. *Ophthalmology* January 2020; 127, 1:66-145. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.025. PMID 31757498. S2CID 204033799.
7. Macular Edema. National Eye Institute. 5 August 2022.
8. Stanga PE, Valentin-Bravo FJ, Stanga SEF, Reinstein UI, Pastor-Ildoate S, Downes SM. Faricimab in neovascular AMD: first report of real-world outcomes in an independent retina clinic. *Eye* 2023. doi: 10.1038/s41433-023-02505-z.
9. Diabetic retinopathy - Diagnosis and treatment. Mayo Clinic <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/diagnosis-treatment/drc-20371617/>.

Приложение на изкуствения интелект В офталмологията

Цв. Димитров, И. Димитрова, Т. Златков, Т. Димитрова

Първа УМБАЛ „Св. Йоан Кръстител“, София

Application of artificial intelligence in ophthalmology

Tsv. Dimitrov, I. Dimitrova, T. Zlatkov, T. Dimitrova

First UMPHAT „St. Joan Krastitel“, Sofia

Резюме

Цел: Прави се литературен преглед на съвременните тенденции при използване на изкуствен интелект (ИИ) в офталмологията, включително и невронните мрежи.

Материал и методи: Разгледани са различни видове изкуствен интелект. Набелязани са основните области, където изкуствения интелект намира приложение в офталмологията, като заболяванията на ретината, включително диабетна ретинопатия, възрастово обусловена макулна дегенерация, глаукома, катарактна хирургия, окулопластика, очна онкология, офталмопедиатрия, телемедицина и други. Като част от компютърната инженерна наука е разгледана и човешката роля при взимането на решения. Разгледани са някои етични съображения при използването на ИИ.

Заключение: Изкуственият интелект прави революция в медицината и в частност офталмологията, където навлиза във все повече области, като заболявания на ретината, глаукома, катарактна хирургия, офталмопедиатрия, онкология и др. С помощта на ИИ, офталмолозите могат значително да подобрят своята ефективност и диагностична точност, да оптимизират резултатите от лечението, да подобрят грижите за пациентите и да напреднат при изследванията в областта на офталмологията.

Ключови думи: изкуствен интелект, офталмология, ретина, глаукома, зрителен нерв, катарактна хирургия.

Abstract

Purpose: The article provides a literature review of the current trends in the use of artificial intelligence (AI) in ophthalmology, including neural networks.

Material and methods: The different types of artificial intelligence are considered. Targeted are the main areas where artificial intelligence is used in ophthalmology, such as retinal diseases, including diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, glaucoma, cataract surgery, oculoplasty, eye oncology, ophthalmopediatrics, telemedicine and others. As part of computer engineering, the human role in decision-making is also considered. Some ethical considerations in the use of AI are addressed.

Conclusion: Artificial intelligence has revolutionized medicine and ophthalmology in particular, where it is covering more and more areas, such as retinal diseases, glaucoma, cataract surgery, ophthalmopediatrics, oncology, etc. It is pointed out that with the help of AI, ophthalmologists can significantly improve their efficiency and diagnostic accuracy, optimize treatment outcomes, improve patient care and advance research in the field of ophthalmology.

Key words: artificial intelligence, ophthalmology, retina, glaucoma, optic nerve, cataract surgery.

Въведение

Изкуственият интелект (ИИ) е термин, който се отнася до софтуер, който може да имитира когнитивни функции, като учене и решаване на проблеми [1]. Това дава възможност на машините да се учат от опита и да се приспособяват към нови изисквания.

Има няколко вида изкуствен интелект

При простия автоматизиран детектор, системата се захранва с алгоритъм, който идентифицира наличието или отсъствието на характеристики (например местоположе-

ние, размери или контур на лезията) въз основа на обективни критерии. Този алгоритъм, базиран на правила, оценява характеристиките и в крайна сметка дава резултат (например диагноза) въз основа на идентифицираните модели [3].

Правилата обикновено се пишат от програмисти или експерти, като се използват функции, които преди това са определили като важни.

По-напреднала форма на ИИ е машинното обучение. Входът в машинното обучение е набор от данни за обучение (изображения), а не предварително дефинирани алго-

ритми, написани от софтуерни инженери [4]. Машинното обучение може да бъде допълнително класифицирано, като обучение без надзор (неконтролирано), където машината трябва да „научи“ сама класовете входни данни въз основа на представения набор от данни.

Основата за контролирано обучение са набор от данни и алгоритми, предоставени от експерти в областта [4].

Хибридният от неконтролирано обучение и контролирано експертно обучение се нарича полу-контролирано обучение [4].

Техники за машинно обучение

Използване на невронни мрежи в машинното обучение.

ИИ е система, при която се използват изкуствени невронни мрежи (ИНМ), разглежда се като част на машинното обучение. Тази система може да се използва както в контролирано, полуконтролирано, така и в неконтролирано обучение. ИНМ се състои от няколко слоя: входен слой, където се въвеждат различни характеристики (например диагностични), които са определени предварително от програмисти и експерти по темата. Данните се насочват към междинни слоеве на невронните мрежи към краен изходен слой, който получава анализа от междинните слоеве и определя резултата (например диагноза) [3, 4]. Всеки слой се състои от множество невронни връзки, които извършват аналитична обработка, като подражание на невронните функции на мозъка.

Възлите, които са част от невронния слой, получават информация от множеството входове, като се извършва сложен анализ. Резултатът от работата на всеки възел в един слой след това се предава на множество възли в следващия слой, където се извършва допълнителна обработка. На изходния слой в невронната мрежа, се стига до вероятния резултат или класификация. Всяко изображение или данни обикновено се анализират няколко пъти, за да се максимизира ефективността на прогнозите на модела.

Дълбоко обучение

В простата невронна мрежа опростено има само два слоя: входен и изходен слой. Алгоритмите за дълбоко обучение обаче са невронни мрежи с разширен брой комуникационни слоеве между входните и изходните слоеве: от десетки до стотици, като има предварително зададени експертни диагнози.

Всеки вход на невронната мрежа води до изход, който служи като вход за следващия слой в серията. При връзките между слоевете се разпространява локална информация, споделяна между всички възли на слоя, като така се ограничават драстично пространството и сложността на параметрите на обучението на модела. Анализът от всеки слой се предава през мрежата, докато крайният слой не доведе до резултата [4].

Ограничения на изкуствения интелект

При ИИ, точността на резултатите е силно зависима от качеството на входовете [6]. Това е описано като феноме-

на „боклук вътре, боклук вън“, ако първоначалният набор от данни, представен на машината, е неадекватен, тогава прогнозите, генерирани от инструмента ИИ, ще бъдат неточни. Също, понякога препоръките за изход на ИИ могат да бъдат неправилни, и това да доведе до грешни диагнози при недостатъчно обучение и валидиране на алгоритмите [5, 26, 27].

Погрешните прогнози на алгоритмите на ИИ повдигат въпроса за отговорността на лекарите. Всъщност лекарите са стимулирани да използват прогнозите на ИИ, ако потвърждават съществуващата клинична практика и подхождат критично към процеса на взимане на решения [7].

ИИ увеличава работата на лекарите, като служи като диагностичен инструмент, генериращ прогнози, които могат да повлияят положително при лечението на пациентите [3]. Например, интегрирана с ИИ платформа за телемедицина, предназначена за скрининг и насочване на пациенти с катаракта, показва диагностична ефективност от над 90%. Тази платформа подобрява ефективността на лекарите, като им позволява да оценяват десет пъти повече пациенти годишно [8]. Като резултат значително се повишава ефективността на диагностициране, което води до подобряване на грижите за пациента.

Изкуственият интелект в практиката на офталмолозите

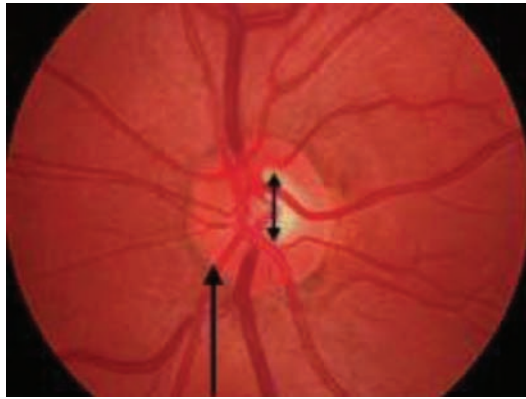
AI бързо се включва в областта на офталмологията и клиничната практика [2]. В резултат, това води до повишаване производителността и подобряване на комуникацията с пациентите [9, 10].

Все още, много платформи за ИИ обаче са в експериментална фаза и очакват въвеждане в клиничната практика, което ще подпомогне проследяването на заболяването, диагностиката и лечението [17].

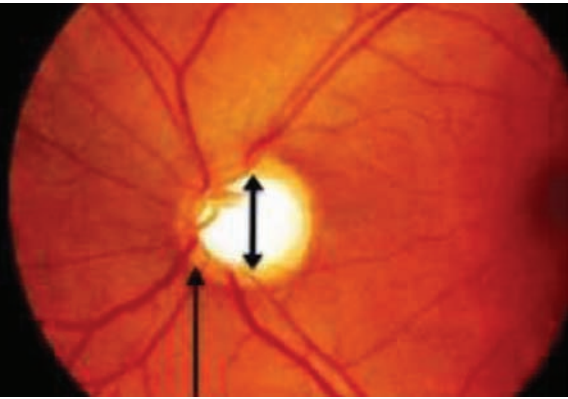
Глаукома

Множество програми за дълбоко обучение са показали висока чувствителност и специфичност при разпознаването на глаукомни промени в зрителния нерв [12, 13]. Например, анализ на зрителния нерв: ИИ системите могат да анализират изображения на диска на зрителния нерв, за да открият признаци на глаукома и оптични невропатии. Чрез оценка на параметри като съотношение чаша/диск и дебелина на GCC, алгоритмите на ИИ могат да помогнат за ранното откриване и лечение на заболяването.

Тези показания на ИИ се основават на диагностични характеристики, които иначе обикновено се оценяват от човешки експерт, включително констатации от OCT и цветна фундусна фотография, резултати от общи тестове и измервания на вътреочното налягане и дебелината на роговицата. В допълнение към тези ИИ системи, които проверяват за наличието или отсъствието на глаукома, има разработен алгоритъм за дълбоко обучение, който точно идентифицира суспектните за глаукома, което позволява по-навременно лечение [13].



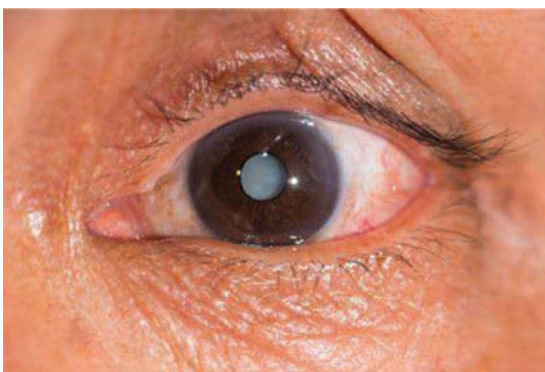
Фиг. 1 а. Нормален зрителен нерв (ЗН).



Фиг. 1 б. ЗН с глаукомна екскавация.

Катаракта

Разработени са програми за машинно обучение за откриване и класификация на катарактата [14, 15, 16]. Налични са програми, за идентифициране на вторична катаракта [17]. Докладвани са и алгоритми за дълбоко обучение за оценка на вродена катаракта [1, 16]. Налична е валидирана система, която демонстрира висока точност за идентифициране на зоната, плътността и степента на вроденото образуване на катаракта въз основа на снимки от биомикроскоп [16]. Системите за машинно обучение за катаракта са показали, че могат адекватно да планират хирургичната интервенция, както и да предвиждат вероятността от развитие на постоперативно задно капсулно помътняване [1, 17]. Изчисляването на диоптъра на вътреочната леща може да се извърши чрез методи за машинно обучение [11]. Един забележителен пример е формулата Hill-RBF, която анализира следните въведени данни: аксиална дължина, дебелина на централната роговица, дълбочина на предната камера, дебелина на лещата, измерване на диаметъра на роговицата и кератометрията [12].



Фиг. 2. Катаракта.

Детска офталмология

В педиатричната популация навременната очна диагностика е от решаващо значение за запазването на зрението. Включването на ИИ в практиките за скрининг и лечение може да помогне за постигане на оптимална офталмологич-

на грижа при децата. Разработени са алгоритми за дълбоко обучение за оценка на страбизъм, онкозаболявания на окото, ексцесивна миопия, амблиопия, вродена катаракта и дегенерации на ретината и рефрактивни аномалии [18, 19, 20].

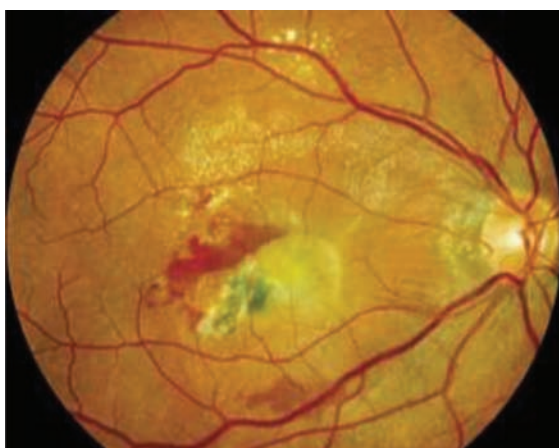


Фиг. 3. Страбизъм (кривогледство) на лявото око.

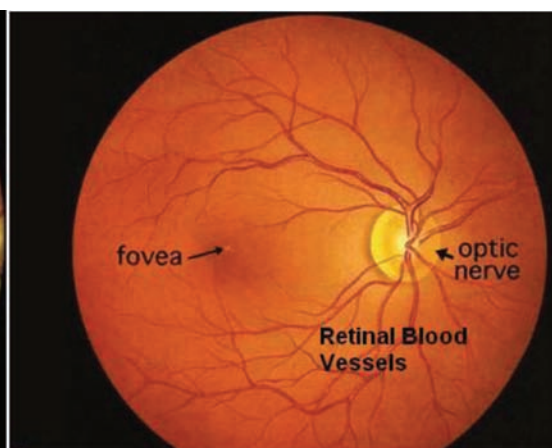
Ретина

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) е обща техника за изобразяване, използвана в офталмологията за визуализиране на слоевете на ретината и диагностициране на очните заболявания. ИИ алгоритмите могат да анализират ОСТ изображения, за да открият аномалии, да проследят прогресията на заболяването и да подпомогнат планирането на лечението при диабетна ретинопатия, ретинопатия на недоносеното и свързана с възрастта макулна дегенерация. Има приложения, одобрени за ползване, като това за оценка и класификация на диабетната ретинопатия и на диабетния макулен оток [21].

При заболявания на ретината ИИ алгоритмите могат да сегментират изображенията на ретината в различни анатомични структури, като макула, оптичния диск и кръвоносни съдове. Тази сегментация помага при анализа на заболяванията на ретината и улеснява проследяването на прогресията на заболяването с течение на времето. Тези автоматизирани процеси на класифициране помагат да се даде приоритет на пациентите за лечение и проследяване въз основа на нивото и тежестта на заболяването.



Фиг. 4 а. Очно дъно при дегенерация на макулата свързана с възрастта.



Фиг. 4 б. Нормално очно дъно.

Други приложения на ИИ

Обучение във виртуална реалност

Симулациите на виртуална реалност, създавани от ИИ, се използват за обучение на офталмохирурзите в различни области, като операция на катаракта и интервенции на ретината. Тези симулации осигуряват реалистична и интерактивна учебна среда за подобряване на хирургичните умения и резултати.

Прогнозен анализ

Разработват се ИИ модели за прогнозиране на риска от развитие на определени очни заболявания въз основа на данни за пациентите, генетични фактори, навици на живот и фактори на околната среда. Тези прогнозни анализи могат да помогнат за идентифицирането на високорискови лица за ранна намеса и превантивни мерки [32].

Скрининг на пациенти и график за назначаване

Платформите, задвижвани от ИИ, могат да помогнат при скрининга на пациентите, като анализират симптомите, медицинската история и данните за изображения, за да дадат приоритет на назначенията за спешни случаи. Тези системи помагат за рационализиране на грижите за пациентите и оптимизиране на работните процеси в клиниката.

Управление на данни и електронни здравни досиета

Технологиите с ИИ се използват за извличане на съответната информация от електронни здравни досиета, изображения и диагностични доклади, за да се подпомогнат офталмолозите при вземането на решения, планирането на лечението и изследванията [23, 24, 31].

Дистанционно наблюдение на заболявания на ретината (телемедицина)

Алгоритмите с ИИ могат да анализират изображения на ретината, заснети от ОСТ или даже от преносими устройства или приставки за смартфони, за да се наблюдава прогресията на заболявания на ретината, като диабетна ретинопатия и свързана с възрастта макулна дегенерация в отдалечени или недостатъчно обслужвани райони. Тази технология позво-

лява ранно откриване и навременна намеса, дори в региони с ограничен достъп до офталмологични грижи [28, 29].

Персонализирано планиране на лечението

Алгоритмите с ИИ могат да анализират данните за пациентите, включително генетична информация, медицинска история, резултати от изображения и отговори на лечението, за да персонализират плановете за лечение на състояния като дегенерация на макулата, глаукома и заболявания на ретината. Чрез приспособяване на интервенциите към индивидуалните профили на пациентите, офталмолозите могат да оптимизират резултатите и да сведат до минимум страничните ефекти [30].

Хирургична консултация в реално време

Системите с ИИ могат да предоставят насоки в реално време на офталмохирурзите по време на процедури като операция на катаракта, трансплантации на роговицата, витреоретинални операции, окулопластика. Чрез анализиране на хирургичните данни, проследяване на движенията на инструментите и предоставяне на обратна връзка за хирургичните техники, ИИ технологията с помощта на телемедицината помага на хирурзите да постигнат оптимални резултати и да сведат до минимум усложненията [8].

Етични съображения на ИИ

ИИ борави с големи масиви от данни, често включващи чувствителна информация за пациентите, като медицинска история, диагностични изображения и записи за лечение. Установяването и спазването на етичните правила гарантира, че ИИ в офталмологията поддържа най-високите стандарти на етично поведение [22, 24, 25].

Заклучение

Използвайки силата на ИИ в различни области, като заболявания на ретина, глаукома, катаракта, офталмопедиатрия, онкология, окулопластика и други, офталмолозите могат значително да подобрят своята ефективност и диагностична точност, да оптимизират резултатите от лечението, да подобрят грижите за пациентите и да напреднат в научните изследвания в областта на офталмологията.

Литература:

1. Kapoor R, Walters SP, Al-Aswad LA. The current state of artificial intelligence in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2019; 64, 2:233-240. doi:10.1016/j.survophthal.2018.09.002.
2. Akkara JD, Kuriakose A. Role of artificial intelligence and machine learning in ophthalmology. *Kerala J Ophthalmol* 2019; 31:150-60. doi:10.4103/kjo.kjo_54_19.
3. Roach, L. "Artificial intelligence." *Eye Net Magazine*, November 2017. www.aao.org/eyenet/article/artificial-intelligence.
4. The ultimate guide to AI in radiology. The ultimate guide to AI in radiology. November 2019; 121-130.
5. Ting DSW, Lee AY, Wong TY. An Ophthalmologist's. Guide to deciphering studies in artificial intelligence. *Ophthalmology* 2019; 126, 11:1475-1479. doi:10.1016/j.ophtha.2019.09.014.
6. LeCun Y, Bengio Y, Hinton G. Deep learning. *Nature* 2015; 521, 7553:436-444. doi:10.1038/nature14539.
7. Froomkin AM, Kerr IR, Pineau J. When AIs outperform doctors: Confronting the challenges of a tort-induced over-reliance on machine learning. December 2019; 12, 68-72.
8. Ting DSJ, Ang M, Mehta JS, Ting DSW. Artificial intelligence-assisted telemedicine platform for cataract screening and management: a potential model of care for global eye health. *Br J Ophthalmol* 2019; 103, 11:1537-1538. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315025.
9. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med* 2019; 25, 1:44-56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7.
10. Tsu JC, Wong, MB, Kim BJ, et al. Appropriateness of ophthalmic symptoms triage by a popular online artificial intelligence chatbot. *Eye* 2023; 10:1038.
11. Ting DSW, Peng L, Varadarajan AV, et al. Deep learning in ophthalmology: The technical and clinical considerations. *Prog Retin Eye Res* April 2019; 10:1016.
12. Akkara JD, et al. Role of artificial intelligence and machine learning in ophthalmology. *Kerala J Ophthalmol* 2019; 31; 2, 150-160.
13. Muhammad H, Fuchs TJ, De Cuir N, et al. Hybrid deep learning on single wide-field optical coherence tomography scans accurately classifies glaucoma suspects. *J Glaucoma* 2017; 26, 12:1086-1094. doi:10.1097/IJG.0000000000000765.
14. Zhang L, Li J, Zhang I, Han H, Liu B, Yang J, et al. Automatic cataract detection and grading using deep convolutional neural network. In: 2017 presented at: IEEE 14th International conference on networking, sensing and control (ICNSC) 2017; 60-5.
15. Wu X, Huang Y, Liu Z, et al. Universal artificial intelligence platform for collaborative management of cataracts. *Br J Ophthalmol* 2019; 103, 11:1553-1560. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314729.
16. Liu X, Jiang J, Zhang K, et al. Localization and diagnosis framework for pediatric cataracts based on slit-lamp images using deep features of a convolutional neural network. *PLoS ONE* 2017; 12, 3:e0168606. doi:10.1371/journal.pone.0168606.
17. Mohammadi SF, Sabbaghi M, Mehrjardi H, et al. Using artificial intelligence to predict the risk for posterior capsule opacification after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38, 3:403-408. doi:10.1016/j.jcrs.2011.09.036.
18. Chen Z, Fu H, Lo WL, Chi Z. Strabismus recognition using eye-tracking data and convolutional neural networks. *J Healthc Eng* 2018; 7692198. doi:10.1155/2018/7692198.
19. Gramatikov BI. Detecting central fixation by means of artificial neural networks in a pediatric vision screener using retinal birefringence scanning. *Biomed Eng Online* 2017; 16, 1:52. doi:10.1186/s12938-017-0339-6.
20. Van Eenwyk J, Agah A, Giangiacomo J, Cibis G. Artificial intelligence techniques for automatic screening of amblyogenic factors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106:64-73.
21. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 2018; 1:39. doi:10.1038/s41746-018-0040-6.
22. Chatterjee, Sheshadri, and N. S. Sreenivasulu. Personal data sharing and legal issues of human rights in the era of artificial intelligence: Moderating effect of government regulation. *International Journal of Electronic Government Research (IJEGR)* 2019; 21-36.
23. Fred H. *Government Data Mining: The need for a legal framework.* Maurer Faculty 2008; 150-160.
24. Saura JR, Ribeiro-Soriano D, Palacios-Marqués D. Assessing behavioral data science privacy issues in government artificial intelligence deployment. *Government Information Quarterly* 2022; 39, 4, 101679, ISSN 0740-624X.
25. Timan T, Mann Z. Data protection in the era of artificial Intelligence: Trends, Existing Solutions and Recommendations for Privacy-Preserving Technologies 2021; 120-132.
26. Mittermaier M, Raza MM, Kvedar JC. Bias in AI-based models for medical applications: challenges and mitigation strategies. *Digit Med* 2023; 6, 113.
27. Nazer LH, Zatarah R, Waldrip S, Ke JXC, Moukheiber M, Khanna AK, Hicklen RS, Moukheiber L, Moukheiber D, Ma H, Mathur P. Bias in artificial intelligence algorithms and recommendations for mitigation. *PLOS Digit Health* 2023; Jun 22, 2, 6:e0000278.
28. Abramoff MD, Tarver ME, Loyo-Berrios N, Trujillo S, Char D, Obermeyer Z, Eydelman MB. Foundational Principles of Ophthalmic Imaging and Algorithmic Interpretation Working Group of the Collaborative Community for Ophthalmic Imaging Foundation. *NPJ Digit Med* 2023 Sep 12; 6, 1:170.
29. Maisel WH. Considerations for addressing bias in artificial intelligence for health equity. *NPJ Digit Med* 2023 Sep 12.
30. Kiseleva A, Kotzinos D, De Hert P. Transparency of AI in healthcare as a multilayered system of accountabilities: between legal requirements and technical limitations. *Front Artif Intell* 2022 May 30; 5:879603.
31. Andrada G, Clowes RW, Smart PR. Varieties of transparency: Exploring agency within AI systems. *Ai & Society* 2022; 1-11.
32. Damoah IS, Ayakwah A, Tingbani I. Artificial intelligence (AI)-enhanced medical drones in the healthcare supply chain (HSC) for sustainability development: A case study. *Journal of Cleaner Production* 2021; 328, 129-138.

ZeaForce®

ЛУТЕИН + ЗЕАКСАНТИН

ПРОДУКТ
ЗА ОЧИ
№1

ЗРЕНИЕТО НА ФОКУС

- Изпитана течна формула
- С точната гоза лутеин
- Само 1 капсула на ден



ПРОИЗВЕДЕНО
ВЪВ ФРАНЦИЯ

ТЕСТВАНО
В ГЕРМАНИЯ

zeaforce.com

**Лутеин Комплекс Плюс, чието ново име е ZeaForce, е най-продаваният продукт в категория "Витамини и добавки за очи" за 2020 година по данни IQVIA.

ЕФЕКТИВЕН КОНТРОЛ НА ВОНИ И ПО-ДОБРА ПОНОСИМОСТ С BRINZOLAMIDE^{1,2}



- **ОЧНА ХИПЕРТЕНЗИЯ**
- **ОТКРИТОЪГЪЛНА ГЛАУКОМА**

BRITOSOPT

капки за очи, разтвор 5 ml



brinzolamide 10mg
timolol 5 mg

BG/MA/MP-54743

BRITIL

капки за очи, разтвор 5 ml



brinzolamide 10mg

BG/MA/MP-66407

1. Bhagat et al. Cureus 16(11): e73599, 2024, DOI 10.7759/cureus.73599
2. Manni et al., J Glaucoma, 2009 Apr-May;18(4):293-300.

Лекарствен продукт. Преди употреба прочетете кратката информация по предписване. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА: Ворлд Медисине Европа ЕООД, бул. Симеоновско шосе 130, ет. 3, 1700 София, България. Съобщаване на подозиран нежелани реакции: Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

BG-WM-ADV-GLA-01.2025