



**Медицински университет
„Проф. д-р Параскев Стоянов“ – Варна**

Факултет „Медицина“

Катедра „Очни болести и зрителни науки“

Д-р Жана Валентинова Симова, FEBO

**Микроструктурни характеристики на роговицата
и тяхната динамика след факоемулсификация –
ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПОВЛИЯВАНЕ**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд за придобиване на образователна и научна степен
„Доктор“, научна специалност „Офталмология“, шифър 03.01.36

Научен ръководител:

Проф. д-р Христина Групчева, д.м.н., FEBO, FICO(Hon), FBCLA

Официални рецензенти:

Проф. д-р Ива Тодорова Петкова, д.м.н., МУ-София

Доц. д-р Бинна Николаева Ненчева, д.м., МУ-Варна

Варна, 2018

Дисертационният труд съдържа 140 страници и е онагледен със 7 таблици и 55 фигури. Цитирани са 445 литературни източници, от които 422 са на латиница, 23 на кирилица. Проучването е извършено на територията на СБОБАЛ - Варна.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на катедрен съвет на Катедрата по Очни болести и зрителни науки при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” – Варна на 26.10.2018г.

Научно жури:

Проф. д-р Ива Тодорова Петкова, д.м.н. - МУ-София

Доц. д-р Марин Ангелов Атанасов, д.м. - МУ-Пловдив

Доц. Д-р Весела Иванчева Любенова д.м. - МУ-Плевен

Доц. д-р Бинна Николаева Ненчева, д.м. - МУ-Варна

Проф. д-р Христина Групчева, д.м.н. - МУ-Варна

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.12.2018г. от 10 часа, в Медицински Колеж - Варна, зала 112 на открито заседание на научното жури.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Въведение	6
2. Цел и задачи	7
3. Материали и методи	8
4. Резултати	18
5. Обсъждане	44
6. Обобщение	58
7. Изводи	60
8. Приноси	62
9. Резюме	63
10. Abstract	67
11. Публикации и доклади, свързани с дисертационния труд	70

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

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

УВ-светлина	ултравиолетова светлина
PMMA	полиметилметакрилат
ИОЛ	интраокуларна леща
ПК	предна камера
ПКЪ	преднокамерен ъгъл
ЗК	задна камера
КС	кортикостероиди
КМЕ	кистовиден макулен едем
НСПВС	нестероидни противовъзпалителни средства
СОХ-1 и 2	циклооксигеназа 1 и 2
ПГ, PG	простагландин(и)
ВОТ	вътреочна течност
ВОН	вътреочно налягане
ФЛА2	фосфолипаза А2
ФЛ	фосфолипиди
ТхА2	тромбоксан А2
мм	милиметър
D	диоптър
ХЕ	оцветяване с хематоксилин еозин
μm	микрометър
ДМ	десцетова мембрана
IVCM	ин виво конфокална микроскопия
LSCM	Лазер-сканираща конфокална микроскопия
SSCM	Слит-сканираща конфокална микроскопия
TSCM	Тандем-сканираща конфокална микроскопия
MSISC	мануална микроинцизионна хирургия
ECD	endothelial cell density (ендотелноклетъчна гъстота)
ECL	endothelial cell loss (ендотелноклетъчна загуба)
ECL%	ендотелноклетъчна загуба в проценти
CST	централна роговична дебелина
ΔCST	промяна на централната роговична дебелина
ΔCST%	промяна на централната роговична дебелина в проценти

ЗО	зрителна острота
BCVA	best corrected visual acuity (най-добра зрителна острота с корекция)
OCT	оптична кохерентна томография
AS-OCT	предносементна оптична кохерентна томография
SD-OCT	Spectral-domain OCT
FD-OCT	Fourier-domain OCT
TD-OCT	Time-domain OCT
ROI	region of interest (зона на избор)
EBMD	epithelial basement membrane dystrophy (епителна дистрофия)
OR	вероятностно отношение

ВЪВЕДЕНИЕ

Катарактата е една от водещите причини за намалено зрение и слепота в световен мащаб и единственото доказано ефективно лечение е оперативното. Благодарение на технологичния прогрес катаракталната хирургия вече е рутинна и сравнително безопасна процедура, която при внимателно планиране, прецизна подготовка и изпълнение може да има отлични анатомични и функционални резултати.

Исходът от лечението, обаче, не зависи единствено от отстраняването на помътнената леща и заместването ѝ от рефрактивно подходяща изкуствена интраокуларна леща. Зрителната функция се определя от състоянието на ретината, зрителния нерв и останалите прозрачни среди на окото. Роговицата като основен пречупващ елемент на окото представлява интерес за катаракталните хирурзи, понеже от нейното анатомично и функционално състояние зависи успешния резултат от техните усилия.

Съвременните методи за образна диагностика в офталмологията позволяват детайлно изследване на очните структури при максимално физиологични условия. Това предоставя възможността както за прецизна предоперативна оценка на корнеята, така и за наблюдаване, проследяване и анализиране на промените в нея след оперативна намеса. Предносегментната оптична кохерентна томография е безконтактна технология с висока разделителна способност за детайлно изобразяване на морфологичните характеристики на роговицата и е ценен метод за оценка архитектурата на основния разрез при операция на катаракта в динамика. Чрез нея неинвазивно и максимално комфортно за пациента може да се измерва корнеалната дебелина и да се изготви пахиметрична карта. Конфокалната микроскопия на живо ни позволява да надникнем още по-дълбоко в структурата на роговицата и да изследваме характеристиките на клетките от всички нейни слоеве и да следим във времето техните промени при максимално физиологични условия.

Комплементарното приложение на двата метода е от изключително значение за определянето на структурното и функционално състояние на роговицата след катарактална хирургия.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел

Основната цел на настоящия научен труд е да се направи оценка на микроструктурните характеристики на здрави роговици след стандартизирана факоемулсификация с имплантация на заднокамерна ИОЛ, чрез приложение на съвременни високотехнологични методи за изследване и визуализация на роговицата както и да се обследват възможностите на медикаментозното повлияване в постоперативния период.

Задачи

1. Анализ на микроструктурните характеристики на здрави роговици на пациенти с катаракта, на които предстои оперативно лечение
2. Анализ на промените в роговицата на микроструктурно ниво през постоперативния период при пациенти със стандартна постоперативна медикаментозна терапия
3. Анализ на микроструктурните характеристики на роговицата при пациенти с добавен локален нестероиден препарат към стандартната постоперативна медикаментозна терапия
4. Сравнителен анализ на микроструктурните характеристики на роговицата при пациенти със стандартна постоперативна медикаментозна терапия и тези с добавен локален нестероиден препарат
5. Анализ на субективната оценка на пациентите в постоперативния период в зависимост от приложената терапия
6. Препоръка за терапевтичен алгоритъм

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Настоящото проучване се проведе в базата на Катедрата по Очни болести и Зрителни науки към Медицински Университет, Варна и СБОБАЛ – Варна.

За изпълнение на задачите и постигане на целта на разработката, в проучването са изследвани 100 очи на 88 пациента, оперирани за катаракта. Пациентите се включват след попълване на информирано съгласие за доброволно участие и отговарят на включващите критерии: липса на хронични очни заболявания или предшестващи очни операции, липса на регулярно прилагане на локални медикаменти. Комплицираните случаи и тези с усложнения се изключват от проучването. Всички пациенти се оперират от един и същ опитен хирург по една и съща оперативна техника – факоемулсификация с имплантация на ЗК-ИОЛ, осъществена под местна анестезия.

Оперативна техника

Основният оперативен разрез с тристъпален профил е направен след форникс-базирана конюнктивална перитомия с размер 3mm в три последователни стъпки, с помощта на три различни инструмента, за постигане на склерокорнеален тунел. Той е центриран според най-стръмния меридиан (най-често вертикалният). Трите стъпки за създаването на инцизията са: /1/ вертикална склерална инцизия в $\frac{1}{2}$ дебелина на 2 мм зад лимба; /2/ създаване на склерален тунел до достигане на прозрачната роговица (с дължина 3,5мм); /3/ навлизане в ПК с 2,2мм кератом. След това с 15-градусов нож се прави парацентеза на 2 часа. След инжектиране на вискоеластична субстанция в ПК се осъществяват непрекъснат капсулорексис и хидродисекция. Помътнената леща се отстранява чрез факоемулсификация. За имплантацията на меката ИОЛ се използва еднократен инжектор (Acrysert). Поставя се леща Acreeos (АО). Следва отстраняване на резидуланото количество вискозосубстанция чрез иригация и/или аспирация и инжектиране на буфериран солеви разтвор за възстановяване нормалния тонус на очната ябълка. Инцизиите се хидратират и тестват за изтичане на ВОТ. В края на процедурата се инжектира Цефуроксим вътрекамерно и Гентамицин/Дексаметазон субконюнктивално, след което се поставя стерилна превръзка на окото.

Дават се стандартните постоперативни инструкции според протокола на болницата.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в две групи според терапевтичния режим.

Група I: 50 очи на 46 пациенти, на средна възраст 71,12 години (SD=7,482), получават стандартната постоперативна локална терапия - антибиотик и кортикостероид (Tobramycin 3 mg/ml-Dexamethasone 1mg/ml, Tobradex, Alcon) 5-7 пъти по 1 капка в оперираното око през първите 24 часа и по 5 пъти на ден след това за един месец.

Група II: 50 очи на 42 пациенти, на средна възраст 69,3 години (SD=6,686), към стандартната постоперативна локална медикаментозна терапия е добавен локален нестероиден противовъзпалителен препарат (bromfenac 0,09%), накапван два пъти дневно за един месец.

В проучването са използвани редица практически и научни методи, включващи класически и специални методи за изследване и специфични съвременни високотехнологични методики за микроструктурен анализ на роговицата. Всички пациенти са изследвани четирикратно от един изследващ при стандартизирани условия, по определен алгоритъм, включващ:

- ❖ Изследване на зрителна острота
- ❖ Биомикроскопия на преден очен сегмент
- ❖ Специфични методи:
 - Оптична кохерентна томография на роговица чрез предносегментна OCT система (Topcon 3D SD OCT 2000).
 - Лазер-сканираща конфокална микроскопия на живо (HRT Rostock Cornea module)

.Прегледите са разпределени като следва: предоперативно (в деня преди операцията), в първия постоперативен ден, на седмия и тридесетия ден след операцията за катаракта.

Всички участници са подробно информирани за целта на проучването, евентуалните рискове и неприятни усещания по време на изследванията, след което попълват информирано съгласие за доброволно участие. Непосредствено преди всяко от изследванията пациентите са инструктирани да направят няколко пълни премигвания.

Въпросници

Субективната оценка на пациентите за качество на зрението, дискомфорт и болка се оценява с помощта на въпросници, които те попълват при всяка визита. Във въпросниците са зададени пет въпроса, отговорите на които могат да бъдат степенувани по скалата от 2 до 6. Те са предварително разяснени, а при неясноти и въпроси от страна на пациентите, те получават допълнителни обяснения и уточнения.

Таблица 4. Въпросник за субективна оценка

Как оценявате зрението си?	2 Много лошо	3 Лошо	4 Добро	5 Много добро	6 Отлично
Стабилно ли е зрението Ви?	2 Не	3 рядко	4 Понякога	5 През повечето време	6 Да, винаги
Дразни ли Ви светлината?	2 Не	3 рядко	4 Понякога	5 През повечето време	6 Да, постоянно
Имате ли усещане за дискомфорт (сухота, парене, глождене, др.)?	2 Не	3 рядко	4 Понякога	5 През повечето време	6 Да, постоянно
Имате ли усещане за болка?	2 Не	3 рядко	4 Понякога	5 През повечето време	6 Да, постоянно

Определяне на зрителна острота

Зрителната острота на всеки пациент се изследва субективно с помощта на таблица на Snellen. Определя се визусът без корекция, първо едноочно, а след това и двучно. При необходимост се определя максималната зрителна острота с корекция (BCVA).

Биомикроскопия

Следващата стъпка в изследването е биомикроскопията. Използват се редица техники за наблюдение на предния очен сегмент, с особено внимание върху роговицата, с цел да се изключат заболявания или патологични състояния, както и предшестващи очни операции. Постоперативното изследване цели установяване на промени в роговицата, оценка на оперативните рани и детекция на белези на възпаление.

Оптична кохерентна томография

Предносегментната ОСТ е безконтактен, неинвазивен метод с висока резолюция, който осигурява детайлно изображение при напречен срез на структурата на биологичните тъкани *in situ* в реално време. Той се основава на принципа на интерферометрията и подобно на ехографията, измерва интензитета на отразения от изследваните тъкани сигнал, но за разлика от нея използва монохроматична светлина от инфрачервения спектър. Първоначално методът ОСТ се е използвал за изследване на ретината (830nm), но прилагането на светлина с по-голяма дължина на вълната (1310nm) позволява приложение в предносегментната диагностика. Предимство е, че използваната светлина може да прониква през роговица с намалена прозрачност. Чрез ОСТ е възможно да се измерва роговичната дебелина, като според литературата макар да има добра съпоставимост между нея и ултразвуковата пахиметрия, макар измерените чрез ОСТ стойности на корнеалната дебелина може да варират в определен диапазон. Методът дава възможност за визуализиране на структурни промени в роговицата, тяхната топография и морфология.

Предносегментната ОСТ намира широко приложение в образната диагностика и проследяване на редица състояния и заболявания на роговицата и предната очна повърхност. В катаракталната хирургия AS-OST може да се използва за предоперативно планиране, включващо

изчисляване на ИОЛ, оценка на лещата, ПК, ПКЪ и преценка на рисковите фактори за постоперативни усложнения. Успешно и полезно може да бъде интраоперативното приложение за изобразяване архитектурата на корнеалния разрез и при ОСТ-водена лазер асистирана катарактална хирургия. В постоперативния период AS-OCT е надежден метод за оценка на корнеалните разрез, епителното ремоделиране в роговицата, както и за откриване на постоперативно отзвяване на раните или локализирано отлепване на ДМ в ранния постоперативен период, което не може да бъде наблюдавано чрез биомикроскопия. В настоящата разработка е използван Topcon 3D SD-OCT 2000. Светлинният източник на апарата е суперлуминесцентен диод с дължина на вълната 840 nm. Дистанцията на изследване с предноsegmentната приставка е 63,7 mm, а скоростта на сканиране е 27 000 А-скана в секунда с обхват 6x6 mm, дълбочина 2,3 mm и аксиална резолюция 5-6 μm .

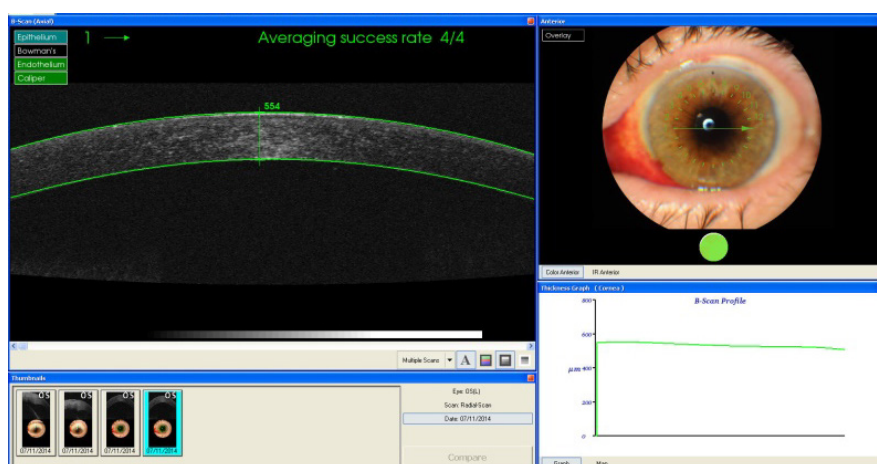
Фигура 26. Изследване на пациент с Topcon 3D SD-OCT 2000



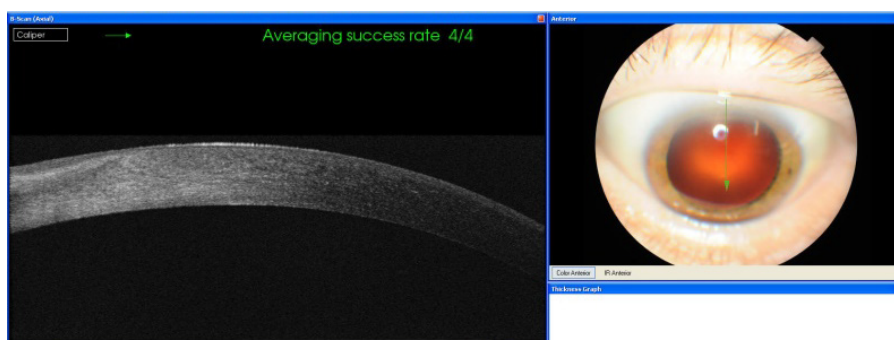
Протокол за изследване

След нагласяне на височината на апарата, изследваният е инструктиран да постави брадичката си на подбрадника и да опре челото си в приставката, след което да гледа с изследваното око във фиксационната фигура. При тази позиция се осъществява радиално сканиране (Radial Scan - режим) на роговицата – получават се 12 радиални линии, всяка състояща се от 1024 А-скана. На следващия етап пациентът се инструктира да погледне надолу и чрез повдигане на горния клепач от екзаминатора се експозира зоната от роговицата, където ще се намира основния работен отвор (предоперативно) или оперативната рана (постоперативно), която се изследва чрез единично линейно сканиране (Line Scan- режим).

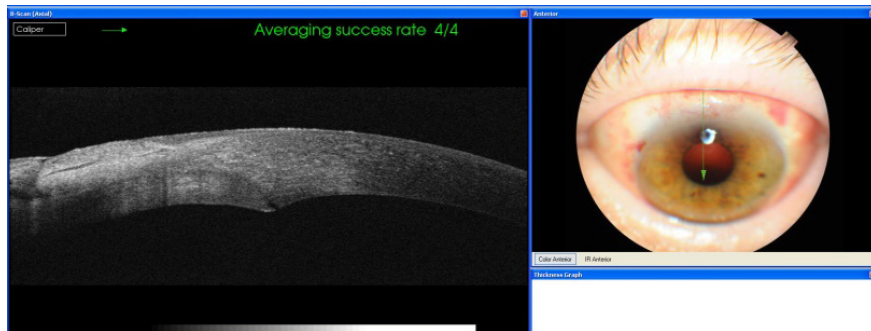
Фигура 27. Оптична кохерентна томография на роговица /постоперативно/, режим Radial Scan (B-scan), измерване на централна роговична дебелина с калипера на апарата.



Фигура 28. ОСТ на роговица в зоната на очаквания основен корнеален разрез



Фигура 29. ОСТ на роговица – визуализиране на архитектурата на основния корнеален разрез /първи постоперативен ден/



Роговичната дебелина се измерва автоматично (и се представя като цветно кодирана карта) и ръчно чрез калипер в централната част на роговицата. Полученият линейарен скан се преглежда обстойно с оглед оценка на архитектурата на роговицата в зоната очаквания корнеален разрез (предоперативно) и на самия корнеалния разрез (постоперативно). Всички получени изображения се анализират освен количествено (роговична дебелина) и качествено за наличие на морфологични изменения в структурата на роговицата.

Конфокална микроскопия на живо

За изследванията в настоящата разработка е използван лазер-сканиращ конфокален микроскоп Heidelberg Retinal Tomograph с Rostock Cornea Module (HRT RCM) на Heidelberg Engineering.

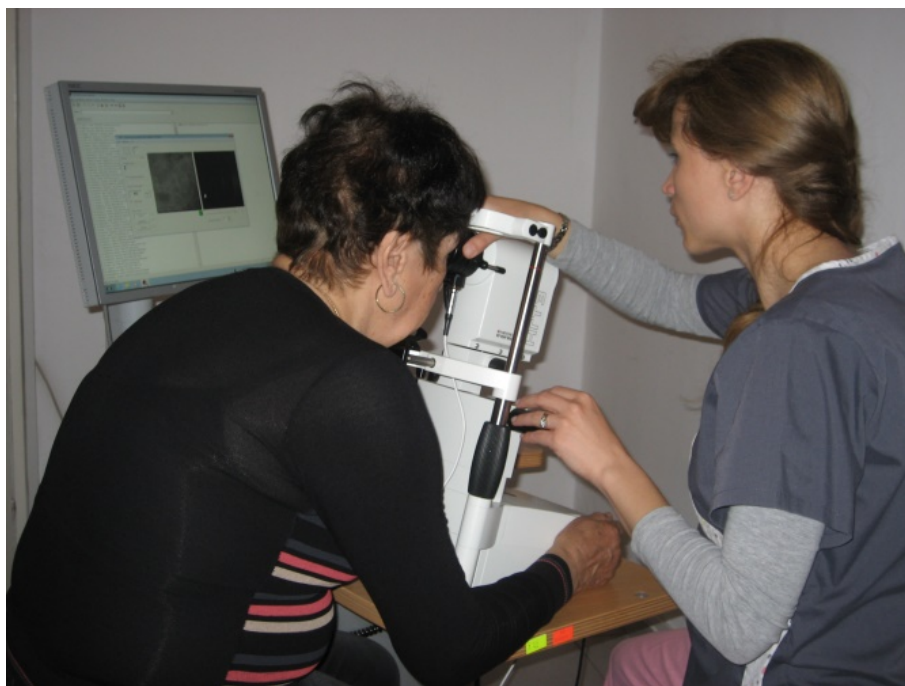
Тази система за IVCM се състои от точковиден червен диоден лазер (670nm) и хоризонтално монтирана оптика, даваща възможност за изследване на роговицата на седящ субект. Обективната леща е водноимерсионна с висока цифрова апертура (63x/0.95 NA, Zeiss), върху която се поставя еднократно стерилно пластмасово капаче (TomoCap от PMMA). То влиза във физически контакт с корнеалната повърхност, а между него и обективната леща се поставя малко количество имерсионен гел с подходящ рефрактивен индекс; в конкретния случай Corneregel на Bausch&Lomb GmbH, Germany с рефрактивен индекс 1.497. Всяко изследване се състои от един или няколко скана, като всеки скан се състои от 100 последователни изображения, получени със скорост от 1 до 30

кадъра в секунда (frames/sec). По време на изследването изследващият може мануално да променя позицията на обектива спрямо роговицата в равнина, паралелна на роговичната повърхност, както и да променя фокуса в аксиална посока. Апаратът позволява сканиране на цялата дебелина на роговицата. Може да се изследва както централната част, така и всяка друга част на роговицата чрез промяна в положението на окото при фиксиране на външна подвижна фиксационна марка. Получените изображения представляват зрително поле с размери 300x300 μm или 400x400 μm в зависимост от параметрите на вътрешната леща на обектива. Латералната резолюция е около 1–2 μm , но може да е и субмикронна, в зависимост от контраста. Аксиалната резолюция е около 4 μm .

Алгоритъм на изследването

Подготовката за всяко изследване с HRT RCM включва топикално анестезиране на предната очна повърхност чрез двукратно накапване на Alcaïn (0,5% collyre, Alcon). Върху обективната леща се поставя капка имерсионен гел и след това еднократната капачка ТомоСар. Отражението от имерсионния гел е много светло, почти бяло. Чрез наместване на фокусиращата система на микроскопа, той се поставя в позиция, която да показва максимално светъл(бял) екран и скалата за дълбочина в роговицата се нулира. Апаратът се наглася на оптимална височина, след което пациентът поставя брадичката и челото си на съответните позиции. Обективът се приближава към окото и се допира до роговицата. При визуализиране на първите епителни клетки, ръчно се нулира скалата за позицията на обектива. След това започва постепенно навлизане и изследване на по-дълбоките роговични слоеве до достигане на изображение на роговичния ендотел. В зависимост от зоната на интерес, пациентът се приканва да гледа към подвижната светеща марка с неизследваното око. Контролът на позицията на изследваното око се осъществява посредством камера. При всички очи са изследвани първо централната част на роговицата, а след това периферно зоната на очаквания (предоперативно) и осъществения (постоперативно) склерокорнеален разрез. Апаратът е настроен да сканира в режим section, при който се получават срезове с мануален контрол на дълбочината на сканиране.

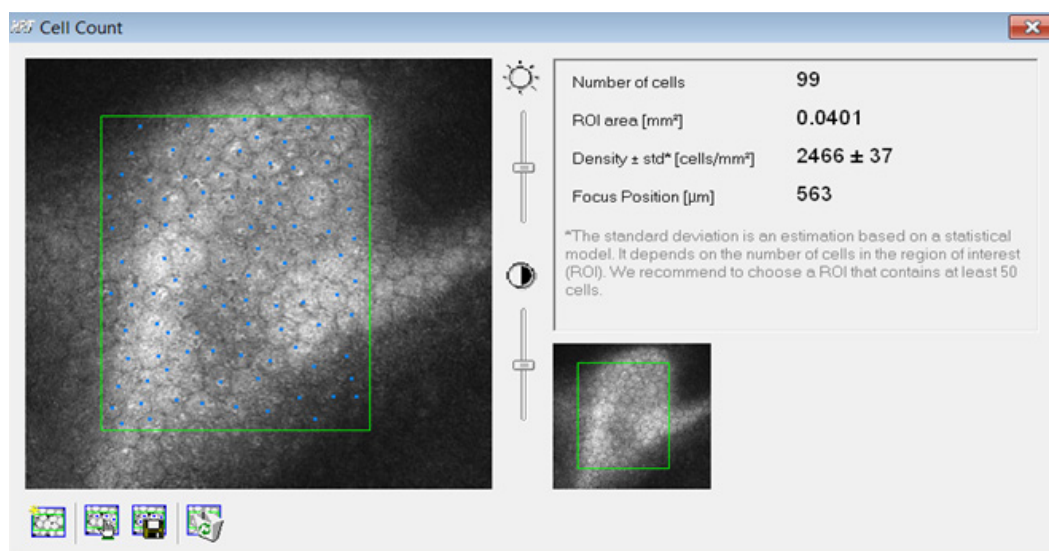
Фигура 30.Изследване на пациент с HRT RCM



Снимките с добро качество (без артефакти и с добър контраст) от различните роговични слоеве се селектират за последващ качествен и количествен анализ. За последния се използва вградения софтуер на апарата и изчислената гъстота на клетките се представя като кл/мм² или cells/mm². След като се избере подходящо изображение за количествен анализ се определя и таргетната зона (region of interest, ROI). Обикновено това е част от снимка с добро качество и възможно най-малко артефакти. Клетките се изброяват мануално с „point-and-click“ софтуер. Не се маркират клетки, чиито стени се докосват до долната и до лявата стена на таргетното поле (за да се избегне свръхпреброяване и грешка при изчисляване на плътността). Маркират се всички останали цели клетки, както и половинки, прилежащи към горната и дясната стена на ROI-полето. За по-голяма достоверност на резултатите е препоръчително броят на изброените клетки от таргетната зона ROI да надвишава 50. При необходимост се използват техники за обработка на изображението с усилване или намаляване на контраста или осветеността с цел подобряване

визуализирането на границите на клетките и улесняване на маркирането им. Софтуерът на апарата автоматично изчислява гъстотата на клетките.

Фигура 31. Полуавтоматично клетъчно изброяване и изчисляване на клетъчна гъстота.



Статистическият анализ на получените данни се извършва с програмния продукт SPSS statistics software package (v22.0) за Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL.).

РЕЗУЛТАТИ

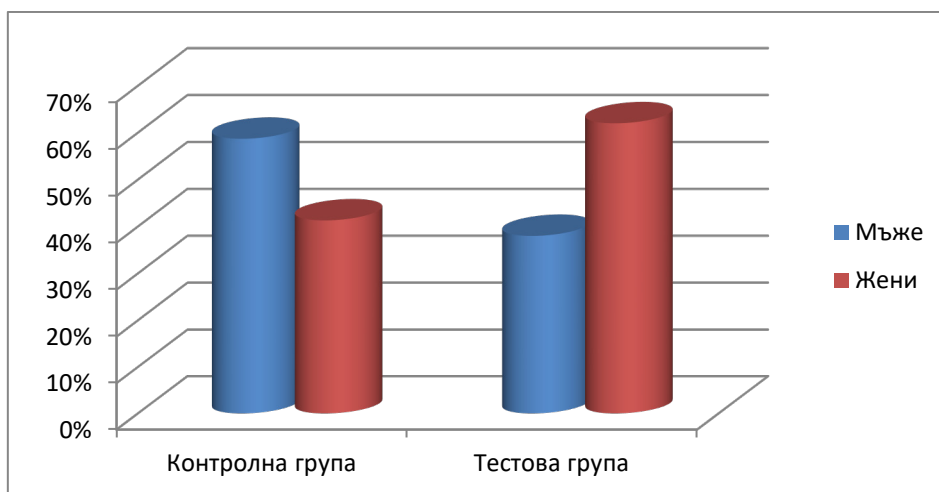
Пациентите, участващи в проучването са разделени на случаен принцип в две групи:

- ❖ Група I – контролна група, получаващи стандартната постоперативна локална медикаментозна терапия
- ❖ Група II – тестова група, получаващи към стандартната постоперативна локална медикаментозна терапия НСПВС – Bromfenac 0.09%.

Демографски данни на пациентите

Средната възраст на пациентите от контролната група е 72,12 години (SD=7,482), 27 са мъже и 19 са жени. В тестовата група при случайното разпределяне попаднаха 16 мъже и 26 жени, всички на средна възраст 69,3 години (SD=6,686)

Фигура 32. Разпределение по пол на пациентите в двете изследвани групи



Въпросници

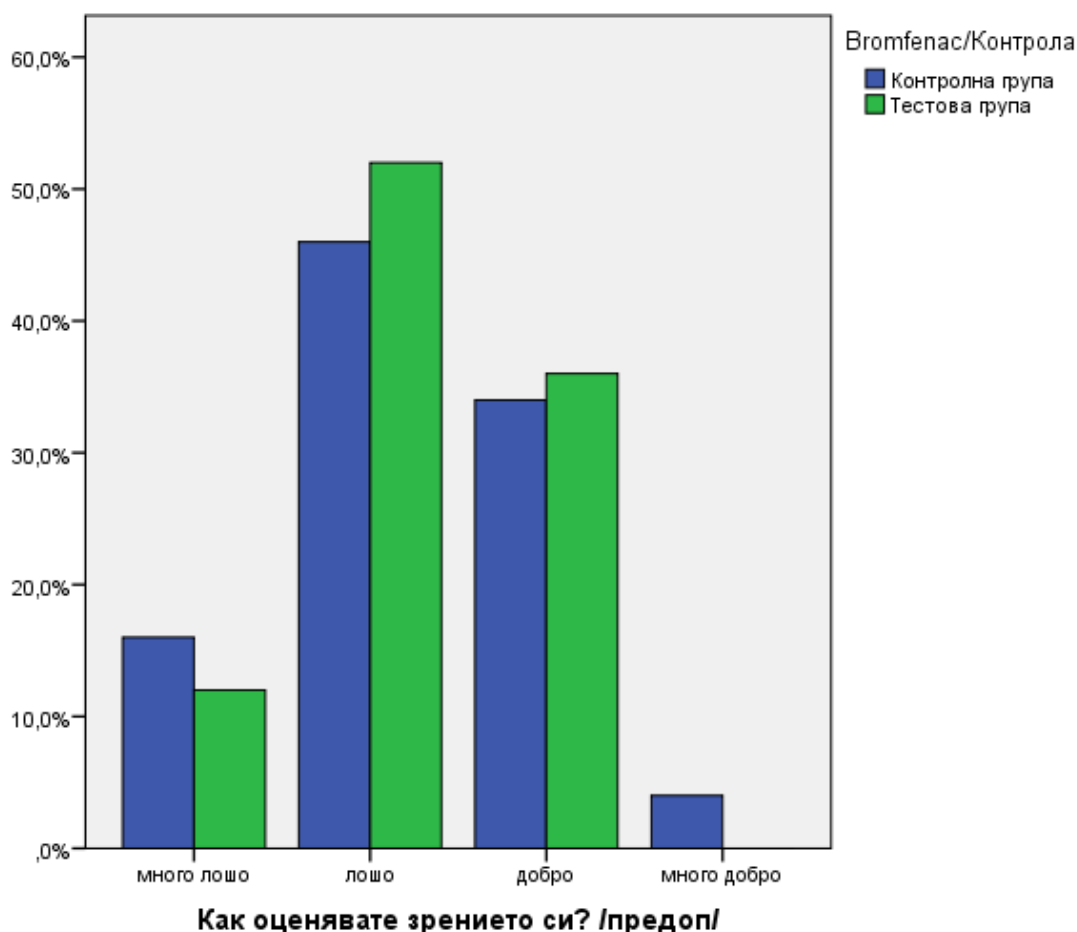
Отговорите на въпросите от анкетите, предоставени на пациентите от двете групи при четирите визити са анализирани и сравнени, използвайки методи на непараметричен анализ поради разпределение на данните, различаващо се от нормалното.

Зрение и зрителна острота

В интерес на проучването са анализирани зрителната острота и субективната оценка на зрението им на пациентите от двете групи.

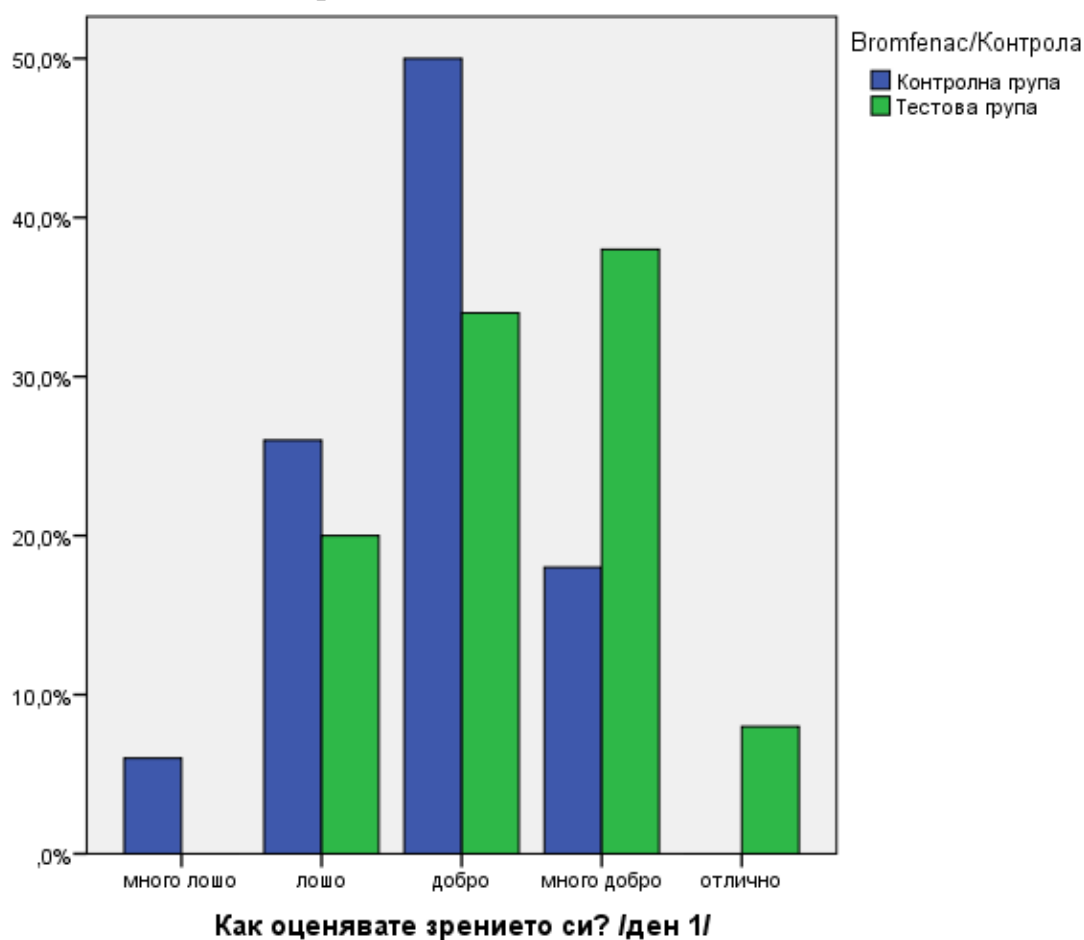
В деня преди операцията 16% от контролната група и 12% от тестовата група оценяват зрението си като „много лошо“, а като „лошо“ съответно 46% и 52%. Непараметричният статистически анализ (Mann-Whitey U test) показва сходно разпределение на отговорите сред двете групи ($Z=-0,06$, $p=0,485$). Медианните стойности на ЗО са 0,1 за пациентите от контролната група и 0,2 за пациентите от тестовата, но непараметричният анализ не доказва статистически значима разлика между двете групи (Mann-Whitney U test, $Z=-1,895$, $p=0,058$).

Фигура 33. Субективна оценка на зрението според отговорите на пациентите в деня преди операцията.



На първия постоперативен ден 68% от контролната група оценяват зрението си като „добро“ или „много добро“, докато процентът за тестовата група е 72, а освен това 8% от анкетираните класифицират зрението си като „отлично“. Непараметричният анализ показва статистически значима разлика в отговорите между двете групи (Mann-Whitey U test, $Z=-2,876$, $p=0,002$), което съответства на разликата в ЗО (0,25 за контролната група и 0,35 за тестовата; Mann-Whitey U test, $Z=-2,406$, $p=0,016$).

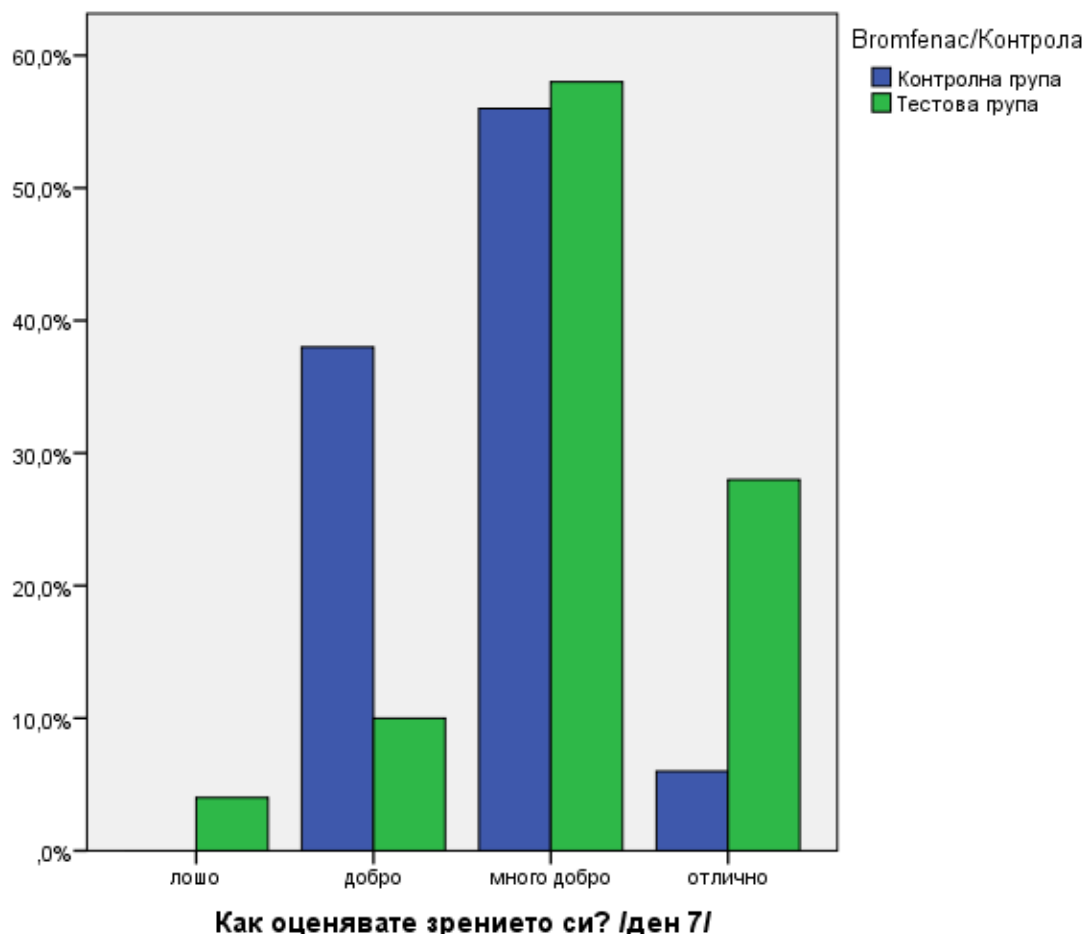
Фигура 34. Субективна оценка на зрението на пациентите в деня след операцията /по данни от анкетите/.



Седмица след операцията за отстраняване на катаракта 62% от контролната група и 86% от тестовата оценяват зрението си като „много добро“ или „отлично“. Непараметричният анализ показва статистически

значима разлика в разпределението на отговорите на пациентите от двете групи (Mann-Whitey U test, $Z=-3,349$, $p=0,001$), корелираща с разликата в ЗО (Mann-Whitey U test, $Z=-3,747$, $p<0,001$)

Фигура 35. Субективна оценка на зрението на пациентите седмица след операцията за катаракта /данни от анкетите/.



В края на периода на проследяване разликите в отговорите на пациентите, касаещи зрението им са статистически значимо различни (Mann-Whitey U test, $Z=-2,261$, $p=0,011$), но всички пациенти го оценяват като „добро“ и по-високо (фиг. 36). Таблица 5 показва медианните стойности на ЗО на пациентите при четирите визити и сравнителен анализ на разпределението на ЗО на пациентите сред групите.

Фигура 36. Субективна оценка на зрението на пациентите на тридесетия постоперативен ден /данни от анкетите/.

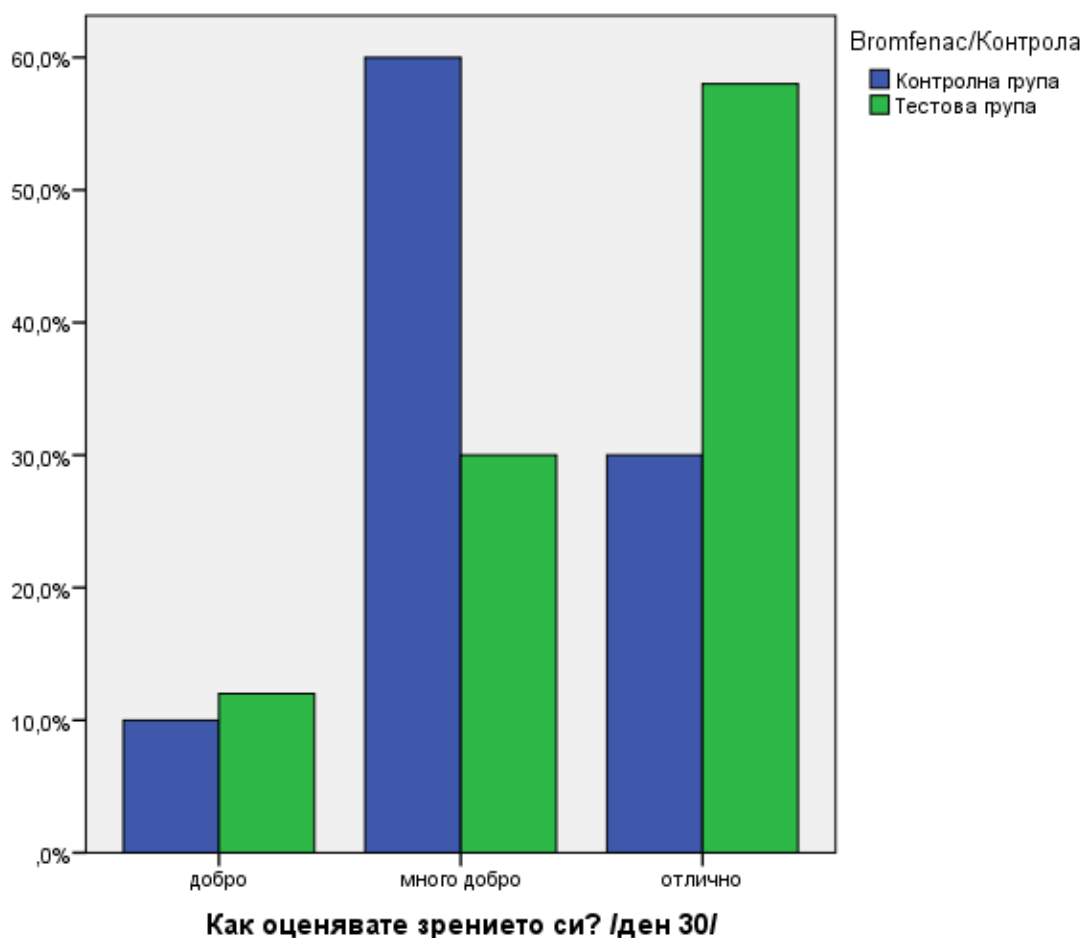


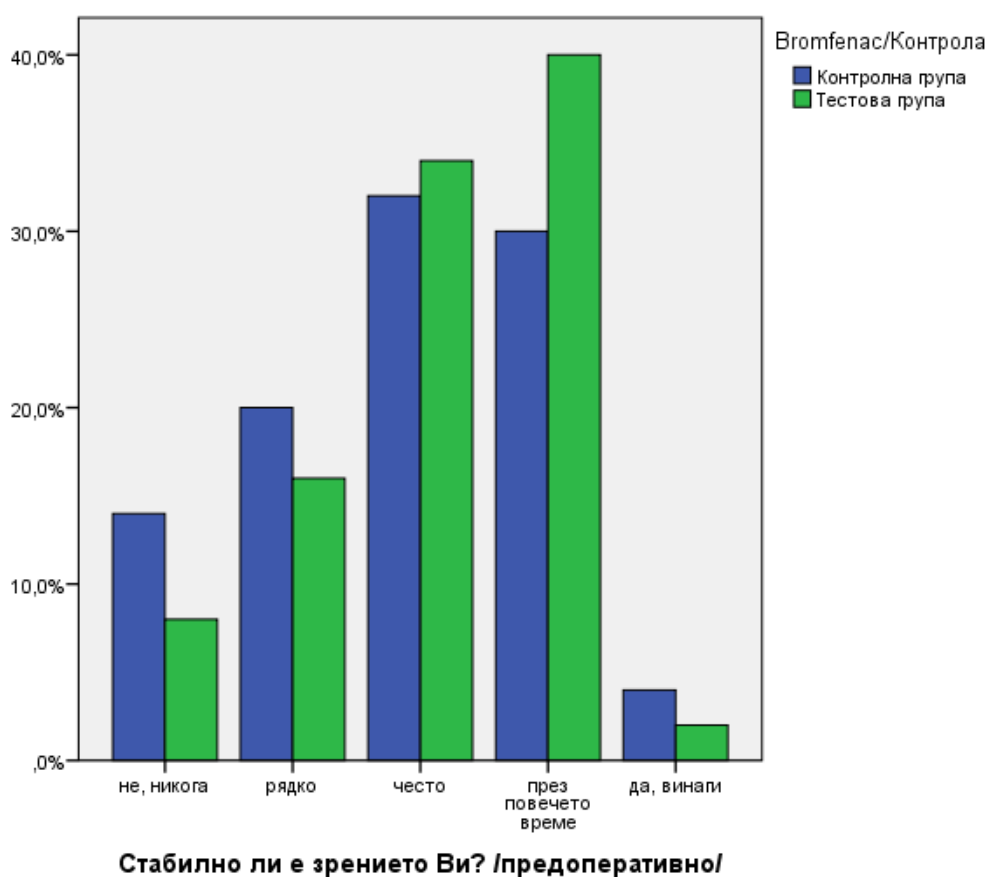
Таблица 5. Непараметричен сравнителен анализ на разпределението на стойностите на ЗО на пациентите в двете групи (Independent-Samples Mann-Whitney U Test)

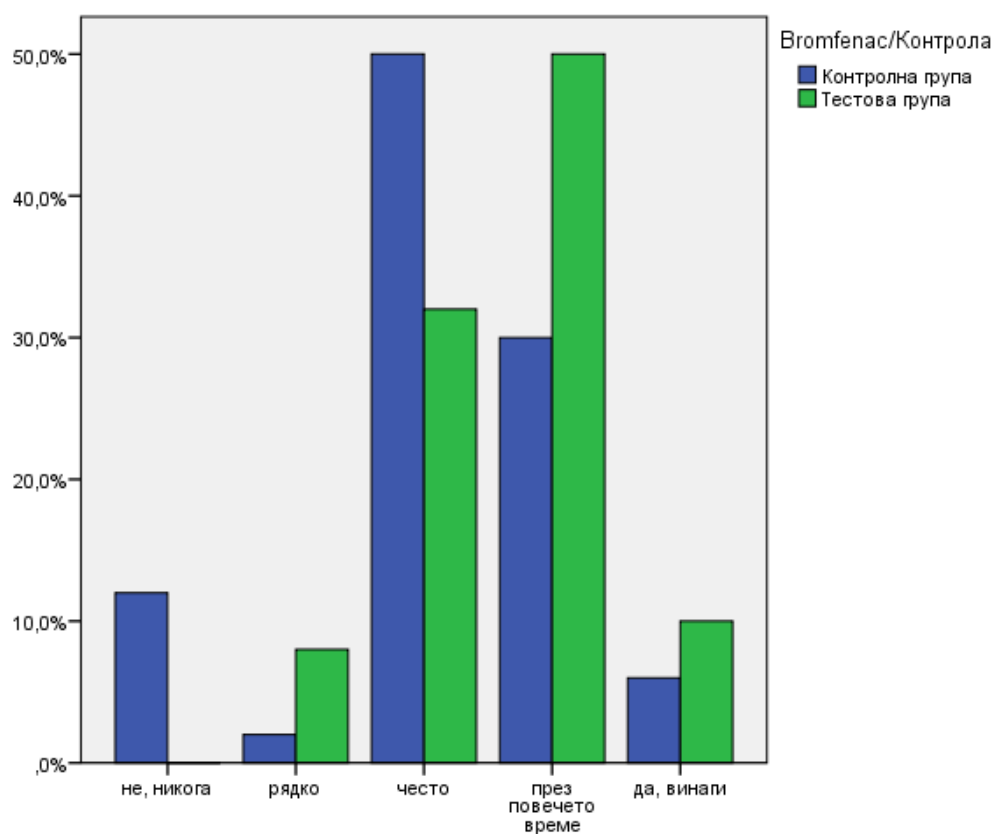
ЗО /медианни стойности/	Контролна група	Тестова група	Z	p
Предоперативно	0,1	0,2	-1,895	0,058
Ден 1	0,25	0,35	-2,406	0,016
Ден 7	0,45	0,7	-3,747	0,000
Ден 30	0,6	0,8	-3,592	0,000

Стабилност на зрението

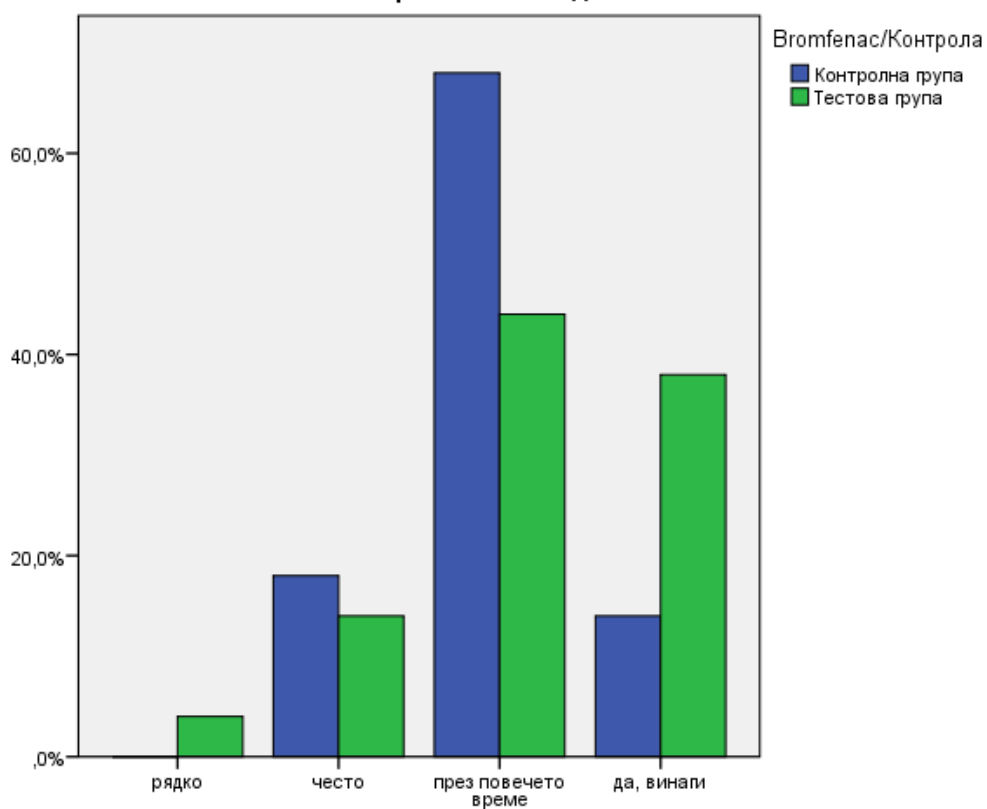
Анализът на субективната оценка на пациентите относно стабилността на зрението им показва подобрене по този критерий постоперативно. Непараметричният анализ доказва сравнително по-висока оценка за стабилността на зрението сред пациентите от тестовата група, но статистически значима разликата е само за първия постоперативен ден. На фигура 37 са показани данните от въпросниците, попълнени при четирите визити, а таблица 6 демонстрира резултатите от сравнителния непараметричен анализ на отговорите между двете групи.

Фигура 37. Субективна оценка по отношение стабилност на зрението.





Стабилно ли е зрението Ви? /ден 1/



Стабилно ли е зрението Ви? /ден 7/

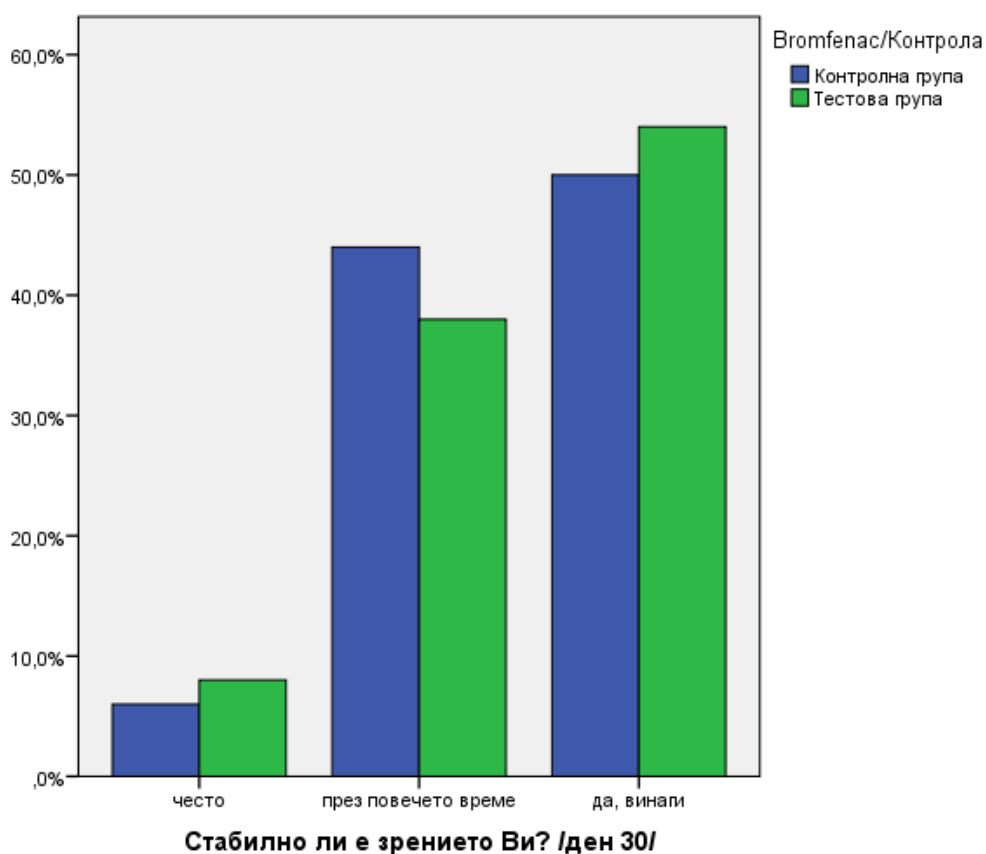


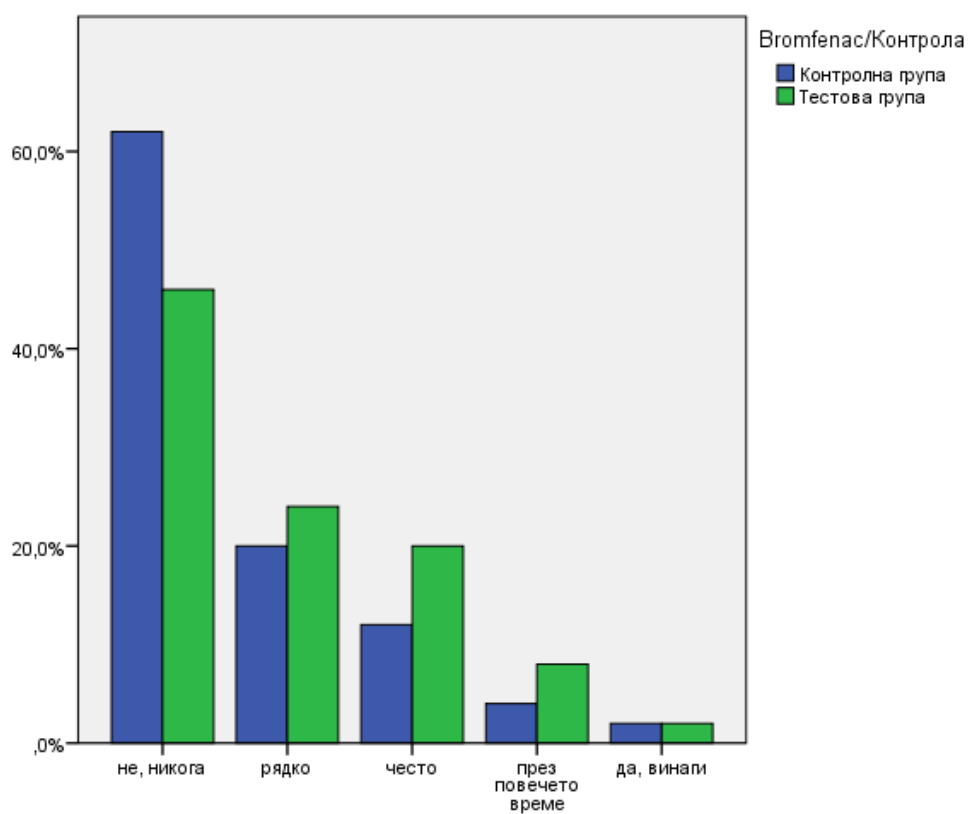
Таблица 6. Непараметричен сравнителен анализ на отговорите за субективна оценка стабилността на зрението на пациентите от двете изследвани групи (Mann-Whitney U test).

	Z	p
Предоперативно	-1,038	0,299
Ден 1	-2,355	0,019
Ден 7	-1,753	0,087
Ден 30	-0,244	0,807

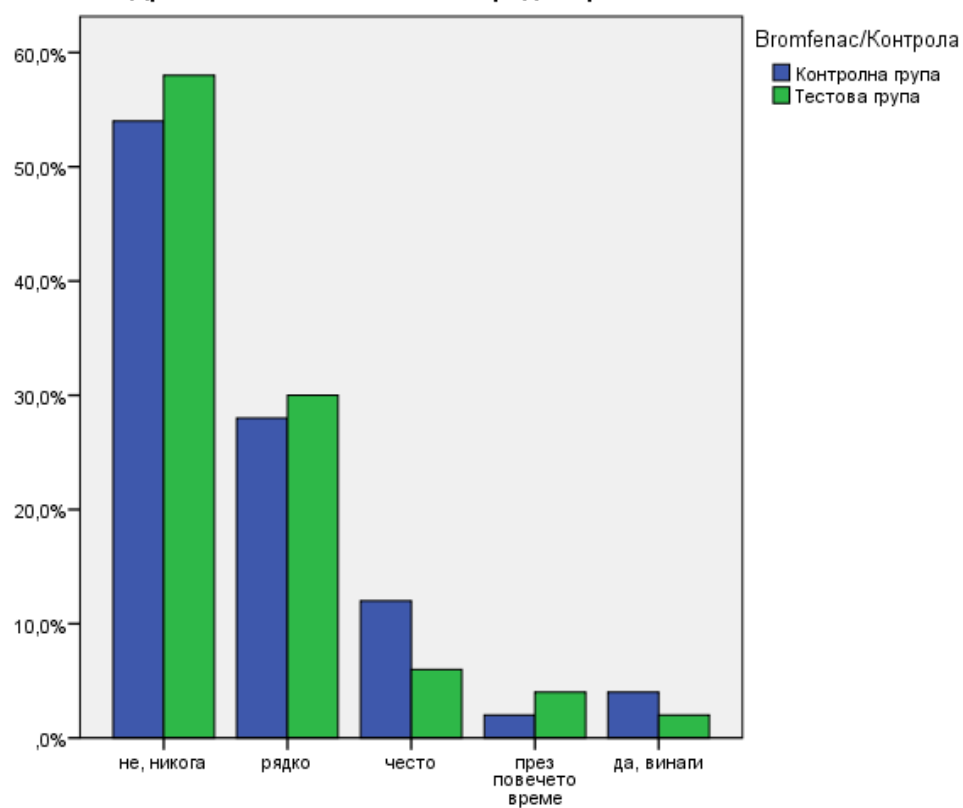
Фотофобия

Анализът на субективната оценка за дразнене от светлината демонстрира лека динамика към намаляване честотата на това оплакване постоперативно, без статистически значима разлика между групите (Mann-Whitney U test, $p_{\text{предоп}}=0,098$, $p_{\text{ден1}}=0,902$, $p_{\text{ден 7}}=0,098$, $p_{\text{ден 30}}=0,149$).

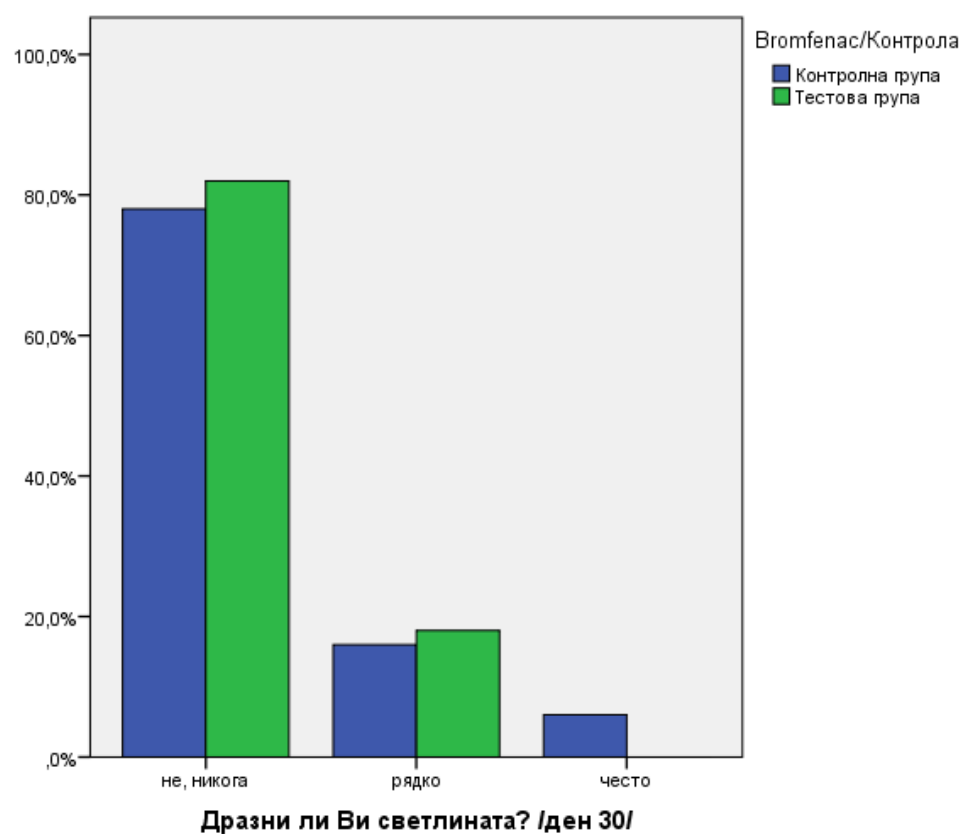
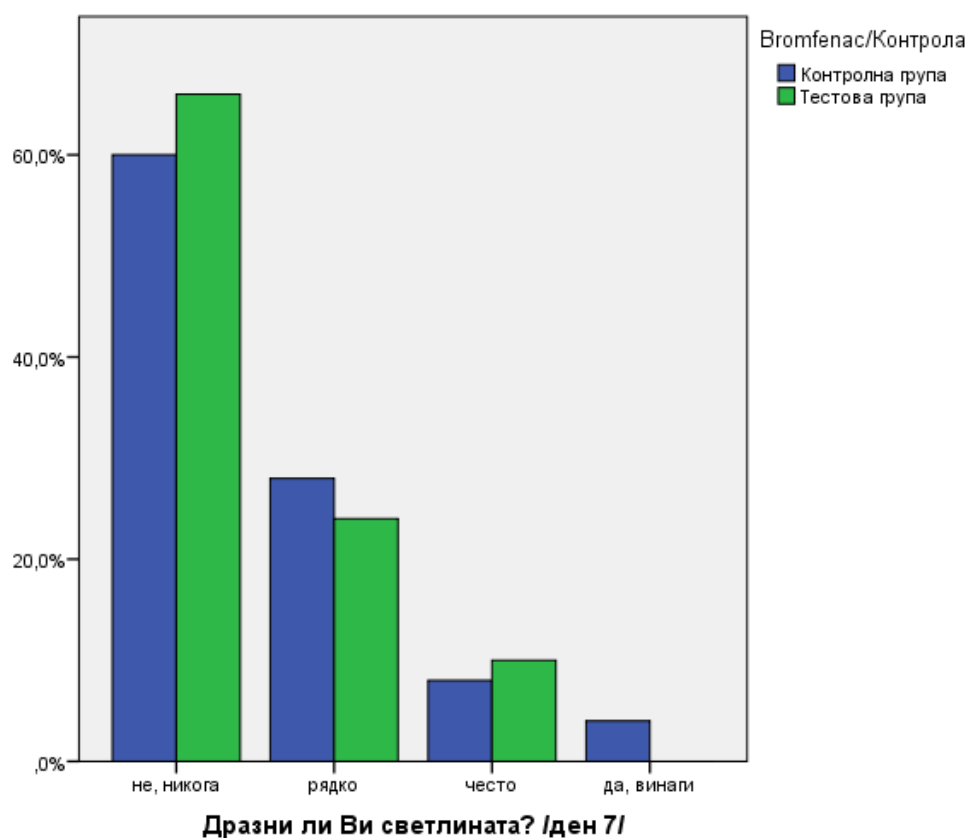
Фигура 38. Субективна оценка на фотофобията



Дразни ли Ви светлината? /предоперативно/



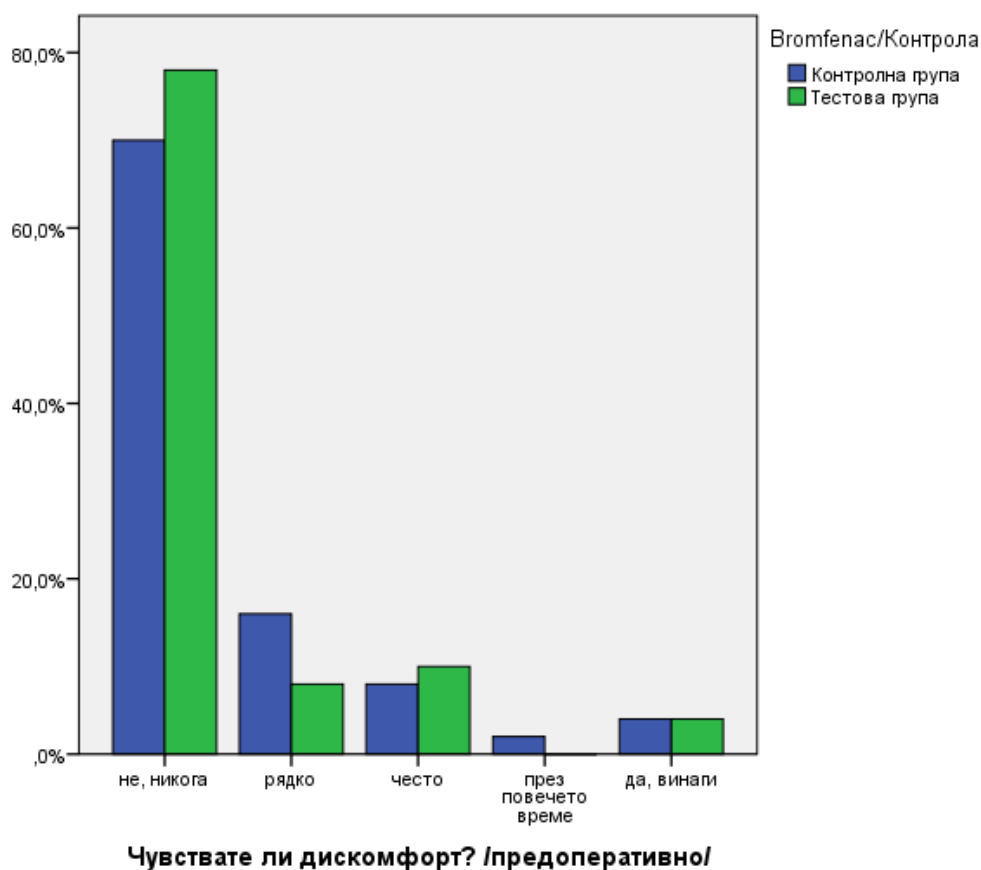
Дразни ли Ви светлината? /ден 1/

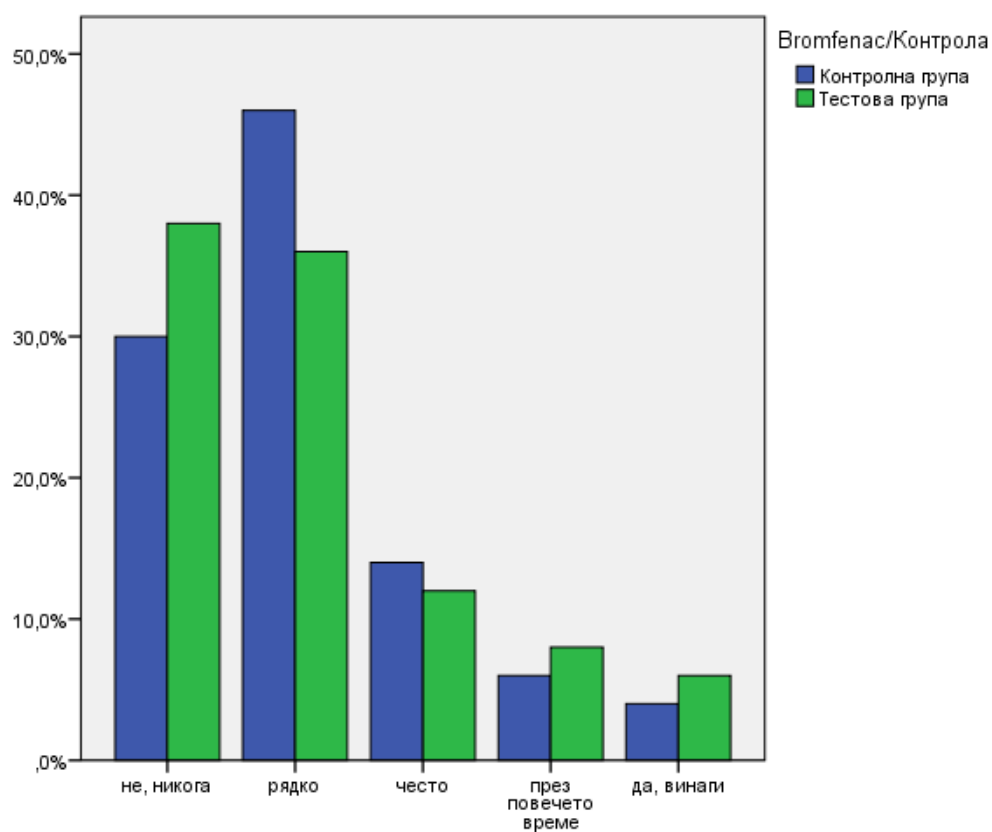


Очен дискомфорт

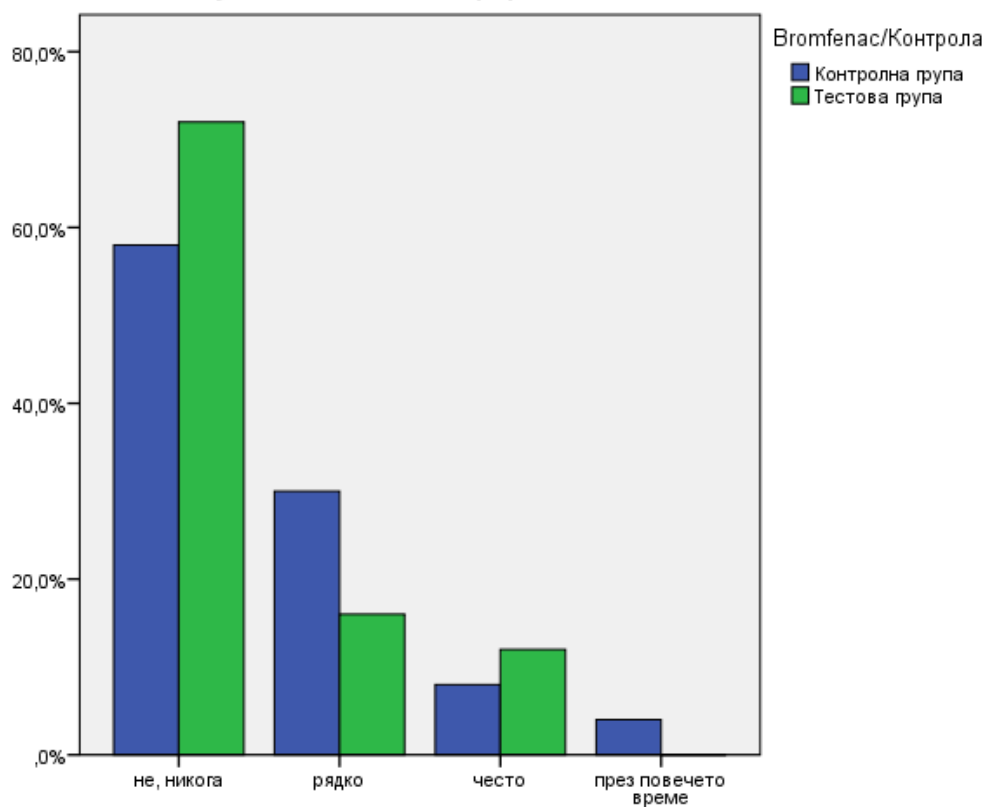
Анализът на отговорите на въпроса относно субективното усещане за дискомфорт (вкл. дразнене, парене, сърбеж и др.) показва повишаване честотата на тези оплаквания през първата седмица след операцията за катаракта и последващо връщане към предоперативните стойности, без статистически значими разлики между групите (Mann-Whitney U test, $p_{\text{предоп}}=0,428$, $p_{\text{ден1}}=0,723$, $p_{\text{ден7}}=0,191$, $p_{\text{ден30}}=0,163$).

Фигура 39. Субективно усещане за очен дискомфорт (дразнене, парене, сърбеж, сухота и др.) по данни от въпросниците.

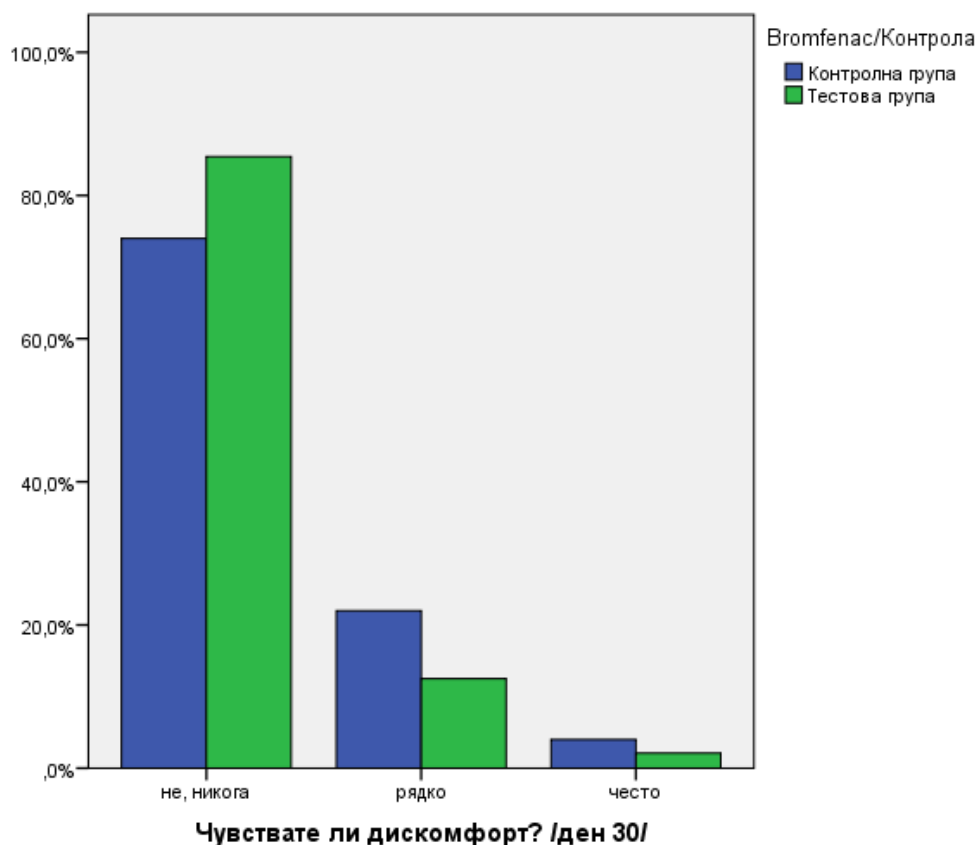




Чувствате ли дискомфорт? /ден 1/



Чувствате ли дискомфорт? /ден 7/



Болка

Пациентите са подробно разпитани за наличие на болка, нейния интензитет, времетраене и честота както предоперативно така и постоперативно. Установява се, че част от пациентите (около 15% и от двете групи) са изпитвали такава с различен интензитет и продължителност през първите 24 часа след операцията, като постепенно е стихвала и е изчезнала в рамките на 2 до 3 дни следоперативно. На седмия и тридесетия ден пациентите не са съобщавали за наличие на болка. Непараметричният анализ не доказва статистически значима разлика, по отношение субективното усещане за болка, между групите при никоя от визитите.

Микроструктурен анализ на роговицата

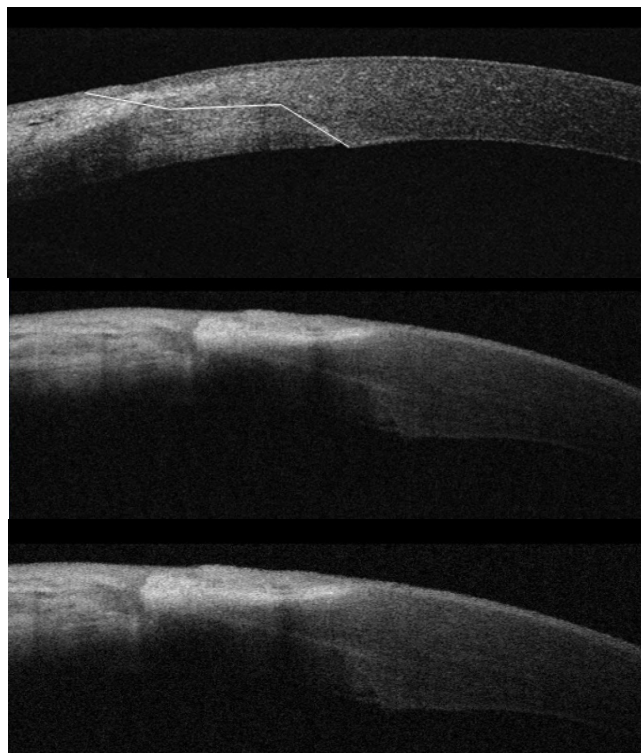
Оптична кохерентна томография

Изследване на оперативната рана

Предносегментната оптична кохерентна томография предоставя възможността за детайлно изобразяване на оперативния разрез при напълно физиологични условия и проследяване динамиката на заздравяване на роговицата в зоната постоперативно. Срезовите изображения на роговицата, получени чрез AS-OCT са подробно анализирани и типизирани.

Високорезолуционната технология визуализира много детайлно архитектурата на склерокорнеалния тунел и се установи, че разрезите имат триравниен профил. В нито един от случаите няма данни за изтичане (leakage) от ПК, нито на операционната маса, нито в последващите часове и дни. Липсват както клинични така и OCT данни за нарушаване херметичността на оперативната рана.

Фигура 40. AS-OCT изображения, демонстриращи архитектурата на оперативната рана, първи постоперативен ден.

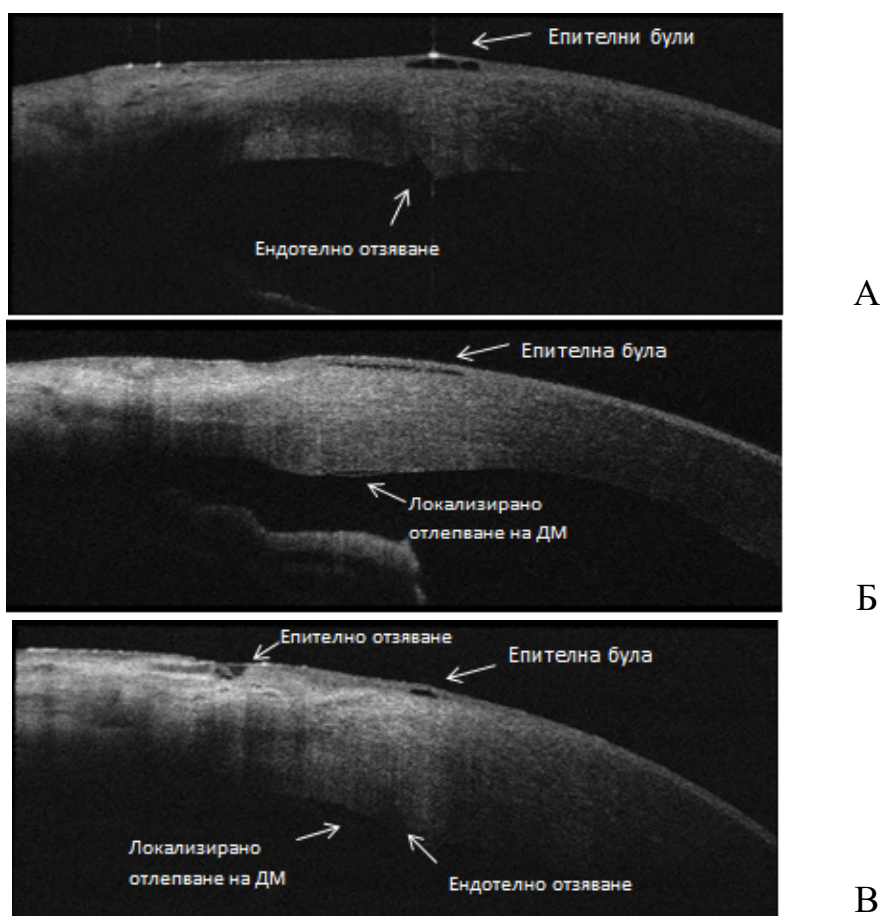


При анализирането на архитектурата ѝ са забелязани някои характерни особености, които могат да се разпределят в две основни групи: изменения в епителната (външната, склералната) част на раната и изменения в ендотелната (вътрешната) страна на раната. Тяхната честота е определена, както и динамиката им през периода на проследяване.

Промени във външната част на оперативната рана

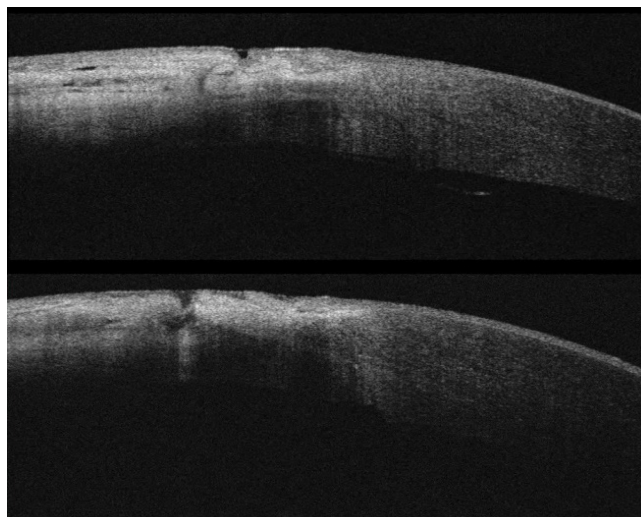
На първия постоперативен ден се установиха и документираха чрез AS-OCT една или няколко епителни були в 10% от всички изследвани очи. Тази находка е асоциирана с локален или по-обширен оток на роговицата, ендотелно отзяване и/или локализирано отлепване на ДМ. След седмица епителни були са наблюдавани едва в 3% от случаите, а на тридесетия постоперативен ден те са напълно резорбирани.

Фигура 41. AS-OCT изображения на оперативната рана след катарактална хирургия. А- епителен едем и ендотелно отзяване; Б- Епителна була и локализирано отлепване на ДМ; В – Епително отзяване, епителна була, локализирано отлепване на ДМ и ендотелно отзяване



Епително отзвяване (epithelial gape, garing) е установено в 35 и 21 очи на първата и втората постоперативна визита, като при последната такова не се наблюдава.

Фигура 42. AS-OCT изображение на оперативната рана – епително отзвяване



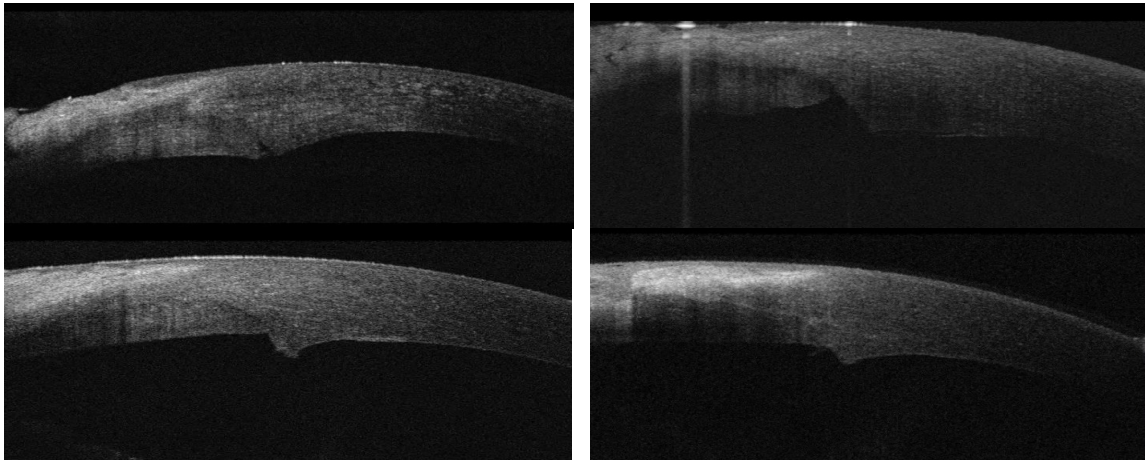
Промени във вътрешната част на оперативната рана

Ендотелно отзвяване на раната се наблюдава в 38% от изследваните очи през първия постоперативен ден, 27% на седмия и 11% на тридесетия (фиг. 43.). Освен тази се установява и друга морфологична характеристика на ендотелната страна на оперативната рана, а именно ендотелно разминаване на раневите ръбове (endothelial misalignment). През първия постоперативен ден е документирано в 27%, на седмия в 21%, а на тридесетия в 12% от случаите (фиг. 44).

Фигура 43. AS-OCT изображение на оперативната рана – ендотелно отзвяване



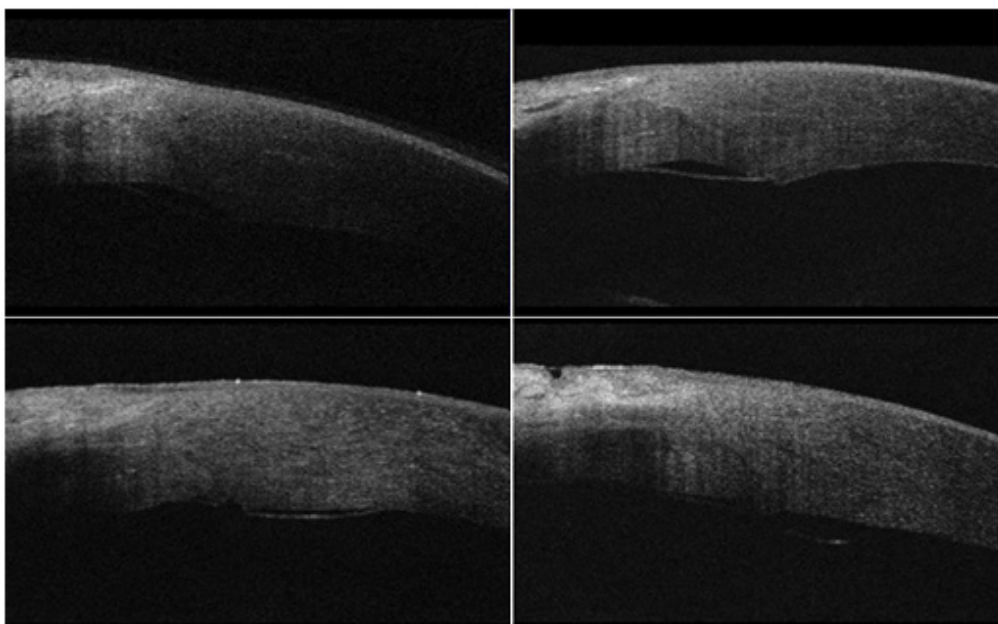
Фигура 44. AS-OCT изображения на оперативната рана – ендотелно разминаване (endothelial misalignment)



Локализирано отлепване на ДМ

Друга особеност в структурата на роговицата в зоната на разреза, която се установи е локалното отлепване на ДМ. То се визуализира при 48 очи 24 часа след операцията, при 31 очи в края на първата следоперативна седмица и едва при две очи в края на месеца.

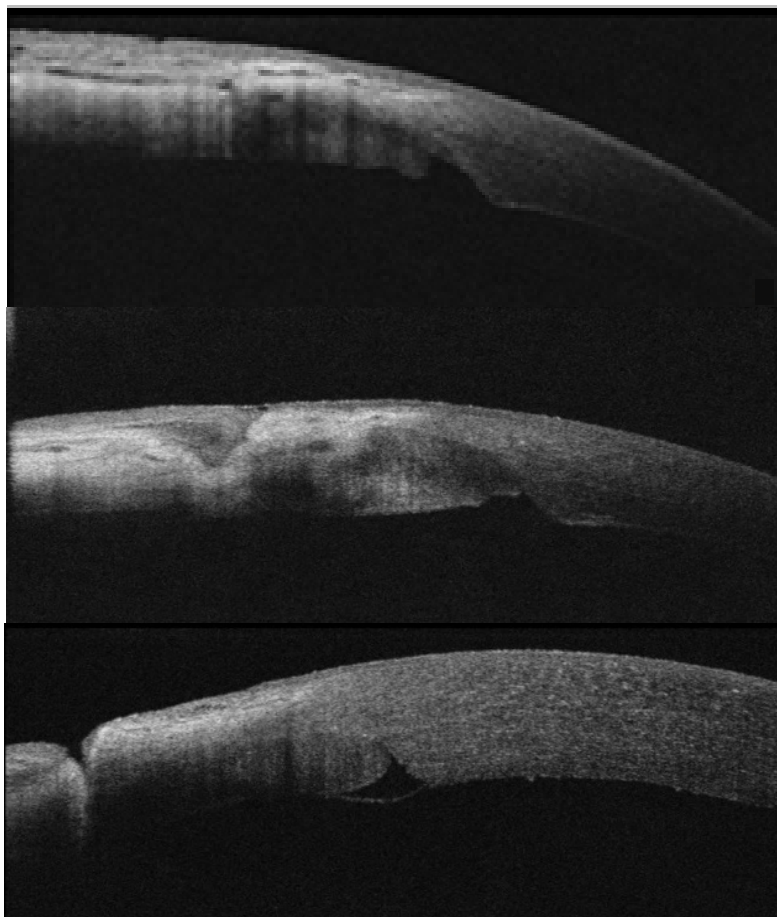
Фигура 45. AS-OCT изображения на оперативната рана – локализирано отлепване на ДМ



Ендотелна ретракция

Ретракция на задната страна на раната се визуализира при 11 очи на последната визита, но не и преди това.

Фигура 46. AS-OCT изображения на оперативната рана – ендотелна ретракция



Измерване на централна роговична дебелина (CST)

Оптичната кохерентна томография дава възможността за измерване на роговичната дебелина и създаване на пахиметрична карта. Централната роговична дебелина е измерена предоперативно (изходни данни) и следоперативно на първия, седмия и тридесетия ден.

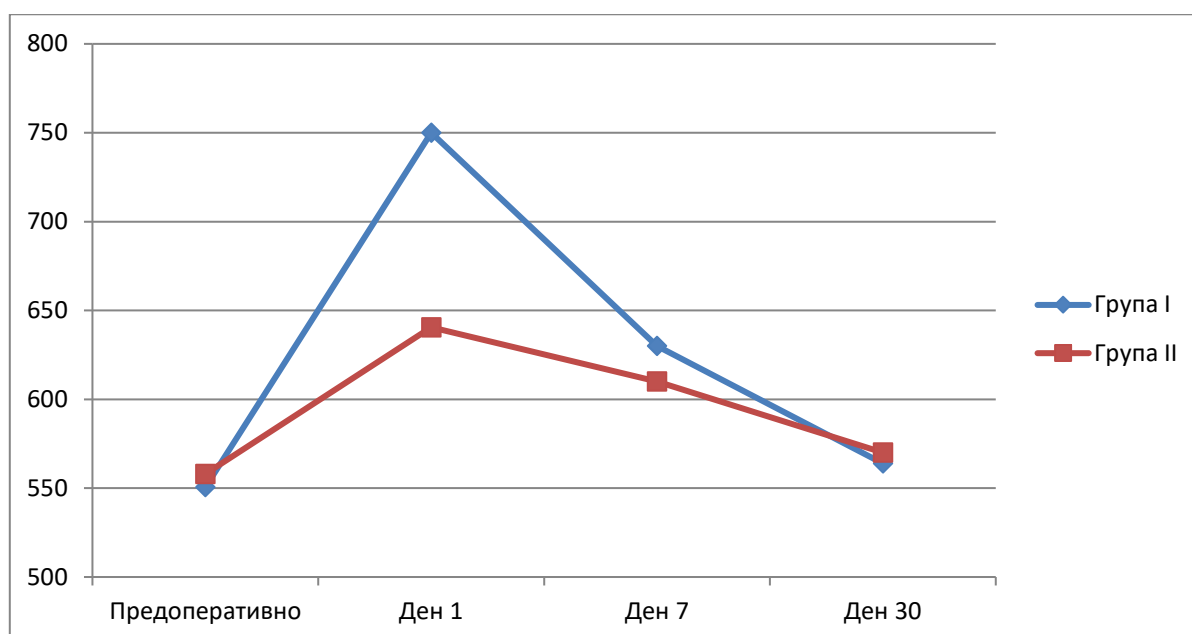
Предоперативните стойности на централната роговична дебелина са 550,50 μm за контролната група и 558 μm за тестовата група. Установи се, че през първия следоперативен ден централната роговична дебелина значително се увеличава и при двете групи (Wilcoxon signed-rank test; $p < 0,001$): средно с 216 μm за контролната група и 61 μm за тестовата група.

Доказва се статистически значима разлика в промяната между двете групи. През първата постоперативна седмица стойностите на ССТ намаляват средно с 10,32% и 5,85% (72,5 μm и 34,5 μm) в сравнение с първия постоперативен ден и са съответно 630 μm и 610 μm (+72,5 μm и +38 μm спрямо предоперативните стойности на ССТ), а до края на месеца почти достигат предоперативните нива: ССТ_{групаI}= 564 μm и ССТ_{групаII}=570 μm . Установява се статистически значима разлика в динамиката на роговичния едем между двете групи само за първата постоперативна визита ($p=0,023$).

Таблица 7. Непараметричен сравнителен анализ (Mann-Whitney U test) на динамиката на роговичния едем през постоперативния период при пациенти със стандартна постоперативна терапия и пациенти с добавен bromfenac 0,09%.

Разлика в ССТ спрямо изходните стойности /%/	Контролна група	Тестова група	p
ден 1	38,81	11,48	0,023
ден 7	11,96	6,31	0,68
ден 30	1,59	0,35	0,49

Фигура 47. Динамика на централната роговична дебелина (μm) след операция за катаракта.



Изследване на роговицата чрез лазер сканираща конфокална микроскопия на живо

Промените в роговицата са изследвани и на клетъчно ниво чрез LSCM.

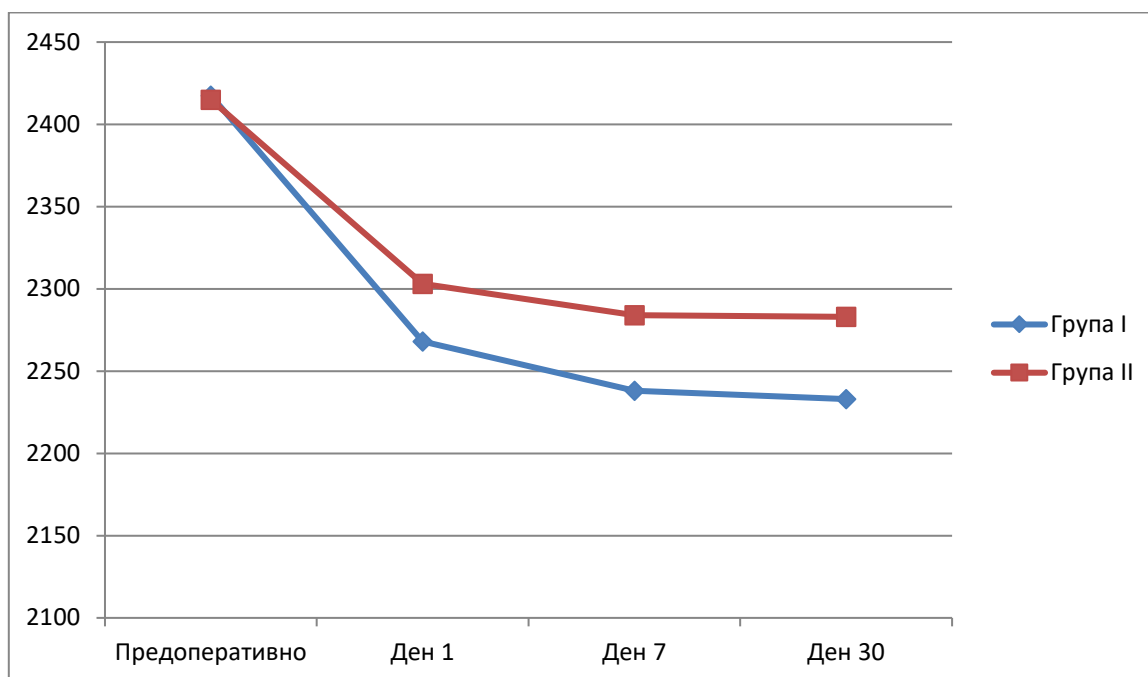
Количествен анализ

Ендотелноклетъчната гъстота предоперативно е средно 2415 кл./мм² за група I и 2417,5 кл./мм² за група II. Полуавтоматичното преброяване и изчисляване гъстотата на хексагоналните клетки показва намаляване на тяхната гъстота след операцията за катаракта, като загубата на клетки се стабилизира до края на първия постоперативен месец. ECD намалява за целия период средно с 6,28% за контролната група и 4,87% за тестовата група, като най-голямо това намаление е през ранния постоперативен период (първите 24 часа) – съответно 4,80% и 2,98%. Разликите в ендотелноклетъчната загуба, установени между двете групи не са доказани като статистически значими чрез методите на непараметричен сравнителен анализ.

Таблица 8. Непараметричен сравнителен анализ (Independent-Samples Mann=Whitney U test) на ендотелноклетъчната загуба (ECL%) спрямо предоперативните данни за ECD.

ECL%	Контролна група	Тестова група	p
Ден 1	4,80	2,98	0,168
Ден 7	5,78	4	0,252
Ден 30	6,28	4,87	0,586

Фигура 48. Промяна на ендотелноклетъчната гъстота (кл./мм²) след операция за катаракта.



Непараметричният корелационен анализ (Spearman's rho) не показва статистически значима зависимост между цифровите стойности на ендотелноклетъчната гъстота и централната роговична дебелина на пациентите от двете групи при никоя от визитите. Въпреки това се установява наличие на положителна статистически значима корелация между относителната ендотелноклетъчната загуба (ECL%) и относителното нарастване на ССТ спрямо изходните стойности, изчислени при първата ($r=0,518$, $p=0,000$) и втората ($r=0,462$; $p=0,001$) постоперативна визита. Умерена положителна статистически значима зависимост между степента на отока през първия постоперативен ден и тоталната ECL% ($r=0,480$, $p=0,000$) е изчислена за тестовата група.

Подобни са резултатите и при контролната група - значителна положителна зависимост между ECL% и роговичния оток на първия ден ($r=0,669$, $p=0,000$), умерена корелация между ECL% на първия ден и роговичния оток на седмия ден ($r=0,325$; $p=0,021$); значителна корелация между отока на първия ден и общата ендотелноклетъчна загуба в проценти ($r=0,541$; $p=0,000$).

Тези данни в крайна сметка показват, че изразеността на роговичния оток през първата седмица зависи от степента на ендотелноклетъчна загуба и освен това, че очите при които е установен по-изразен едем на първия постоперативен ден са приключили с по-висока тотална загуба на ендотелни клетки в края на периода на проследяване.

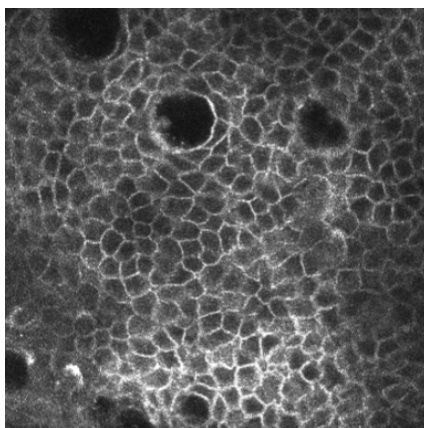
Качествен анализ

Роговичен епител

Епителните клетки в централната част на роговицата се визуализират чрез LSCM като тъмни клетки със светли граници и светло ядро. В някои от случаите се забелязва лека загуба на очертанията на криловидните клетки през първия постоперативен ден, като при следващите визити те са възстановили нормалния си изглед.

В епитела се наблюдават оптически празни пространства с кръгла или овална форма, които корелират с корнеалния едем.

Фигура 49. LSCM изображение на роговичен епител, първи постоперативен ден – наличие на епителни були.

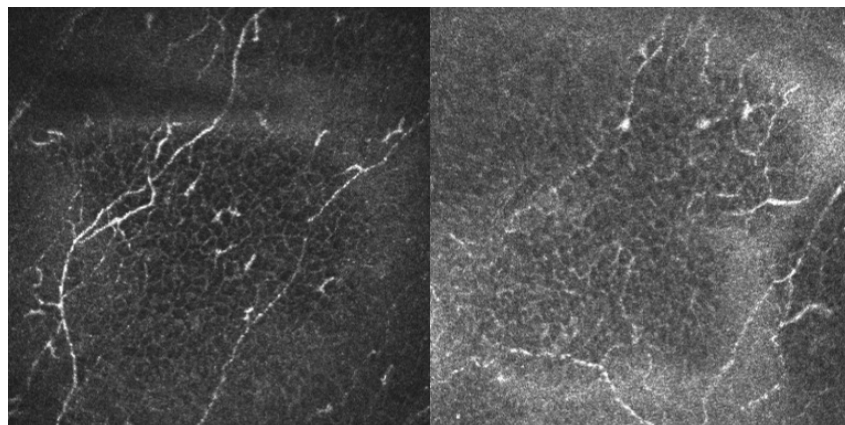


Дендритни клетки

Дендритните клетки се намират на нивото на суббазалния плексус и представляват хиперрефлексни тела с различен брой разклонения. Предоперативно дендритни клетки се установяват в 11 очи от контролната група и 18 очи от тестовата, като тяхната гъстота е по-висока в периферната част на роговицата (в сравнение с централната част). Не се регистрира съществена динамика в гъстотата или морфологията на

дендритните клетки през постоперативния период, нито появата на дендритни клетки в очи, в които предоперативно не са били визуализирани.

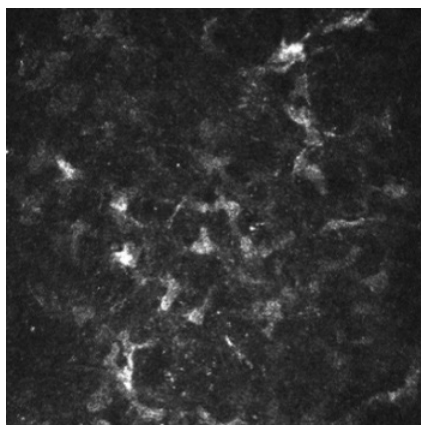
Фигура 50. LSCM изображения на суббазален плексус и дендритни клетки.



Микроточки

Хиперрефлексивни малки телца, които се смятат за апоптозни клетъчни останки, подобно на липофусцинови гранули. Наблюдават се като нормална находка с напредване на възрастта и при субекти, носещи контактни лещи. Наличието им е констатирано в 73 очи (не се преброяват само се отчитат като налични ($n \geq 5$ в поле) или не).

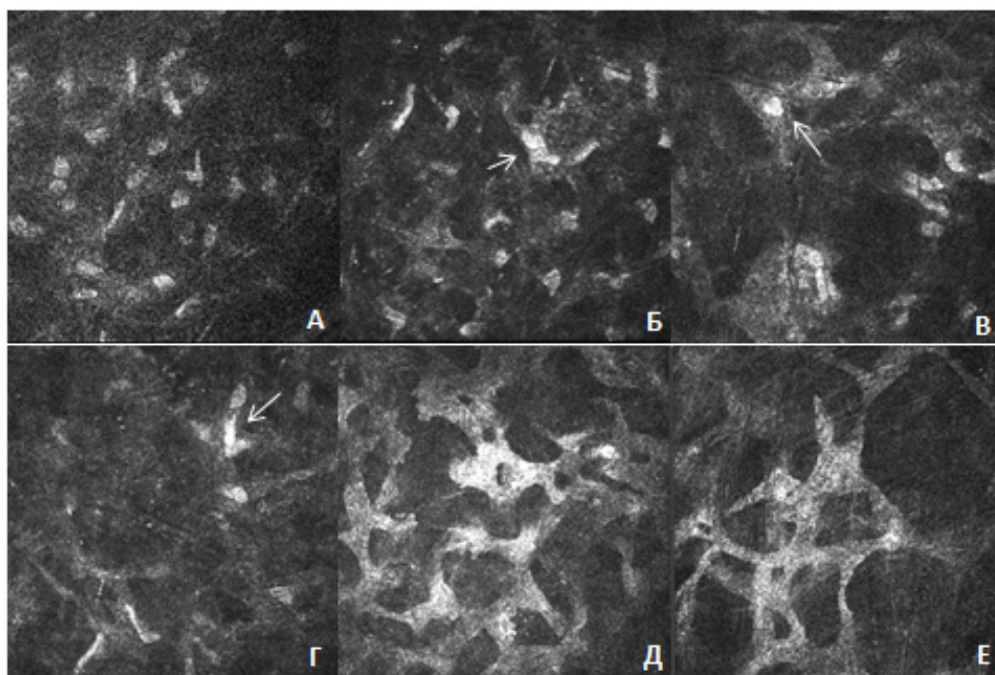
Фигура 51. LSCM изображение на предна строма – наличие на микроточки



Строма

Предоперативно кератоцитите са с хиперрефлексивни ядра на тъмен фон, като израстъците им не са видими чрез LSCM. Предностромалните кератоцити са с кръгло-овални ядра, ядрата на средностромалните са с по-правилна овална форма, а тези в задната строма са с вретеноподобна форма. В постоперативния период, на някои изображения, клетките на роговичната строма имат характеристики, типични за кератоцитно активиране. Морфологията на ядрата им не се променя, но те стават по-ясно видими (хиперрефлексивни) в сравнение с предоперативните изображения. Активираните кератоцити са с добре видими цитоплазмени израстъци. Активирането на кератоцитите представлява трансформирането им във фибробласти и миофибробласти, които синтезират компоненти на екстрацелуларния матрикс. Промените са по-изразени в средна и задна строма (където клетките могат да имат и оточен изглед), както и при пациентите от група I. Клетъчната гъстота търпи преходно намаление, което е асоциирано с преходния оток на стромата.

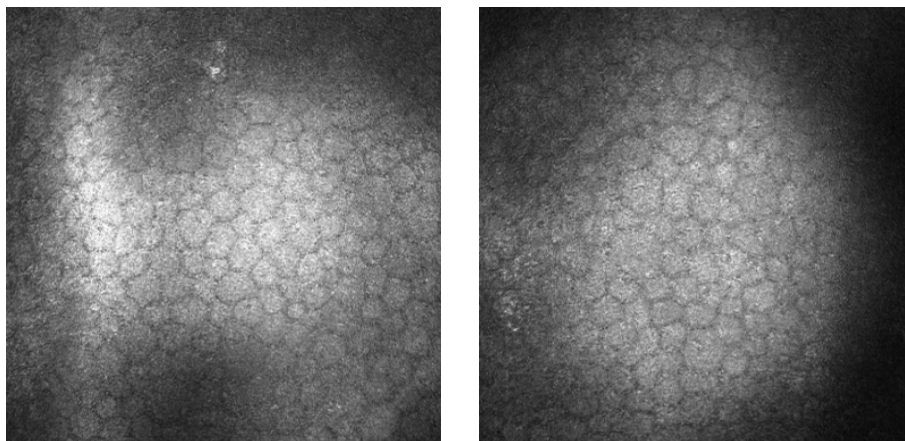
Фигура 52. LSCM изображения на стромални кератоцити: А-предоперативно, кератоцити в покой, Б-Е – постоперативно, активирани кератоцити (стрелки).



Ендотел

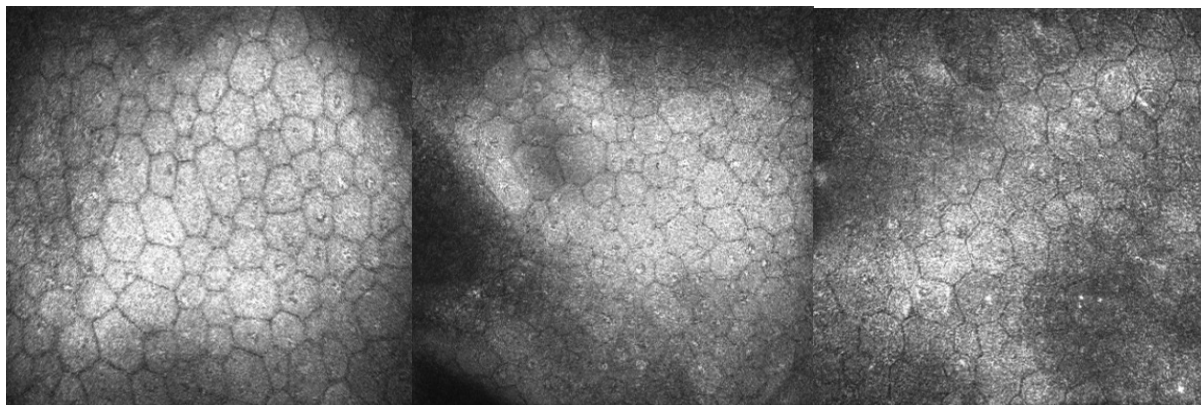
Предоперативно ендотелните клетки се наблюдават като правилно подредени предимно хексагонални клетки със светла цитоплазма и тъмни граници, като ядрата не са видими.

Фигура 53. LSCM изображения на роговичен ендотел - предоперативно



Постоперативно се наблюдава нарушаване правилната форма на клетките и те изглеждат оточни, ядрата стават видими. Морфологията на ендотелните клетки се възстановява до голяма степен, но за ядрата тези промени се запазват до 30 ден. Въпреки това в повечето случаи остава известен плеоморфизъм и полимегатизъм. Софтуерът на HRT-RCM не позволява автоматично измерване на клетъчната площ и изчисляване коефициент на вариация, характеризиращ полимегатизма, но получените изображения демонстрират добре нехомогенността на ендотелните клетки.

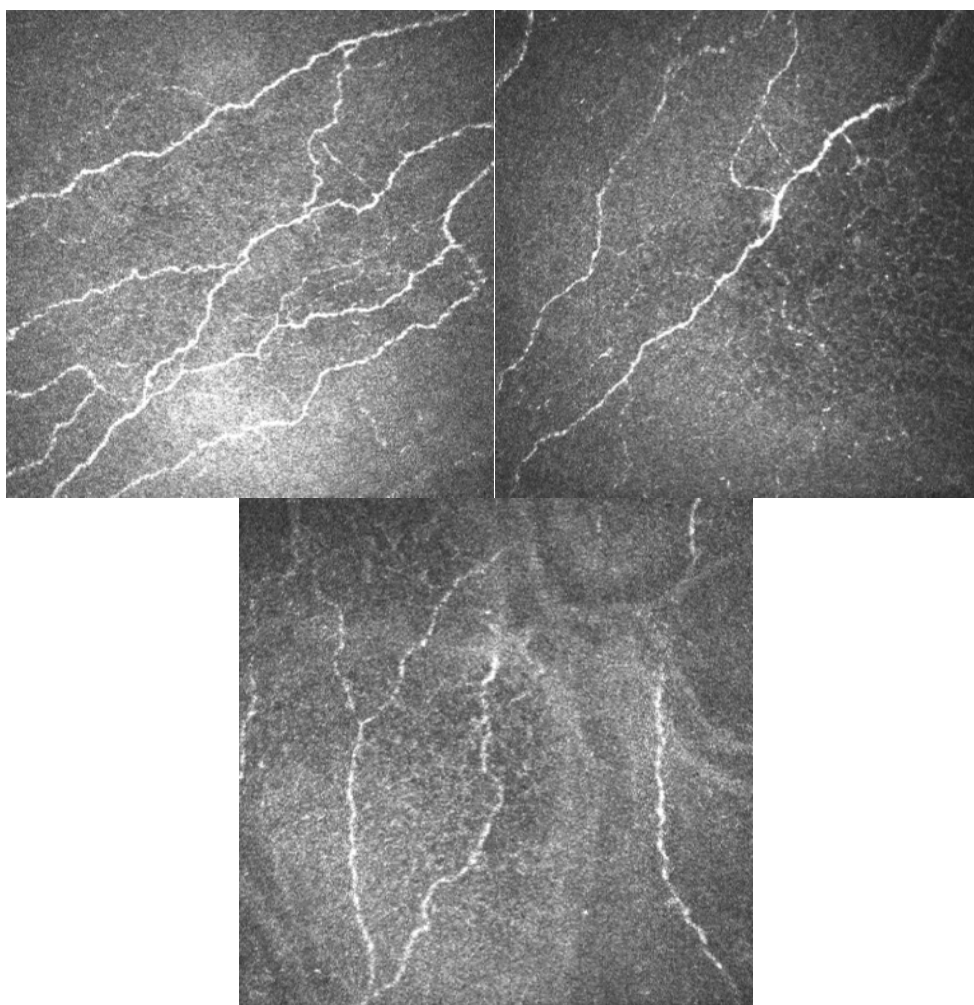
Фигура 54. LSCM изображения на роговичен ендотел – постоперативно. Наличие на полимегатизъм и полиморфизъм, ясно видими клетъчни ядра.



Нервни влакна

Суббазалният нервен плексус се намира на нивото между Баумановия слой и базалния епител и предоперативно влакната се изобразяват като добре очертани линейарни структури с хомогенна рефлексивност. Постоперативно се наблюдават сегменти с неправилен ход и загубена хомогенност на рефлексивността на места. Тези влакна изглеждат по-задебелени и нагънати, някои влакна изглеждат прекъснати. Измененията са най-силно изразени около седмия постоперативен ден, но продължават да бъдат наблюдавани и при последната визита. Не са установени промени в морфологията на стромалните нерви.

*Фигура 55. LSCM изображения на суббазален плексус – постоперативно.
Променен ход и рефлексивност на нервните влакна.*



ОБСЪЖДАНЕ

Технологичният прогрес направи операцията за отстраняване на помътнялата леща по-сигурна и ефективна, което я превърна в една от най-често изпълняваните хирургични процедури в света. Успешната интервенция винаги се базира на внимателно и стриктно планиране: от предоперативната преценка на локалния статус и рисковите фактори свързани с индивидуалните особености на пациента, през правилния избор на най-подходяща оперативна техника и прецизното ѝ изпълнение до постоперативните грижи и адекватен терапевтичен подход. Динамичният живот на пациентите с катаракта поставя нови изисквания пред оперативния екип. Премахването на катарактата и заменянето ѝ с изкуствена вътреочна леща, което осигурява оптимален рефрактивен и зрителен резултат вече не е достатъчно – необходимо е осигуряването на гладък постоперативен период, ранна зрителна рехабилитация и дългосрочна функционална стабилност.

Изследване на субективната оценка на пациентите през следоперативния период

Удовлетвореността и комфорта на пациента в непосредствения и ранния постоперативен период са важни задачи, които често се negliжират от медицинските специалисти, извеждащи на преден план постигането на крайната цел на операцията за катаракта, а именно подобряването на зрителната острота. Обективизирането и документирането на субективната оценка и перцепция е сложна задача, тъй като са нужни различни подходи за определяне на болката и редица други усещания. Допълнително затруднение възниква от факта, че повечето пациенти с катаракта са възрастни хора с различни степени на сухо око и други възрастово обусловени очни симптоми.

Зрение и фотофобия

В настоящото проучване е изследвана субективната оценка на пациентите с катаракта, касаеща зрителната им функция и оплаквания свързани със зрението – нестабилно зрение и дразнене от светлината (фотофобия).

Значителното подобряване на ЗО и зрителната функция след отстраняване на помътнената леща е подробно изследвано и документирано в литературата, а ползите от операцията на катаракта, като

високоэффективна нискорискова процедура, не подлежат на съмнение. Въпреки че ЗО е един от най-важните клинични критерии за успех, за пациентите и тяхната удовлетвореност от процедурата е от значение зрителната функция и субективното усещане за качество на зрение. Според McAlinden et al. ЗО сама по себе си не е достатъчна за оценка нито на това до каква степен катарактата нарушава качеството на зрението, нито на ефекта от операцията за отстраняването ѝ. Поради това се предпочита използването на въпросници, отразяващи зрителната функция на пациентите според субективната им оценка. Анализът на отговорите на пациентите относно зрението им показва значително повишаване в общата оценка на първата следоперативна визита, като то е статистически значимо по-голямо при пациентите от тестовата група в сравнение с контролната група и тази разлика се запазва до края на периода на проследяване. Повече пациенти от група II смятат зрението си за стабилно след операцията, но статистически значима разлика е установена само за първия ден. Различията корелират със статистически значимо по-добрата ЗО, установена при пациентите от тестовата група при постоперативните прегледи. В литературата не са открити данни за подобни проучвания, но нашите резултати намират своето обяснение в резултатите от клинични изследвания сочещи, че хирургично индуцираното възпаление в роговичната строма и загубата на хексагонални клетки, водеща до реаранжиране на ендотела водят промяна в кривината на роговицата и съответно пречупвателната ѝ сила. Логично е да се мисли, че НСПВС, в частност bromfenac 0,09%, биха повлияли възпалителната реакция в предния очен сегмент и биха потенцирали по-бързото стабилизиране на рефракцията през ранния следоперативен период и резултатите ни подкрепят това допускане. Разбира се, необходимо е да се има предвид и псевдофакичния КМЕ като причина за намалената ЗО и ниска субективна оценка на зрението след операция и доказано позитивния ефект на НСПВС върху неговата резорбция.

Редица изследвания посочват ефективността на НСПВС за намаляване на фотофобията след рефрактивна хирургия, но данните за резултатите след операция за катаракта са оскъдни, поради което сравнения са правени и с публикации, обследващи фотофобията след катарактална хирургия макар и при терапевтичен режим, различен от прилагания в настоящата разработка. Около 40% от пациентите от контролната група и половината от пациентите в тестовата група

съобщаваха за фотофобия предоперативно. През първия ден честотата на тези оплаквания се повиши макар и незначително, като данните са съпоставими с резултатите на Fong et al., които съобщават за фотофобия при 57% от пациентите между 18^{ия} и 34^{ия} следоперативен час. През следващите седмици честотата на оплакванията от фотофобия отново намалява като на последната визита се съобщават при под 20% от случаите. Comstock et al. описват фотофобия при 40-65% от пациентите през първите следоперативни седмици, но има и съобщения за значително по-ниска честота – под 10%.

Очен дискомфорт и болка

Операцията за катаракта може да предизвика очна сухота или да влоши предшестващи симптоми на сухо око. Някои изследвания установяват появата на такива симптоми непосредствено след операция за катаракта, а изменения в параметрите на слъзния филм се наблюдават до третия месец следоперативно.

Роговицата е една от най-богато инервирани тъкани в човешкото тяло и следователно високочувствителна за болка. Болката и очния дискомфорт са често срещани след неусложнена операция на катаракта. При нея се предизвиква травма на ендотела, очно възпаление и сухота, които могат да доведат до очно раздразнение през следоперативния период. Тези промени водят до редица симптоми на очен дискомфорт като болка, парене, глождене, усещане за чуждо тяло, сърбеж и заслепяване в оперираното око. Според определението на Международната Асоциация за изучаване на болката (International Association for the Study of Pain) за болка е „неприятно сетивно и емоционално преживяване, свързано с действителни или потенциални увреждания на тъканите или описано по отношение на такива увреждания“. Според тази дефиниция болката е не само субективно преживяване, но освен това има и когнитивно измерение, тъй като пациентите вербализират по специфичен индивидуален начин оплакванията си. Често е трудно разграничаването на симптомите на очен дискомфорт от постоперативна болка, а изразните средства, използвани от възрастните пациенти допълнително затрудняват оценката на болковия синдром.

В редица рандомизирани плацебо-контролирани проучвания за оценка приложението на топикални противовъзпалителни средства и/или антибиотици в ранния постоперативен период, симптомите на очен дискомфорт се изследват като част от преценката за сигурност и поносимост на лекарствения продукт. Те са смятани за възможни нежелани лекарствени реакции, а при някои пациенти дори рутинно прилаганите топикални медикаменти предизвикват преходен дискомфорт, свързан с накапването. Повечето проучвания посочват, че неприятните усещания са по-чести сред пациентите получаващи плацебо, в сравнение с тестовите групи, получаващи различни НСПВС. Това показва, че най-вероятно неприятните симптоми са предизвикани от консервантите, които се съдържат и в плацебо медикаментите като в тях отсъства активната съставка, която би облекчила симптомите чрез противовъзпалителното си действие. Най-често използвания консервант е бензалкониевият хлорид (ВАК), но и други консерванти имат цитотоксичен и инфламаторен ефект. Характерните странични ефекти на колирите съдържащи ВАК (вкл. и прилагания в настоящето проучване Yellox) са повърхностен точковиден кератит, епителни ерозии, конюнктивална хиперемия, сълзене и субективни болезнени усещания като парене, глождане, чувство за чуждо тяло и др.

Повечето проучвания са концентрирани върху изследване на болката в следоперативния период. Използват се различни скали за категоризиране на болката (по сила, продължителност и честота на проява), проследяват се различни периоди (от първите часове след операцията до няколко седмици след това) и се сравняват и оценяват различни терапевтични подходи (с приложение на различни топикални агенти).

Данните в литературата относно честотата на болката в ранния постоперативен период варират в широки граници, от 3% до 90%. Анализът на отговорите на нашите пациенти от двете групи относно болката в постоперативния период показва, че такава с различен интензитет и честота са изпитвали около 15% от субектите на първата постоперативна визита, което е в съответствие с резултатите на автори съобщаващи за честота между 3% и 52% сред активните групи. Болката е затихнала и изчезнала в рамките на два-три дни след това и на следващите визити пациентите не са се съобщавали за наличие на болка, което потвърждава предишни данни за отзвучаване на постоперативната болка средно за 1-4 дни. Нашето проучване не доказва зависимост на резултатите на субектите

от рандомизирането им, за разлика от други автори които твърдят, че bromfenac или друго НСПВС водят до по-ефективно и бързо облекчаване на болката след операция. В мултицентричното клиничното проучване на Silverstein et al. върху ефективността на bromfenac 0,09% участват над 60 офталмологични клиники и се проследяват над 450 пациента, а при Donnennfeld et al. над 520 субекта. Несъответствието в резултатите може да се дължи на разликите в числеността на извадката, което поражда идеята за по-мощно мултицентрично проучване на национално ниво в бъдеще. Разминаването в данните може да се обясни и със субективността на обследвания параметър. От една страна пациентите може да са преувеличили оплакванията си като са определили някои модалности на очен дискомфорт като болка, а от друга да са подценили леката нискоинтензивна болка и да са я причислили към някой друг вид неприятно усещане като дразнене, парене, глождене или др.

Поради тази причина въпроси са зададени и относно наличието на други очни симптоми, които пациентите може да имат следоперативно. За целта на анализа те са групирани общо като очен дискомфорт, а по време на попълване на въпросниците им е разяснено какви усещания се включват това определение и са конкретно посочвани. Предоперативно приблизително всеки пети субект съобщава за дразнене, парене, глождене, сухота, усещане за чуждо тяло или друго неприятно усещане, подобно на описаните от Porela-Tiihonen et al. Установи се преходно увеличаване на честотата на оплакванията през първата седмица с пик през първия следоперативен ден (между 50% и 70%) и последващо затихване. Честотата на оплакванията сред пациентите в тестовата група е по-малка но не и статистически значима. Разликата може да намира своето обяснение в противовъзпалителното действие на добавения медикамент върху хирургично-предизвиканата травма на роговичните нерви и свързаното с нея възпаление на клетъчно ниво. Нашите резултати са сходни с предишни публикации, съобщаващи за симптоми на очен дискомфорт между 40% и 70% през първия следоперативен ден и се различават от други, изследващи други НСПВС и посочващи значително по-малка честота на оплакванията – под 5%.

Редица публикации подчертават очевидната връзка между зрителната функция и удовлетвореността на пациента след операцията на катаракта, доказващи, че субективната оценка на пациентите зависи от множество фактори, различаващи се от конкретния постоперативен

резултат. Причините за неудовлетворение на пациентите с добър клиничен и функционален резултат не са напълно изяснени. Garcia-Gutierrez и сътрудници посочват като предпоставки за по-висока постоперативна удовлетвореност доброто предоперативно физическо и ментално здраве и високата образованост сред над 4300 наблюдавани пациенти. Различни очни оплаквания и симптоми свързани с операцията могат да доведат до забавяне на оздравителния процес и да повлияят цялостната оценка на пациентите за изхода от операцията и качеството им на живот. Група учени още през 1999 година установяват че пациентите, които оценили ниско постоперативното подобрене на зрението си месец след операцията били значително по-възрастни и били недоволни от здравните грижи и живота като цяло. Всичко това подчертава изразената относителност на субективната оценка на пациентите относно здравословното им състояние въпреки множеството разработени методики и въпросници.

Изследване на морфологичните промени в роговицата

Качествена оценка на оперативната рана чрез оптична кохерентна томография

Конструкцията на основния разрез при операция за катаракта е решаваща за изхода от процедурата. Съществуват различни техники, всяка от които има своите предимства, но и недостатъци, във връзка подготовката и стабилността на раната, стабилността на ПК интра- и постоперативно, хирургично-индуцирания астигматизъм и устойчивостта на херметичността на разреза при повишаване на ВОН. Независимо от вида техника, основната цел е да се постигне стабилен самозатварящ се разрез, за да се избегнат интра и постоперативни усложнения. Затова оценката на архитектурата и процеса на заздравяване на хирургичната рана би било полезно, тъй като добрият интегритет на инцизиите намалява риска от ендофталмит и други постоперативни усложнения. Съществуват няколко възможности за оценка на хирургичните разрези: биомикроскопия, конфокална микроскопия на живо, ултразвукова биомикроскопия и оптична кохерентна томография. FD-OCT е безконтактна неинвазивна високорезолуционна технология, която позволява срезово визуализиране на очните тъкани. Предносементната OCT (AS-OCT) предоставя възможността да се наблюдават структурите на

ПК, в частност роговицата. В хода на разработката този образен метод е използван за изследване на анатомията на основния разрез при физиологични условия и за проследяване на промените във времето. Установени са и анализирани няколко морфологични характеристики, които могат основно да се разделят на промени във външната част на раната и във вътрешната част на раната. В разработката всички операции са извършени през склерокорнеален тунел, а в проучванията от литературната справка основния разрез е корнеален, поради което резултатите не могат да бъдат напълно съпоставими.

Промени във външната част на разреза

Някои изследвания доказват, че интегритетът на оперативната рана се влияе от два основни фактора: механичното увреждане и термичната травма по време на операцията. Докато първата се дължи на инструментите, които се въвеждат в ПК през работния отвор, то втората е причинена от ултразвуковата енергия. Установено е че зарастването на оперативната рана започва от външната ѝ част. В резултат на помпената функция на ендотела се генерира вакуум в раната, който затваря устните ѝ. Епителното отзвяване на раневите ръбове, обаче нарушава бариерните механизми и създава риск от ендофталмит. Нашите резултати са сходни с някои проучвания и се различават от други, но основната характеристика е че епително отзвяване е установено само през първата следоперативна седмица.

Корнеалният ендотел, който играе съществена роля в поддържането на роговичната структура и прозрачност, може да бъде увреден от множество фактори по време на факоемулсификация. Булозната кератопатия след операция на катаракта често се дължи на ендотелна дисфункция. В нашето изследване са установени епителни були в областта на разреза. Фактът, че не покриват отвора на раната изключва възможността да се дължат на изтичане от нея, а по-скоро на локална ендотелна дисфункция и стромален оток.

Промени във вътрешната част на разреза

Данните за ендотелното отзвяване (гаре) в литературата варират в широки граници (25-88% през първите 24 часа). Нашите резултати

потвърждават тези на Torres и сътр. Teixeira и сътр. и Xiaxia и сътр. Някои автори обясняват по-високата честота със съответствието между размерите на инструментите и разреза, с прекомерната УЗ енергия, ендотелното увреждане и стромалния едем. Предполага се че ендотелното отзвяване зависи от ВОН и типично за очи с нормално или ниско ВОН. Всички пациенти в проучването са с нормални стойности на ВОН при всяка от визитите.

Fine и сътр. и Calladine и Tanner отбелязват, че стромалната хидратация на хирургичните отвори води до по-ниска честота на ендотелното отзвяване, което обяснява разликите между нашите резултати (във всички случаи рутинно се извършваше хидратация на отворите) и тези на Xia и сътр., където такава не е извършвана и честотата през първия постоперативен ден е значително по-висока. Друго изследване, което документира по-висока честота на е това на Mastropasqua и сътр. от 2014, но липсват данни относно хидратацията. Проследяването на заздравителния процес на хирургичната рана в динамика показва, подобно на други автори, че както ендотелното отзвяване, така и ендотелното несъответствие на устните на раната се подобряват с времето.

Установих се, че локализираното отлепване на ДМ е често срещано след факоемулсификация, което потвърждава данните на други изследователи. Тази морфологична характеристика на оперативната рана може да е асоциирана с хидратацията на отвора, поради предаване на хидродинамичното напрежение върху ДМ. Друга причина довела до този феномен може да е случайното отделяне (stripping) на ДМ при конструирането на разреза или въвеждането на инструментите по време на операцията. Нашето проучване доказва, че локализираното отлепване на ДМ остава незабелязано при биомикроскопия, като по този начин потвърждава предимствата на AS-OCT при изследване на роговицата. Calladine и сътр. съобщават за възможно прерастване на локализираното в по-обширно или тотално отлепване на ДМ, което за щастие не се установи в никаква степен при пациентите ни през целия период на проследяване.

Ендотелното разминаване на раневите ръбове през ранния постоперативен период е по-често срещано след стромална хидратация на отвора. От друга страна, тя подобрява затварянето на раната и предпазва от навлизане на вътреочна течност в нея, като по този начин намалява риска от ендофталмит. Това доказва, че големината на отвора и неговата хидратация са от решаващо значение за конфигурацията и зарастването на

корнеалните инцизии. Нашите резултати значително се различават от литературната справка и това вероятно се дължи на различната оперативна техника.

Задната ретракция на раната е описана в малка част от публикациите. Една от тях посочва честота от 33,3% през втората и третата седмица с нарастваща честота до третата година след операцията, докато според друга тя е значително по-ниска, но и двете твърдят, че ретракцията настъпва не по-рано от втората постоперативна седмица, което е в съответствие с нашите данни. Определената честота от нас на задната ретракция на раната се различава и от двете проучвания вероятно заради конструкцията на разреза.

Липса на херметичност се наблюдава в случаите на изтичане на ВОТ през оперативната рана. Смята се че тя може да доведе до нарушаване структурния интегритет и повишен риск от ендофталмит. В настоящото проучване не се установяват такива случаи, което най-вероятно се дължи на факта че е по-малко вероятно при по-дълги разрези, тъй като по-малка част от цялата дължина на раната е със субоптимална апозиция. Друга причина за разминаването в резултатите е, че нашите пациенти са изследвани 24 часа след операцията, а в другите проучвания в непосредствения постоперативен период /30 минути/ или два часа след оперативната процедура.

Предносегментната оптична кохерентна томография е сигурен, бърз и информативен метод за визуализация и оценка на морфологичните характеристики на хирургичните разрези при операция на катаракта, която позволява и проследяването на тяхната еволюция. Тази технология е незаменима в преценката интегритета на оперативната рана, а получената информация може да се използва за подобряване на оперативната техника при създаване на самохерметизиращи се инцизии и намаляване риска от ендофталмит.

Изследване на централната роговична дебелина чрез предносегментна ОСТ

Някои проучвания показват надценяване на ССТ измерена по оптичен метод в сравнение с УЗ пахиметрия. Измерванията получени чрез ултразвуковия метод, обаче имат повече флуктуации в сравнение с оптично измерените. Въпреки че резултатите от оптичната пахиметрия не са пряко съпоставими със считаната за златен стандарт УЗ пахиметрия,

предносементната ОСТ е приет за обещаващ метод с добра повторяемост и възпроизводимост с допълнителното предимство, че е безконтактна и неинвазивна техника. Средната предоперативна ССТ в проучването, измерена чрез AS-ОСТ, е близка до резултатите на някои автори, но се различава от други, което вероятно се дължи на расови популационни различия. Установено е, че след факоемулсификация нарастването на ССТ е максимално през 1 и 7 ден и след това постепенно намалява за период от около три месеца или по-дълго. Нашите резултати потвърждават тази динамика, съобщена и от други автори, въпреки че конкретните стойности на ССТ при последния преглед бяха по-високи. Възможно ограничение на проучването е относително краткия период на проследяване, който при нас е само 30 дни. Някои автори съобщават за 2-10% увеличение на ССТ в ранния постоперативен период в зависимост от вискоеластичните субстанции. Постоперативния роговичен оток зависи от множество фактори, вкл. предшестваща корнеална патология, възраст и постоперативно повишаване на ВОН. Смята се, че модифициране на факоемулсификационните техники може да доведе до намаляване на постоперативния едем и да допринесе за зрителната рехабилитация след операция. ССТ е съществен критерий при оценката функционалното състояние на роговицата, а наблюдението и своевременно лечение на пациенти с преходен корнеален едем е от особена важност, понеже се смята за предсказващ фактор за развитие на псевдофакичен кистовиден макулен едем. Lundberg посочва, че клинично значимият корнеален едем е силно асоцииран с клинично значима ендотелноклетъчна загуба.

Изследване на роговичния ендотел чрез LSCM

Количествен анализ

Факоемулсификацията е доказано щадяща ендотела техника, но е доказано че загубата на хексагонални клетки при операция за катаракта е неизбежно последствие. Клинични наблюдения установяват, че корнеалният ендотел има определен компенсаторен капацитет, за да предотврати заболявания на роговицата като булозна кератопатия, освен ако гъстотата не под граничния праг от 400-500 кл/мм², под който тя вече не може да поддържа нормалната си физиологична функция. Смята се че долната граница на ECD, за да няма постоперативна декомпенсация е 1000кл/мм² и умерено намаляване на този параметър не компрометира

помпената функция на корнеалния ендотел като цяло и поради това не се отразява на зрителната функция в дългосрочен план. Според литературната справка стойностите на ендотелноклетъчната загуба след операция при здрави очи варира в широки граници: 7%-25%. Това най-вероятно се дължи на популационните характеристики на изследваните пациенти, различия в оперативната техника и/или алгоритъма на проследяване. Редица интраоперативни фактори се смятат за отговорни за ендотелното увреждане. Ендотелноклетъчната загуба започва непосредствено след операцията и може да продължи през целия живот на пациента. В хода на изследването се установи, че средната ендотелноклетъчна загуба в края на месеца е 5,57%, което е относително ниско в сравнение с повечето публикации. Данните за това дали склерокорнеалният тунел или корнеалният разрез водят до по-малко увреждане на ендотелните клетки са оскъдни и противоречиви. Въпреки че подобно сравнение не е проведено в нашето проучване, резултатите ни подкрепят изследването на Beltrame и сътр., доказващи че склерокорнеалните инцизии са свързани с по-ниска ендотелноклетъчна загуба, което потвърждава сигурността на избраната за разработката оперативна техника (склерокорнеален тунел).

Настоящото проучване подкрепя информацията, че няма връзка между ендотелноклетъчната гъстота (в рамките на нормалните стойности) и централната роговична дебелина. Въпреки това, подобно на други автори установяваме положителна зависимост между ендотелноклетъчната загуба и централния корнеален едем, което означава че изразеността на роговичния оток през първата седмица зависи от степента на ендотелноклетъчна загуба и освен това, че очите при които е установен по-изразен едем на първия постоперативен ден приключват с по-висока тотална загуба на ендотелни клетки в края на периода на проследяване.

Качествен анализ на роговицата чрез LSCM

Основните критерии за оценка състоянието на роговицата след операция са ендотелноклетъчната гъстота и ендотелноклетъчната загуба, но те не отразяват напълно процеса на възстановяване на роговицата след хирургична травма. Морфологичните изменения предоставят по-задълбочено и пълно представяне на неговата динамика. Оценката единствено на загубата на хексагонални клетки след факоемулсификация има своите ограничения. За разлика от корнеалния епител ендотелните

клетки нямат регенеративни свойства. Вместо това, останалите клетки нарастват на големина, за да покрият дефекта по задната повърхност на роговицата. Това се демонстрира чрез увеличения клетъчен размер, нарастване на коефициента на вариация (CV) и намаляване на дела на хексагоналните клетки (НС%). След период на преподреждане тези характеристики възстановяват предоперативните си стойности. Постепенно клетките възвръщат способността си стабилно да поддържат физиологичната функция на роговицата, което обяснява обратимостта на корнеалния едем. Множество изследвания сравняват разликите в тези параметри между различни групи пациенти, но рядко има такива които анализират самата динамика на промяната им във времето. Метаанализи показват, че максималното увеличение на CV е между 1 и 7 постоперативен ден и след това бавно намалява за минимум 3 месеца. Нарастването започва през първия ден и продължава до 1 месец докато клетките започнат да възвръщат нормалната си форма, което съвпада с периода на възстановяване на предоперативните стойности на ССТ. Въпреки че в изследването е извършен само качествен анализ на хексагоналните клетки, наблюденията ни поддържат други изследвания, показващи промените в ендотелната морфология след операция.

Увреждането на ендотела при операция за катаракта е неизбежно явление, но добрата подготовка и прецизно изпълнение може да намали риска от интра- и постоперативни усложнения и да доведе до отлични постоперативни резултати. Нашето изследване допълва съществуващите данни за морфологичните и функционални промени в роговицата след неусложнена факоемулсификация, както и връзката между тях.

Увреждането на роговичния ендотел се смята за важен параметър на хирургичната травма и основен фактор за оценката сигурността на оперативната техника. За него индиректно може да се съди по корнеалната дебелина, но съвременните методи за ултраструктурно изследване на роговицата, като OCT и IVCМ, предоставят допълнителна информация за подлежащите морфологични промени и могат да допринесат за намирането на най-подходящия терапевтичен подход според индивидуалните корнеални характеристики на всеки пациент.

Наблюдаваните морфологични промени във влакната на суббазалния нервен плексус обективизират предположението, че хирургичната травма предизвиква неврогенно възпаление на клетъчно ниво още в първите

минути след началото на операцията. Най-вероятно тези изменения повлияват сетивността на роговицата и състоянието на предната очна повърхност през първите дни след операцията, което е отразено и чрез разликите в отговорите на пациентите от двете групи в предоставените им анкети.

Чрез IVCM предоперативно се установява наличие на дендритни клетки на нивото на суббазалния плексус в честота сравнима с други проучвания и също така установихме по-голяма гъстота в периферията на роговицата в сравнение с централната ѝ част. Те представляват антиген-представящи клетки и промените в техните характеристики отразяват имунния статус на роговицата и тяхното наблюдаване и документиране може да бъде важен критерий и насока при проследяване и лечение на възпалителни процеси в нея. Подобно на други автори се документира липса на динамика както в числеността, така и в морфологията на дендритните клетки след операцията на катаракта, което доказва липсата на имунологична активност в роговицата през постоперативния период.

Постоперативната кератоцитна активация, която се наблюдава е документирана в редица публикации и е установена връзката ѝ с роговичната травма и възпалителния отговор. След факоемулсификация настъпва активиране на кератоцитите вследствие на хирургичната травма и възпалителната реакция в ПК. Активираните кератоцити се различават от тези в покой по хиперрефлексивността на телата и израстъците си при IVCM. Смята се, че промяната на рефрактивния им индекс се дължи на изменението в белтъчния състав на цитоплазмата. Активираните кератоцити синтезират екстрацелуларни матриксни протеини колаген и протеоглики. Постепенно тази фиброза се трансформира в цикатрикс и неговата контракция променя корнеалната кривина, водейки до хирургично-индуциран астигматизъм.

С помощта на съвременните методи за микроструктурна диагностика, настоящата разработка представя редица доказателства за теоретично известните промени, настъпващи в роговицата след неусложнена операция на катаракта чрез факоемулсификация. Тя е опит са определяне приложимостта и ефективността на използването на топикално НСПВС в допълнение към установената стандартна постоперативна медикаментозна терапия. Макар резултатите да не са категорични, данните които получихме не отхвърлят напълно полезността на приложената

терапевтична възможност и смятаме, че бъдещо по-мощно мултицентрично проучване би било оправдано. Също така, изследване сравняващо различни хирургични техники, би допринесло за определянето на най-безопасния и ефективен оперативен подход с минимален риск от усложнения, с цел предоставяне на пациентите един спокоен възстановителен период с отличен и стабилен дългосрочен резултат.

ОБОЩЕНИЕ

Предносементната оптична кохерентна томография е сигурен, бърз и информативен метод за визуализация и оценка на морфологичните характеристики на хирургичните разрези при операция на катаракта, която позволява и проследяването на тяхната еволюция. Тази технология е незаменима в преценката интегритета на оперативната рана, а получената информация може да се използва за подобряване на оперативната техника при създаване на самохерметизиращи се инцизии и намаляване риска от ендофталмит. Настоящата разработка успява да определи склерокорнеалния разрез като удачна и сравнително безопасна техника, осигуряваща стабилна и безпроблемно заздравяваща оперативна рана.

Постоперативния роговичен оток зависи от множество фактори, включително предшестваща корнеална патология, възраст, редица интра- и постоперативни фактори. ССТ е съществен критерий при оценката функционалното състояние на роговицата, а наблюдението и своевременно лечение на пациенти с преходен корнеален едем е от особена важност. AS-OCT позволява да се измери и проследи динамиката на централната роговична дебелина и да се определи средния период за възстановяване на предоперативните стойности. Смята се, че модифициране на факоемулсификационните техники може да доведе до намаляване на постоперативния едем и да допринесе за зрителната рехабилитация след операция.

Доказано е, че клинично значимият корнеален едем е асоцииран с клинично значима ендотелноклетъчна загуба, затова с помощта на LSCM се извърши количествен анализ на промените в ендотелноклетъчната гъстота и се определи зависимост между двата параметъра. Чрез сравнително ниските нива на ендотелноклетъчна загуба, които се установяват сред пациентите, се демонстрира, че въпреки че увреждането на ендотела при операция за катаракта е неизбежно явление, добрата подготовка и прецизно изпълнение може да намали риска от интра- и постоперативни усложнения и да доведе до отлични постоперативни резултати. Качественият анализ, който се проведе предлага обяснение за преходните морфологични и функционални изменения, настъпващи през ранния постоперативен период.

В хода на проучването се установи, че добавянето на топикален бромфенак 0,09% може да допринесе за по-бързо стабилизиране на

зрението и по-удовлетворяващ ранен постоперативен период без да носи излишен риск за пациента. Отчитаме че за категорични изводи относно рутинното му приложение като част от стандартния терапевтичен е необходима по-голяма извадка, но смятаме че неговото приложение е оправдано в определени случаи.

Напредъкът в технологиите, повишената информираност на пациентите и все по-динамичния начин на живот поставят нови изисквания към офталмолозите. Операцията на катаракта трябва да е безопасна и високоефективна процедура, а освен това е необходимо да води до бърза зрителна рехабилитация при максимален постоперативен комфорт. За да можем да предложим всичко това трябва да дефинираме промените настъпващи след операция, тяхното значение за възстановителния период и терапевтичните възможности. Благодарение точно на технологичния прогрес можем да се справим с тази важна задача.

ИЗВОДИ

1. Качественият анализ на изображенията на оперативната рана след неусложнена факоемулсификация, получени чрез AS-OCT показва, че склерокорнеалният разрез има триравнинен профил и осигурява добра херметичност постоперативно, независимо от вида медикаментозно лечение. Наблюдаваните характерни морфологични се възстановяват спонтанно и не водят до усложнения през ранния постоперативен период.
2. Локалното отлепване на ДМ, което се визуализира чрез AS-OCT не се наблюдава при биомикроскопия и това потвърждава предимството и незаменимостта на метода при диагностика на роговицата.
3. Централната корнеална дебелина се увеличава след неусложнена операция на катаракта през първата седмица и след това постепенно достига отново предоперативните си стойности в рамките на първия постоперативен месец. Това потвърждава преходността на корнеалния едем след неусложнена факоемулсификация.
4. Загубата на ендотелни клетки е най-голяма през първите 24 часа след факоемулсификация, след което тя се стабилизира до 30ия ден.
5. Няма зависимост между цифровите стойности на централната роговична дебелина и ендотелноклетъчната гъстота преди и след операция на катаракта, но съществува положителна такава между относителната промяна в тези параметри.
6. Доказва се значителна статистически значима положителна корелация между степента на корнеалния едем през първия ден след операцията и тоталната ендотелноклетъчна загуба – това означава че може да се очаква пациентите с най-изразен роговичен оток през първия постоперативен ден да имат най-голяма загуба на хексагонални клетки в края на месеца.
7. Микроструктурният анализ на роговицата демонстрира, че умерената ендотелноклетъчна загуба води до различно изразен плеоморфизъм и полимегатизъм и преходно нарушение във функцията на ендотелните клетки, корелиращи със степента и продължителността на корнеалния едем
8. Липсата на динамика в морфологията и гъстотата на дендритните клетки в роговицата доказва, че възпалението след неусложнена факоемулсификация няма имунен характер.

9. Микроструктурният анализ на суббазалния нервен плексус показва, че нарушената сетивност на роговицата и промените в предната очна повърхност, свързани с това, се дължат на хирургично-индуцираното невrogenно възпаление на клетъчно ниво. По-ниската честота на оплакванията от очен дискомфорт след операцията на пациентите от тестовата група предполага, че бромфенак има потискащ ефект върху това възпаление и съответно допринася за по-спокоен възстановителен период.
10. Бромфенак вероятно потиска кератоцитното активиране, поради факта че то е по-слабо изразено в роговиците на пациентите от тестовата група.
11. Резултатите от анализа на въпросниците доказва, че бромфенак има отношение към по-високата субективна оценка на пациентите за качеството на зрението им и измерената ЗО през първия постоперативен месец. Това е възможно да се дължи на потискащото действие на медикамента върху възпалението в роговицата, което води до промяна в пречупвателната ѝ способност, но може и да е заради позитивния ефект върху субклиничния псевдофакичен кистиден макулен едем, или и на двете заедно.
12. Възможен недостатък на изследването е сравнително краткия период на проследяване – по-дълъг би позволил да се прецени дали разликата в ЗО и субективната оценка на зрението би се запазила за в бъдеще или бромфенак има роля само за ранната и бърза зрителна рехабилитация.
13. Оценката на отговорите за оплакванията на пациентите от фотофобия, дискомфорт и болка не показва съществена разлика в зависимост от терапевтичния режим, но не отхвърля напълно ефективността на бромфенак за облекчаване на тези симптоми. По-машабно проучване би дало по-категорични резултати.
14. Оценяваме приложимостта на допълнителни изследвания като роговична топография и ОСТ на макулата за диагностика на КМЕ с цел да се изяснят причините за разликата в ЗО на пациентите между двете групи.
15. Въз основа на всички получени резултати смятаме, че добавянето на бромфенак 0.09% към стандартната постоперативна медикаментозна терапия, след индивидуална преценка, е оправдано и би довело до редица ползи за пациента без да го поставя на излишен риск.

ПРИНОСИ

Приноси с познавателен характер

1. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор върху съвременните методи за микроструктурен анализ на роговицата
2. Направен е прецизен анализ на нормалните възрастови промени в роговицата, наблюдавани чрез IVCМ.
3. Направен е обзор на публикациите за микроструктурните промени в роговицата след операция на катаракта.
4. Направен е задълбочен и аналитичен литературен обзор на ефективността на bromfenac при лечението на болка и възпаление след неусложнена операция на катаракта.

Приноси с научно-приложен характер

1. За първи път в България е направено изследване на морфологичните промени на роговицата след неусложнена факоемулсификация с помощта на иновативни методи за микроструктурен анализ – AS-OCT и IVCМ.
2. За първи път е направен комплексен анализ на промените в роговицата след операция за катаракта в динамика както и на взаимовръзките между тях.
3. Проведено е изследване на субективната оценка (респективно на качеството на живот) на пациентите за възстановителния им период след неусложнена операция на катаракта.
4. За първи път в страната е направено контролирано проучване върху ефективността и приложимостта на топикално НСПВС за лечение на болка и възпаление след неусложнена факоемулсификация.

Приноси с потвърдителен характер

1. С помощта на конфокална микроскопия на живо се потвърди наличието на микроструктурни промени в почти всички слоеве на роговицата след неусложнена факоемулсификация с имплантация на ИОЛ
2. Доказа се връзката между преходното нарушение във функцията на ендотелните клетки и степента и продължителността на корнеалния едем.
3. Потвърди се, че приложението на bromfenac 0,09% би било от полза за осигуряване на по-комфортен възстановителен период за пациента и по-бързо стабилизиране на зрителната функция.

РЕЗЮМЕ

Цел

Основната цел на настоящия научен труд е да се направи оценка на микроструктурните характеристики на здрави роговици след стандартизирана факоемулсификация с имплантация на заднокамерна ИОЛ, чрез приложение на съвременни високотехнологични методи за изследване и визуализация на роговицата, както и да се обследват възможностите на медикаментозното повлияване в постоперативния период.

Материали и методи

Настоящото проучване се проведе в базата на Катедрата по Очни болести и Зрителни науки към Медицински Университет, Варна и СБОБАЛ – Варна.

За изпълнение на задачите и постигане на целта на разработката, в проучването са изследвани 100 очи на 88 пациента, оперирани за катаракта. Пациентите се включват след попълване на информирано съгласие за доброволно участие и отговарят на включващите критерии: липса на хронични очни заболявания или предшестващи очни операции, липса на регулярно прилагане на локални медикаменти. Комплицираните случаи и тези с усложнения се изключва от проучването. Всички пациенти се оперират от един и същ опитен хирург чрез една и съща оперативна техника – факоемулсификация с имплантация на заднокамерна ИОЛ, осъществена под местна анестезия.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в две групи според терапевтичния режим. В група I са включени 50 очи на 46 пациенти, на средна възраст 71,12 години ($SD=7,482$), които получават стандартната постоперативна локална терапия - антибиотик и кортикостероид. В група II са разпределени 50 очи на 42 пациенти, на средна възраст 69,3 години ($SD=6,686$), при които към стандартната постоперативна локална медикаментозна терапия е добавен локален нестероиден противовъзпалителен препарат (bromfenac 0,09%), накапван два пъти дневно за един месец.

Субективната оценка на пациентите за качество на зрението, дискомфорт и болка се оценява с помощта на въпросници, които те попълват при една предоперативна и три постоперативни визити.

Всички пациенти се изследват четирикратно от един изследващ при стандартизирани условия, по определен алгоритъм, включващ: изследване на зрителна острота, биомикроскопия на преден очен сегмент, оптична кохерентна томография на роговица чрез предносегментна ОСТ система, лазер-сканираща конфокална микроскопия на живо. Прегледите са разпределени като следва: предоперативно (в деня преди операцията), на първия постоперативен ден, на седмия и тридесетия ден след операцията за катаракта.

С помощта на предносегментна оптична кохерентна томография се прави оценка и проследяване на архитектурата на оперативната рана при трите постоперативни посещения. Чрез лазер-сканираща конфокална микроскопия се извърши количествен анализ на ендотелноклетъчната гъстота предоперативно и промените в нея след операцията, които се съпоставиха с оптично измерените стойности на централната роговична дебелина. Проведе се качествен анализ на клетките и структурите в различни корнеални слоеве.

Резултатите се обработват чрез SPSS (v22.0) и при липса на нормално разпределение данните се анализираха чрез методите на непараметричен анализ.

Резултати

Анализът на данните, получени от въпросниците за субективна оценка на пациентите за зрителната им функция и перцептуални оплаквания показва по-висока средна оценка за зрението им и по-бързото му стабилизиране след операцията сред пациентите от група II. Оплакванията от фотофобия са с по-малка честота сред група II, както и тези от различни прояви на очен дискомфорт, но разликите не са определени като статистически значими. Отговорите на пациентите показват, че част от пациентите (около 15% и от двете групи) са изпитвали болка с различен интензитет и продължителност през първите 24 часа след операцията, като постепенно тя е стихвала и е изчезнала в рамките на 2 до 3 дни следоперативно.

Чрез AS-ОСТ се визуализира детайлно архитектурата на склерокорнеалния тунел и се установи, че разрезите имат триравниен профил. Липсват както клинични така и ОСТ данни за нарушаване херметичността на оперативната рана. При анализирането на

морфологията ѝ са забелязани някои характерни особености, които могат да се разпределят в две основни групи: изменения в епителната (външната, склералната) част на раната и изменения в ендотелната (вътрешната) страна на раната.

Предоперативните стойности на централната роговична дебелина са 550,50 μm за контролната група и 558 μm за тестовата група. Установи се, че през първия следоперативен ден централната роговична дебелина значително се увеличава и при двете групи. През първата постоперативна седмица стойностите на ССТ намаляват в сравнение с първия постоперативен ден, а до края на месеца почти достигат предоперативните нива: $\text{CCT}_{\text{група I}} = 564 \mu\text{m}$ и $\text{CCT}_{\text{група II}} = 570 \mu\text{m}$. Установява се статистически значима разлика в динамиката на роговичния едем между двете групи само за първата постоперативна визита ($p=0,023$).

Ендотелноклетъчната гъстота предоперативно е средно 2415 кл./мм² за група I и 2417,5 кл./мм² за група II. Полуавтоматичното преброяване и изчисляване гъстотата на хексагоналните клетки показва намаляване на тяхната гъстота след операцията за катаракта, като загубата на клетки се стабилизира до края на първия постоперативен месец. ECD намалява за целия период средно с 6,28% за контролната група и 4,87% за тестовата група, като най-голямо това намаление е през първите 24 часа. Разликите в ендотелноклетъчната загуба, установени между двете групи не са доказани като статистически значими чрез методите на непараметричен сравнителен анализ.

Установи се наличие на положителна статистически значима корелация между относителната ендотелноклетъчната загуба и относителното нарастване на ССТ спрямо изходните стойности, изчислени при първата и втората постоперативна визита. Умерена положителна статистически значима зависимост между степента на отока през първия постоперативен ден и тоталната ECL% е изчислена за тестовата група. Подобни са резултатите и при контролната група - значителна положителна зависимост между ECL% и роговичния оток на първия ден и умерена корелация между ECL% на първия ден и роговичния оток на седмия ден; значителна корелация между отока на първия ден и общата ендотелноклетъчна загуба в проценти.

Качествения анализ на IVCM изображения показва наличие на оптически празни пространства в роговичния епител с кръгла или овална форма, които корелираха с корнеалния едем. Не се регистрира динамика в гъстотата или морфологията на дендритните клетки през постоперативния период, нито появата на дендритни клетки в очи, в които предоперативно не са били визуализирани. Постоперативно се идентифицират изображения на влакната на суббазалния нервен плексус, на които се наблюдават сегменти с неправилен ход и загубена хомогенност на рефлексивността на места. Наблюдават се кератоцити с белези на активиране, а в някои случаи ендотелът се характеризира с различна степен на плеоморфизъм и полимегатизъм, като хексагоналните клетки постепенно възстановяват нормалните си характеристики до края на периода на проследяване в синхрон с възстановяването на корнеалния едем.

Заклучение

Напредъкът в технологиите, повишената информираност на пациентите и все по-динамичния начин на живот поставят нови изисквания към офталмолозите. Операцията на катаракта трябва да е безопасна и високоефективна процедура, а освен това е необходимо да води до бърза зрителна рехабилитация при максимален постоперативен комфорт. За да можем да предложим всичко това трябва да дефинираме промените настъпващи след операция, тяхното значение за възстановителния период и терапевтичните възможности. Благодарение точно на технологичния прогрес можем да се справим с тази важна задача.

ABSTRACT

Purpose

The main purpose of current study is to examine and analyze the microstructural characteristics of healthy corneas after uneventful standardized phacoemulsification with posterior chamber IOL implantation, using modern sophisticated methods for examination and visualization of the cornea, as well as investigating new therapeutic options in the early postoperative period.

Materials and methods

The present study was conducted at the Department of Ophthalmology and Visual Science at Medical University of Varna and the Specialized Eye Hospital in Varna.

88 patients (100 eyes) diagnosed with senile cataract, scheduled for surgery, were enrolled in this prospective study after giving a written informed consent. Patients with previous ocular surgery or trauma, and other ocular pathology, as well as cases with complications were not included in the study. All underwent uneventful cataract surgery with phacoemulsification and IOL implantation, performed by the same experienced surgeon. A standardized technique of cataract extraction, under local anesthesia was used.

The patients were randomly distributed into two groups. The first group (control group), 46 patients (50 eyes) with mean age of 71,12 years($SD=7,482$), received standard postoperative treatment, which included combined topical formulation antibiotic and steroid 5 to 7 times during the first 24 hours and then 5 times a day for 30 days. The second group (test group), 42 patients (50 eyes) with mean age of 69,3 years ($SD=6,686$), along with the standard postoperative topical treatment received topical nonsteroidal anti-inflammatory drug (Bromfenac 0.09%) two times a day for one month.

The data on subjective assessment of patients was collected using a questionnaire which was completed at baseline, 1 day, 1 week and 1 month after surgery. The questionnaire included questions concerning visual function and ocular sensation. All enrolled patients were examined before surgery and on the 3 postoperative visits according a standardized algorithm including: visual acuity assessment, slit-lamp examination, OCT and in vivo confocal microscopy of the cornea. Wound architecture assessment and follow-up was performed using AS-OCT. A quantitative analysis of preoperative ECD was conducted using LSCM and postoperative changes were juxtaposed with the corresponding

optically measured CCTs. In addition, a qualitative evaluation of the cells of different corneal layers was done.

Statistical analysis was performed using SPSS statistics software package (v22.0) for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL,).

Results

The analysis of the questionnaire answers demonstrated significantly higher median rank for vision and its faster stabilization after cataract surgery among patients of the test group. Photophobia and ocular discomfort were more common in the control group but the difference was not found to be statistically significant. Pain was reported in approximately 15% of the cases in each of the groups during the first 24 hours postoperatively and it gradually subsided during the following 2-3 days.

AS-OCT examination of sclera-corneal incisions found them to be three-planar and watertight with no clinical or OCT evidence of wound leakage at any time. The following features were examined and analyzed: external gaping, endothelial (internal) alignment and gaping, localized DMD, loss of coaptation, wound retraction and other changes on the external or the internal side of the wound.

Preoperatively mean CCT was 550,50 μm for the control group and 558 μm for the test group. Maximal increase of CCT was measured on the first postoperative day with gradual decrease during the following weeks. Nearly preoperative values of CCT (564 μm and 570 μm , respectively) were reached by the 30th postoperative day. Statistically significant difference between the groups was found only for the first postoperative visit ($p=0,023$).

Median baseline ECD was 2415 cells/ mm^2 for the control group and 2417,5 cells/ mm^2 for the test group. The overall ECL% was calculated at 6,28% and 4,87% respectively with maximal hexagonal cell loss during the first 24 hours after surgery. No correlation was found between CCT and ECD. However, a positive statistically significant correlation was found between central corneal edema and endothelial cell loss at the first and second postoperative visit. A moderate statistically significant positive correlation was found between central corneal edema on the first postoperative day and the overall endothelial cell loss.

The qualitative evaluation of IVCN images demonstrated optically empty areas in the epithelium with oval or circular shape, correlating with the corneal

edema. No dynamics in the morphology or density of dendritic cells was found postoperatively, but segment irregularities and non-homogenous reflectivity of subbasal nerve plexus fibers were visualized in some images. Keratocyte activation and edema was obvious in some of the cases. An increase in pleomorphism and polymegethism was documented short after surgery. These gradually decreased during the healing period in association with the observed recovery of corneal edema.

Conclusion

Technological progress, increasing patient conversance and dynamic lifestyle pose a serious challenge towards the ophthalmologists. Cataract surgery should be safe and efficient procedure leading to a fast visual rehabilitation during a comfortable and satisfying postoperative period for the patient. In order to meet these requirements, morphological and functional changes after surgery and their significance for the recovery period should be defined, and potential beneficial therapeutic options investigated. That very technological progress is the one which will allow us to fulfil this important task.

Публикации, свързани с дисертационния труд

1. Групчева Хр, **Симова Ж**, Бояджиев Д, Манолова Я., *Леци за еднократна употреба от Хипер гел – възможности, субективна оценка и клинични характеристики*. Български Офталмологичен преглед, 2015, брой 1, 8-15.
2. **Simova J**, Grupchev D, Radeva M, Grupcheva Ch., *Bromfenac 0,09% ophthalmic solution for postoperative pain and ocular discomfort after cataract surgery with phacoemulsification*. Български Офталмологичен преглед, 2018;62(3):47-57
3. **Simova J**, Grupchev D, Radeva M, Grupcheva Ch. *Assessment of sclera-corneal incision architecture after phacoemulsification using AS-OCT*, Scripta Scientifica Medica, 2018, Vol 50, No 4

Публикации несвързани с дисертационния труд

1. Elena Grozeva, **Jana Simova**, Desislava Vankova, Zlatina Naneva, Christina Grupcheva, *Retinopathy of Prematurity – a Bulgarian perspective of a global epidemic*, Scripta Scientifica Salutis Publicae, Vol 2, No 1 (2016)
2. Dimitrova K, Ivancheva V, **Simova J**, Grupcheva C, *Prophylactic eye care in early childhood – perspective for visual development*, Trakia Journal of Sciences, ISSN 1313-7050, vol. 10, suppl. 2, 2012: 137-142

Участие в научни форуми с доклади и съобщения

1. Конгрес на съюза на контактолозите в България: „Сухо око – има ли прогрес през 2013“
2. XI Национален Конгрес на БДО 25-28 септември 2014, Варна - Комфорт и безопасност на нестероидни противовъзпалителни средства след факоемулсификация, **Симова Ж.**, Манолова Я., Групчева Хр.
3. XIII Симпозиум на Националната Глаукомна Асоциация, 20-21 март 2015г, IV Сесия: Диагностика на глаукомите, Факолитична глаукома – какво се случва с роговицата? – Т. Маринова, **Ж. Симова**, Хр. Групчева, Катедра по очни болести и зрителни науки, МУ Варна
4. XVIII-та Годишна среща на Съюза на очните лекари в България, 14-17 май 2015, Новотел Пловдив – гр. Пловдив, Сесия 3, Роговица:

Микроструктурни промени в роговицата след операция за катаракта и значението им при зарастване на роговичния разрез, **Симова Ж**, Групчева Хр, Манолова Я, Медицински Университет – Варна, СБОБАЛ - Варна

5. SOE Congress 6-9th June 2015, Vienna, Austria, E-poster: Central corneal thickness changes after cataract surgery, **Simova J**, Grupcheva Ch, Manolova Y

Издавам своята искрена признателност на проф. д-р Христина Групчева за предоставените ми възможности, за доверието и напътствията в клиничната практика и научната работа.

Благодаря на семейството ми за безрезервната подкрепа и разбирането.