

ГЛАУКОМИ

българско научно медицинско списание

ОФИЦИАЛНО ИЗДАНИЕ НА НАЦИОНАЛНАТА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ

ISSN 1314-7692

www.ngabg.eu

Съдържание

Table of contents

- | | | |
|--|-----------|--|
| Генерични и оригинални
лекарствени продукти: за и против
В. Влахов | 7 | Generic and Original Drugs:
Pro and Contra
V. Vlahov |
| Глаукомата като социалнозначимо заболяване
и контрол на лечение и диагностика
Р. Христова | 10 | Glaucoma as a Socially Significant Disease,
Treatment and Diagnostics Control
R. Hristova |
| Диагностична точност на Хайделберг
ретинен томограф II (версия 3.1.2).
Регресионен анализ на Moorfield
А. Тошев | 13 | Diagnostic Accuracy of Heidelberg
Retina Tomograph II (version 3.1.2).
Moorfields Regression Analysis
A. Toshev |
| Едностраниен ли е псевдоексфолиативният
синдром – микроструктурен анализ
и прогностични заключения
В. Иванчева, Т. Маринова, В. Шехеров, Хр. Групчева | 19 | Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome
– Microstructural Evidence and
Prognostic Conclusions
V. Ivancheva, T. Marinova, V. Sheherov, H. Grupcheva |
| Псевдоексфолиативен и пигментно-дисперсен
синдром – диференциация чрез лазер-
скениращата конфокална микроскопия
Т. Маринова, Научен ръководител: Хр. Групчева | 27 | Pseudoexfoliation Syndrome and Pigment
Dispersion Syndrome – Differential Diagnosis
by in Vivo Laser Confocal Microscopy
T. Marinova, Supervisor: H. Grupcheva |
| iCare® тонометър – ценен инструмент за
измерване на денонощните колебания на
вътреочното налягане
И. Георгиев, Й. Кирилова, П. Василева | 32 | iCare® Tonometer – a Valuable Instrument
for Measuring of Diurnal Variations
of Intraocular Pressure
I. Georgiev, Y. Kirilova, P. Vassileva |
| Нормотензивна глаукома
Н. Петкова | 38 | Normal-Tension Glaucoma
N. Petkova |



Издателска къща
СТЕНО®

THE GLAUCOMAS

a bulgarian scientific medical journal

AN OFFICIAL PUBLICATION OF THE NATIONAL GLAUCOMA ASSOCIATION

ГЛАУКОМИ

Том II, брой 2 / 2013

РЕДАКЦИОННА КОЛЕГИЯ

ГЛАВЕН РЕДАКТОР

Доц. Наталия Петкова

ЗАМ.-ГЛ. РЕДАКТОРИ

Акад. Православа Гугучкова

Проф. Мариета Конарева-Костянева

Доц. Руска Христова

ОТГОВОРЕН РЕДАКТОР

Доц. Борислав Кючуков

РЕДАКЦИОНЕН СЪВЕТ

Проф. Веселин Танев

Доц. Анета Мишева

Доц. Марин Атанасов

Д-р Драгомир Драганов

Д-р Бисера Самсонова

КАСИЕР

Д-р Станислава Костова

За кореспонденция:

Доц. Наталия Петкова: nataliyapetkova@gmail.com

Д-р Чарита Ранкова: rankova@hotmail.com

РЕЦЕНЗЕНТИ:

доц. Н. Петкова, доц. Р. Христова, акад. П. Гугучкова

THE GLAUCOMAS

Vol. II, Number 2 / 2013

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Ass. prof. Nataliya Petkova

CO-EDITORS

Prof. Pravoslava Guguchkova

Prof. Marieta Konareva-Kostianeva

Ass. prof. Ruska Hristova

EDITOR IN CHARGE:

Ass. prof. Borislav Kutchoukov

ADVISORY BOARD

Prof. Veselin Tanev

Ass. prof. Aneta Misheva

Ass. prof. Marin Atanassov

Dr. Dragomir Draganov

Dr. Bisera Samsonova

TREASURER

Dr. Stanislava Kostova



Издателска къща СТЕНО – Варна

E-mail: stenobg@gmail.com

www.stenobooks.com

Уважаеми колеги,

*В края на всяка година неизбежно правим равностетка на изминалите през нея събития. За Националната глаукомна асоциация (НГА) тази година беше особено успешна. Проведе се в цялата страна **Седмица на глаукомата** (10–16.03.2013 г.). Извършиха се безплатни диагностични прегледи с откриване на нови болни и корекция на лечението на вече диагностицирани пациенти, проведоха се срещи и дискусии с пациенти, медийни изяви във връзка с разясняване на същността на глаукомата и необходимостта от ранната ѝ диагноза и съответно лечение. Надяваме се с действията си да сме допринесли за по-доброто разбиране на болестта и социалното ѝ значение като втора причина за слепота в света, както и за събуждане на по-голям интерес към нея от страна на пациенти, офталмолози, здравни и обществени институции и съответно за по-добро разбирателство, помощ и успех в борбата за запазване на зрението на глаукомноболните.*

***Х юбилеен симпозиум** на НГА се проведе на 05–06 април 2013 г. в х-л „Шератон“, София, с основна тематика ранна диагноза и лечение на глаукомите. Гост лектор беше проф. Anton Hommer (Директор на очна клиника към МУ, Виена; Главен лекар на очна клиника Sanatorium Hera – Виена; Председател на австрийското глаукомно дружество; Член на УС на Европейското глаукомно дружество) с лекция върху лазер лечение при глаукома. Проведоха се научни сесии, свързани с диагностика, лазер, хирургично лечение на глаукомите; пленарни сесии върху лазер лечение, генерични препарати и биопродукти.*

Проведе се конкурс „Млад учен“. Поздравяваме спечелилите конкурса с:

- ***първо място: д-р Анани Тошев**, Катедра по очни болести, УМБАЛ „Александровска“ – София, с презентацията „Диагностична чувствителност и специфичност на регресионния анализ на Moorfield, включен във версия 3.1.2 на Хайделберг ретина томограф II.*
- ***второ място: д-р Весела Иванчева**, Катедра по офталмология и зрителни науки, МУ – Варна, с доклад „Едностраниен ли е псевдоексфолиативният синдром – микроструктурен анализ и прогностични заключения“.*



д-р А. Тошев



д-р В. Иванчева

На 17 юли 2013 г. на V Световен глаукомен конгрес (*World Glaucoma Congress (WGC, 17-21.07.2013)*) се проведе **XI Симпозиум на НГА**. Програми и резюмета от тези симпозиуми може да откриете в интернет страницата на НГА: www.ngabg.eu.

Дарения, спонсорство. С цел подобряване диагностиката, обучение и практически умения в извършване на основния диагностичен метод при глаукома: тонометрия и популяризиране на апланационната тонометрия по Goldmann, по решение на Управителния съвет на НГА на 7 университетски очни клиники: УМБАЛ „Александровска“, „Царица Йоанна“ и „Св. Анна“ – София, МУ – Пловдив, Варна, Плевен и Стара Загора, бе дарен Perkins тонометър. Той е портативен тонометър, много удобен за работа при възрастни пациенти и особено при деца и се надяваме, че наличието му улеснява ежедневно работата в клиниката, а поради това, че е лесно преносим, и консултативната извънклинична дейност на колегите офталмолози, които го притежават.

Осъществено бе частично спонсориране от НГА на 4 офталмолози, предимно под 35-годишна възраст, участващи с доклади в V Конгрес на Световната глаукомна асоциация във Ванкувър, Канада, 17-20 юли, 2013 г.

През тази година по време на X Симпозиум на НГА се проведе и **Общо събрание на НГА** със следния дневен ред:

1. Доклад на Председателя на НГА доц. Н. Петкова;
2. Предложения за промени в Устава;
3. Доклад от Председателя на Ревизорната комисия в състав: доц. Б. Кючуков (Председател) и членове: д-р Виденова и д-р Л. Денчев;
4. Избор на нов Управителен съвет. Изборна комисия: доц. Р. Христова (Председател) и членове: д-р Ч. Ранкова, д-р В. Косталевска, д-р Ст. Костова;
5. Избор на Редакционна колегия на сп. „Глаукоми“.

Докладът на Председателя на НГА разгледа дейността на организацията от 2004 г. до 2013 г. (проведени глаукомни дни и седмици под нейно ръководство, симпозиуми, дарения, спонсорство, списание „Глаукоми“, поддържане на интернет страница).

Приет бе докладът на Ревизионната комисия, свързан с приходи, разходи и финансово състояние на НГА през годините. Приеха се следните промени в Устава на НГА:

1. Отпада необходимостта от обява за ОС в Държавен вестник. Необходимо е само съобщение и дневен ред, обявени 1 месец преди съответното събитие в интернет.
2. Ново ОС с избор на нов УС и промени в Устава на НГА ще се провежда през 3 години. Следователно следващото ОС на НГА ще бъде през 2016 г., в случай, че няма събития, които да предизвикат извънредно ОС.
3. Управителният съвет се състои от 9 избрани от ОС лица.

ОС чрез тайно гласуване избра 9-членен УС, който на 15.05.2013 г. на съвещание в х-л „Шератон“ – София, избра Председател и Секретар, както е по Устава на НГА, в следния състав:

Управителен съвет на НГА



ПРЕДСЕДАТЕЛ:

доц. Наталия Петкова, д.м.

Дългогодишен ръководител на глаукомно отделение, УМБАЛ „Александровска“; понастоящем работеща в МБАЛ „Токуда болница“, София и АСМП

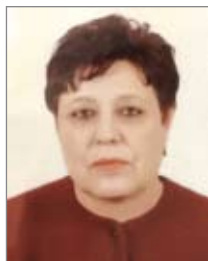


СЕКРЕТАР:

д-р Чарита Ранкова

Гл. асистент, Александровска болница, София

ЧЛЕНОВЕ:



Акад. Православа Гугучкова Янчулева, д.м.н.

Дългогодишен Завеждащ катедра и Очна клиника УМБАЛ „Александровска“; понастоящем Управител на СБАЛ по очни болести „Зрение“ и Управител на Българо-американски институт по очни болести, София



Проф. Мариета Конарева-Костянева, д.м.

Ръководител на Катедра по очни болести, МУ – Пловдив



Доц. Р. Христова, д.м.н.

Дългогодишен национален консултант по офталмология, Началник Клиника по очни болести към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София и Заместник-директор по учебна и научна дейност на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София; понастоящем доцент към гореспоменатата клиника и болница



Доц. Ботьо Ангелов, д.м.

Завеждащ отделение по преден очен сегмент и глаукома, Очна клиника, УМБАЛ „Александровска“, София



Доц. Марин Атанасов, д.м.

Катедра по очни болести, МУ – Пловдив;
Зам.-директор – Диагностична и лечебна дейност,
УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив



Доц. Борислав Кючуков, д.м.

Началник Клиника по очни болести,
УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУП“, София



Д-р Бисера Самсонова, д.м.

Българо-американски институт по очни болести, София

За касиер на НГА бе избрана д-р Станислава Костова, д.м.,

Очна клиника УМБАЛ „Александровска“, София.

Преизбра се Редакцияната колегия на списание „Глаукоми“.

С пожелания за успешна бъдеща работа на новоизбрания Управителен съвет и НГА.

*Доц. Н. Петкова
(Председател на НГА)*

Генерични и оригинални лекарствени продукти: за и против

В. Влахов

Българско научно дружество по клинична фармакология и терапия

Generic and Original Drugs: Pro and Contra

V. Vlahov

Bulgarian Scientific Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics



Генеричните лекарствени продукти представляват по същина „копия“ на доказали ефективността си оригинални лекарствени продукти, на които е изтекъл срокът на патентната им защита. Както и в изкуството, така и в науката и конкретно във фармакотерапията, между копието и оригинала съществуват разлики и колкото те са по-малки, толкова копието е по-добро. Във фармакотерапията „копията“, т.е. генеричните и биоподобните продукти се допускат до употреба в клиничната практика, когато са „съществено подобни“ на оригиналните лекарствени продукти. Терминът „съществено подобни“ (essential similar) е въведен от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА). Критериите за съществена подобност трябва да осигуряват еднакво качество, ефективност и безопасност на генеричните и оригинални продукти за нуждите на клиничната практика. Логично те подлежат на осъвременяване и корекции във времето, които да отразяват прогреса в науката.

Най-същественото предимство на генеричните продукти пред оригиналните е значително по-ниската им цена. За създаването им са необходими значително по-малко капиталовложения отколкото за създаването на оригинален продукт. При генеричните продукти отпадат огромните разходи за изследователска дейност за достигане до ново биологичноактивно съединение, за предклинични и клинични изпитвания, за позицио-

нирането му на пазара. Създаването на ново оригинално лекарство е свързано понастоящем с разходи, надвишаващи 500 милиона US долара. Това определя и високата цена на оригиналния препарат. Но след въвеждането на аналогичен генеричен продукт оригиналният губи в първите три месеца 50%, а в края на първата година – 80% от пазара си. През 2011 г. здравната система и потребителите в САЩ са спестили от въвеждането на генерични продукти 192 милиарда US долара. (1) НЗОК е отделила от лекарствения си бюджет 25% за реимбурсиране на генерични продукти, с което е реимбурсирала 61% от всички реимбурсирани лекарствени продукти или за реимбурсиране на 39% оригинални продукти са изразходвани 75% от бюджета. (2) Това е огромното социално значение на съществуването на пазара на генеричните продукти, което не може да бъде пренебрегвано.

Генеричният и оригиналният препарат трябва да притежават едно и също качество, което се конкретизира в еднакъв химически състав и доза на активно действащото съединение, еднакви критерии и стандарти за производството им и еднакви изисквания за разрешението им за употреба. Но генеричният и оригиналният продукт могат да се различават по неактивните помощни съставки, необходими за производството на фармацевтичната форма и опаковката им. Това може да бъде причина за разлика в терапевтичната им ефективност.

Терапевтичната ефективност на генеричните продукти не се изследва в насочени контролирани клинични изпитвания, както това е при оригиналните препарати. Вместо това се изследват бионаличността на генеричния и оригиналния продукт, като размерът на разликите между тях определя доколко те могат да бъдат приети за биоеквивалентни. Биоеквивалентни са лекарствени продукти, при които няма статистически значими разлики в размера на активните им съставки или на части от тях, отговорни за активността им, в мястото на действието им, както и в скоростта на достигане на този размер. Задължително условие е оригиналният и генеричният продукт да бъдат приложени в адекватни дози под формата на еднакви или алтернативни фармацевтични форми, в условията на адекватно организирано клинично изпитване. Най-често за място на действие на лекарствените продукти се приема кръвната плазма и съответно по разликите в концентрациите на оригиналния и генеричен продукт в нея се съди за сравнителната им ефективност. Общоприето правило е при разлики в размер между 80 и 120% генеричният и оригиналният продукт да се приемат за биоеквивалентни. В последните години се счита, че този размер не може да осигури необходимата сигурност за еднаква ефективност на генеричните и оригиналните лекарствени продукти с тесен терапевтичен индекс като циклоспорин, варфарин, карбамазепин и др. Предлага се размерът да бъде стеснен до 90-110% и дори 95-106%. На критика е подложено също механичното пренасяне на резултатите от изследване на биоеквивалентността върху здрави доброволци върху клиничната ефективност на болни, при които често са налице повече от едно заболяване, органна недостатъчност, полимедикация, висок риск за преживяемост или напреднала възраст.

В областта на офталмологията, както и в оториноларингологията и дерматологията проблемът се усложнява при използване на разтвори за локално приложение. Според нормативните изисквания може да бъде раз-

решена употребата на разтвори за локално приложение без данни за биоеквивалентност и терапевтична еквивалентност при съгласие на регулаторните органи (Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ); EMA; Food and Drug Administration (FDA)-USA). Това е разбираемо, като се има предвид, че изследванията за биоеквивалентност при тези лекарствени форми са практически трудно осъществими, а изследванията за терапевтична еквивалентност са с ограничена информативна стойност поради отсъствието на ясни критерии за ефективност. При глаукома, например, като критерии за ефективност могат да се използват вътреочното налягане, зрителната острота или периметричните промени при големи индивидуални различия в протичане на заболяванията и времето, необходимо за отчитане на терапевтичен ефект. Изследванията за биоеквивалентност и терапевтична еквивалентност са задължителни при суспенсии, емулсии и кремове. Съображенията, ограничаващи информативната им стойност, са същите както при разтворите.

Данни за генерични лекарствени продукти под формата на разтвори за локално приложение при глаукома с проблематична ефективност в сравнение с оригиналните продукти съществуват за (3, 4, 5, 6):

- инхибитори на карбоанхидразата като brinzolamid (Azopt), dorzolamid (Trusopt);
- простагландинови аналози като latanoprost (Xalatan);
- бета-блокери като timolol.

Според А. Narayanaswamy и съавтори (7) при болни с откритоъгълна глаукома намаление на вътреочното налягане с повече от 30% от изходното се наблюдава при 82% от болните, лекувани с Xalatan, и при 17% от болните, лекувани с latanoprost. Намалението на вътреочното налягане след 12-седмично лечение е възлизало на 37% при лечение с Xalatan и на 25% след лечение с latanoprost. Ограничената ефективност на latanoprost може да бъде свързана с особености в опаковката и размера

на капката, която тя осигурява (5). По данни на Y. Takada et al. (6) допълнителното включване на стабилизатор в разтвора на latanoprost може да бъде причина за наблюдаваните корнеално-епителиални увреждания.

Разлики в терапевтичната ефективност между генерични и оригинални офталмологични лекарствени продукти под формата на разтвори за локално приложение са описани също при гликостероидни средства, нестероидни противовъзпалителни средства и химиотерапевтични средства (7, 8):

- при разтвори на prednisolon са наблюдавани преципитации, водещи до нарушаване на дозировката при накапване;
- под влияние на diclofenac са наблюдавани корнеални увреждания, вкл. стопяване на корнеята, които се свързват с разлики в ексципиентите и стабилизаторите при изготвяне на разтвора;
- наблюдавана е 16.1% до 36.4% по-ниска концентрация от обявената концентрация при разтвори на ciprofloxacin

Книгопис

1. IMS Institute for Health Informatic. Generic Drug Saving in the USA, 4th Ed. Washington DC; Generic Pharmaceutical Association, 2012.
2. Реимбурсирани генерични продукти от НЗОК през 2012 г. Форум медикус бр. 23/17 юни, 2013.
3. M. Zore, A. Harris, L. Tobe et al. Generic Medication in Ophthalmology. Br. J. Ophthalmol, 2013, 97 (3), 253-257.
4. Megevand G. S. Generic drops can differ from brand drops and it may be necessary to monitor patients more closely after switching. EGS Newsletter, Tip of the Month, Nov, 2013.
5. Mammo Z, Flanagan J, James D et al. Generic versus brand-name. American topical glaucoma drops. Canad J. Ophthalmol, 2012, 47 (1): 55-61.
6. Takada Y, Okada Y, Fujita N et al. A patient with corneal epithelial disorder that developed after administration of latanoprost generic, but not a brand-name drug, eyedrop. Case Rep Ophthalmol Med, 2012: 536-46.
7. Narayanaswamy A, Neog A, Baskaran M et al. A randomized, crossover open label pilot study to evaluate the efficacy and safety of Xalatan in comparison with generic Latanoprost (Latanoprost) in subjects with open angle glaucoma or ocular hypertension. Indian J. Ophthalmol. 2007, 55 (2); 127-31.
8. Weir R, Zaidi F, Charteris D. et.al. Variability in the content of Indian generic ciprofloxacin eye drops. Br J Ophthalmol. 2005, 89 (9): 1094-6.

Заклучение

Изложените данни не намаляват огромното значение на генеричните продукти в съвременната лечебна практика. Безспорно при по-голямата част от болните ефектът на генеричните и на оригиналните продукти е практически еднакъв. Възможно е да съществуват и съществени разлики между тях. Решението за замяна на оригиналния с генеричен продукт трябва да бъде взето съвместно от лекуващия лекар и болния. Мотивите за замяната винаги са икономически. Това задължава индивидуална преценка на състоянието на болния и съпоставяне на разликите в цените между оригиналния и генеричния продукт с възможните допълнителни разходи, свързани с намалената ефективност и лечението на възможни нежелани реакции, получени в хода на лечението с генеричния продукт. Неотменимо задължение на лекаря е динамичното следене на болния при вземане на решение за замяна на оригиналния с генеричен продукт.

Глаукомата като социалнозначимо заболяване и контрол на лечение и диагностика

Р. Христова

Клиника по очни болести, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“ – София

Glaucoma as a Socially Significant Disease, Treatment and Diagnostics Control

R. Hristova

Eye Clinic, University Hospital „Queen Joanna – ISUL“ Sofia



Резюме

Глаукомата е социалнозначимо заболяване. Тя е втората причина за слепота в света, Европа и у нас.

Поради това е необходим контрол върху диагностиката и лечението на заболяването. Този контрол следва да бъде комплексен.

Тези въпроси се поставят на дискусия в статията.

Summary

Glaucoma is a socially-related disease. Glaucoma is the second reason for blindness in the World, Europe and in Bulgaria.

That's why it is needed to be controlled via diagnostics and treatment of the disease. This control needs to be a complex one. These questions are stated and discussed in the present article.

Глаукомата е прогресираща невропатия на зрителния нерв с типични структурни и функционални нарушения на диска на зрителния нерв, ретиналния слой на нервните влакна и зрителното поле. Глаукомните дефекти при голяма част от болните прогресират бавно в течение на много години. Значими увреждания на зрителния нерв, катарактална загуба на зрението се регистрират при сравнително малка част от тези пациенти. Това е групата пациенти с повишен риск.

Глаукомата е заболяване, което се среща във всички възрастови групи, но най-голяма е честотата след 50 години. След тази възраст тя се среща в приблизително 1,0-1,5%. Счита се, че в цял свят глаукомно болните са около 70 милиона, а у нас те са 60-70 хиляди. По данни от проучвания в цял свят между 10-15% от заболелите достигат до инвалидност и слепота.

Глаукомата е втората причина за слепота у нас, в Европа и света. През 2002 година първичната регистрирана слепота беше 1200 пациенти, в последните години тя намаля до

500 пациенти. Въпреки този положителен факт, все още има висок процент от граждани, които не знаят, че имат това заболяване, респективно не се лекуват. Други с вече поставена диагноза и назначено лечение не спазват предписанията от лекаря.

Има и не малко случаи, когато диагностиката е извършена, назначено е адекватно лечение, но прогресията на увреждане на зрителните функции продължава. В тези случаи трябва да търсим тъй наречените рискови фактори, които са останали недооценени от офталмолога.

Като основни рискови фактори са разпознати следните: възраст, вътреочно налягане, миопия, дебелина на корнеята, псевдоексфолиативен синдром, фамилна обремененост, раса.

Допълнителните рискови фактори са: хипертонична болест, дислипемия, ниско диастолично налягане, флукуации в кръвното налягане, мигрена, ангиоспазъм на Рейно, аутоимунни механизми, хранене, двигателен режим, стресиращи емоционални фактори и др.

От изключителна важност е индивидуалната комплексна оценка от лекуващия офталмолог на диагностичните методи и рисковите фактори, за точната и адекватна терапия.

Диагностиката се основава на изследване на зрителната острота, изследване на диска на зрителния нерв, зрителните полета, гониоскопия и нивото на вътреочното налягане. Когато на пациента са направени всички рутинни и съвременни методи на изследване, за да имаме отговор на горните показатели, говорим за най-доброто ниво на диагностика за глаукома. Измерването само на вътреочното налягане е недостатъчно ниво на диагностика.

Тук следва да отбележим, че има форма на глаукома с нормално налягане, при която, въпреки че ВОН е в нормални граници до 21 mmHg, може да има увреждане на диска на зрителния нерв и увреждане на периферното зрение. Съществува и една друга форма, наречена очна хипертензия, при която имаме само високи стойности на ВОН, но нямаме увреждане на зрителната острота и периферно зрение. Въпреки това тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани, тъй като една не малка част от тях преминават към глаукома.

Лечението на глаукомноболните цели:

1. Да спре прогресията на глаукомата;
2. Да съхрани зрителните функции.

Терапевтичните възможности са три:

1. Медикаментозно;
2. Лазерни техники;
3. Хирургични техники.

Всички терапевтични методи са насочени върху хипотензивния ефект от лечението, тъй като засега понижаването на ВОН е единственият рисков фактор, върху който можем да въздействаме. Някои от медикаментите подобряват и перфузията на зрителния нерв.

В България са регистрирани всички лекарствени продукти, които имат хипотензивен ефект. Обикновено при започване на

лечението се назначава един медикамент (монотерапия) и най-често това е простагландинов аналог. Само в случаи на напреднала форма със значителни загуби на зрителните функции може да се назначи като първа стъпка комбиниран препарат. Ако монотерапията не е ефективна, се назначава втори или трети лекарствен продукт.

Какви са изискванията ни към медикаментите, които предписваме за понижаване на ВОН:

1. Да бъдат ефективни;
2. Да няма странични нежелани реакции като сърбеж, зачервяване и др.;
3. Да съхранят качеството на живот на пациента, т.е. да се капват 1 път на ден;
4. Да са безплатни или да се плаща минимална сума;
5. Да има добро сътрудничество между лекаря и пациента.

Според проучвания поне половината от пациентите не спазват лечебния си план, а една пета от тях не се явяват на контролни прегледи.

Лазерните методи на лечение може да бъдат като първа стъпка, а също така и като втора стъпка, в случаи, където медикаментозното лечение не е било ефективно.

Хирургичното лечение най-често е като втора или трета стъпка на лечение, когато първите 2 групи лечение не са били успешни.

Тук има твърде голямо разнообразие от хирургични методи освен класиката – трабектомия.

В последните години **шънтиращи импланти** намериха приложение в много клиники по света. Прилагат се и у нас, но единственото препятствие от по-широкото им приложение е високата цена.

Изборът на лечението е индивидуален и зависи от комплексната оценка на диагностичните изследвания и оценка на рисковите фактори.

След диагностиката и назначеното лечение следва третата фаза, а именно проследяване на пациента. Тази фаза не е за пренебрегване, тъй като периодично се провеждат изследвания и съответно корекция в лечебния план. Доказано е, че дори при добре проследени пациенти и контролиран диагностично лечебен план патологичните промени в зрителните функции могат да се засилят след 30-40 години.

Тъй като глаукомата е заболяване, което придружава пациента до края на живота, а той трябва да изпълнява своите професионални и в личен план задължения, следва да му бъде разяснено какво следва да прави, освен задължението да поставя своите капки.

Глаукомните поражения на зрителните функции понижават качеството на живот. Понякога качеството на живот се засяга повече от страха от загуба на зрението. Допълнителни проблеми създават неудобствата от постоянната и редовна терапия, както и контролните прегледи.

Един нелек и нерешен проблем е контрол на качеството за грижата на глаукомно болен. За съжаление глаукомата не е призната у нас за социалнозначимо заболяване, въпреки голямата бройка глаукомно болни у нас, въпреки скъпоструващото лечение, приблизително около 1000 евро на година, въпреки това, че лечението продължава до края на живота.

Този контрол следва да бъде извършван в комплексно участие на: институции като МЗ и НЗОК, от пациентската организация и лекари.

Контролът трябва да обхваща много аспекти, като:

1. Достатъчност на комплекса от методи на изследване;
2. Оптималност на терапевтичния план с оглед спиране на прогресията;
3. Оптимален обхват на рисковите фактори;
4. Контрол на непрекъснатостта на лечение и диагностика;
5. Контрол на ефективността от терапията;
6. Специален контрол на агресивните форми на глаукома;
7. Контрол върху разходите на лечението и търсене на възможности за реимбурсация чрез НЗОК или други институции;
8. Контрол на официалните регистри за инвалидност и слепота от глаукома в годините.

В заключение:

Очевидно крайно време е да се мобилизира интелектуален потенциал на институции, офталмолози, пациенти за изработване на софтуерен продукт за контрол на: диагностиката, лечението, проследяването на пациентите с глаукома в национален мащаб. Резултатите ще могат да бъдат анализирани за всички възможни причини, ускоряващи прогресията на глаукомата, както и набелязване на мерки за тяхното отстраняване.

Диагностична точност на Хайделберг ретинен томограф II (версия 3.1.2). Регресионен анализ на Moorfield

А. Тошев

Катедра по офталмология, МУ, УМБАЛ „Александровска“, София

Diagnostic Accuracy of Heidelberg Retina Tomograph II (version 3.1.2). Moorfields Regression Analysis

A. Toshev

Department of Ophthalmology, Medical University, „Alexandrovskia“ Hospital, Sofia



Резюме

Цел: Да се определи чувствителността и специфичността на регресионния анализ на Moorfield, включен в стандартния пакет програми на версия 3.1.2 на Хайделберг ретинен томограф II. Да се изчисли неговата диагностична точност при първична откритоъгълна глаукома.

Материал и методка: Изследвани са 73 очи на 38 здрави доброволци на средна възраст 56 ± 13 (11 мъже и 27 жени) и 170 очи на 90 пациенти с първична откритоъгълна глаукома на средна възраст 66 ± 12 (33 мъже и 57 жени). При всички извършихме обстойно офталмологично изследване, стандартна компютърна периметрия и Хайделберг ретинна томография.

Резултати: При разглеждане на граничните резултати заедно с нормалните се установи, че чувствителността и специфичността на регресионния анализ на Moorfield са съответно 40% и 100% (максимална специфичност). Когато граничните резултати са добавени към патологичните, неговата чувствителност и специфичност са съответно 0.56% и 0.96% (минимална специфичност). Сумарната диагностична точност на регресионния анализ на Moorfield в двата разгледани случая е съответно 58% и 60%.

Изводи: Регресионният анализ на Moorfield има висока специфичност и относително ниска чувствителност. Той може да се използва за диагностика на първична откритоъгълна глаукома като допълнение на останалите клинични методи. При неговата самостоятелна употреба има риск за пропускане на диагнозата поради установения висок процент фалшиво отрицателни резултати.

Ключови думи: регресионен анализ на Moorfield, Хайделберг ретинен томограф II, първична откритоъгълна глаукома, диагностична точност.

Abstract

Purpose: To evaluate the sensitivity and specificity of the Moorfields regression analysis included in the Heidelberg Retina Tomograph II (software version 3.1.2) standard package. To assess the overall diagnostic accuracy of Moorfields regression analysis in primary open-angle glaucoma.

Material and methods: 73 eyes of 38 healthy volunteers at mean age 56 ± 13 (11 men and 27 women) and 170 eyes of 90 patients with primary open-angle glaucoma at mean age 66 ± 12 (33 men and 57 women) were examined. Comprehensive ophthalmic examination, standard automated perimetry and Heidelberg retinal tomography were performed.

Results: The diagnostic sensitivity and specificity of Moorfields regression analysis is 40% and 100% respectively considering borderline results together with normal (maximum specificity). In the reverse variant sensitivity and specificity of Moorfields regression analysis is 0.56% and 0.96% respectively (minimum specificity). The overall diagnostic accuracy for the two separate cases is 58% and 60% respectively.

Conclusions: Moorfields regression analysis has high specificity and relatively low sensitivity. It can be used in glaucoma diagnostics only in addition to other clinical methods. Otherwise there is a risk of missing diagnosis because of the high percent of its false negative results.

Key words: Moorfields regression analysis, Heidelberg Retina Tomograph II, primary open-angle glaucoma, diagnostic accuracy.

Въведение

Глаукомата е най-честата причина за предотвратима, необратима слепота в световен мащаб (1) и въпреки това между 50% – 90% от случаите в даден момент остават недиагностицирани, респ. нелекувани (2, 3, 4). В петия консенсус на Световната глаукомна асоциация, който е посветен на проблема – скрининг за глаукома, не е посочен подходящ самостоятелен тест за извършването на популяционен скрининг (5). Подобно е и заключението, направено от G. Mowatt и съавт., в техния съвременен метаанализ, който обхваща голям брой специализирани статии, касаещи този нерешен въпрос (6). Разработването на подходящ метод за глаукомен скрининг на обществото би допринесло за ранно диагностициране и лечение на заболяването с цел избягване развитието на различни по вид и форма периметрични дефекти (7, 8).

Много са авторите, според които (9, 10, 11, 12, 13) ранните глаукомни структурни изменения в диска на зрителния нерв (ДЗН) и ретинния неврофибрилерен слой (РНФС) предхождат появата на първите периметрични дефекти. И в този смисъл тяхното изследване е изключително важно в контекста на скрининговите програми за глаукома (14, 15, 16). Промените в папилата на зрителния нерв и РНФС могат да се изследват с клинични методи, като това е свързано, обаче, с наличието на субективен момент в интерпретацията на получените резултати (17, 18, 19, 20, 21, 22). Този съществен недостатък до голяма степен липсва, когато се използват някои съвременни количествени образни методи, притежаващи вградени програми за класификация и собствена база данни (HRT, OCT, GDx и т.н.).

Ефективността на популяционните скринингови програми изисква включването на апарати и тестове, имащи достатъчно висока чувствителност и специфичност. Имайки предвид това, авторите на някои големи клинични проучвания (23, 24, 25) предлагат използването на Хайделберг ретинен томограф

(HRT) II като подходящ диагностичен инструмент за извършването на популяционен скрининг за глаукома.

Много са публикуваните резултати, които потвърждават възможностите на MRA да предсказва ранните периметрични дефекти на ниво изследване на измененията в папилата на зрителния нерв (26, 27, 28). В достъпната литература са налични и данни, които не потвърждават тези негови качества (16, 29). Съществуващото несъответствие в становищата на различните автори по отношение на диагностичните и прогностичните възможности на MRA е основната причина да се извърши едно собствено проучване в тази област.

Цел

Да се определи чувствителността и специфичността на MRA, включен в стандартния диагностичен пакет от програми на версия 3.1.2 на HRT II. Да се изчисли броят на действителните положителни – true positive (TP), действителните отрицателни – true negative (TN), фалшивите положителни – false positive (FP), и фалшивите отрицателни – false negative (FN), резултати. Да се определят съответните положителни и отрицателни вероятностни съотношения – likelihood ratio (LR), и да се изчисли точността на MRA при диагностика на първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ).

Материал и методика

Изследвани са 73 очи на 38 здрави доброволци (средна възраст 56 г. \pm 13, от които 11 мъже и 27 жени) и 170 очи на 90 пациенти с ПОЪГ (средна възраст 66 г. \pm 12, от които 33 мъже и 57 жени). При всички се извърши обстойно офталмологично изследване, стандартна компютърна периметрия с алгоритъм SITA Standard 30-2 на Humphrey field analyzer (HFA) II M745 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) и изследване с HRT II (версия 3.1.2) (Heidelberg Engineering GmbH, Dossenheim, Germany).

В настоящото проучване са анализирани само достоверни периметрични изследвания – загуба на фиксация, фалшиво позитивни и фалшиво негативни < 25%, извършени със съответна оптична корекция за близо. При всеки пациент са направени по две последователни компютърни периметрии, като в нашия анализ са включени резултатите от по-доброто изследване. Хайделберг ретинната томография се извърши от един и същ оператор, като в клиничното наблюдение са включени само изследвания с високо качество ($SD \leq 30 \mu\text{m}$) и добре центрирани папили.

Самият MRA представлява дискриминационна функция, сравняваща площта на невроретиналния пръстен на изследвания пациент с предварително определена от апарата стойност, която е коригирана според големината на ДЗН и възрастта. Получените резултати се основават на доверителния интервал на регресионен анализ, който е приложен върху нормативната база данни, заложен в HRT II. MRA класифицира резултатите в три групи: нормални (within normal Limits (WNL), гранични (borderline (BL) и извън нормата (outside normal Limits (ONL)).

Включващи критерии: наличие на ПОЪГ, отговаряща на условията, посочени в последните препоръки на EGS. Като здрави доброволци са подбрани хора без очна патология и без данни за общи заболявания и/или употреба на лекарства, имащи отражение върху зрението. Основните критерии за здрав доброволец са три: витален ДЗН (с екскавация < 0.4 ПД и без асиметрия между двете очи), нормална периметрия (Glaucoma Hemifield Test – WNL, $P > 0.05$ за MD и PSD), ВОН < 21 mmHg на двете очи.

Исключващи критерии: максимална коригирана зрителна острота (BCVA) $\leq 20/40$; сферични рефракционни нарушения > 5 dpt аметропия и цилиндър > 2.5 dpt; наличие на заболявания на прозрачните пречупващи очни структури, ретината, зрителния нерв (различни от ПОЪГ), както и съпътстваща неврологична патология, които могат да предизвикат

промени в зрителното поле; изключени са също състояния като наклонени дискове, дужи на папилата, колобома и дупка (pit) на ДЗН, които предизвикват периметрични дефекти и затрудняват оценката на ДЗН; изключени са всички очи с площ на папилата извън интервала 1.6 – 2.8 mm².

Стойността на показателя чувствителност на дадена дискриминативна функция дава информация за това, в какъв процент от случаите при наличие на дадено условие (заболяването ПОЪГ) тестът е положителен.

Характеристиката специфичност представлява вероятността тестът да бъде отрицателен при липса на съответното условие.

Към тези две характеристики на MRA могат да се добавят и вероятностите за това получените резултати да са действително положителни (TP) или отрицателни (TN), респ. фалшиво положителни (FP) или отрицателни (FN).

Отношението чувствителност / 1-специфичност се обозначава като положително вероятностно съотношение (positive LR), а отношението 1-чувствителност / специфичност – като отрицателно вероятностно съотношение (negative LR). Тази нова категория – LR показва доколко се увеличава или намалява вероятността от развитие на заболяване според получените резултати от теста. При интерпретацията на LR трябва да се има предвид, че при стойност > 1 се увеличава вероятността от развитие на заболяване, а при стойност < 1 тази вероятност намалява.

Резултати

Диагностичната чувствителност и специфичност на MRA при изследване с HRT II (версия 3.1.2) е съответно 40% (доверителен интервал 95%, 33 – 48%) и 100% (доверителен интервал 95%, 94 – 100%), като при този анализ граничните резултати (BL) са прибавени към нормалните (WNL) – възможно най-висока специфичност (Табл. I).

Табл. I. Разпространение на ПОЪГ в изследваната популация, диагностична чувствителност и специфичност на MRA (BL + WNL)

	Получена стойност	95% Доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница
Разпространение	0.70	0.64	0.75
Чувствителност	0.4	0.33	0.48
Специфичност	1	0.94	1

При обратния вариант чувствителността и специфичността на MRA са съответно 56% (доверителен интервал 95%, 48 – 63%) и 96% (доверителен интервал 95%, 88 – 99%), като тук BL са прибавени към патологичните (ONL) – възможно най-ниска специфичност (Табл. II).

Табл. II. Разпространение на ПОЪГ в изследваната популация, диагностична чувствителност и специфичност на MRA (BL + ONL)

	Получена стойност	95% Доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница
Разпространение	0.70	0.64	0.76
Чувствителност	0.56	0.48	0.64
Специфичност	0.96	0.88	0.99

Изчислената сумарна диагностична точност е съответно 58% и 60% (доверителен интервал 95%) за двата отделни случая.

След статистическа обработка на данните се установи съответният брой действително положителни и отрицателни, респ. фалшиво положителни и отрицателни резултати от извършеното класифициране с MRA (Табл. III и Табл. IV).

Табл. III. Действително положителни, действително отрицателни, респ. фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати при MRA (BL + WNL)

	Получена стойност	95% Доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница
True Positive	1	0.93	1
False Positive	0	0	0.07
True Negative	0.42	0.34	0.5
False Negative	0.58	0.5	0.66

Табл. IV. Действително положителни, действително отрицателни, респ. фалшиво положителни и фалшиво отрицателни резултати при MRA (BL + ONL)

	Получена стойност	95% Доверителен интервал	
		Долна граница	Горна граница
True Positive	0.97	0.91	0.99
False Positive	0.03	0.01	0.09
True Negative	0.49	0.4	0.57
False Negative	0.52	0.43	0.60

Както вече отбелязахме, високата положителна стойност на positive LR означава, че MRA може да се използва не само за диагностични цели, но и като скринингов метод. В нашия случай positive LR клони към безкрайност в случая, когато BL се прибавят към WNL и има стойност 13.6, когато разглеждаме BL заедно с ONL.

Обсъждане

HRT е полуавтоматизирана конфокална лазер-сканираща система, с помощта на която се генерират триизмерни изображения на ДЗН заедно с възпроизводима и надеждна количествена информация за него (30). Технологиата е въведена през 1991 г. и до настоящия момент всички програми, включени

в пакета на HRT, са съвместими. Благодарение на този факт е възможно анализирането на данни, събирани през повече от двадесет години с най-съвременните софтуерни продукти. Създадени са и самостоятелни алгоритми, подпомагащи клинициста в глаукомната диагностика.

Може би най-популярната дискриминираща функция на HRT е регресионният анализ на Moorfield (MRA). Този метод показва 94 – 96% специфичност (31, 32) и 74 – 84% чувствителност, като според някои автори той е по-чувствителен от експертна клинична оценка на глаукомен специалист (33), а според други това не е така (29). С увеличаване площта на ДЗН и напредване на заболяването се повишава вероятността за неговото фалшиво позитивно класифициране (34, 35).

MRA се използва при проследяване на пациенти с очна хипертензия, за откриване на ранни изменения в ДЗН, предхождащи развитието на дефицит в зрителното поле (26). С напредване на глаукомния процес и задълбочаване на периметричния дефицит се увеличава ефективността при класифициране (36). Диагностичните възможности на MRA, който е включен в последните две поколения HRT, практически не се различават, въпреки че HRT3 е снабден с по-голямата база данни за различните етнически групи (27, 28).

Нашето проучване и нуждата от собствени резултати са провокирани от факта, че досега проведените изследвания са различни по дизайн и обхват и имат нееднопосочни заключения.

Периодичната оценка на топографските параметри на ДЗН и идентифицирането на настъпващите промени в тях са ключ към успешното диагностициране и проследяване на глаукомния процес. И в тази връзка MRA е разработен именно на базата на някои основни секторни и глобални топографски характеристики на ДЗН и се отличава с висока диагностична точност според данните от различни клинични проучвания (26, 27, 28). Нашите резултати съответстват на досега пуб-

ликуваните в литературата данни, получени при неговото изпитване в клинични условия. Анализът на резултатите от някои големи популационни изследвания показва, че MRA няма достатъчна диагностична мощ да отсява болните с глаукома от здравите лица на популационно ниво (16). И в този смисъл е важно да се отбележи, че все още не е посочен такъв тест или метод, който да отговаря на критериите за извършване на скрининг за глаукомни изменения.

Установените високи стойности на positive LR в настоящото проучване трябва да се разглеждат в контекста на факта, че нашите резултати са валидни само за пациенти с нормални по големина папили. От друга страна, това са лица, насочени за преглед поради съмнение за глаукома, а не представляват случайна извадка от популацията, върху която да е приложен MRA. И не на последно място, в изследваната от нас група пациенти с ПОЪГ не е уточнен стадият на заболяването. Всички тези подробности, взети под внимание заедно с високото ниво на фалшиво негативни резултати, навеждат на мисълта, че MRA би могъл да подпомага диагностиката на ПОЪГ, без да е достатъчно точен като самостоятелна дискриминираща функция.

Когато се извършват сравнения между различни апарати и диагностични методи, което често се случва в нашето съвремие предвид многото бързо развиващи се технологии, е хубаво това да става при стандартизирани критерии, за да бъдат получените резултати съпоставими, а изводите клинично приложими.

Заклучение

MRA е заложен като дискриминираща функция за глаукома в стандартния пакет от програми на HRT II (версия 3.1.2), като за него са характерни висока специфичност и относително ниска чувствителност. Ето защото той може да се използва за диагностика на глаукомните изменения като допълнение на

останалите клинични методи. При самостоятелното му използване има риск за пропуска-

не на диагнозата поради установения голям брой фалшиво негативни резултати.

Книгопис

1. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:262-7.
2. Ramakrishnan R, Nirmalan PK, Krishnadas R et al. Glaucoma in a rural population of southern India: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Ophthalmology* 2003; 110:1484-90.
3. Shen SY, Wong TY, Foster PJ, et al. The prevalence and types of glaucoma in Malay people: the Singapore Malay Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:3846-51.
4. Vijaya L, George R, Paul PG, et al. Prevalence of open-angle glaucoma in a rural south Indian population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4461-7.
5. Azuaro-Blanco A, Zangwill L. Is there an appropriate, acceptable, and reasonably accurate screening test? In: Weinreb RN, Healey PR, Topouzis F, eds. *Glaucoma Screening*. The Hague: Kugler; 2008:31-48. Consensus Series 5.
6. Mowatt G, Burr JM, Cook JA, et al. OAG Screening Project. Screening tests for detecting open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49:5373-85.
7. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, et al, Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:1268-79.
8. Wong TY, Hyman L. Population-based studies in ophthalmology. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:656-63.
9. Feiner L, Piltz-Seymour JR. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:106-11.
10. Feuer WJ, Parrish RK, Schiffman JC et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: reproducibility of cup/disk ratio measurements over time at an optic disc reading center. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:19-28.
11. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, et al: The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology* 1999; 106:653-62.
12. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM et al: Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1983; 95:673-91.
13. Read RM, Spaeth GL. The practical clinical appraisal of the optic disc in glaucoma: the natural history of cup progression and some specific disc-field correlations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78:255-74.
14. Chandler PA, Grant WM. *Lectures on glaucoma*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1965; 431.
15. Fuchs E, Duane A. *Text-book of Ophthalmology*. New York, D. Appleton and Co 1892; 788. Schwartz B. New techniques for the examination of the optic disc and their clinical application. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81:227-35.
16. Schwartz B. New techniques for the examination of the optic disc and their clinical application. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1976; 81:227-35.
17. Armaly MF. The optic cup in the normal eye. I. Cup width, depth, vessel displacement, ocular tension and outflow facility. *Am J Ophthalmol* 1969; 68:401-7.
18. Drasdo N, Peaston WC. Sampling systems for visual field assessment and computerised perimetry. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:705-12.
19. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226:531-8.
20. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1976; 74:532-72.
21. Nicoleta MT, Drance SM. Various glaucomatous optic nerve appearances: clinical correlations. *Ophthalmology* 1996; 103:640-9.
22. Spaeth GL, Henderer J, Steinmann W. The disc damage likelihood scale: its use in the diagnosis and management of glaucoma. *Highlights Ophthalmol* 2003; 31:4-16.
23. Harasymowycz PJ, Papamatheakis DG, Fandi AK et al. Validity of screening for glaucomatous optic nerve damage using confocal scanning laser ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomograph II) in high-risk populations: a pilot study. *Ophthalmology* 2005; 112:2164-71.
24. Hawker MJ, Vernon SA, Tattersall CL, Dua HS. Linear regression modeling of rim area to discriminate between normal and glaucomatous optic nerve heads: the Bridlington Eye Assessment Project. *J Glaucoma* 2007; 16:345-51.
25. Ohkubo S, Takeda H, Higashide T et al. A pilot study to detect glaucoma with confocal scanning laser ophthalmoscopy compared with nonmydriatic stereoscopic photography in a community health screening. *J Glaucoma* 2007; 16:531-8.
26. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA, et al. Confocal scanning laser ophthalmoscopy classifiers and stereophotograph evaluation for prediction of visual field abnormalities in glaucoma-suspect eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(7):2255-62.
27. Hollows FC, Graham PA. Intra-ocular pressure, glaucoma, and glaucoma suspects in a defined population. *Br J Ophthalmol* 1966; 50:570-86.
28. Rao HL, Babu GJ, Sekhar GC. Comparison of the diagnostic capability of the Heidelberg Retina Tomographs 2 and 3 for glaucoma in the Indian population. *Ophthalmology*. 2010 Feb; 117(2):275-81.
29. Girkin CA, DeLeon-Ortega JE, Xie A, et al. Comparison of the Moorfields classification using confocal scanning laser ophthalmoscopy and subjective optic disc classification in detecting glaucoma in blacks and whites. *Ophthalmology*. 2006 Dec; 113(12):2144-9.
30. Rohrschneider K, Burk RO, Kruse FE, Volcker HE. Reproducibility of the optic nerve head topography with a new laser tomographic scanning device. *Ophthalmology* 1994; 101(6):1044-9.
31. Miglior S, Albe E, Guareschi M, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility in the evaluation of optic disc stereometric parameters by Heidelberg Retina Tomograph. *Ophthalmology* 2002; 109(6):1072-7.
32. Wollstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA. Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. *Ophthalmology* 1998; 105(8):1557-63.
33. Wollstein G, Garway-Heath DF, Fontana L, Hitchings RA. Identifying early glaucomatous changes. Comparison between expert clinical assessment of optic disc photographs and confocal scanning ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 2000; 107(12):2272-7.
34. Coops A, Henson DB, Kwartz AJ, Artes PH. Automated analysis of Heidelberg retina tomograph optic disc images by glaucoma probability score. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 Dec; 47(12):5348-55.
35. Hawker MJ, Vernon SA, Ainsworth G. Specificity of the Heidelberg Retina Tomograph's diagnostic algorithms in a normal elderly population: the Bridlington Eye Assessment Project. *Ophthalmology*. 2006 May; 113(5):778-85.
36. Healey PR, Lee AJ, Aung T, et al. Diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph for glaucoma a population-based assessment. *Ophthalmology*. 2010 Sep; 117(9):1667-73.

Едностраниен ли е псевдоексфолиативният синдром – микроструктурен анализ и прогностични заключения

В. Иванчева, Т. Маринова, В. Шехеров, Хр. Групчева

Катедра по очни болести и зрителни науки
Медицински университет – Варна

Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome – Microstructural Evidence and Prognostic Conclusions

V. Ivancheva, T. Marinova, V. Sheherov, H. Grupcheva
Department of Ophthalmology and Visual Science, Med. University Varna, Specialized Eye Hospital, Varna



Резюме

Цел: Настоящото проучване има за цел да оцени ефикасността на лазер сканиращата конфокална микроскопия (LSCM) на живо и оптичната кохерентна томография (OCT) за установяване на морфологични изменения на роговицата и конюнктивата на контралатералните очи при пациенти с клинично изявен едностраниен псевдоексфолиативен синдром.

Методи: В това проучване на серия клинични случаи очите на двадесет пациенти с клинично изявен едностраниен ПЕС и на десет здрави субекта са разделени на три групи: група А включва очи с клинично видим псевдоексфолиативен материал по зеничния ръб и предната лещена капсула ($n = 20$); група Б включва контралатералните очи на клинично едностранини случаи на ПЕС, без видим псевдоексфолиативен материал в предния очен сегмент ($n=20$); група В се състои от двадесетте здрави очи на контролните субекти. Всички очи са изследвани чрез предносегментна OCT (3D Topcon 2000) и чрез LSCM на живо (Heidelberg Retina Tomograph/Rostock Cornea Module).

Резултати: На пахиметричните роговични карти при изследването с OCT централната роговична дебелина при очите от група А е $491 \pm 31 \mu\text{m}$, при очите от група Б е $495 \pm 28 \mu\text{m}$. И в двете групи тя е по-малка от тази на контролите ($542 \pm 29 \mu\text{m}$).

Изследването с LSCM на живо показва, че плътността на базалните епителни клетки, кератоцитите от предната и задната строма и на ендотелните клетки е по-ниска при очите от група А и Б в сравнение с група В. В стромата на 18 от 20 очи от група А и в 16 от 20 очи от група Б са установени хиперрефлексивни депозити на различни нива. Установен е повишен тортуозитет на суббазалните роговични нерви при очите от групи А и Б в сравнение с контролите. Намерени са пръснати хипер-

Abstract

Purpose: This study aimed to evaluate the efficacy of laser scanning confocal microscopy and OCT in detecting structural alterations of the cornea and conjunctiva in fellow eyes of patients with pseudo-exfoliation syndrome (PXF) presumed to be unilateral.

Methods: In a prospective observational case series, eyes of 20 patients with clinically unilateral PXF and ten age-matched controls were divided into three groups. Group A included eyes with clinically visible exfoliation material (PXF) on the pupillary border or anterior lens capsule ($n = 20$); group B included fellow eyes of clinically unilateral PXF – without visible PXF material ($n = 20$); group C consisted of control eyes with no evidence of PXF material ($n = 20$). The cornea was imaged using Rostock Cornea Module (HRT II) and OCT (3D Topcon 2000).

Results: Central corneal thickness measured by OCT (corneal thickness maps) in eyes of group A was $491 \pm 31 \mu\text{m}$, in the eyes of group B is $495 \pm 28 \mu\text{m}$. In both groups, it is less than that of controls ($542 \pm 29 \mu\text{m}$).

LSCM in vivo showed that density of basal epithelial cells, keratocytes from the anterior and posterior stroma and endothelial cells was lower in eyes of group A and B compared to group C. Scattered hyperreflective deposits were found at different levels in the stroma of 18 of 20 eyes in group A and in 16 of 20 eyes in group B. An increased tortuosity of subbasal corneal nerves was observed in eyes of groups A and B compared to controls (group C).

Corneal endothelial hyperreflective deposits were found in all 20 eyes and in 17 of 20 eyes in groups A and B, respectively, and in no eyes in group C.

In group A and B were also observed varying degrees of polymorphism and polimegatism of the endothelium, which was not found in controls.

рефлективни депозити по роговичния ендотел при всички очи от група А, при 17 от 20 очи в група Б и не са намерени в група В. При групите А и Б е наблюдавана също различна степен на полимегати́зм и полиморфизъм на ендотела, който не се установява при контролите.

Изводи: LSCM на живо позволява установяване на микроструктурните изменения и визуализация на псевдоексфолиативния материал на различни нива в роговицата както при очи с клинично доказан ПЕС, така и при незасегнатите очи при клинично едностранния ПЕС.

В комбинация с предносегментна ОСТ тя позволява ранно установяване на някои рискови фактори за глаукома (тънка роговица) и ранна диагностика на ПЕС. Двете методики биха могли да имат важна роля при вторичен скрининг за глаукома и при вземането на диференциално-диагностични и терапевтични решения в клиничната практика.

Ключови думи: псевдоексфолиативен синдром, роговица, конфокална микроскопия, оптична кохерентна томография

Въведение

Псевдоексфолиативният синдром (ПЕС) е генетично детерминирано възрастово зависимо генерализирано нарушение на еластичните влакна на съединителната тъкан, характеризиращо се с експесивна продукция и акумулиране на абнормен еластичен материал в множество интра- и екстраокуларни тъкани (1). Ранната му диагностика може да насочи към навременно измерване и установяване на повишено ВОН, да позволи установяване на глаукомна оптична невропатия; тя има важно приложение по отношение на глаукомния скрининг и клиничното поведение на офталмолога. Навременното откриване на пациенти със субклиничен ПЕС, подлежащи на катарактална хирургия, може да насочи вниманието на хирурга към по-високия риск от интра- и постоперативни усложнения, характерен за този синдром (24). Изборът на подходящ оперативен подход и стриктното проследяване може да е от ключово значение за успеха на интервенцията и късната прогноза при тези случаи.

Пациентите с доказан преклиничен ПЕС биха могли да бъдат изследвани и проследявани за развитието на изявена форма на синдро-

Conclusions: LSCM in vivo permits detection of microstructural alterations and visualization of pseudoexfoliative material at different levels of the cornea in eyes of patients with PXF, as well as in the unaffected eyes of patients with clinically unilateral PXF. In combination with OCT, it may allow early detection of some risk factors for glaucoma (thin cornea) and early diagnosis of XFS. These methods could impact secondary glaucoma screening and clinical surveillance decisions.

Keywords: pseudoexfoliation syndrome, cornea, confocal microscopy, optical coherence tomography

ма. ПЕС е главен рисков фактор за развитието на очна хипертензия и псевдоексфолиативна глаукома, която е заболяване с по-сериозна прогноза от първичната откритоъгълна глаукома.

Псевдоексфолиативният материал е установяван чрез електронна микроскопия и имунохистохимия в стромалната съединителна тъкан на конюнктивата, цилиарното тяло и ириса, както и в базалните епителни мембрани на роговицата, цилиарното тяло и лещата (2-4).

Повечето изследователи описват клинично псевдоексфолиативния синдром като унилатерален (6). Все повече обаче стават доказателствата, че ПЕС не е истинско едностранно заболяване, а по-скоро е асиметрично билатерално състояние. Депозити от псевдоексфолиативен материал са откривани в конюнктивата, ириса и лещената капсула на суспектни за ПЕС пациенти и в незасегнатите очи на пациенти с клинично едностранно заболяване чрез хистологични изследвания (7-10).

Доскоро единствено хистологичното изследване с биопсия позволяваше установяването на преклиничен ПЕС (8). Днес в офталмологията са достъпни нови неинвазивни

методики за образна диагностика като оптичната кохерентна томография и лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо. LSCM е използвана за визуализиране на микроструктурни изменения при различни роговични и конюнктивални заболявания (11, 12).

Оптичната кохерентна томография (ОСТ) също е водеща методика за образна диагностика с възможности за безконтактно изследване на предния очен сегмент. Предимство на ОСТ е възможността за измерване на роговичната дебелина и изготвянето на триизмерна цветна пахиметрична карта. При нея има висока повтораемост и възпроизводимост на резултатите от 4,3 μm (13), както и добра корелация със златния стандарт за измерване на роговична дебелина – ултразвуковата пахиметрия (14). ОСТ осигурява и качествен оптичен срез на цялата роговична дебелина с висока резолюция, даващ информация за микроструктурните ѝ характеристики, както и триизмерна реконструкция.

Цел

Настоящото проучване има за цел да приложи лазер сканиращата конфокална микроскопия (LSCM) на живо и предносегментната оптична кохерентна томография (ОСТ) за установяване на морфологични изменения на роговицата и конюнктивата на контралатералните очи при пациенти с клинично изявен едностранин псевдоексфолиативен синдром.

Материали и методи

В проучването са включени двадесет пациенти с клинично едностранин ПЕС (12 жени, 8 мъже, средна възраст 60 ± 3 г.) и десет здрави контроли (6 жени, 4 мъже, средна възраст 61 ± 2 г.). Всеки участник е информиран за целта на проучването, рисковете, евентуалния дискомфорт от изследванията и е преминал предварително пълен очен преглед. Пациенти с известни системни или очни заболявания, претърпели оперативна интервенция на окото и употребяващи системни или локални медикаменти, не са включени в

проучването. Очите на участниците са разделени на 3 групи. Група А (20 очи) се състои от очи с клинично видим псевдоексфолиативен материал по зеничния ръб и предната лещена капсула, установен след зенична дилатация. В тези очи се наблюдават трите характерни за ПЕС зони с псевдоексфолиативни депозити по предната лещена капсула (хомогенен централен диск, междинна чиста зона и периферна грануларна зона). Група Б включва контралатералните очи на субектите от група А- без видим псевдоексфолиативен материал в преден очен сегмент след мидриаза ($n=20$). В група В са включени очите на здравите контроли ($n=20$), при тях след детайлния преглед не е установено наличие на псевдоексфолиативен материал.

Изследване с лазер сканираща конфокална микроскопия на живо

Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички субекти с ново поколение лазерен конфокален микроскоп HRTII-RCM (Heidelberg Retina Tomograph II – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Работата на микроскопа се базира на диоден лазер от клас I ($\lambda=670$ nm), резолюцията е 1 μm и 4 μm (съответно латерална и вертикална), увеличението е до 800 пъти. При изследването е приложен гел (Corneregel, Bausch & Lomb GmbH, Germany) като свързващ агент между апланационната шапка и лещата на обектива. Окото е анестезирано с една капка Alcain (0,5% collyr, Alcon), след което е въведен Томо-Сар към роговицата. Пациентът е поставен срещу апарата така, че брадата и челото да са поставени в съответните им позиции. Обективът на микроскопа е доближен до окото до постигане на контакт с очната повърхност, позицията на окото е наблюдавана чрез камера от страни на обектива. Изследвана е централната част на роговицата при всички очи. Качествените снимки (без артефакти от движение и компресионни линии) от различните роговични слоеве са селектирани за последващ качествен и

количествен анализ. За целите на количествения анализ клетките (на базалния епител, предна, задна строма и ендотел) са преброени с помощта на вградения софтуер на апарата. Данните са представени като гъстота на клетките (кл/мм²) ± SD.

Изследване с оптична кохерентна томография

Оптичната кохерентна томография е осъществена с OCT-3D Topcon 2000. Латералната резолюция на апарата е ≤ 20 μm, а резолюцията в дълбочина е 5μm-6μm. Дистанцията на изследване с предносегментната приставка е 63,7 mm, скоростта е 27 000 А-скана в секунда при обхват 6x6 mm. Субектите са изследвани от един и същ екзаминатор по стандартизиран протокол, като са осъществени 12 радиални (1024 А line) и 3D (6 x 6 mm, 512 x 128) сканове на роговицата на двете очи. Всяко изследване е извършено при центриране на зрителната ос. Роговичните дебелини са измерени и представени като цветнокодиранни карти, изчислена е централната роговична дебелина. Кривината на роговицата също е представена като цветнокодирана карта, с представен вертикален (на 90°) и хоризонтален (на 180°) радиус на кривина.

Резултати

Изследвани са общо 50 очи (група А и Б: по 20 очи всяка; група В: 10 очи).

На пахиметричните роговични карти при предносегментната оптична кохерентна томография е установена средна централна роговична дебелина 491 ± 31 μm при очите от група А и 495 ± 28 μm при очите от група Б (Фигура 5 Б, В). При всички очи на пациентите с клинично едностранен ПЕС роговичната дебелина е по-малка от тази на контролите – 542 ± 29 μm (Фигура 5 Г). На триизмерните OCT изображения при 11 от очите в група А са установени хиперрефлексивни депозити по ендотела (Фигура 5 А).

Количественият анализ на изследването с лазер сканираща конфокална микроскопия

на живо показва, че плътността на базалните епителни клетки при очите от група А е 4767 ± 231 кл/мм², в група Б тази стойност е 4819 ± 461 кл/мм², а в група В е 5555 ± 194 кл/мм². Гъстотата на кератоцитите от предната строма в група А е 252 ± 54 кл/мм², в група Б – 264 ± 45 кл/мм², а в група В – 342 ± 21 кл/мм². Установената плътност на задностромалните кератоцити е съответно 178 ± 15 кл/мм², 182 ± 16 кл/мм² и 250 ± 18 кл/мм² за групите А, Б и В (Таблица 1).

Таблица 1. Количествен анализ на конфокалната микроскопия на роговицата на изследваните очи

Гъстота на клетките	Група А	Група Б	Група В
Базален епител	4767 ± 231 кл/мм ²	4819 ± 461 кл/мм ²	5555 ± 194 кл/мм ²
Кератоцити – предна строма	252 ± 54 кл/мм ²	264 ± 45 кл/мм ²	342 ± 21 кл/мм ²
Кератоцити – задна строма	178 ± 15 кл/мм ²	182 ± 16 кл/мм ²	250 ± 18 кл/мм ²
Ендотел	2135 ± 96 кл/мм ²	2284 ± 69 кл/мм ²	2724 ± 98 кл/мм ²

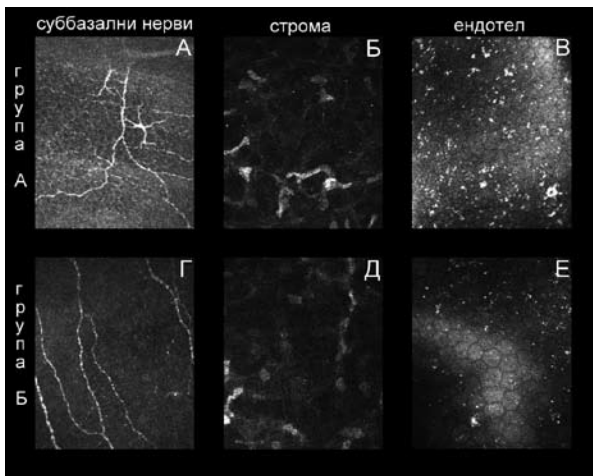
Гъстотата на ендотелните клетки, изчислена при изследването, е 2135 ± 96 кл/мм² за група А, 2284 ± 69 кл/мм² за очите от група Б и 2724 ± 98 кл/мм² при субектите от групата на контролите (Таблица 1).

При качествения анализ на изображенията в базалния епител и на различни нива в стромата на 18 от 20 очи от група А и в 16 от 20 очи от група Б са установени пръснати точковидни хиперрефлексивни депозити с различни размери (Фигура 1 Б, Д, Фигура 4 А, Б). Установен е също повишен тортуозитет на суббазалните роговични нерви при очите от групи А и Б в сравнение с контролната група (Фигура 1 А, Г), както и задебеляване на роговичните нерви (в три от очите в група А и две от група Б) (Фигура 2 А). Пръснати плеоморфични хиперрефлексивни депозити по рого-

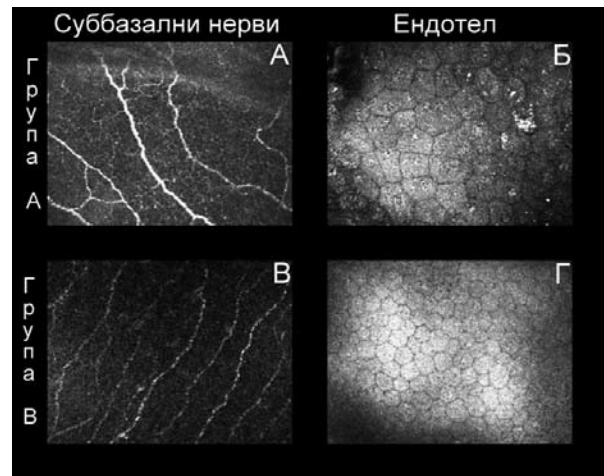
вичния ендотел са открити при всички очи от група А (Фигура 1 В), при 17 от 20 очи в група Б (Фигура 1 Е) и не са намерени в група В (Фигура 2 Г). При групите А и Б е наблюдавана също различна степен на полимегатизъм и полиморфизъм на ендотела, които не се установяват при контролите (Фигура 2 Б, Г).

При изследването на лимбалната област в 14 от 20 очи от група А и в 11 очи от група Б е установено, че съединителната тъкан е с относително по-висока рефлективност в сравнение с контролите, наблюдават се и струпвания с вероятен псевдоексфолиативен произход (Фигура 4 Г, Д, Е).

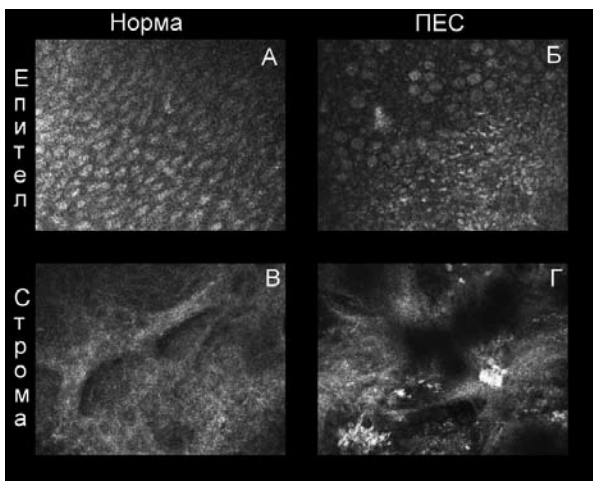
В конюнктивата на 17 от 20 очи от група А и в 15 от 20 очи от група Б са установени изменения. В повърхностния епител има намаление на броя на чашковидните клетки, нарушена форма на епителните клетки и активация на дендритни клетки в сравнение с контролите (Фигура 3 А, Б). В стромата се наблюдава по-груба структура на съединителнотъканните влакна и по-изразена обща хиперрефлективност на тъканта. Установено е наличие на депозити с различни размери и форма, с предполагаем псевдоексфолиативен произход, които не се срещат при очите от група В (Фигура 3 В, Г).



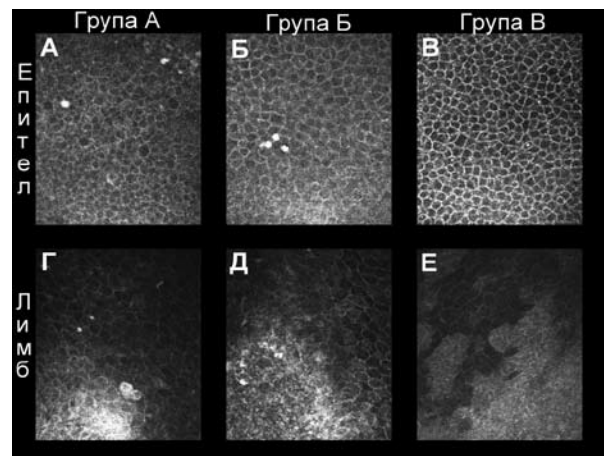
Фигура 1. Конфокална микроскопия на роговици от група А и група Б: суббазални нерви (А, Г), строма (Б, Д) и ендотел (В, Е)



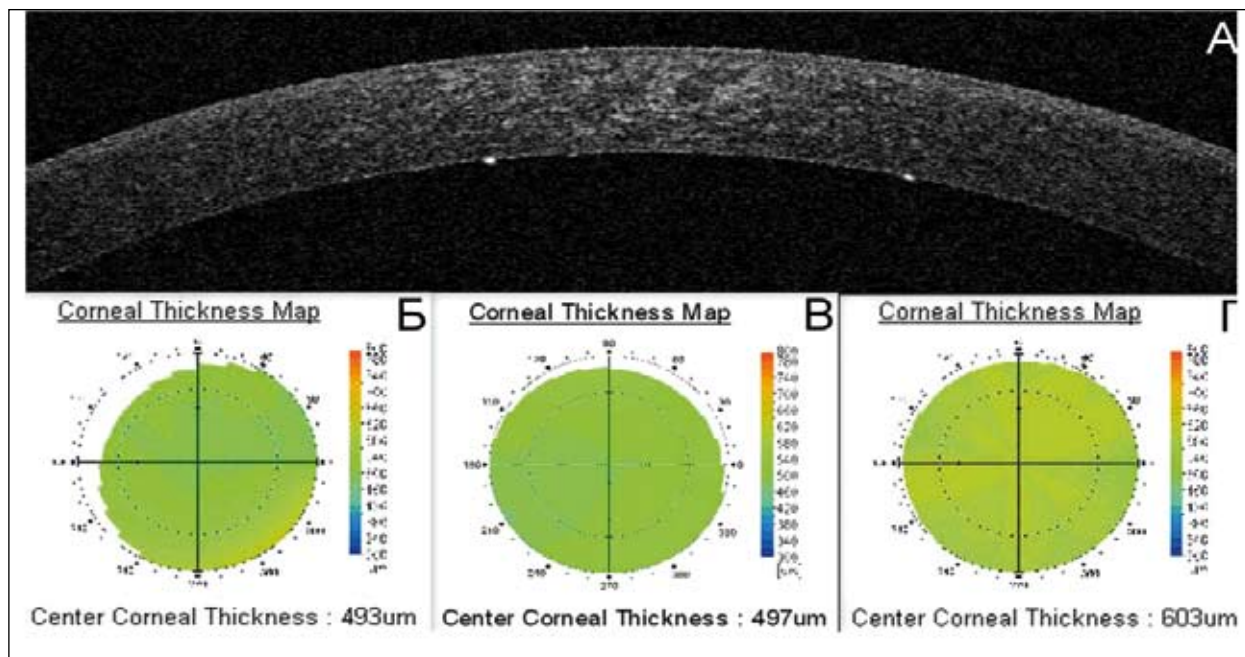
Фигура 2. Конфокална микроскопия на роговици от група А и група В (А-задебелени роговични нерви, Б-полимегатизъм и плеоморфизъм на ендотела, В-нормални роговични нерви, Г-нормален ендотел)



Фигура 3. Конфокална микроскопия на конюнктива (епител и съединителнотъканна строма) на очи от група А (ПЕС) и група В (норма)



Фигура 4. Конфокална микроскопия на роговичен базален епител и лимб на очи от трите групи (А, Б-хиперрефлективни депозити в епитела; В-нормален епител; Г, Д-хиперрефлективни структури в лимба; Е-нормален лимб)



Фигура 5. Резултати от ОСТ изследването (изображение А – псевдоексфолиативни депозити по ендотела на роговица от група А; изображения Б, В, Г – пахиметрични карти на роговици от групи А, Б и В съответно)

Дискусия

В световен мащаб са проведени множество проучвания с разнообразни методи на изследване с цел да се докаже преклиничният стадий на псевдоексфолиативния синдром (8, 10, 15-17). Предносегментна оптична кохерентна томография е използвана за измерване на централната роговична дебелина при различни форми на глаукома, включително и псевдоексфолиативна (23). Нашите резултати съвпадат с тези на Weckmann и екип, които откриват значително по-малка централна роговична дебелина при пациенти с ПЕС в сравнение със здрави индивиди (23).

Parekh и екип използват трансмисионна електронна микроскопия на конюнктивата и лещената капсула в двете очи на пациенти с унилатерален ПЕС и установяват доказателства за двучно засягане при 26 от 32 пациенти (10). При друго изследване е използван имунохистохимичен анализ (18). Повечето изследователи доскоро обаче използват само методи, базирани на биопсични проби, т. к. това е единственият начин да се визуализират структурите на предния очен сегмент на клетъчно ниво.

Лазер сканиращата конфокална микроскопия е нов подход за изследване на живо на биологичните тъкани на микроструктурно ниво (12). Модификации на конфокалната микроскопия (безконтактна конфокална микроскопия) са използвани за изследване на псевдоексфолиативен синдром (19). Намирани са депозити от псевдоексфолиативен материал по ириса, предната лещена капсула, както и в роговицата и конюнктивата.

Провеждани са и проучвания в търсене на морфологични изменения в роговицата при ПЕС (20). Псевдоексфолиативната кератопатия се характеризира със загуба на кератоцити и ендотелни клетки (19-21). Това е и находката при количествения анализ на конфокалната микроскопия в нашето проучване. Според нас намаленият брой стромални кератоцити може да е една от причините за по-тънката роговица при псевдоексфолиативния синдром, установена при ОСТ-пахиметрията. Някои автори посочват, че ендотелните промени при ПЕС, установени и в настоящото проучване, увеличават риска от интра- и постоперативни усложнения (ендотелна декомпенсация) при интраокуларна хирургия (24). Затова предоперативната оценка

на състоянието на ендотела чрез конфокална микроскопия е важно за избора на подходящ хирургичен подход и би могло значително да подобри дългосрочната прогноза при пациентите, подлежащи на катарактална хирургия.

Установените от нас данни показват също наличието на малки пръснати хиперрефлексивни депозити по роговичния ендотел и в двете очи на пациентите с клинично „унилатерален“ псевдоексфолиативен синдром, които са незабележими при биомикроскопия. Вероятно тези депозити представляват гранули псевдоексфолиативен материал. Последните изглеждат плеоморфни, с неправилна форма и размерите им са различни, но по-малки от ендотелна клетка. Тези находки потвърждават резултатите на Sbeity и съавтори (20). Те установяват подобни хиперрефлексивни депозити на нивото на ендотела при 63% от изследваните очи и в по-малък процент в предната строма.

Откритите хиперрефлексивни депозити в базалния епител, предната строма и лимба в двете очи на пациентите с ПЕС (групи А и Б) според нас доказват вътрешното произвеждане на аномални протеини и/или псевдоексфолиативен материал от суббазалната мембрана на епитела (5). Тези находки потвърждават резултатите на Parekh и екип (10, 19).

Задебелени роговични нерви се наблюдават при някои роговични заболявания (кератоконус, дистрофия на Фукс, херпетичен кератит), както и при някои системни заболявания като вродена ихтиоза, болест на Refsum, лепра (22). Настоящото проучване установи задебелени роговични нерви при пет от изследваните очи – три от група А и две от група Б, подобна находка се среща в проучвания на други автори (19). За потвърждение дали това е случайна неспецифична находка или задебелените нерви се срещат по-често при пациенти с ПЕС, се изискват бъдещи наблюдения.

Установените от нас изменения в конюнктивата на пациентите с ПЕС са в съответствие с откритите от други изследователи, използвали различни методики (10, 19). Според нас намаленият брой чашковидни клетки може да е причина за повишения осмоларитет на сълзите и по-голямата вероятност за поява на сух синдром при пациентите с ПЕС (25). Наличието на псевдоексфолиативен материал в стромалната съединителна тъкан на конюнктивата и в двете очи на пациентите с клинично изявен унилатерален ПЕС от своя страна отново доказва билатералния и системен характер на заболяването.

Заклучение

Лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо позволява неинвазивно, повторяемо установяване на микроструктурните изменения и визуализация на псевдоексфолиативния материал на различни нива в предния очен сегмент както в очи с доказан псевдоексфолиативен синдром, така и в незасегнатите очи при клинично едностранна изява. Доскоро единственият начин за диагностициране на преклиничен псевдоексфолиативен синдром са хистологичните изследвания, които са инвазивни и изискват биопсия. Методиката би могла да бъде важно допълнение към актуалните генетични проучвания в тази насока (откриването на SNPs в гена LOXL1), както и в комбинация с други методики.

Настоящото проучване успешно комбинира предносегментна OCT и лазер сканиращата конфокална микроскопия на живо с цел установяване на някои рискови фактори за глаукома (тънка роговица) и субклинични микроструктурни промени. Двете методики биха могли да имат роля при вторичен глаукомен скрининг и при вземането на трудни диференциално-диагностични и терапевтични решения в клиничната практика.

Библиография

1. Schlotzer-Schrehardt U. Pseudoexfoliation Syndrome: The Puzzle Continues *Journal Of Ophthalmic and Vision Research* 2012; Vol. 7, No. 3 187.
2. Dark AJ, Streeten BW, Conward CC Pseudoexfoliative disease of the lens: a study in electron microscopy and histochemistry *Br J Ophthalmol* 1977 61: 462–472.
3. Asano N, Schlotzer-Schrehardt U & Naumann GO: A histopathologic study of iris changes in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 1995 102: 1279–1290.
4. Morrison JC & Green WR: Light microscopy of the exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol Suppl* 1988 184: 5–27.
5. Schlotzer-Schrehardt U, Von der Mark K, Sakai LY & Naumann GO: Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 38: 970–984.
6. Ritch R, Schloëtzter-Schrehardt U: Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001 45: 265–315.
7. Takei Y, Mizuno K: Electron microscopic study of pseudoexfoliation of the lens capsule. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1978 205: 213–220.
8. Prince AM, Streeten BW, Ritch R, Dark AJ & Sperling M: Preclinical diagnosis of pseudoexfoliation syndrome. *Arch Ophthalmol* 1987 105: 1076–1082.
9. Oliveira C, Schloëtzter-Schrehardt U, Vieira G, Liebmann J, Ritch R: Early diagnosis of exfoliation syndrome in the offspring of affected patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2006 84: 512–515.
10. Parekh P, Green R, Stark W, Akpek EK: Electron microscopic investigation of the lens capsule and conjunctival tissues in individuals with clinically unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology* 2008 115: 614–619.
11. Garibaldi DC, Schein OD, Jun A: Features of the iridocorneal endothelial syndrome on confocal microscopy. *Cornea* 2005 24: 349–351.
12. Guthoff RF, Baudouin C, Stave J: Principles of confocal in vivo microscopy. In: Philipp M (ed.). *Atlas of Confocal Laser Scanning in-vivo Microscopy in Ophthalmology*. 2006: Springer 3–15.
13. Maldonado, M. J., Ruiz-Oblitas, L., Munuera, J. M., Aliseda, D., Garcia-Layana, A., Moreno-Montanes, J. Optical coherence tomography evaluation of the corneal cap and stromal bed features after laser in situ keratomileusis for high myopia and astigmatism. *Ophthalmology*, 2000 107(1), 81-7.
14. Fishman GR, Pons ME, Seedor JA, Liebmann JM, Ritch R. Assessment of central corneal thickness using optical coherence tomography *J Cataract Refract Surg*. 2005 Apr; 31 (4): 707.
15. Layden WE, Shaffer RN: Exfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol* 1974 78: 835– 841.
16. Schlotzer-Schrehardt U, Koca MR, Naumann GOH & Volkholz H: Pseudoexfoliation syndrome. Ocular manifestation of a systemic disorder? *Arch Ophthalmol* 1992 110: 1752–1756.
17. Hammer T, Schlotzer-Schrehardt U, Naumann GO: Unilateral or asymmetric pseudoexfoliation syndrome? An ultrastructural study. *Arch Ophthalmol* 2001 119: 1023–1031.
18. Kivela T, Hietanen J, Uusitalo M: Autopsy analysis of clinically unilateral exfoliation syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997 38: 2008–2015.
19. Zaher Sbeity, Pat-Michael Palmiero, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch, Celso Tello Non-contact in vivo confocal scanning laser microscopy in exfoliation syndrome, exfoliation syndrome suspect and normal eyes, *Acta Ophthalmologica* 2011;89: 241-247.
20. Zaher Sbeity, Pat-Michael Palmiera, Celso Tello, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch Noncontact in vivo confocal laser scanning microscopy of exfoliation syndrome *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 46-55.
21. Stefaniotou M, Kalogeropoulos C, Razis N, Psilas K: The cornea in exfoliation syndrome. *Doc Ophthalmol* 1992 80: 329–333.
22. Sethi HS, Pal N, Dada T. Bilateral juvenile glaucoma with iridotrabeular dysgenesis, congenital ectropion uveae, and thickened corneal nerves. *Eye* 2005; 19: 1347-1349.
23. Bechmann M, Martin J Thiel, Bernhard Roesen, Stephanie Ullrich, Michael W Ulbig Klaus Ludwig Central corneal thickness determined with optical coherence tomography in various types of Glaucoma *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 1233–1237.
24. Basic M, Kastelan S. Pseudoexfoliation syndrome and cataract surgery by phacoemulsification. *Coll Antropol.* 2005; 29 Suppl 1: 163-6.
25. Oncel BA, Pinarci E, Akova YA. Tear osmolarity in unilateral pseudoexfoliation syndrome. *Clin Exp Optom.* 2012 Sep; 95 (5): 506-9.

Псевдоексфолиативен и пигментно-дисперсен синдром – диференциация чрез лазер-скениращата конфокална микроскопия

Т. Маринова

Научен ръководител: проф. Христина Групчева, д.м.н., FEBO, FICO (Hon)

Катедра „Офталмология и зрителни науки“, Медицински университет – Варна, СБОБАЛ – Варна

Pseudoexfoliation Syndrome and Pigment Dispersion Syndrome – Differential Diagnosis by In Vivo Laser Confocal Microscopy

T. Marinova

Supervisor: Prof. Christina Grupcheva

Department of Ophthalmology and Visual Science, Medical University – Varna, Bulgaria, Specialized Eye Hospital – Varna, Bulgaria



Резюме

Цел: Да се демонстрира лазер-скениращата конфокална микроскопия като метод за точна диагностика и наблюдение на роговицата на пациенти с пигментно-дисперсен синдром в сравнение с клинично видим псевдоексфолиативен синдром.

Материали и методика: Изследвани са петнадесет пациенти с лазер-скенираща конфокална микроскопия (HRTII Rostock corneal module). Осем от пациентите са с диагностициран псевдоексфолиативен синдром и седем от тях с пигментно-дисперсен синдром.

Резултати: Средната възраст на включените в проучването пациенти е 53,2 години. Описателният анализ е осъществен от двама независими изследователи. Най-значимите открития са хиперрефлекторни гранули по ендотелната повърхност. Изследваните роговици на пациентите с псевдоексфолиативен синдром демонстрират абнормна структура с изразен плеоморфизъм и полимегатизъм на ендотелните клетки. Тези роговици имат значително по-ниска гъстота на клетките на базалния епител и на ендотела в сравнение с резултатите от изследваните роговици на пациенти с пигментно-дисперсен синдром. Депозитите се отличават по форма, големина и рефлективност. Пигментните депозити са по-малки, по-правилни и по-рефлективни в сравнение с псевдоексфолиативните и са с по-голяма гъстота в централната роговица.

Заклучение: Лазер-скениращата конфокална микроскопия представя нова възможност за изследване на псевдоексфолиативния и пигментно-дисперсния синдром, включително и стадирание. Този метод дава възможност за проследяване и дългосрочна прогноза на заболяването.

Ключови думи: глаукома, лазер-скенираща конфокална микроскопия, псевдоексфолиативен синдром, пигментно-дисперсен синдром

Abstract

Purpose: To demonstrate in vivo laser confocal microscopy as an option for precise diagnosis and monitoring of the cornea in pseudo exfoliation syndrome (PEX) and pigment dispersion syndrome (PDS).

Methods: Fifteen patients were examined by in vivo laser scanning confocal microscopy (HRTII Rostock corneal module). Eight with PEX syndrome and seven with PDS were investigated. Several examinations were performed in order to facilitate quantitative and qualitative analysis of the subbasal nerve plexus, endothelial cells and bright granules, presumed to be pigment.

Results: The mean age of patients with PEX eyes was 53,2 years. Descriptive analysis was performed by two independent investigators. The most significant findings were hyper-reflective granules on endothelial surface, which were brighter, more reflective, rounder and smaller in PDS. Interestingly PDS demonstrated higher density of the deposits over the endothelium in central cornea. The qualitative morphology of the endothelium of PEX corneas was highly abnormal in term of polymegathism and pleomorphism. Fellow eyes of patients with PEX also had significantly lower densities of the basal epithelial and endothelial cells than the pigment dispersion syndrome eyes.

Conclusion: In vivo laser confocal microscopy demonstrates new perspectives for diagnostics of the pigment dispersion syndrome, including staging and differential diagnosis with other similar pathology like PEX. The method has wider applications for monitoring and long term prognosis.

Key words: Glaucoma, In vivo laser confocal microscopy, Pigment dispersion syndrome, Pseudo exfoliation syndrome, cornea

Въведение

Лазер-скениращата конфокална микроскопия позволява оптично наблюдение на микроструктурни промени в роговицата на живо и изобразяване на клетъчно ниво както на физиологични, така и на патологични структури (1). Тази технология се основава на по-добро познаване на клетъчните микроструктури в здраве и болест, осигурявайки качествен и количествен анализ на роговицата на живо.

Псевдоексфолиативният синдром (ПЕС) е една от водещите причини за вторична откритоъгълна глаукома и слепота. Псевдоексфолиативната ендотелиопатия е бавно прогресиращо заболяване на роговичния ендотел, обикновено билатерално и често асиметрично (2). ПЕС може да води след себе си ранна декомпенсация на ендотела. Множество научни заключения дефинират клиничните характеристики на манифестния ПЕС и често изследванията се фокусират върху патогенезата (3-7). Откриването на ПЕС глаукома и съответното лечение е важно за предотвратяване на развитието на нарушенията. В патогенезата на вторичната глаукома се включват двете състояния: ПЕС и ПДС. Те могат да бъдат диагностична дилема и затова тяхната диференциация е важна.

Пигментно-дисперсният синдром (ПДС) е очно състояние, характеризиращо се с дисперсия на ирисов пигмент в предната очна камера. ПДС често се свързва с очна хипертензия и глаукома и по-вероятно е да бъде билатерален (8). Относително рядко е условие за развитие на вторична откритоъгълна глаукома. По-познато е при млади миопи от мъжки пол (8).

Цел

Да се демонстрират възможностите на лазер-скениращата конфокална микроскопия като метод за точна диагностика и наблюдение на роговицата на пациенти с псевдоексфолиативен синдром и пациенти с пигментно-дисперсен синдром.

Материали и методика

В проучването са включени петнадесет пациенти на възраст от 49 до 58 години. От тях шест са мъже и девет жени. Всяко око на всеки пациент е изследвано чрез светлинен биомикроскоп, гониоскопия, оптична кохерентна томография, фундускопия и лазер-скенираща конфокална микроскопия (HRTII Rostock corneal module). Микроструктурните наблюдения са фокусирани върху изготвяне на качествен и количествен анализ на суббазалния нервен плексус и ендотелните клетки, както и морфология на пигментните гранули в сравнение с псевдоексфолиациите.

От всички включени пациенти осем са с диагностициран псевдоексфолиативен синдром, а седем от тях с пигментно-дисперсен синдром.

Лазерната конфокална микроскопия на живо е извършена на всички пациенти. Използван е ново поколение лазерен конфокален микроскоп, Rostock Corneal Software Version 1.2, HRTII-RCM (Heidelberg Retina Tomograph II – Rostock Cornea Module, Heidelberg Engineering GmbH, Germany). Работата на микроскопа се базира на диоден лазер с дължина на вълната 670 nm. При изследването се прилага гел (Corneregel, Bausch & Lomb GmbH, Berlin, Germany) като свързващ агент между апланационната шапка и лещата на обектива.

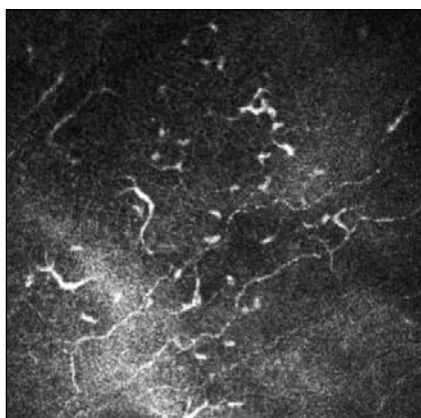
След като роговицата е анестезирана с една капка Alcaïn, 0,5% collyr, Alcon, въвежда се Томо-Сар към роговицата или към новообразуванията на конюнктивата. Извършена е лазерна конфокална микроскопия на всяко око без патологични изменения и на очи с птеригиум и с пингвекула, като се изследва в центъра на тялото на птеригиума и това на пингвекулата. Пациентът се поставя срещу апарата така, че брадата и челото да са поставени в съответните им позиции на апарата. Камерата се ориентира към пациента с помощта на компютърната настройка. Обективът на микроскопа се доближава до окото, докато постигне контакт с очната повърхност, пози-

цията на окото се наблюдава чрез поставената камера отстрани на обектива.

Резултати

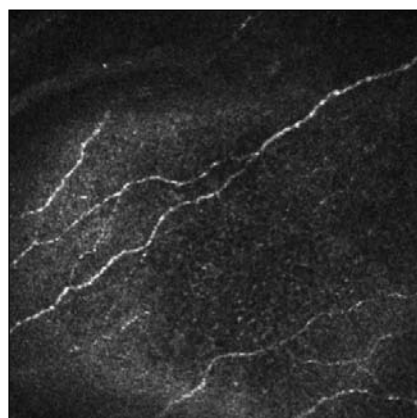
Независимо от клиничната диагноза, основната находка и в двата случая са хиперрефлекторни гранули по ендотелната повърхност. Депозитите обаче се отличават по форма, големина и рефлексивност. Пигментните депозити са по-малки, по-правилни и по-рефлексивни в сравнение с псевдоексфолиациите и са с по-голяма гъстота в централната роговица. Изследваните роговици на пациентите с псевдоексфолиативен синдром демонстрират абнормна структура с изразен плеоморфизъм и полимегатизъм на ендотелните клетки. Тези роговици имат значително по-ниска гъстота на клетките на базалния епител и на ендотела в сравнение с резултатите от изследваните роговици на пациенти с пигментно-дисперсен синдром.

Конфокалната микроскопия на различни роговични нива при ПЕС демонстрира силно нагъване на нервните фибри и тяхното изтъняване. Клончетата, излизащи от основното нервно стъбло, намаляват своя брой. Визуализират се високорефлекторни възпалителни инфилтрати в близост до суббазалните нервни влакна. На снимките се демонстрират плеоморфични промени на ниво суббазален плексус. Броят на нервните влакна е увеличен, те са с намален диаметър. (Фигура 1)



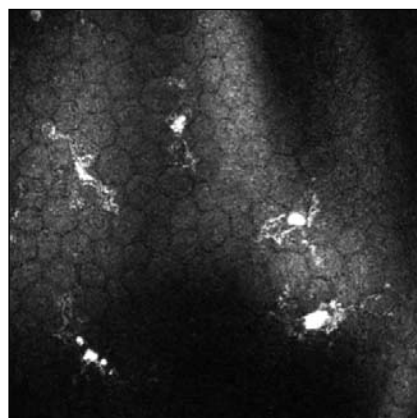
Фигура 1. Базален нервнен плексус при случай с ПЕС

Промените при ПДС са на по-повърхностно ниво и засягат основно клетъчните елементи. Тези промени са в корелация със стадия и тежестта на заболяването. Епителалната мозайка е неправилна, с видим едем. Нервните влакна от суббазалния нервнен плексус изглеждат с увеличен диаметър и тяхната гъстота е значително намалена, като морфологично наподобяват бримки и капчици. Също ясни различия са регистрирани в клетъчния строеж на този роговичен слой с изразени структурни промени. (Фигура 2)

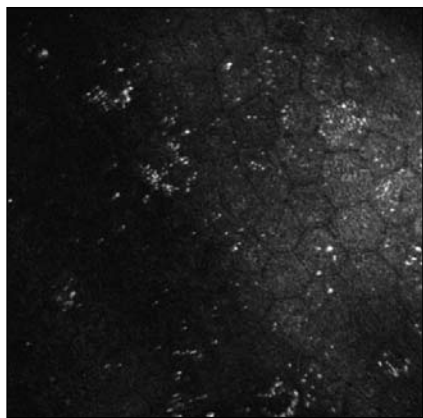


Фигура 2. Базален нервнен плексус при случай с ПДС

При роговици с ПЕС гранулите могат да бъдат с различна големина и особено форма (Фигура 3), докато при ПДС са много малки и изглеждат като фини частички прах, с възможност за различаване на всяка отделна частица. (Фигура 4)



Фигура 3. Ендотел при случай с ПЕС



Фигура 4. Ендотел при случай с ПДС

Обсъждане

В литературата има малко съобщения, описващи промените в роговицата при пациенти с ПЕС и пациенти с ПДС, и особено изследвани с лазер-скенираща конфокална микроскопия. Още по-рядко се срещат такива изследвания, направени чрез HRT II Rostock corneal module за морфометричен анализ. Настоящото проучване представя нова възможност за диференциална диагноза на ПЕС и ПДС. Дори е възможно определяне на стадия на процесите. Целта на самото проучване е да посочи прогностично и мониториращо предимство на използвания метод и да се установят разликите на ниво на предна роговица, а именно базален нервен плексус и различията в пигментните депозити по задната роговична повърхност.

Екип от учени от Япония публикува свой анализ на суббазалния нервен плексус върху пациенти с ПЕС. Суббазалният нервен слой се намира между мембраната на Бауман и базалния епител. В него лежат множество суббазални нервни влакна. Описани са гъстотата и торгузитета на суббазалните нерви (9, 10). Проследени са два параметра: гъстота на дългите нервни фибри, определена чрез разделяне на броя на влакната във всяка снимка. Вторият критерий е гъстотата на нервните клончета, определена чрез разделяне на общия брой на нервни влакна и техните клончета на съответната снимка. В това изследване завитостта на нервните влакна е градирана

в четири степени, от едно – приблизително прави, до четири – много завити със значително едно върху друго (10).

Съобщение за открит хиперрефлекторен материал, вероятно ексфолиативен пигмент, е също наблюдаван обилно върху ендотела на изследваните пациенти с ПЕС. Ксиаодонг представя изследване, в което е направена лазер-скенираща конфокална микроскопия на пациенти с ПЕС. Резултатите от изследването посочват хиперехогенни депозити по суббазалния нервен слой, предната строма и по-малко количество от този материал по ендотелната повърхност (2). В същото съобщение се посочват и структурни промени на ниво на ендотелните клетки и открити депозити от ексфолирана маса. Клетките на ендотела са с променен строеж, повишени размери. Регистриран е полимегатизъм или плейоморфизъм на клетките на ендотела.

По отношение на пациентите с ПДС в литературата като най-значими са посочени хиперехогенни полиморфни гранули по задната повърхност на ендотелните клетки. Големината им варира в различни стойности, средно от $20 \mu\text{m} \pm 15$. Тя варира в зависимост от ВОН (11).

При проведено изследване в СБОБАЛ – Варна, са наблюдавани група пациенти с диагностициран ПДС. Най-добре изразените промени на ниво нервен плексус се описват като изтъняване на базалните нервни влакна. Екипът, провел изследването, счита, че тези промени отговарят на поставената диагноза – ПДС (11).

В някои случаи увеитът може да причини пигментен епителит на ириса с отделяне на пигмент, възпалителни клетки и дебрин зад ендотела. След прецизиране на диагнозата и след като се отхвърли възпалителната компонента, се приема, че промените се дължат на ПДС (12). Катаракталната хирургия също може да предизвика промени подобни на тези при ПДС, с трансилюминационен дефект, пигмент по ендотела и повишаване на ВОН (13-19).

В литературата голямо съобщение на Харолд и сътрудници коментира проучване с 409 пациенти с ПДС, клинично наблюдавани за период от 30 години сред група от население със суспектна глаукома. ПДС представлява 4,4 % от групата „суспектна глаукома“. Средната честота на истинската пигментна глаукома е 13,1 на година от пациентите с ПДС (20).

Лазер-скениращата конфокална микроскопия може не само да идентифицира пигментните частици, когато ПДС е в ранен стадий и е невъзможно да се регистрират промените чрез изследване на светлинен биомикроскоп, но също така и прецизно да измери тяхната големина и да опише промените в морфологията.

Още повече тази нова техника ще позволи наблюдение на микро-структурно ниво на цялата роговица и детайлно наблюдение и регистриране на динамичните промени в епител, суббазален слой и ендотел.

Заклучение

Лазер-скениращата конфокална микроскопия представя нова възможност за изследване на псевдоексфолиативния и пигментно-дисперсния синдром, включително и стадиране. Този метод дава възможност за проследяване и дългосрочна прогноза на заболяването.

Книгопис

- Erie JC, McLaren JW, Hodge DO, et al. The effect of age on the corneal subbasal nerve plexus. *Cornea* 2005; 24: 705–9.
- Xiaodong Zheng, Atsushi Shiraiishi Shinichi Okuma, Shiro Mizoue, Tomoko Goto et al. In Vivo Confocal Microscopic Evidence of Keratopathy in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome/OVS, March 2011, Vol. 52, No. 3.
- Ritch R, Schlützer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. *Surv Ophthalmol* 2001; 45: 265-315.
- Vesti E, Kiveld T. Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 345-368.
- Puska PM. Unilateral exfoliation syndrome: conversion to bilateral exfoliation and to glaucoma: a prospective 10-year follow-up study. *J Glaucoma* 2002; 11: 517-524.
- Tarkanen A, Kiveld T. Cumulative incidence of converting from clinically unilateral to bilateral exfoliation syndrome. *J Glaucoma* 2004; 13: 181-184.
- Puska P, Harju M. Optic nerve head topography in nonglaucomatous, normotensive patients with unilateral exfoliation syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 1111-1117.
- Nuwan Niyadurupola MRCOphth and David C Broadway FRCOphth, Pigment dispersion syndrome and pigmentary glaucoma – a major review Department of Ophthalmology, Norfolk and Norwich University Hospital, Norwich, UK *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2008; 36: 868–882.
- Hu Y, Matsumoto Y, Adan ES, et al. Corneal in vivo confocal scanning laser microscopy in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2008; 115: 2004–2012.
- Mocan MC, Durukan I, Irkec M, Orhan M. Morphologic alterations of both the stromal and subbasal nerves in the corneas of patients with diabetes. *Cornea*. 2006; 25: 769-773.
- Peeva SS, T. Marinova, V. Ivancheva, DI Grupchev, CN Grupcheva Pigment dispersion syndrome – how to utilize in vivo laser confocal microscopy, *Trakia Journal* 2013; 10: 133-136.
- Dua HS, Dick AD, Watson NJ, Forrester JV. A spectrum of clinical signs in anterior uveitis. *Eye* 1993; 7: 68-73.
- Ballin N, Weiss DM. Pigment dispersion and intraocular pressure elevation in pseudophakia. *Ann Ophthalmol* 1982; 14: 627-30.
- Caplan MB, Brown RH, Love LL. Pseudophakic pigmentary glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 320-1.
- Cykierk RC. Pigmentary glaucoma associated with posterior chamber intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 500-1.
- Huber C. The gray iris syndrome. An iatrogenic form of pigmentary glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 397-8.
- Samples JR, Van Buskirk EM. Pigmentary glaucoma associated with posterior chamber intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1985; 100: 385-8.
- Smith JP. Pigmentary open-angle glaucoma secondary to posterior chamber intraocular lens implantation and erosion of the iris pigment epithelium. *J Am Intraocul Implant Soc* 1985; 11: 174-6.
- Woodhams JT, Lester JC. Pigmentary dispersion glaucoma secondary to posterior chamber intra-ocular lenses. *Ann Ophthalmol* 1984; 16: 852-5.
- Harold G. Scheie, Cameron J. Douglas Pigment dispersion syndrome: a clinical study *British Journal of Ophthalmology*, 1981: 65: 264-269

iCare® тонометър – ценен инструмент за измерване на денонощните колебания на вътреочното налягане

И. Георгиев, Й. Кирилова, П. Василева

СОБАП „Акад. Пашев“

iCare® Tonometer – a Valuable Instrument for Measuring of Diurnal Variations of Intraocular Pressure

I. Georgiev, Y. Kirilova, P. Vassileva
Eye Hospital „Prof. Pashev“ Sofia



Резюме

Цел: Да представим приложението на iCare One® rebound тонометър при пациент с пигментна глаукома.

Методи: iCare One® rebound тонометър се препоръчва и е разработен за всички пациенти с глаукома за денонощно измерване на ВОН в домашни условия. Начинът му на действие се основава на принципа на „рикошета“ на лека сонда, която за кратък момент докосва роговицата на пациента. Това е бърз и безболезнен начин на измерване на ВОН, който не изисква използването на топикална анестезия. Всички резултати за налягането заедно с датата и часа на измерване се съхраняват в паметта на устройството и могат да бъдат прехвърлени на компютър и изпратени на наблюдаващия офталмолог. Представяме пациент на 37-годишна възраст с миопия, на който през м. август 2012 година е установена пигментна глаукома другаде и е назначено лечение с Xalatan. Направи се пълен офталмологичен преглед, компютърна периметрия, OCT, пахиметрия и гониоскопия. Назначи се лечение с Taflofan и Luxfen и се направиха YAG иридотомии на ляво око. Пациентът по собствено желание си закупи iCare One® rebound тонометър за измерване на налягането в дома си.

Резултати: От направените изследвания се установи напреднал глаукомен процес, екскавация (E) на дясното око E=0.3 ПД (папилени диаметра), на лявото око E=0.8 ПД., парацентрални скотомии, свързани с папилата на ляво око и MD=-8.40 dB. Пациентът започна да си измерва сам налягането с iCare One® тонометър в продължение на няколко дни вкъщи. Най-ниските измерени стойности бяха вечер преди лягане 10-14 mmHg на двете очи, а най-високите 35-40 mmHg на дясно око и 40-50 mmHg на ляво око, установени сутрин след събуждане, независимо от приложеното лечение. Това го мотивира за оперативно лечение. Извърши се трабекулектомия (TE) с ExPress® на ляво око.

Заклучение: iCare One rebound тонометър е показан при всички пациенти с глаукома за денонощно

Abstract

Aim: To present the use of iCare One® rebound tonometer in a clinical case of a patient with pigmentary dispersion glaucoma.

Methods: iCare One® rebound tonometer is designed and recommended for self measuring of intraocular pressure (IOP) by glaucoma patients who need to monitor their IOP at home. It is based on a rebound measuring principle, in which a very light probe is used to make momentary contact with the cornea. It is quick and painless method, requiring the use of no topical anesthesia. Results are stored in the tonometer's memory for easy access. The data includes accurate measurement and the date with the time of each individual measuring. The history of all measurements can be transferred to a computer and sent to the ophthalmologist. We present 37 years old patient with myopia, who had been diagnosed with glaucoma elsewhere and treated with Xalatan. Clinical examination, visual field test, OCT, pachymetry and gonioscopy were performed. Medication therapy was changed to Taflofan, Cosopt and Luxfen. YAG iridotomy was done. The patient decided to buy iCare One® rebound tonometer to self-measure his IOP at home.

Results: Clinical examination and tests showed moderate glaucoma stage, cup/disk ratio of the right eye: E=0.3, advanced glaucoma stage of the left eye: E=0.8, paracentral scotoma in the visual field test of the left eye with mean defect MD=-8.40 dB. The patient started measuring his IOP at home with iCare One® tonometer. Diurnal IOP curve demonstrated lowest IOP values in the evening 10-14 mmHg and in the morning 40-50 mmHg of both eyes, regardless of the therapy. Trabeculectomy (TE) with ExPress® of the left eye was done.

Conclusion: iCare One® rebound tonometer is designed and recommended for self measuring of the IOP by all glaucoma patients. It allows better monitoring by providing information of the IOP fluctuation and peak values and therefore better motivation for the necessary treatment of the patient is achieved. Its use is suitable when peak IOP is expected especially in pigmentary

проследяване на налягането. Постига се по-добър контрол на налягането и се повишава мотивацията на пациента за своевременно лечение. Удачно е използването му при пациенти, при които очакваме големи пикове на ВОН – случаи с пигментна глаукома, псевдоексфолиативна глаукома, хронична закритоъгълна глаукома, болни с открит, но тесен камерен ъгъл, при деца, както и при пациенти, при които измерените от нас стойности на ВОН не могат да обяснят прогресията на глаукомния процес.

dispersion glaucoma (PDG), pseudoexfoliation glaucoma (XFG), chronic angle-closure glaucoma, in kids, and when IOP values cannot explain glaucoma progression.

Въведение

Глаукомата е водеща причина за необратима слепота в света. Повишеното вътреочно налягане (ВОН) е важен рисков фактор за развитие на увреждане на зрителния нерв и за прогресия на заболяването. Целта на медикаментозното и хирургично лечение е понижаване на ВОН. Златният стандарт за измерване на ВОН е апланационната тонометрия по Goldmann. (1) Широко приложение намират тонометрията по Schiottz (2), както и безконтактната тонометрия (3).

През 2005 г. беше представено ново устройство за измерване на ВОН – iCare® rebound tonometer (RBT). С този апарат се извършват шест последователни измервания посредством малка сонда с диаметър 1 мм, която се изстрелва към централната част на роговицата от разстояние 4-8 мм. (4) След контакта с окото сондата отскача назад, като колкото е по-високо ВОН, толкова по-бързо се връща. Времето между измерванията е 0.1 сек (5). Силата на удара е минимална и обикновено не предизвиква мигателен рефлекс. На дисплея се показва отчетената средна стойност от шестте измервания, както и стан-

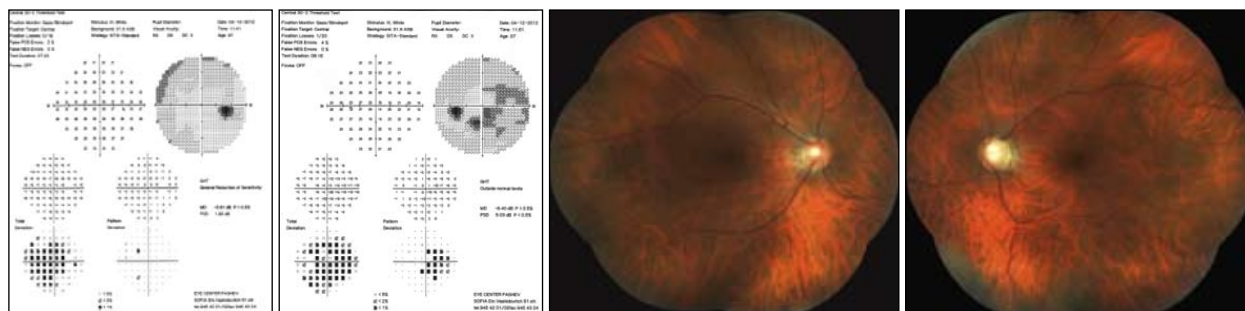
дартното отклонение. Основните предимства на този апарат са, че е малък и преносим, не се изисква топикална анестезия и може да се използва от пациентите в домашни условия (6). Всички показания се съхраняват в паметта на устройството, което позволява проследяване на пиковите и флукуациите на налягането.

Клиничен случай

Представяме К. В., мъж на 37 години с миопия, който дойде по повод на новооткрита глаукома и назначена терапия с Xalatan coll. 1x1 к. От прегледа се установи:

- VOD=0.05 с -6.25 dsph=1.0 VOS=0.05 с -6.50 dsph=0.9
- TOD=30.0 mmHg TOS=35.0 mmHg с Xalatan coll 1x1
- Преден очен сегмент: без патологични промени на двете очи.
- Очни дъна: дясно око: E=0.3 ПД, ляво око: E=0.8 ПД, макули-с рефлекс, ретиносхиза долу темпорално на двете очи, съдове и периферия – в норма.

Направи се компютърна периметрия (Central 30-2 Threshold Test, SITA-Standard), ОСТ, пахиметрия и гониоскопия.



Фигура 1. Компютърна периметрия и фундусова фотография на двете очи

Периметрията на дясното око демонстрира общо намалена светлочувствителност, MD=-5.61 dB, на ляво око – относителен скотом, близо до фиксационната точка с оформяне на назално стъпало, MD=-8.40 dB. (Фиг. 1)

ОСТ данните (Фиг. 2) показаха изразена разлика в дебелината на НФС на дясно око: 109.68 и ляво око: 65.98, MD=43.70, както и разлика в екскавациите на двете очи:

- Пахиметрия на дясно око: 565 мкм, на ляво око: 584 мкм;
- Гониоскопия: открит преднокамерен ъгъл 2/3 степен по Шафер, пигментиран;
- Постави се диагноза пигментна глаукома на двете очи, с по-изразени промени в ляво око.

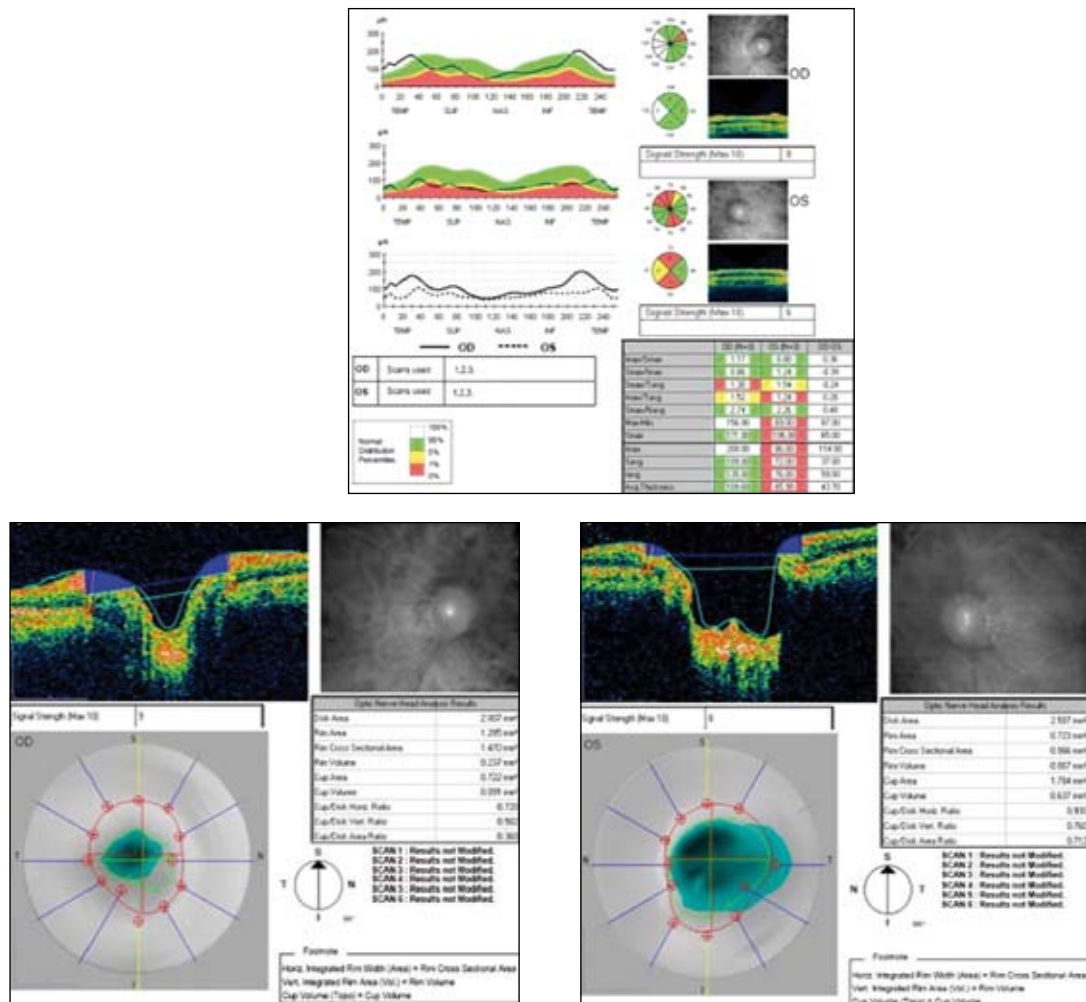
Назначени са терапия с Xalatan 1x1 и Luxfen coll. 2x1k в двете очи. На контролните прегледи се измериха следните стойности на ВОН:

Таблица 1. Анализ на диска на зрителния нерв на двете очи

Анализ на зрителния нерв	Дясно око	Ляво око
Е хоризонтално	0.720	0.930
Е вертикално	0.502	0.760
Площ на Е	0.360	0.712

Таблица 2.

Седмица	1 седмица	2 седмица	3 седмица	4 седмица
TOD	23 mmHg	23 mmHg	22 mmHg	23 mmHg
TOS	21 mmHg	24 mmHg	24 mmHg	21 mmHg

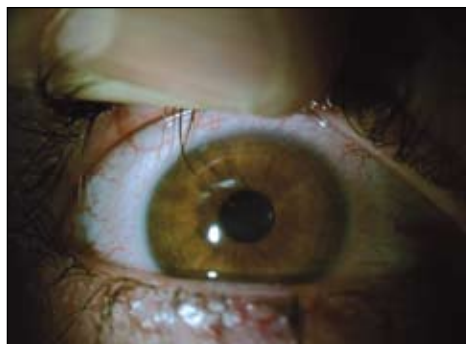


Фигура 2. ОСТ анализ на дебелината на неврофибриларния слой (НФС) и зрителния нерв на двете очи

Поради недобрата компенсация на налягането се назначи лечение с Taflotan 1x1, Cosopt 2x1, Luxfen 2x1 на двете очи и се извърши YAG иридотомия. (Фиг. 3)

На 2 седмица след промяната на лечението налягането беше TOD=17.0 mmHg, TOS=18.0 mmHg.

Пациентът реши да си купи iCare One® тонометър, за да може да проследява ВОН, защото естеството на работата му възпрепятстваше честите контролни прегледи.



Фигура 3. 2 седмици след YAG иридотомия

icare Eye pressures page 4/4

Measurement period: **Thu 28.2.2013 - Mon 4.3.2013** Printed **Mon 4.3.2013 at 08:43**

Corneal thickness: **575** **575**

Date	Time	Device	Measurer	Right eye		Left eye		10	20	30	40	50
				Attitude	Pressure	Attitude	Pressure					
2013												
Thu 28.2.	22:34	ONE		N/A	18-21	N/A	21-24					
Fri 1.3.	08:20	ONE		N/A	35-40	N/A	40-50					
	09:55	ONE		N/A	18-21	N/A	18-21					
Sat 2.3.	02:32	ONE		N/A	30-35	N/A	30-35					
	08:46	ONE		N/A	35-40	N/A	40-50					
	14:19	ONE		N/A	21-24	N/A	18-21					
	14:20	ONE		N/A	24-27	N/A	24-27					
	15:35	ONE		N/A	24-27	N/A	21-24					
Sun 3.3.	22:16	ONE		N/A	14-18	N/A	18-21					
	02:39	ONE		N/A	27-30	N/A	27-30					
Mon 4.3.	08:06	ONE		N/A	27-30	N/A	30-35					
	02:27	ONE		N/A	18-21	N/A	14-18					
	08:27	ONE		N/A	30-35	N/A	30-35					

Таблица 3. Резултати за ВОН при измерване с iCare One® Tonometer (разпечатка от тонометъра)

Резултатите от табл. 3 показаха високи пикови стойности на ВОН за двете очи до 50 mmHg, както и изразени флуктуации на налягането. Поради възрастта на пациента, големите вариации на ВОН, както и асиметрията на процеса се взе решение да се извърши трабекулектомия с ExPress® на ляво око. (Фиг. 4)

Резултатите от Табл. 4 демонстрираха значително снижение на ВОН на ляво око (5-14 mmHg), както и намаляване на флуктуациите.



Фигура 4. Ляво око на първи постоперативен ден след трабекулектомия с ExPress®

icare Eye pressures page 1/2

- New patient - - Measurement period: **Thu 28.3.2013 - Wed 3.4.2013** Printed **Wed 3.4.2013 at 08:37**

Corneal thickness: **0** **0**

Date	Time	Device	Measurer	Right eye		Left eye		10	20	30	40	50	
				Attitude Pressure	Condition and medication	Attitude Pressure	Condition and medication						
2013													
Thu 28.3.	22:14	ONE		N/A	14-18	N/A	<5						
Fri 29.3.	07:58	ONE		N/A	40-50	N/A	7-10						
	14:27	ONE		N/A	18-21	N/A	5-7						
	17:18	ONE		N/A	18-21	N/A	<5						
Sat 30.3.	00:07	ONE		N/A	18-21	N/A	<5						
	08:09	ONE		N/A	35-40	N/A	5-7						
	22:55	ONE		N/A	14-18	N/A	<5						
	22:56	ONE		N/A	14-18	N/A	<5						
Sun 31.3.	08:43	ONE		N/A	30-35	N/A	5-7						
	16:02	ONE		N/A	18-21	N/A	5-7						
	21:41	ONE		N/A	18-21	N/A	5-7						
Mon 1.4.	06:26	ONE		N/A	35-40	N/A	10-14						
	17:17	ONE		N/A	18-21	N/A	7-10						
	21:52	ONE		N/A	24-27	N/A	7-10						
Tue 2.4.	05:47	ONE		N/A	40-50	N/A	7-10						
	06:52	ONE		N/A	21-24	N/A	5-7						
	21:14	ONE		N/A	18-21	N/A	5-7						
Wed 3.4.	06:45	ONE		N/A	40-50	N/A	10-14						

Таблица 4. Резултати за ВОН при измерване с iCare One® на първа постоперативна седмица след ТЕ с ExPress® (разпечатка от тонометъра)

Обсъждане

Една от многото нерешени загадки в разбирането ни за глаукомата е промяната на налягането във времето. Известно ни е, че има флукутации на ВОН в хода на денонощието и все още се провеждат проучвания за това как тези флукутации се отразяват на прогресията на глаукомата. Според клинично изпитване, проведено от Bengt Bergea и сътрудници (7) в Швеция, пациентите с по-малко изразени флукутации на ВОН през деня имат по-добри резултати при изследване на зрителното им поле с компютърна периметрия в сравнение с пациенти с по-изразени флукутации на ВОН. Резултатите на друго проучване, проведено от Sanjay Asrani и сътрудници (8), показват, че големите денонощни флукутации са независим рисков фактор при пациенти с глаукома. За разлика от тези автори в проучването на Boel Bengtsson (9) денонощните колебания на ВОН не се изтъкват като независим рис-

ков фактор за прогресия. Резултатите му демонстрират това, че денонощните колебания на налягането са функция на средното ВОН, което е главният фактор за прогресия на заболяването. Повечето клиницисти се обединяват от това, че оптимизацията на 24-часовия контрол на ВОН е най-добрият начин за понижаване на риска от прогресивно увреждане на зрителния нерв и нарушения в зрителното поле (10).

Заклучение

iCare One тонометър е показан при всички пациенти с глаукома за денонощно проследяване на налягането. Той дава данни за наличните флукутации и моментните стойности на налягането, като се повишава мотивацията на пациента за провеждане на необходимото лечение. Удачно е използването му при пациенти, при които очакваме големи пикове на ВОН – случаи с пигментна глауко-

ма, псевдоексфолиативна глаукома, хронична закритоъгълна глаукома, болни с открит, но тесен камерен ъгъл, при деца (11, 12), както

и при пациенти, при които измерените от настоящости на ВОН не могат да обяснят прогресията на глаукомния процес.

Книгопис

1. Goldmann H., T. Schmidt Über Applanationstonometrie, *Ophthalmologica*, 1957.
2. Friedenwald JS., Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am. J. Ophthalmology*, 1937.
3. Fisher JH, PG. Watson, G. Spaeth A new handheld air impulse tonometer, *Eye* (1988) 2, 238–242.
4. Kontiola AI, Goldblum D, Mittag T, et al. The induction/impact tonometer: a new instrument to measure intraocular pressure in the rat. *Exp Eye Res* 2001; 73: 781–5.
5. Kontiola A, Puska P. Measuring intraocular pressure with the Pulsair 3000 and Rebound tonometers in elderly patients without an anesthetic. *Graefes Archives Clinical Exp Ophthalmology* 2004; 242: 3–7.
6. Asrani S, A. Chatterjee, D. K. Wallace, C. S Turla, S Stiiett Evaluation of the iCare® Rebound Tonometer as a home intraocular pressure monitoring device, *J Glaucoma* 2010.
7. B. Bergea, L. Bodin and B. Svedbergh, *Ophthalmology*, 1999; 106: 997–1004; discussion 1004–1005.
8. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000 Apr; 9 (2): 134-42.
9. Bengtsson B, Heijl A. Diurnal IOP fluctuation: not an independent risk factor for glaucomatous visual field loss in high-risk ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Jun; 243 (6): 513-8. Epub 2005 Mar 9.
10. Konstas, A. MD, PhD; Dimitrios A. Mantziris, MD; William C. Stewart, D Diurnal Intraocular Pressure in Untreated Exfoliation and Primary Open-angle Glaucoma *Arch Ophthalmol*. 1997; 115 (2): 182-185.
11. Lundvall, A. H. Svedberg, E. Chen Application of iCare® Rebound Tonometer in healthy infants *J. Glaucoma* 2010.
12. Sahin A, H. Basmak, L. Niyaz, N. Yildirim Reproducibility and tolerability of the iCare® Rebound Tonometer in school children *J. Glaucoma* 2007.

Нормотензивна глаукома

Н. Петкова

Токуда болница, София

Normal-Tension Glaucoma

N. Petkova

Tokuda Hospital, Sofia



Резюме

Нормотензивната глаукома (НТГ) е първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ) с характерни глаукомни увреждания в зрителния нерв и зрителното поле при нормално вътреочно налягане (ВОН) при по-възрастни пациенти (средна възраст 60 г.) и липса на други очни или системни заболявания, водещи до други форми на очна невропатия. Спорно е дали НТГ е наистина вид ПОЪГ, или самостоятелна форма на глаукома. Етиологията и патомеханизмите на заболяването са неясни, но се предполага мултигенна и мултифакторна предопределеност, в известна степен различна от ПОАГ. Разглеждат се предполагаеми патомеханизми за развитието на НТГ, като повишена чувствителност на зрителния нерв към по-високи нормални стойности на ВОН, първична слабост на Lamina cribrosa, намален очен кръвен ток към зрителния нерв поради наличен съдов патогенетичен фактор, независим от ВОН или наличие на сърдечносъдови заболявания, придружени с артериална хипотония, аутоимунни, невродегенеративни и ендокринни заболявания. Обсъждат се рискови фактори, клинична картина с известни разлики от ПОЪГ, диагностични методи, диференциална диагноза и лечение.

Ключови думи: нормотензивна глаукома, патогенеза, клинична картина, диагноза, лечение

Abstract

Normal Tension Glaucoma is a primary open angle glaucoma (POAG) with typical glaucomatous optic nerve and visual field damages with intraocular pressure (IOP) within the normal range in elderly persons (mean age in the 60s) and lack of other eye or systemic diseases causing other forms of optic neuropathy. It is debated if NTG is really POAG or a distinct glaucoma entity. The etiology and pathomechanisms of NTG are unknown, supposed to have multigenetic and multifactorial predisposition and in some degree a difference from POAG. Supposed NTG pathomechanisms are discussed such as unusually fragile optic nerve that can be damaged despite a normal IOP, primary weakness of Lamina cribrosa, diminished ocular blood flow causing hypoxia and ischemia, because of a primary pathogenic factor independent from IOP and cardiovascular diseases, arterial hypotension, abnormal autoimmunity, related neurodegenerative and endocrinological diseases. Risk factors, clinical manifestation with some differences from POAG, diagnostic methods, differential diagnosis and treatment of NTG are discussed.

Key words: Normal Tension Glaucoma, Pathogenesis, Clinical manifestation, Diagnosis, Treatment

Нормотензивната глаукома (НТГ), наричана още „глаукома с ниско налягане“ се класифицира като форма на първична откритоъгълна глаукома (ПОЪГ), (1) характеризираща се с прогресивно увреждане на зрителния нерв (ЗН) и зрителното поле (ЗП) при нормално вътреочно налягане (ВОН) под 21 mmHg и липса на очни или системни заболявания, водещи до други форми на очна невропатия. (2, 3, 4) Поради липсата на повишено ВОН, НТГ се диагностицира в

напреднал стадий, при вече настъпили трайни увреждания в ЗН и ЗП, което прави особено актуално по-ранното откриване и правилно лечение на болестта. Открива се в 30-40% от случаите с ПОЪГ. (5, 6) Заболяването се развива безсимптомно, като обикновено се наблюдава в по-късна възраст. Средната възраст на пациентите с НТГ е 60 г.

Патогенезата на НТГ е все още неясна. Дължи се на комплекс от многобройни генетични, епигенетични и външни фактори.

Доказана е генетична етиология при ПОЪГ, наличие на гени, генни мутации и полиморфизъм на гени (Myocilin (TIGR), Optineurin и WDR-36), които под влияние на оксидативен стрес и други външни влияния са рискови фактори при ПОЪГ и редки причини за НТГ. (7) Подчертава се връзка с генни мутации на optineurin, протеин, описан като рядка причина за НТГ и фамилно засягане. Моногенни форми при НТГ са рядкост. Приема се по-скоро мултифакторно и мултигенно онаследяване. Например, при някои фамилни форми на НТГ е локализиран генетичен локус (GLC1P) върху хромозома 12q14 и неговата дупликация, както и дупликация на TANK binding kinase-1 (ТБК1) ген взаимодействат с optineurin (8) и могат да причинят дисрегулация в генната експресия или хромозомно преподреждане, увреждащо други гени. С НТГ могат да се свържат и гени в GLC1B и GLC1F локус. (9, 10) Провеждат се още редица проучвания на различни гени и техни взаимодействия и промени за връзка с НТГ, включително с разработване на диагностични генетични тестове за по-ранно диагностициране на ПОЪГ и специално на НТГ, чийто резултати и широко въвеждане в практиката са въпрос на бъдеще.

Патомеханизмът на промените при НТГ не е ясен, но се предполагат патофизиологични процеси подобни на ПОЪГ, като с първостепенно значение са намаление на очния кръвен ток (ОКТ) (11), нарушен аксонен транспорт, с много преходни моменти и краен изход апоптоза. (11, 12) Подчертава се и значението на дефицит на глутаматни преносители, необходими за предотвратяване на екситотоксично ретинно увреждане и за синтеза на Glutathione, главен клетъчен антиоксидант и др. (10, 11) Като основни причини за възникване на НТГ се изтъкват:

1. Повишена чувствителност (ранимост) или понижена толерантност на ЗН към по-високите нормални стойности на ВОН. (2, 6)
2. Предположение за първична слабост на Lamina cribrosa, която лесно се де-

формира и от нормално ВОН, водещо до вторично механично увреждане на аксоните на ретинноанглийните клетки (РГК) в ЗН.

3. Намален ОКТ поради промени и нарушения в регулацията му в ДЗН, водещи до вазоспазъм и исхемия с увреждане на РГК и поява на глаукомна зрителнонервна оптикопатия поради:
 - а) Съдова недостатъчност под въздействие на съдов патогенетичен фактор, независим от повишено ВОН, водещ до първична съдова дисрегулация, нарушена авторегулация на кръвния ток, нестабилна очна перфузия, рецидивиращи реперфузионни увреждания (хроничен оксидативен стрес, засягащ предимно митохондриите в ДЗН). (12);
 - б) Съдови заболявания, водещи до вазоспазъм, исхемия и гореописаните промени;
 - в) Сърдечносъдови и хематологични аномалии: хемодинамични кризи, хиперкоагулация, диастолично ниско кръвно налягане, нощна артериална хипотония, повишен кръвен и плазмен вискозитет, повишено плазмено ниво на Endothelin-1 и повишен кръвен холестерол и липиди, заболяване на a.carotis и забавена очна циркулация, съпроводени често с мигрена.
4. Абнормен автоимунитет. Търси се връзка с имунологични заболявания, за която говорят повишена парапротеинемия и наличие на автоантитела (13, 14, 15) (моноклонална гамопатия, антиродопсин антитела, автоантитела спрямо протеини на топлинния шок (Heat Shock Proteins), специфични невронни enolase* антитела и антифосфолипидни антитела).

* enolase – кристал на ензим в мускули и дрожди, важен за метаболизма на въглехидрати

5. Връзка с невродегенеративни заболявания (Alzheimer, Parkinson и др.).
6. Връзка с ендокринни заболявания (Hypothyroidism). (14)

Рискови фактори за развитие на НТГ

са:

- Хора с фамилна обремененост за НТГ и ПОЪГ;
- Раса. НТГ се среща по-често при жълтата раса, при която се наблюдава в 60% от пациентите с ПОЪГ (5, 6) или процентно спрямо населението е 3,6% – в Япония; 2,04% – в Корея и 0,6% от бялата раса (15, 16, 17, 18, 19, 20).
- Възраст: Развива се при средна възраст 60 г. По-млади пациенти с НТГ могат да са тези с висока миопия;
- Пол: засягат се по-често жени (13, 18, 19);
- Симптоми на съдова дисрегулация, денонощни колебания в очно и кръвно и налягане с нощна артериална хипотония (21), студени крайници, мигрена;
- Хора със системни сърдечносъдови заболявания (аритмия, атеросклероза), хемодинамични кризи;
- Феномен на Raynaud;
- Сънна апнея (22);
- Автоимунни заболявания.

Основни въпроси са как да сме сигурни в диагнозата и кога да започнем лечението?

Преди всичко трябва да сме добре запознати със симптоматиката на заболяването и да докажем наличието му чрез редица диагностични методи.

Клиничната картина е подобна на ПОАГ: спокойни очи, открит камерен ъгъл, подобни глаукомни увреждания, но с известни разлики. Протича безсимптомно в началото до появата на усещане за загуба на зрение.

Симптоми, характерни за НТГ, са:

1. Оплаквания в късен стадий;
2. Наличие на прогресивна загуба със съответност на промените в ЗП и ЗН;

3. Дефекти в ЗП: те са двустранни, обикновено в горната ½ на ЗП. Дъговите скотоми са: по-локализирани, дълбоки, близки до фиксационната точка; (22)

4. ДЗН: изтъняване до липса на невроретинален пръстен долу и долу темпорално (20), наличие на локализирани дефекти (focal ischaemic type of cupping); наличие на Halo поради липса на ретинен пигментен епител около ДЗН и парапапиларна атрофия в зона бета; (20, 21)

5. Хеморагии върху ДЗН; (23, 24, 25)

6. По-тънки роговици; (3, 6)

7. Съпътстваща мигрена, сънна апнея, липса на жажда. (22, 26)

НТГ трябва да се отдиференцира от т. нар. „псевдо НТГ“, характеризираща се с:

1. Голяма физиологична екскавация (Е). В тези случаи ЗП е нормално.
2. Вродени аномалии: двустранни колобоми на ДЗН; гигантски друзи в ДЗН с дъговиден дефект в ЗП.
3. Предна исхемична оптикопатия, при която е възможна голяма Е в ДЗН, често монолатерално.
4. Клонова съдова непроходимост.
5. Орбитален, мозъчен тумор.
6. ПОЪГ при наличие на:
 - а) тънка корnea и неправилно отчитане на ВОН;
 - б) колебания във ВОН;
 - в) хронична ПОЪГ с нормално ВОН поради лечение (2).

Съмнения в диагностиката при НТГ трябва да имаме при:

- Възраст < 55 г.;
- Несъответствия в засягане на ЗП и ЗН, които са съмнителни за други заболявания (например мултипла склероза (MS) или тумор на хипофизата. 6% от съмнителните с НТГ се оказват с притискане от тумор).
- Асиметрия в ДЗН в двете очи. Еднакво ВОН на двете очи и глаукомни промене

ни в ДЗН само в едното око означават, че няма НТГ. Разликата в двата ДЗН може да е вследствие прекарана кортикостероидна глаукома, посттравматична глаукома, тумор на хипофизата, вродена аномалия на нерва, темпорален артериит. (3)

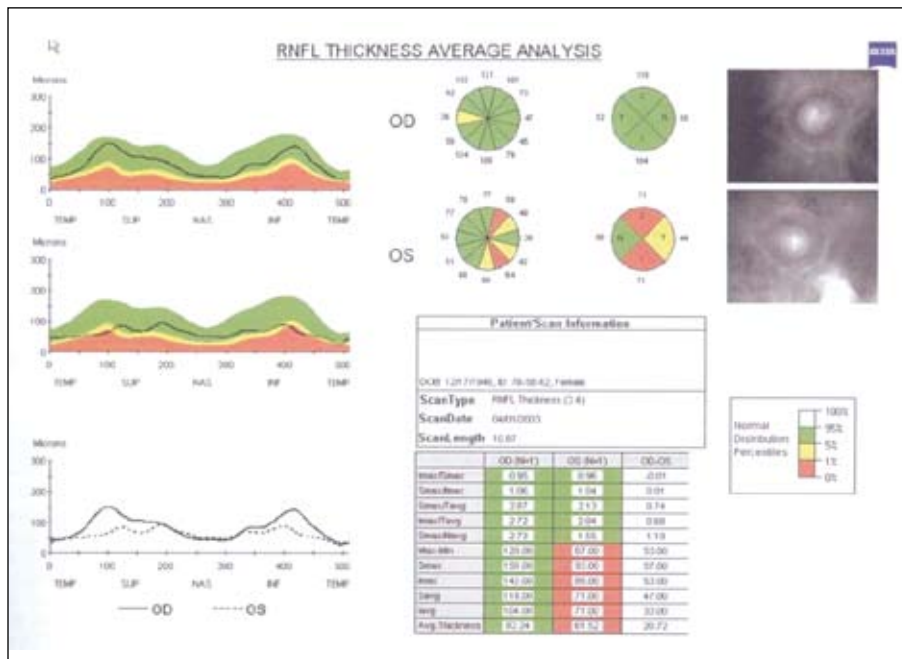
Кога да се съмняваме в диагнозата НТГ и да търсим консултация с невролог:

- при наличие на меридионални промени: глаукомните увреждания са по-често по хоризонталния меридиан. Промени по вертикалния меридиан са по-скоро неврологични проблеми;
- при наличие на блед невротетинален пръстен: може причината да не е НТГ;
- при едноочни промени в ДЗН или значителна асиметрия в уврежданията – **няма едноочна НТГ**;
- когато бледостта на ДЗН преобладава несъответно на Е;
- при смущения в цветоусещането, без значителни загуби в ЗП;
- при наличие на неврологични симптоми: главоболие, неясен говор, гадене,

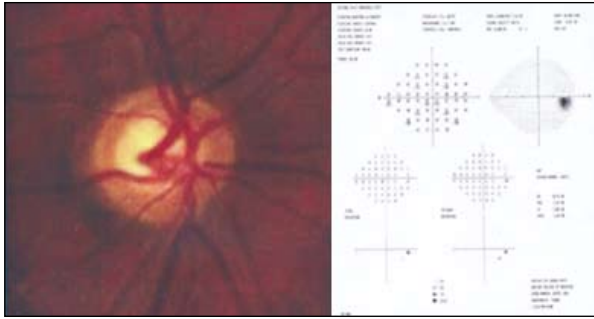
изтръпване на крайници, нетипични симптоми. Необходима е винаги подробна анамнеза и да не забравяме възможността за компресивен тумор по ЗН път.

Диагностични методи за откриване на НТГ:

- Подробна анамнеза. Тя е особено важна за правилната диагноза и лечение.
- Рутинни методи за ПОЪГ: биомикроскопия, офталмоскопия; гониоскопия, при която се открива отворен камерен ъгъл; тонометрия: ВОН е често в границите: 15-20 mmHg, под 21 mmHg (2) и по-вероятно към горните граници на нормата; денонощна крива с търсене на денонощни колебания на ВОН; пахиметрия, при която се наблюдава често по-тънка роговица.
- Фотография, стереофотография на ДЗН.
- ОСТ, анализатор на зрителния нерв (Nerve Fibre layer Analyzer) помагат за началната диагноза (3) и особено много при проследяване на състоянието.



Фиг. 1. Промени в дебелината на неврофибриларния слой и съпоставка с промените в ДЗН



Фиг. 2. Нетипични за НТГ промени в ДЗН без промени в ЗП (FORGE™)



Фиг. 3. Съпоставяне на промените в ДЗН при НТГ и висока миопия

Според някои автори диагностично не може да се разчита много на методи като ОСТ и анализатора на ЗН. Изследването потвърждава съмненията на лекаря, че нещо в зрителния нерв е абнормно, но не изяснява естеството, причината за тази аномалия. (2, 4) Тези методи са особено полезни при проследяване на състоянието. Диагнозата се поставя на базата на съпоставяне (фиг. 1, 2, 3) на резултатите от гореизброените методи и както при всички видове глаукома се налагат техни повторения и проследяване на състоянието, независимо от приложеното лечение. За съжаление все още няма един-единствен бърз метод (скрининг тест), който да е показателен за наличие на ПОЪГ или НТГ. Вероятно генната диагностика в бъдеще ще помогне в тази насока.

Симптоми за прогресия са прогресивни увреждания в зрителните функции: ДЗН и ЗП и хеморагии върху ДЗН. (23, 24, 25, 26)

НТГ е диагноза на изключването. Налага се изключване на редица конгенитални и придобити очни болести, както и изключване на неврологични и други системни заболявания, водещи до избледняване и промени в ДЗН и ЗП, които могат погрешно да се диагностицират като НТГ. Диагностично могат да помогнат допълнителни изследвания като например, цветна периметрия, зенични реакции и др. Необходимо е периодично проследяване за правилно поставяне на диагнозата и преценка на прогресията на заболяването и резултатите от предписаната терапия.

Диагностични затруднения

В основата им е нормалното ВОН. Да се обърне внимание на всички други клинични причини, които могат да доведат до промени в ДЗН и ЗП: рефракция, анизометропия, дефекти, говорещи за прехиазмална локализация на заболяването, глаукомни промени в ДЗН или преобладаване на бледост, характерна за други неглаукомни форми на атрофия.

Диференциална диагноза при НТГ

Необходимо е да се търсят:

- повишено ВОН в миналото;
- периодични (интермитентни) покачвания на ВОН, което говори за първична закритоъгълна глаукома;
- предшестваща вторична откритоъгълна глаукома (глаукоматоциклични кризи, кортикостероидна и травматична глаукома и др.);
- неглаукомни промени в ДЗН;
- конгенитални и други аномалии на ДЗН (колобома, друзи);
- миопия с перипапиларна атрофия;
- сърдечносъдови заболявания, Arteritis temp.; предна исхемична оптикопатия; непроходимост на a. carotis com. и a. ophthalmica;
- неврологични заболявания: менингоми; аденом на хипофизата; синдром на празна Sella (Empty Sella Syndrome), атрофия на Лебер; сифилис, MS; (2)
- травми;
- автоимунни заболявания. (15)

Някои автори определят като „специални форми на НТГ“ заболявания със симптоматика на НТГ при:

- първична очна невропатия, независима от ВОН, прогресираща и при ниско ВОН (8-10 mmHg) (3);
- предшестваш остър исхемичен епизод: (Shock induced neuropathy) или артериална непроходимост – при която се наблюдава липса на прогресия.

Възникват следните въпроси:

НТГ е отделно заболяване или част от ПОЪГ с нормално ВОН? Все още няма категоричен отговор на този въпрос.

Не заблуждава ли терминът НТГ? (2)

Как да потвърдим диагнозата?

Кога да започнем лечение? Какво лечение?

Лечение на НТГ

В голяма част от нелекувани пациенти (50 до 65%) (2, 5, 26) с диагноза НТГ не се открива прогресия на установените увреждания в ДЗН и ЗП. Преди всичко, чрез периодически проследяване на състоянието трябва да се определи дали се касае за прогресивна или непрогресивна форма на болестта. Лечение се започва само при откриване на симптоми на прогресия. Подобно на ПОЪГ основна цел на лечението е понижаване на ВОН в по-ниски от нормалните за ПОЪГ стойности: до 10-12 mmHg. (27) Желателно е да се постигне 30% от изходното му ниво. Клинично проучване върху НТГ (Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS) (5, 26, 27) доказва, че ако ВОН се понижи с 30%, прогресията на увреждания в зрителното поле значително намалява (от 35% до 12%). Терапията е подобна на тази при ПОЪГ, но с малки разлики. Основен метод засега да се противопоставим на болестта е да понижим ВОН и постигнем таргетно ВОН (налягане, при което спира или силно намалява прогресията на уврежданията), като при НТГ то е по-ниско. Простагландининови аналози се препоръчват като пръв избор на лечение. При

недостатъчна ефективност се прилагат алфа 2 агонисти (Brimonidine, Luxfen) или карбоанхидразни инхибитори. Може да се комбинират 2-3 различно действащи лекарства. Не се препоръчва прилагане на бета-блокери, поради възможността им да действат понижавашо на системното кръвно налягане. Ако таргетното ВОН не е достигнато, може да се приложи лазер лечение: аргон или селективна лазерна трабекулопластика. Като крайна мярка се налага оперативно лечение с филтриращи интервенции, което е с по-голям риск от усложнения и специално – развитие на катаракта. Успеваемостта на хирургичното лечение може да се подобри с приложение на антифиброзни средства Mitomycin C и 5 – Fluorouracil. В бъдеще терапията за постигане на таргетно ВОН ще се индивидуализира. Освен понижавашите ВОН средства все по-голямо значение ще имат медикаменти, подобряващи очния кръвен ток и осъществяващи невропротекция. Подобряване на регулацията на ОКТ може да се постигне чрез вазодилататори и блокери на калциеви канали (nimodipine), аспирин в малки дози. Препоръчват се и невропротективни средства. Невропротективно действие се предполага, че притежават алфа 2 агонистите (Brimonidine) (5) както и ginkobiloba, memantine (блокиращ ексцесивната NMDA активност на глутаматните рецептори, без да нарушава нормалната им активност, прилагаш се като средство за лечение на болестта на Alzheimer) и др. (2, 7, 12, 27, 28, 29, 30, 31, 32), въпреки че съдовото и невропротективно действие на тези медикаменти при НТГ не е безрезервно доказано и прието. В бъдеще ще се разчита и на генна терапия, тъй като се касае за генетично предопределено заболяване. Понякога за изясняване на диагнозата при съмнителна друга симптоматика се налагат допълнителни консултации освен с невролози с ендокринолози, интернисти и др. В сравнение с другите видове глаукоми диагнозата на НТГ е една от най-трудните задачи, поставени пред лекаря офталмолог.

Заклучение

Диагнозата НТГ може да крие зад себе си редица очни и извъночни заболявания. Поради липсата на повишено ВОН диагностицирането на болестта е късно, при вече налична симптоматика в ДЗН и ЗП. Въпреки че се приема за вид ПОЪГ, НТГ има известни разлики с нея в патогенезата, клиничната

картина и лечение. Поставя се въпросът дали НТГ не е самостоятелна, различна от ПОЪГ форма на глаукома. Правилната диагноза е свързана с широки познания за болестта и загуба на време за изследвания, консултации и проследяване на състоянието на пациента, което си струва да пожертваме в името на зрението, а понякога и живота на болния.

Книгопис

1. Terminology and Guidelines for Glaucoma, E ditrice Dogma, 3d Edition, EGS, 2008, 96.
2. Tsai J, Karim M: Current Concepts in NTG. Review of Ophthalmol. 2006, 6, 13.
3. Anderson D. Normal Tension Glaucoma. Indian J of Ophthalmol. 2011, 59, 97-101.
4. Miriam Karmel. Normal-Tension Glaucoma: When Normal Isn't Good Enough. The EyeNet Assoc. AAO, 2013, 2.
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am J Ophthalmol 1998; 126: 487-497.
6. Anderson DR, Drance SM, Schulzer M; Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Factors that predict the benefit of lowering intraocular pressure in normal tension glaucoma. Am J Ophthalmol. 2003 Nov; 136 (5): 820-9.
7. Yamamoto T., Kitazawa Y. Vascular Pathogenesis of NTG: a possible pathogenetic factor, other than IOP or glaucomatous optic neuropathy. Prog. Retin. Eye Res. 1998, 1: 127-43.
8. Janey L. Wiggs. Genetics and Glaucoma. Glaucoma Today. Sept. 2013.
9. Akiyama M, Yatsu K, Ota M et al. Microsatellite analysis of the GLC1B locus on chromosome 2 points to NCK2 as a new candidate gene for normal tension glaucoma. Brit. J. Ophthalmol. 2008; 92 (9) 1293-1296.
10. Murakami K, Meguro A Ota M et al. Analysis of microsatellite polymorphism in the GLC1F locus in Japanese patients with Normal tension glaucoma. Mol. Vis. 2010; 16: 462-466.
11. Harada. T, Ch. HaradaK, Nakamura et al. The potential role of Glutamate transporters in the pathogenesis of Normal Tension Glaucoma. J. Clin. Invest. 2007, 117 (7), 1763-1770.
12. Mozaffarieh M, Flammer J. New insights in the pathogenesis and treatment of normal tension glaucoma. Curr. Opin. Pharmacol. 2013, 43-9, 1016.
13. Wax MB, Barrett DA, Pestronk A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. Am J Ophthalmol, 1994; 117: 561.
14. Barkur. S. Shastry. Genetic Susceptibility to Normal-tension Glaucoma. Britisch J of Med. Med Res. 2013, 3 (2): 372-382.
15. Chen Yan-Yun, Liang Yuan-Bo, Qiao Li-Ya. Types and Pathogenesis of Normal Tension Glaucoma. Ophthalmology in China 2012, 21: 19-23.
16. Drance SM, Sweeney VP, Morgan RW, et al. Studies of factors involved in the production of low tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1973; 89: 457.
17. Shioze Y, Kitazawa Y, Tsukahara S et al. Epidemiology of Glaucoma in Japan-a nation wide glaucoma survey. Jap. J. Ophthalmol 1991, 35(2): 133-155.
18. Kim J, Kang S, Kim N. et al. Prevalance and Characteristics of Glaucoma among Korean adults. Korean J. Ophthalmol, 2011, 25 (2): 110-115.
19. Pekmezci M, Vo B, Lim AK et al. The characteristics of glaucoma in Japanese Americans. Arch 2009, 127: 167-71.
20. Sommer A, Tielsch JM, Katz J, et al. Relationship between intraocular pressure and primary open angle glaucoma among white and black Americans. The Baltimore Eye Survey. Arch Ophthalmol 1991; 109: 1090-1095.
21. Choi J, Jeong J, Cho H, Kook MS. Effect of nocturnal blood pressure reduction on circadian fluctuation of mean ocular perfusion pressure: A risk factor for normal tension glaucoma. Invest Ophth Vis Sci 2006; 47: 831-836.
22. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmologica 2002; 216: 180-184.
23. Tezel G, Kass MA, Kolker AE, et al. Comparative optic disc analysis in normal pressure glaucoma, primary open-angle glaucoma, and ocular hypertension. Ophthalmology 1996; 103: 2105.
24. Chauhan BC, Drance SM, Douglas GR, et al. Visual field damage in NTG and high-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 1989; 108: 611.
25. Caprioli J, Spaeth GL. Comparison of the optic nerve head in high- and low-tension glaucoma. Arch Ophthalmol 1985; 103: 2105.
26. Ishida K, Yamamoto T, Sugiyama K, Kitazawa Y. Disk hemorrhage is a significantly negative prognostic factor in NTG, Am. J Ophthalmol. 2000; 129: 707.
27. Drance S, Anderson DR, Schulzer M, Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. Am J Ophthalmol 2001; 131: 699-708.
28. Tsai J, Karim M: Current Concepts in Normal Tension Glaucoma. Rev Ophthalmol. 2013, vol 13, Num. 6.
29. Orgul S, Zawinka C, Gugleta K, Flammer J. Therapeutic strategies for normal-tension glaucoma. Ophthalmologica 2005; 219: 317-323.
30. Piltz JR, Bose S, Lanchoney D. The effect of nimodipine, a centrally active calcium antagonist, on visual function and macular blood flow in patients with normal-tension glaucoma and in control subjects. J Glaucoma 1998; 7: 336-342.
31. Lipton SA. Possible role for memantine in protecting retinal ganglion cells from glaucomatous damage. Surv Ophthalmol 2003; 48 Suppl 1: S 38-46.
32. Bettelli S, Uva MG, et al. Effect of ginkgo biloba extract on preexisting visual field damage in normal tension glaucoma. Ophthalmology 2003; 110: 359-362.

КАЛЕНДАР

на глаукомни научни събития за 2014 г., обявени от Световната глаукомна асоциация (World Glaucoma Association, WGA)



Australian and New Zealand Glaucoma Interest Group: ANZGIG 2014

Feb 07 2014 – Feb 08 2014

The Esplanade Hotel, Fremantle, Perth,
AUSTRALIA

kathpoon@bigpond.com

<http://www.anzgig.org.au/index.htm>



Pan American Glaucoma Society: XXII Pan-American Regional Course of Ophthalmology

Feb 21 2014 – Feb 22 2014

Hard Rock Hotel, Panama, Panama City,
PANAMA

info@pao.org

http://www.pao.org/index.php?component=com_articles&id_art=90#registration



American Glaucoma Society: AGS Annual Meeting

Feb 27 2014 – Mar 02 2014

OMNI Shoreham Hotel, Washington DC,
USA

ags@aa.org

<http://www.americanglaucomasociety.net/>



Portuguese Glaucoma Group: Reunião do Grupo Português de Glaucoma – Para além do Glaucoma Primário de Ângulo Aberto

Mar 14 2014 – Mar 15 2014

Guimarães,
PORTUGAL

luzfreitas@sapo.pt

<http://www.spoftalmologia.pt>



European Glaucoma Society: 11th EGS Congress

Jun 07 2014 – Jun 11 2014

Nice,
FRANCE

http://www.eugs.org/eng/egs_future_meetings.asp

11 КОНГРЕС НА ЕВРОПЕЙСКОТО ГЛАУКОМНО ДРУЖЕСТВО (11 EGS CONGRESS)

7-11 юни, 2014 г., Ница, Франция

Това е научно събитие от най-съществено значение за европейското глаукомно дружество, с което НГА е тясно свързана. EGS е основана по предложение, направено в Ghent през 1978 г. от световно известните учени, посветили голяма част от творческата си активност на глаукомата: Erik Greve, Wolfgang Leydhecker и Jule Francois. През 1979 г. е първият конгрес на EGS в Brighton следван от конгреси в Амстердам, Лондон, Париж, Берлин, Мадрид...

На 11 конгрес на EGS в Ница отново ще се представят най-новите научни постижения в глаукомната диагностика и терапия в редица научни сесии с лекции, доклади и постери, курсове за обучение, както и запознаване с най-нови технически, диагностични и терапевтични възможности на богатата фирмена изложба по време на конгреса. Ница, една от перлите на слънчевата френска ривиера, ще предостави възможности за много лични и делови запознанства и приятно прекарано време. Поканата от проф. Carlo Enrico Traverso (президент) и проф. Anja Tuulonen (вице-президент) на EGS към евентуалните участници в този конгрес завършва с обещание това да е тяхната поредна голяма и вълнуваща среща.

Интерес представляват предлаганите от EGS стипендии (Travel Grants) от 2000 Eu за млади и обещаващи офталмолози от Източна Европа. Стипендиите се отпускат за едномесечна специализация с цел запознаване с организацията на работата в един голям европейски глаукомен център, като предлагани места и ръководители са:

- Университет във Вюрцбург, Германия (University of Wurzburg) – проф. Franz Grehn;
- Глаукомен институт в Париж (Institute du Glaucome de Paris) – проф. Yves Lachkar;
- „Аристотел“ Университет, Солун (Aristotle University of Thessaloniki) – проф. Fotis Topouzis;
- Кралски университет в Белфаст (Queen’s University, Belfast), North Ireland – проф. Augusto Azuara-Blanco.

С пожелание за успех на всички млади кандидати.

Доц. Н. Петкова

ХІІ ЮБИЛЕЕН СИМПОЗИУМ НА НАЦИОНАЛНАТА ГЛАУКОМНА АСОЦИАЦИЯ

Уважаеми колеги,

Ръководството на Националната глаукомна асоциация (НГА) има удоволствието да ви покани да участвате в ХІІ Юбилеен симпозиум на НГА, с честване на 10 години от създаване на организацията, който ще се проведе на 28 март (14-18 ч.) и 29 март (08-18 ч.) 2014 г. в хотел „Sheraton“, пл. „Света Неделя“ 5, София.

Основната тематика на симпозиума е „ОТКРИТОЪГЪЛНИ ГЛАУКОМИ: патогенеза, диагностика и лечение“. Основни лекции и доклади ще бъдат изнесени от български изтъкнати глаукомни специалисти и офталмолози, както и от световноизвестни чуждестранни гост-лектори.

Срокът на изпращане на заглавия и резюмета на български и английски до 20 стандартни машинописни реда е до 25.02.2014 г. Награда „Млад учен“ ще бъде присъдена на участници до 35 ненавършени години, с най-добре представена и оформена презентация на завършен самостоятелен труд в областта на глаукомата, представляваща научен интерес. Желаетелите да участват за тази награда трябва да я изпратят представена на 4-5 стандартни машинописни страници (кратко въведение, цел, материал и методи, резултати, кратко обсъждане, заключение, книгопис и резюмета с ключови думи на български и английски) до 25.02.2014 г.

Изпращането на резюмета и доклади е на следните електронни адреси:
nataliyapetkova@gmail.com, rankova@hotmail.com.

Официален език е български и английски. Ще бъде организирана богата фирмена изложба с участие на различни фирми. Генерални спонсори са фирмите: ALCON и ALLERGAN, които ще участват и със собствени симпозиуми, за което искрено благодарим.

Хотел „Шератон“ – София, предлага чудесни условия за провеждане на подобно научно събитие, обширни фойета за фирмена изложба, а също и галавечеря на 28 март.

Повече подробности за Симпозиума ще бъдат изпратени по интернет. Надяваме се времето, прекарано заедно, да е отново ползотворно в научен аспект и незабравимо като преживяване.

*Доц. Н. Петкова
(Председател на НГА)*

Указания към авторите

1. Материалите да се изпращат в два екземпляра, принтирани на двоен интервал, на страница с 30 реда, 65 знака. Те не трябва да надхвърлят:
 - за оригинални статии – текст и книгопис до 10 стандартни машинописни страници;
 - за клинични случаи – текст и книгопис до 4 машинописни страници.

В книгописа цитираните източници не трябва да надхвърлят 40 за оригиналните статии. Статиите освен принтирани се изпращат задължително на дигитален носител (cd).

2. Моля, изпращайте материалите на адрес:
София 1000, ул. Дякон Игнатий 4
доц. Наталия Петкова, дм.
E-mail: nataliyapetkova@gmail.com

Използвайте само едната страна на листа. Номерируйте всяка страница, включително тези с фигурите и таблиците (в долния десен ъгъл), предшествано от фамилията на водещия автор. На отделни листи се предават заглавието с имена и адрес, резюме на български и английски, таблиците, фигурите и текста към тях.

3. Езикът на публикациите е български. Резюметата на български и английски се изпращат от автора.

4. Материалите трябва да бъдат подредени както следва:

- заглавие
- резюме на български до 200 думи с ключови думи (до 5)
- резюме на английски до 200 думи с ключови думи (до 5)
- въведение
- цел
- материал и методика
- резултати
- обсъждане
- заключение (изводи)
- книгопис
- таблици с кратко обяснение за тях
- фигури
- легенди за фигурите на отделна страница

5. Заглавната страница на отделен лист трябва да съдържа:

- заглавие на български и английски език
- имената на авторите, предшествани от инициалите на малкото име
- наименованието на болницата или медицинския център, където работят
- име, адрес и email на автора, с когото ще се осъществява връзката и кореспонденцията

6. Резюмета и ключови думи.

Втората страница трябва да съдържа:

- резюме на български език 200 думи (без съкращения и цитати)
- ключови думи на български (до 5)

Третата страница трябва да съдържа

- резюме на английски език (превод от резюмето на български)
- ключови думи на английски (превод от ключовите думи на български)

7. Книгопис (на отделна страница). Всеки цитиран автор в текста трябва да фигурира в библиографията по реда на появяването му в текста и обратно. Публикацията се означава в текста с номера си, изписан в скоби и представен по международните норми, а именно:

- за статия
 - имената на авторите и инициалите на малките им имена; изписват се всички автори, ако са четирима или по-малко на брой. Ако авторите са пет и повече, се изписват имената на първите трима и се прибавя и др. (или et al)
 - заглавието на статията на оригинален език
 - заглавието на списанието
 - година на публикуване
 - том
 - първата и последна страници

Пример: Иванов К, Маринов С., Димова Л. Лечение на вторична глаукома. Офталмология, 1987, 4, 5661.

- за книга
 - а) за цяла книга
 - имената на авторите и инициалите на малките имена
 - заглавието на оригиналния език
 - евентуално том
 - град на издателя
 - издателска къща
 - година на издаване
 - страници

Пример: Дъбов Ст., Ретинобластом. София, Мед. и физк., 1979, 215 стр.

- б) за отделна глава от книга

- имената на авторите и инициалите на малките им имена
- заглавие на главата
- редактор/и/, последвано от ред. или eds и цялото заглавие на книгата
- град, издател, година,
- страници на главата

Пример: Днев Вл. Рефракция на окото. В Константинов Н, ред. Клинична рефракция, София, Мед. и физк., 1984, 2849.

8. Таблиците се номерират с римски цифри по реда на появяването им в текста. Всяка таблица се отпечатва на отделен лист. Заглавие и всички необходими обяснения над таблицата. Уточняват се всички необичайни съкращения.

9. Фигурите (графики, рисунки, фотографии) се номерират с арабски цифри. Ориентацията на фигурите, както и съкратеното заглавие са над фигурата. На отделен лист се отпечатва легенда със заглавията и достатъчно обяснения, без да се препраща към текста. За хистологичните илюстрации се уточнява увеличението и използваното оцветяване.

Доц. Б. Кючуков
Отговорен редактор на сп. „Глаукоми“