

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН**  
**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА**

---

**Д-Р РАДИНА КАЛИНОВА КИРКОВА**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА ОСТ-АНГИОГРАФИЯ ПРИ  
ПАЦИЕНТИ С МАКУЛНА ДЕГЕНЕРАЦИЯ,  
СВЪРЗАНА С ВЪЗРАСТТА И ХОРОИДАЛНА  
НЕОВАСКУЛАРИЗАЦИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ  
ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД  
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН  
„ДОКТОР“**

Област на висше образование: 7. „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1. „Медицина“

Докторска програма: „Офталмология“

**Научен ръководител**

Проф. д-р Снежана Веселинова Мургова, д.м.

**Официални рецензенти**

Проф. д-р Зорница Златарова, д.м.н.

Проф. д-р Христина Видинова, д.м.н.

Плевен, 2024 г.

Дисертационният труд е написан на 162 страници, онагледен е с 16 таблици и 20 фигури.

Библиографската справка включва 179 литературни източника, от които 3 са на български автори, а останалите – на чуждестранни.

Дисертационният труд е разгледан, обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет в Катедрата по Очни болести, УНГ, ЛЧХ с ХС при Медицински университет – Плевен.

**Научно жури:**

1. Проф. д-р Галя Цветанова Маринова (Ставрева), д.м.
2. Проф. д-р Зорница Иванова Златарова-Ангелова, д.м.н.
3. Проф. д-р Христина Никоалева Видинова-Захова, д.м.н.
4. Проф. д-р Цветомир Иванов Димитров, д.м.н.
5. Доц. д-р Георги Йорданов Йорданов, д.м.

**Резервни членове:**

1. Доц. д-р Армине Вардани Григорян, д.м.
2. Доц. д-р Атанас Димитров Калайджиев, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 17.09.2024 г. от 13:00 ч. в зала „Парвум“ – Втора клинична база.

Материалите по публичната защита са на разположение в интернет сайта на Медицински Университет – Плевен, както и в секретариата на същия.

## Използвани съкращения

МДСВ – Макулна дегенерация свързана с възрастта

Анти-VEGF – анти-Vascular Endothelial Growth Factor

ОСТ – Оптична кохерентна томография

ОСТ-А – Оптична кохерентна томография – ангиография

РПЕ – Ретинен пигментен епител

ФА – Флуоресцинова ангиография

ФТД – Фотодинамична терапия

ГА – Географска атрофия

ХНВ – Хороидна неоваскуларизация

ФАЗ – фовеоларна аваскуларна зона

ММПз – Матриксни металопротеинази

Номерацията на фигурите в автореферата не съответства на тази в дисертационния труд.

## **СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>ВЪВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>5</b>
<b>ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....</b>	<b>6</b>
<b>МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....</b>	<b>7</b>
<b>РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>11</b>
<b>ОБСЪЖДАНЕ.....</b>	<b>35</b>
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>63</b>
<b>ПРИНОСИ.....</b>	<b>65</b>
<b>ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....</b>	<b>67</b>

## **ВЪВЕДЕНИЕ**

Макулната дегенерация, свързана с възрастта е заболяване, което придобива все по-голяма социална значимост, заради застаряващата пирамида на населението, особено на Стария континент, а също и в нашата страна. В късните си стадии заболяването е силно инвалидизиращо, нарушаващо качеството на живот на пациентите и способността им да се грижат пълноценно за себе си.

Неоваскуларната форма на МДСВ засяга много слоеве от външната и вътрешната ретина, РПЕ и хороидеята. Мултимодалните изобразителни техники (ФА, индоцианинова ангиография, ОСТ, ОСТ-ангиография) намират приложение в диагностицирането и проследяването на болните. Поради възможностите за сегментно разделение и анализ на микроциркулацията на различни нива, ОСТ-А се превърна в неотменна част от диагностиката и проследяването на пациенти с МДСВ. ОСТ-А подобрява възможностите за идентифициране на неосъдовете и допълва структурното ОСТ, ФА и индоцианиновата ангиография. Неинвазивността, краткото време за изследване и високата информативност, която носи ОСТ-ангиографията по отношение на МДСВ, дава възможност за идентифицирането на отделните морфологични видове неоваскуларни мембрани, които да служат като прогностични маркери за развитие и ход на заболяването. Откритите закономерности за ремоделиране на съдовата стена, биха могли да служат като база за разработване на нови терапевтични схеми и индивидуализиране на подхода спрямо „наивния“ вид НВ мембрана в момента на диагностицирането на неоваскуларна МДСВ.

## ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящия труд е да проучи възможностите на OCT-A при диагностицирането и проследяване на ефекта от лечението на пациенти с МДСВ и хороидална неоваскуларизация.

Задача 1: Дефиниране на вида неоваскуларна мембрана, съгласно изображенията от OCT-A и предложената от *Coscas et al* класификация

Задача 2: Прилагане на анти-VEGF интравитреална терапия при пациенти с МДСВ и ХНВ, определено по вида на OCT-A. Оценка на промяна на вида неоваскуларна мембрана.

Задача 3: Дефиниране на OCT-A белезите на прогресия и активност на неоваскуларната мембрана

Задача 4: Влияние на провежданата анти-VEGF терапия върху активността на мембраната и OCT-A белезите на прогресия и активност

Задача 5: Оценка на влиянието на съдовото ремоделиране след анти-VEGF терапия върху зрителната острота.

Задача 6: Съставяне на протокол за терапевтично поведение

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Лечебните заведения, които послужиха като база за събиране на материали са:

- СБАЛОБ „Зрение“ – София
- Societe d’experience liberal des ophthalmologists Barathon - Montluçon, Франция
- Клиника по очни болести УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ – Плевен

Като основна група за проучване на поставените цели и задачи бяха обособени всички случаи на новодиагностицирана неоваскуларна МДСВ.

Проучването е ретроспективно и обхваща 119 пациенти, 61 от които са случаи от Франция.

*Таблица 1: Демографски показатели на проследената кохорта:*

<b>Години</b>	<b>Мъже</b>	<b>Жени</b>	<b>Общо</b>
<b>Средна възраст</b>	76	76	76
<b>SD</b>	9.65	9.46	9.61
<b>Медиана</b>	77	77	77
<b>Обхват</b>	53	66	119

Набирането на информация обхваща периода месец ноември 2018 г. – месец декември 2020 г. Проучването е осъществено в три центъра в две европейски държави, три града. Алгоритъмът за поставяне на диагноза, оценка на

пациентите и определяне на терапевтично поведение е изцяло съобразен с възприетия модел за работа във Франция. Включените в кохортата пациенти са новодиагностицирани случаи на МДСВ. Всички при първата си визита са преминали пълно офталмологично изследване, включващо:

- Подробна анамнеза – фамилна обремененост, рискови фактори, системни заболявания;
- Определяне на зрителна острота за близо и далеч, тонометрия, биомикроскопия, индиректна офталмоскопия, флуоресцинова ангиография (т. нар. “златен стандарт”), структурно OCT и OCT-ангиография.

Обект на основен интерес на настоящия научен труд е съдовото ремоделиране след анти-VEGF терапия, оценено чрез OCT-ангиография. В проучването използвахме 3 от наличните на пазара апарати, на водещи фирми в областта на оптичната кохерентна томография:

- Heidelberg Engineering SPECTRALIS OCT-A
- Zeiss AngioPlex OCT/Cirrus HD-OCT 5000
- Nidek RS-3000 Advance 2

След извършване на всички гореописани изследвания и потвърждаване на диагнозата, се пристъпва към детайлно разглеждане на OCT-ангиографските изображения в трите им различни дълбочини. Определя се вида на неоваскуларната мембрана, съгласно описаната по-горе и представена от *Coscas et al* класификация.

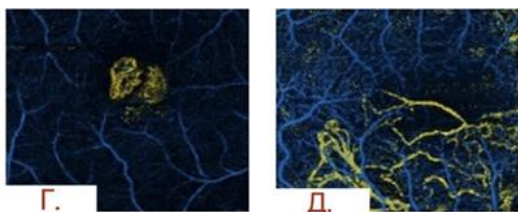
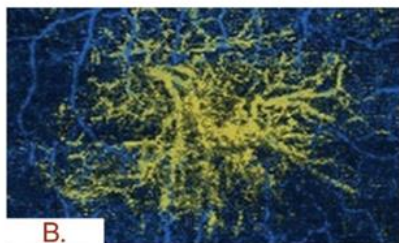
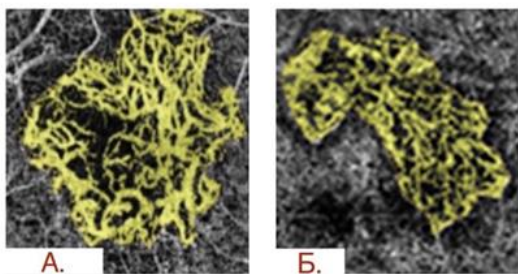


Кохортата от 119 пациенти е разделена в няколко групи, на база морфологичния изглед на неоваскуларната мембрана от OCT-A изображението:

Пациенти с:

1. НВ-мембрана тип „Корал“ – с ексцентричен хранещ съд, масивни трункуси с тънки капилярни рамификации
2. НВ-мембрана тип „Медуза“ – има масивен хранещ съд с центрифугални съдови трункуси с тънки капиляри
3. НВ-мембрана тип „Мъртво дърво“ – има масивен основен трункус и вариращи по големина и калибър рамификации
4. НВ-мембрана тип „Дантела“ – силно анастомозираща съдова мрежа, без основен съд
5. НВ-мембрана тип „Филаменти“ – съставена от множество преплитащи се, нишковидни съдове

6. Недетерминиран тип НВ-мембрана – чиито OCT-A изглед не отговаря на нито един от горните видове



Фиг. 3: OCT-ангиография, собствен архив, Очна клиника „Зрение“; Nidek OCT-A RS-3000 Advance.  
A.) НВ тип „Корал“; Б.) НВ тип „Медуза“; В.) НВ тип „Мъртво дърво“; Г.) НВ тип „Дантела“; Д.) НВ тип „Филаменти“

След подробна оценка, на пациента бива предложено лечение с интравитреална апликация на анти-VEGF препарат. Всички пациенти, включени в настоящето проучване са третирани с Eylea (Bayer).

Процедурата по поставяне на анти-VEGF се извършва в операционна зала в условия на стерилност. Контрола, включваща определяне на зрителна острота, тонометрия, биомикроскопия, офталмоскопия, структурно OCT и OCT-ангиография, се извършва на 25-тия ден след инжекцията. Според приетия за работа в настоящето проучване терапевтичен протокол, следваща инжекция трябва да бъде получена в интервал един месец от първата, като на пациента се правят три „зареждащи“ дози с интервал от един месец една от друга („loading” doses).

Статистически анализ:

С цел по-лесното и качествено проследяване, събраните данни са обобщени и оформени в табличен вид в Microsoft Excel. Всеки отделен пациент е въведен на нов ред, а показателите за морфологичен вид на наивната НВ-мембрана (НВМ), морфологичен вид на НВ мемрана след три интравитреални апликации на анти-VEGF, оценка на белезите на прогресия и зрителната острота преди и след терапия, са въведени в колони. Статистическият анализ беше извършен чрез програмния пакет SPSS, 13.0 (SPSS Inc., Chicago IL). Като статистически значими са приети всички стойности с  $P < 0.05$ . Избраното критично ниво на значимост е  $\alpha = 0,05$ . Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато  $P$  стойността ( $P$ -value) е по-малка от  $\alpha$ . Програмите *Microsoft Excel* и *Microsoft Word* са използвани за постояване на таблици и графики.

## РЕЗУЛТАТИ

### Резултати по демографски характеристики – преди терапия

В настоящето проучване проспективно са проследени 119 пациенти с новооткрита, нелекувана до момента неоваскуларна форма на МДСВ. Проучването е проведено в две европейски държави (България и Франция), в три града с население над 10 000 души за период от една година.

Шестдесет и четири (64) от пациентите са французи (европедина раса), а петдесет и пет (55) – българи (кавказка раса). Всички пациенти, включени в проучването живеят в градски центрове. Петдесет и трима (53) от пациентите са от мъжки пол (44.5%), а шестдесет и шест (66) – от женски (55.5%).

Средната възраст при пациентите е 75.45 г., с най-млад пациент – на 45 г. и най-възрастен на 97 г.

Средната възраст при мъжете е 75.75 г., с най-млад пациент на 59 г. и най-възрастен на 94 г.

При жените средната възраст е 75.80 г., с най-млад пациент на 45 г. и най-възрастен на 97 г.

На Табл. 3 е представена възрастово-половата структура на изследваната кохорта.

Табл. 3 – Възрастово-полова структура на изследваната кохорта

Група	Пол	Брой/% пациенти	Възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
МДСВ	мъже	53/44.5%	75.75	8.65	76	59	94

	жени	66/55.5%	75.80	10.33	77	45	97
	общо	119/100%	75.45	8.24	77	45	97

При пациентите от Франция, средната възраст е 76.56 г. с най-млад пациент на 62 г. и най-възрастен на 91 г.

Средната възраст за французите от мъжки пол е 75.24 г. и те съставят 45.31% от изследваната кохорта.

Средната възраст за французите от женски пол е 77.66 г., като те съставят 54.69% от кохортата французи.

Резултатите са представени в Таблица 4.

Таблица 4: Възрастово-полова структура на изследваната кохорта французи

Група	Пол	Брой/% пациенти	Възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
МДСВ	мъже	29/45.31%	75.24	8.62	76	62	91
	жени	35/54.69%	77.66	9.87	76	54	97
	общо	64/100%	76.56	8.21	76	54	97

При пациентите от България, средната възраст е 74.87 г. с най-млад пациент на 45 г. и най-възрастен на 94 г.

Средната възраст за българите от мъжки пол е 76.37 г. и те съставят 38.18% от изследваната кохорта.

Средната възраст за българите от женски пол е 73.70 г., като те съставят 61.82% от кохортата французи.

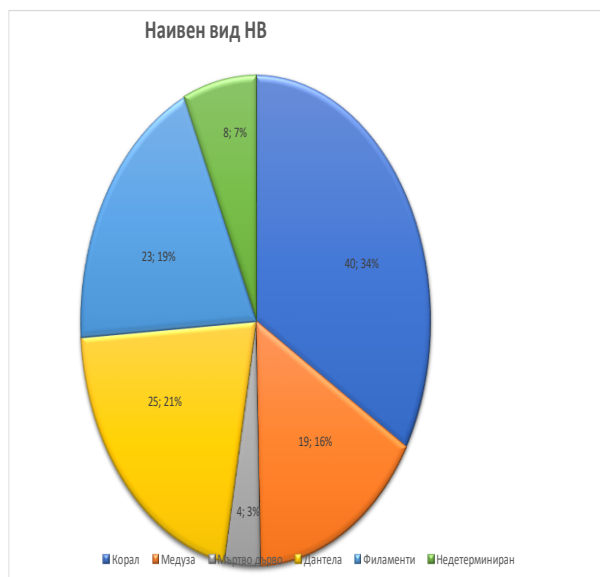
Резултатите са представени в Таблица 5.

Таблица 5: Възрасово-полова структура на изследваната кохорта българи

Група	Пол	Брой/% пациенти	Възраст				
			Mean	SD	Median	Min	Max
МДСВ	мъже	21/38.18%	76.37	8.62	76	59	94
	жени	34/61.82%	73.70	9.87	66	45	86
	общо	55/100%	74.87	8.21	70	45	94

Според морфологичните характеристики по ОСТ-А на наивните неоваскуларни мембрани, пациентите бяха разделени в следните групи: „корал“, „медуза“, „мъртво дърво“, „дантела“, „филаменти“ и „недетерминиран“.

Най-голям е броят пациенти е в групата тип „корал“ (40 бр.), следван от „дантела“ (25 бр.), „филаменти“ (23 бр.) и „медуза“ (19 бр.). Разпределението е представено графично на фиг. №4



Фиг. 4 Разпределение по брой на найвната форма неоваскуларна мембрана, съгласно ОСТ-А

Разпределението на отделните видове найвна НВМ е подложено на анализ и сред пациентите от различен пол.

**Не се установи статистически значима връзка между пола на пациентите и формата на „найвната“ неоваскуларна мембрана.**

Сред мъжете, най-голям е броят на пациенти с найвна НВМ тип „корал“ (17 бр.), следван от НВМ тип „дантела“ (15 бр.) и „филаменти“ (12 бр.).

При жените с най-голяма честота се открояват НВМ тип „корал“ (23 бр.), „медуза“ (14 бр.) и „филаменти“ (11 бр.).

НВМ тип „корал“ се среща почти поравно сред двата пола, с леко преобладаване сред жените – 57.50% срещу 42.50% при мъжете.

НВМ тип „медуза“ се среща значително по-често сред пациенти от женски пол – 73.68% от всички пациенти с НВМ „медуза“ са жени, докато едва 26.32% са мъже.

Подобно е процентното разпределение по пол и на НВМ тип „мъртво дърво“: 25% мъже и 75.0% жени.

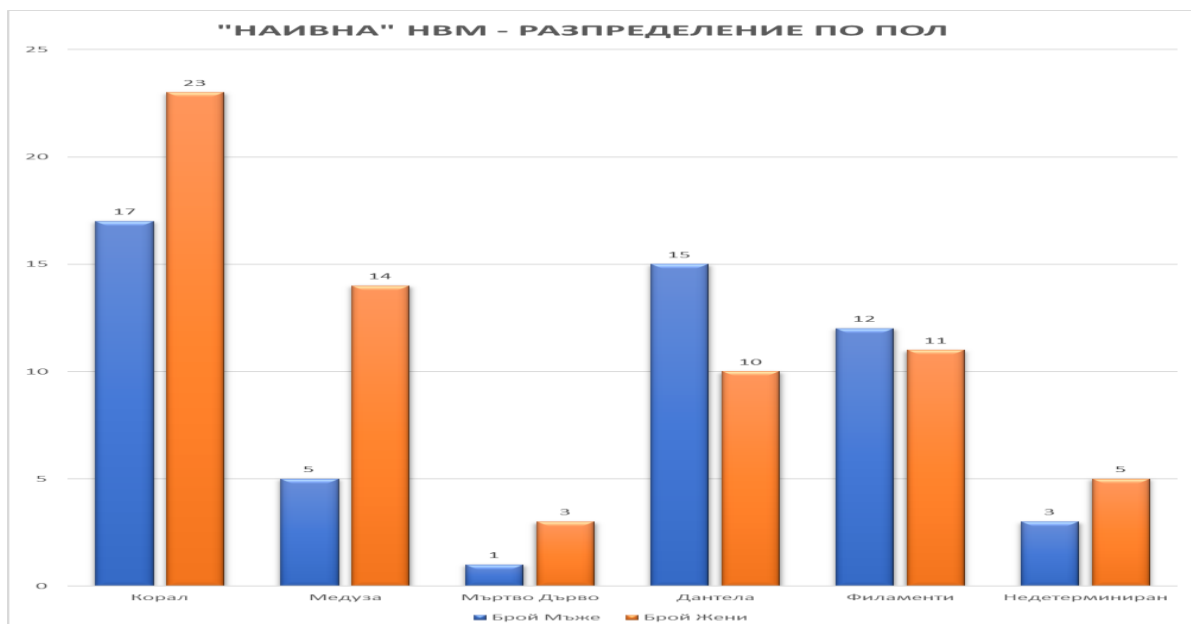
НВМ тип „дантела“ е по-често срещана при мъже – 60% в сравнение с пациентите от женски пол (едва 40% от тях са с НВМ „дантела“).

НВМ тип „филаменти“ са по-често срещани сред мъжете – в 52.17%, спрямо жените – 47.83% от изследваната кохорта.

„Недетерминираният“ вид НВМ в 62.50% от случаите се среща сред пациентки от женски пол.

На Фиг. 5 е представено разпределението на пациентите с различни морфологични варианти на наивна НВМ по пол.

*Фиг. 5 – Разпределение на НВМ преди терапия по пол*



На табл. 6 са представени данните за разпределението на НВМ по пол и средна възраст за отделните видове мембрани преди терапия

*Табл. 6: Разпределение на морфологичните варианти НВМ преди терапия по пол и възраст*

NV naïve	Брой	Брой	Общ Брой	Мъже %	Жени %	Средна Възраст
	Мъже	Жени		от групата	от групата	

Корал	17	23	40	42.50%	57.50%	76.35
Медуза	5	14	19	26.32%	73.68%	77.58
Мъртво Дърво	1	3	4	25.00%	75.00%	74
Дантела	15	10	25	60.00%	40.00%	71.56
Филаменти	12	11	23	52.17%	47.83%	76.48
Недетерминиран	3	5	8	37.50%	62.50%	80.75

Резултатите от настоящето проучване сочат, че най-млади са пациентите с НВМ тип „дантела“ – средна възраст 71.56 г., следвани от пациенти с НВМ „мъртво дърво“, а най-възрастните са „недетерминиран тип“ НВМ: 80.75 г.

Според възрастта пациентите са допълнително подразделени в четири подгрупи:

1. Първа възрастова група: 45 – 65 г.
2. Втора възрастова група: 66 – 75 г.
3. Трета възрастова група: 76 – 85 г.
4. Четвърта възрастова група: Пациенти над 86 годишна възраст

В Първа възрастова група (45 – 65 г.) най-голям брой са пациентите с наивна НВМ „дантела“ (7 бр.), следвани от НВМ тип „корал“ (6 бр.), „медуза“ (2 бр.), „филаменти“ (2 бр.), „мъртво дърво“ (1 бр.) и пациенти от групата „недетерминирана“ НВМ не се срещат.

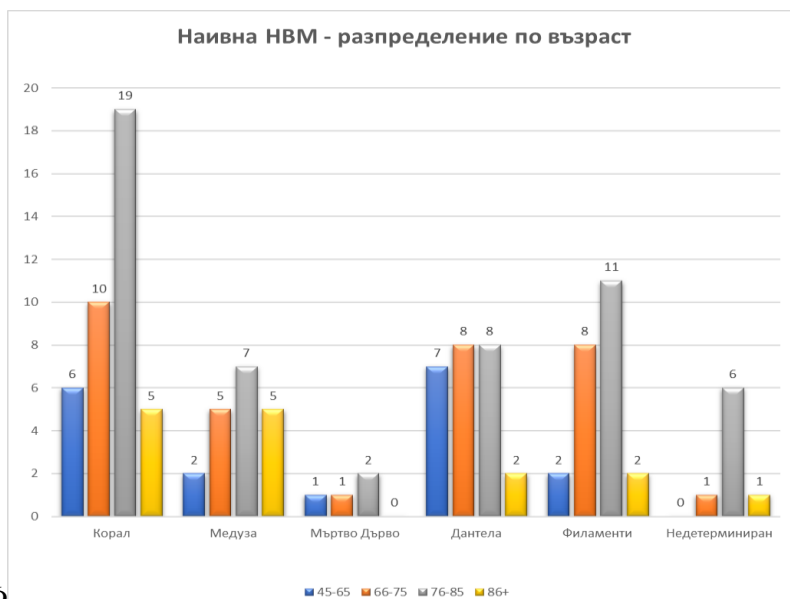
Във Втора възрастова група (66 – 75 г.) преобладават пациентите с НВМ тип „корал“ (10 бр.), следвани от НВМ тип „дантела“ и „филаменти“ – всяка с по 8 броя пациенти, НВМ тип „медуза“ (5 бр.), а към НВМ тип „мъртво дърво“ и „недетерминиран“ се включва по един пациент.



В Трета възрастова група (76 – 85 г.) най-много са пациентите с НВМ тип „корал“ (19 бр.), на второ място се нарежда НВМ тип „филаменти“ (11 бр.), следвани от НВМ тип „дантела“ (8 бр.), НВМ тип „медуза“ (7 бр.), НВМ от „недетерминиран“ тип (6 бр.) и НВМ тип „мъртво дърво“ (2 бр.).

Сред най-възрастните пациенти от Четвърта група (над 86 г.) най-често срещаните морфологични варианти на НВМ са „корал“ и „медуза“ – всяка от тях с по пет пациенти, след това за съответната възрастова група се нарежда НВМ тип „дантела“ (2 бр.), „недетерминиран“ вариант – един пациент. В Четвърта възрастова група пациенти от НВМ тип „филаменти“ и „мъртво дърво“ не се срещат.

Фиг. 6 представя разпределението на различните морфологични видове НВМ („корал“, „медуза“, „мъртво дърво“, „филаменти“, „дантела“ и „недетерминиран“) в четири различни възрастови групи 45 – 65 г., 66 – 75 г., 75 – 85 г., над 86 годишна възраст.



Ф

иг. 6 Разпределение на

вида наивна НВМ в различните възрастови групи

**При извършеният корелационен анализ НЕ се установи статистически значима връзка между възрастта на пациентите и вида на нетретираната (наивна) неоваскуларна мембрана.**

След проведено лечение с три интравитреални апликации на анти-VEGF препарат (Eylea, Bayer) с интервал месец между тях, бе анализирано разпределението на отделните видове третирани НВМ сред пациентите от различен пол. Подложен на корелационен анализ бе фактор „пол“ и морфологичния вариант на третираната НВМ:

**Не се установи статистически значима връзка между пола на пациентите и морфологичната форма на неоваскуларна мембрана след терапия.**

Сред мъжете, най-голям е броят на пациенти с третирана НВМ тип „филаменти“ (14 бр.), „медуза“ (13 бр.), следвани от НВМ тип „мъртво дърво“ и „дантела“ – всяка от тях с по 10 броя пациенти, НВМ тип „корал“ (6 бр.).

При жените с най-голяма честота се открояват НВМ тип „мъртво дърво“ (24 бр.), „медуза“ (22 бр.), „дантела“ (13 бр.), „филаменти“ (4 бр.), „корал“ (3 бр.)

Пациенти с НВМ морфологичен вариант „недетерминиран“ не се срещат нито при мъжете, нито при жените.

НВМ тип „корал“ след терапия се среща предимно сред мъжете (66.76% мъже, 33.3% жени), докато сред наивните форми на НВМ „корал“ се среща почти поравно сред двата пола, с леко преобладаване сред жените (вж по-горе).

НВМ тип „медуза“ след проведена терапия, също както и сред наивните форми се среща по-често сред пациенти от женски пол (макар и с променен процентен израз, спрямо разпределението при наивните НВМ) – 62.86% от всички пациенти с НВМ „медуза“ са жени, докато 37.14% са мъже.

Процентното разпределение по пол и на НВМ тип „мъртво дърво“ след терапия остава почти непроменено спрямо наивните форми: 29.41% мъже и 70.59% жени.

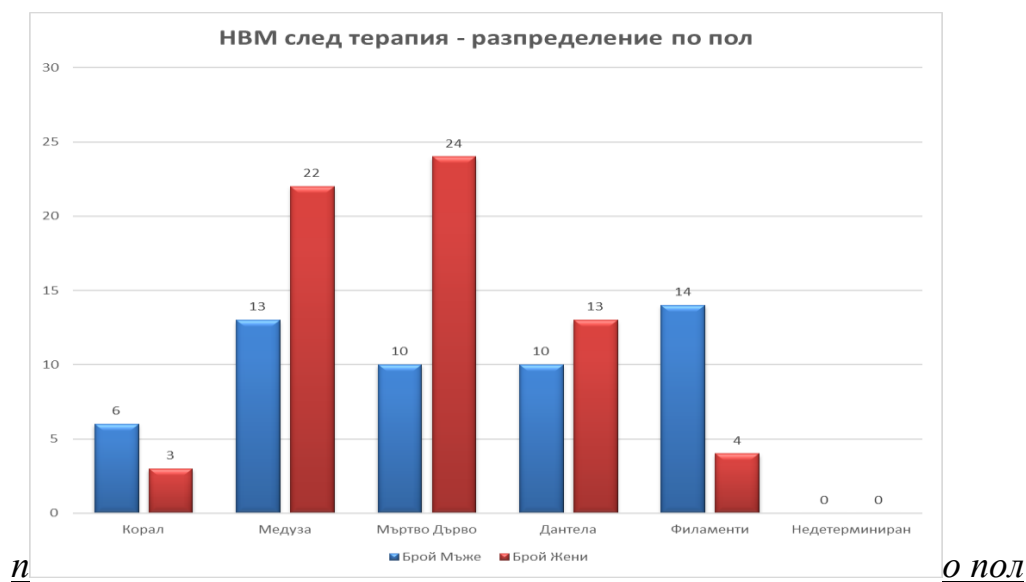
НВМ тип „дантела“ преди терапия е по-често срещана при мъже – 60%, докато след терапия процентното разпределение се променя с лек превес на женския пол: 43.48% мъже срещу 56.52% жени.

НВМ тип „филаменти“ след терапия са по-често срещани сред мъжете – в 77.78%, спрямо жените – 22.22% от изследваната кохорта.

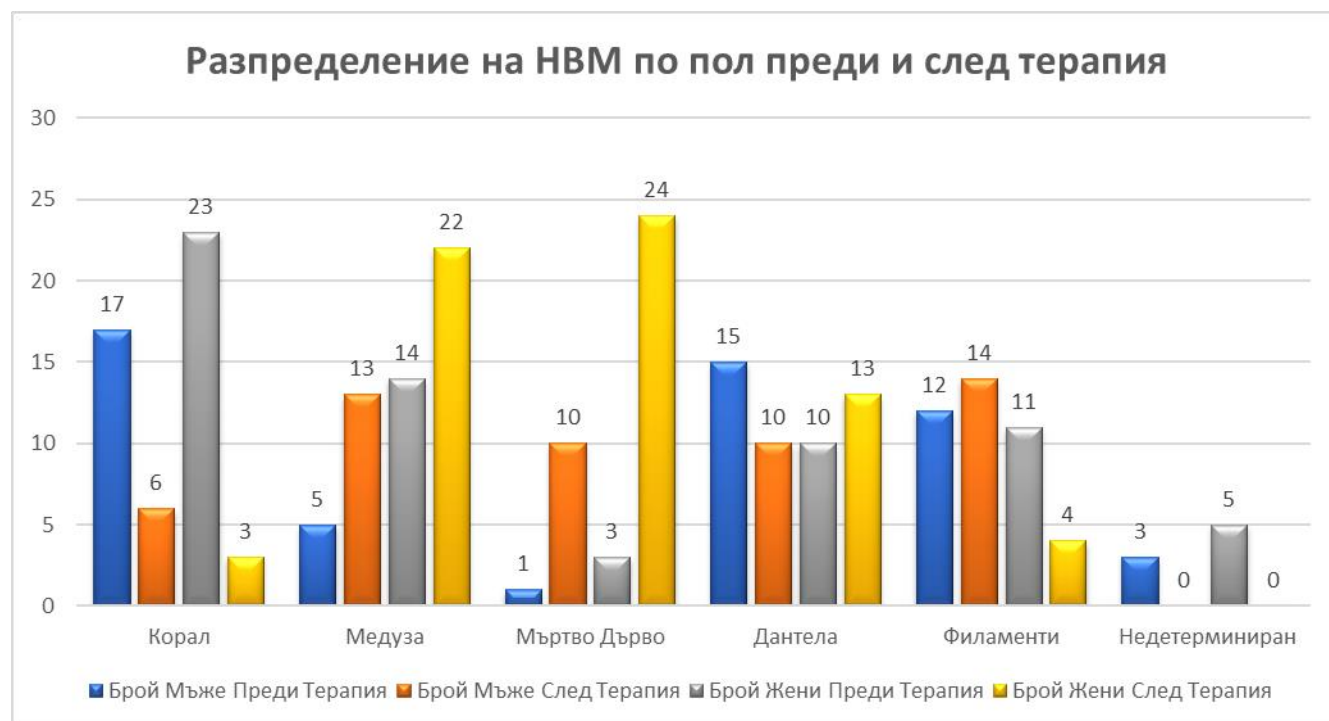
„Недетерминираният“ вид НВМ в 62.50% от случаите се среща сред пациентки от женски пол.

На Фиг. 7 е онагледено графично гореописаното разпределение на пациентите с различни морфологични варианти на НВМ по пол след проведена интравитреална терапия с анти-VEGF.

Фиг. 7 – Разпределение на видовете НВМ след терапия



На Фиг. 8 графично е представено разпределението по пол преди и след терапия на различните морфологични варианти НВМ



На табл. 7 са представени данните за разпределението на НВМ по пол и средна възраст за отделните видове мембрани НВМ след проведена терапия с

<b>NV postth</b>	<b>Брой Мъже</b>	<b>Брой Жени</b>	<b>Общ Брой</b>	<b>Мъже % от групата</b>	<b>Жени % от групата</b>	<b>Средна Възраст</b>
Корал	6	3	9	66.67%	33.33%	75.89
Медуза	13	22	35	37.14%	62.86%	75.37
Мъртво Дърво	10	24	34	29.41%	70.59%	78.38
Дантела	10	13	23	43.48%	56.52%	71.65
Филаменти	14	4	18	77.78%	22.22%	76.89
Недетерминиран	0	0	0	0.00%	0.00%	0

три „зареждащи“ дози анти-VEGF.

*Табл. 7: Разпределение на морфологичните варианти НВМ след терапия по пол и възраст*

Резултатите от настоящето проучване сочат, че след проведена терапия най-млади са пациентите с НВМ тип „дантела“ – средна възраст 71.65 г., следвани от пациенти с НВМ „медуза“ – средна възраст 75.37 г. и НВМ тип „корал“ – 75.89, а най-възрастните са с НВМ тип „мъртво дърво“: 78.38 г.

С цел по-нагледно представяне на възрастовото разпределение на НВМ след проведена терапия, пациентите бяха допълнително подразделени в четирите възрастови подгрупи, използвани при представянето на резултатите за наивните НВМ (вж по-горе).

В първа възрастова група (45 – 65 г.) най-голям брой са пациентите с морфологичен вариант на НВМ след терапия: „дантела“ (5 бр.), „медуза“ (5

бр), второ място си делят НВМ тип „мъртво дърво“ (3 бр.) и „филаменти“ (3 бр.). НВМ тип „корал“ в тази възрастова група след проведена терапия, пациентите са двама (2 бр.)

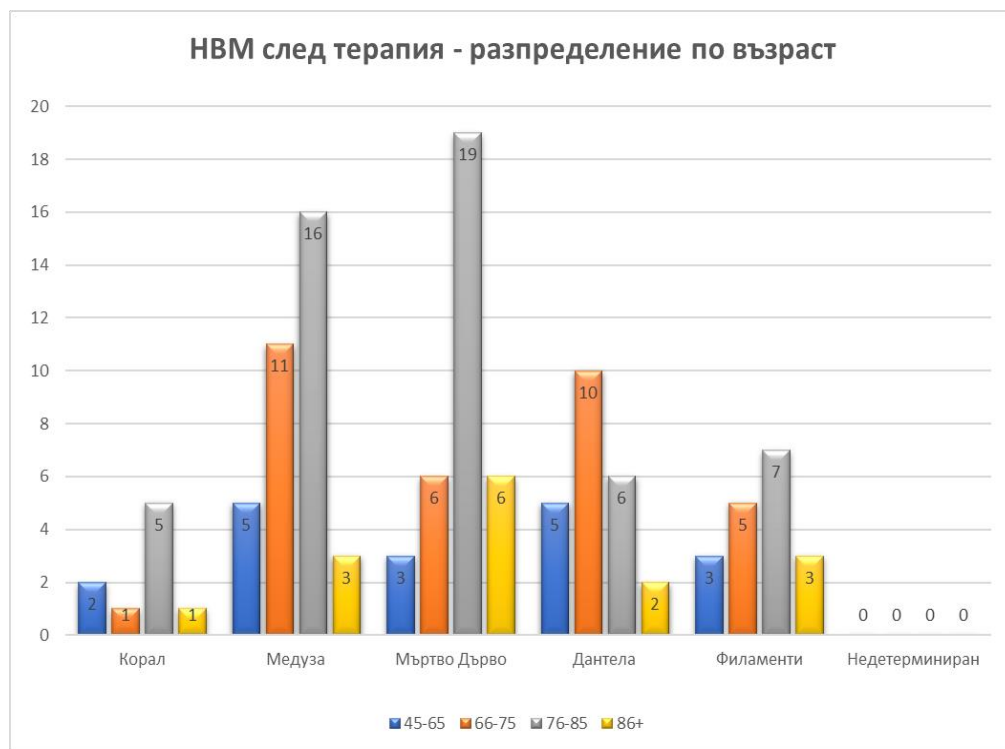
Във втора възрастова група (66 – 75 г.) преобладават пациентите с НВМ тип „медуза“ (11 бр.), следвани от НВМ тип „дантела“ (10 бр.) и „мъртво дърво“ (6 бр.). НВМ тип „филаменти“ са 6 броя, а тип „корал“ – само един, след проведена терапия с три „зареждащи“ дози анти-VEGF.

В трета възрастова група (76 – 85 г.) след проведената терапия най-много са пациентите с НВМ тип „мъртво дърво“ (19 бр.), на второ място се нарежда НВМ тип „медуза“ (16 бр.), следвани от НВМ тип „филаменти“ (7 бр.), НВМ тип „дантела“ (6 бр.), и НВМ тип „корал“ (5 бр.).

Сред най-възрастните пациенти от четвърта група (над 86 г.) най-често срещан морфологични вариант на НВМ след терапия е „мъртво дърво“ – 6 броя, второто място си поделят НВМ тип „медуза“ и „филаменти“ – всяка по 3 броя. В тази възрастова група след терапия от НВМ тип „дантела“ има само 2 броя и 1 брой НВМ тип „дантела“. В Четвърта възрастова група **преди терапия** пациенти от НВМ тип „филаменти“ и „мъртво дърво“ не се срещат.

Фиг. 9 представя разпределението на различните морфологични видове НВМ **след терапия** („корал“, „медуза“, „мъртво дърво“, „филаменти“, „дантела“ и „недетерминиран“) в четири различни възрастови групи 45 – 65 г., 66 – 75 г., 75 – 85 г., над 86 годишна възраст.

*Фиг. 9 Разпределение на вида наивна НВМ в различните възрастови групи*



*след терапия*

Обобщените резултати от представените по-горе таблици и графики бяха подложени на корелационен анализ, за да се установи евентуална зависимост между възрастта на пациента и морфологичния вариант на НВМ след проведена терапия с три „зареждащи“ дози анти-VEGF според описания в Глава „Материали и методи“ терапевтичен протокол.

**Извършеният корелационен анализ НЕ показва статистически значима връзка между възрастта на пациентите и морфологичния вид на неоваскуларната мембрана след терапия.**

**Корелационен анализ между наивната НВМ и морфологичният ѝ вид след терапия**

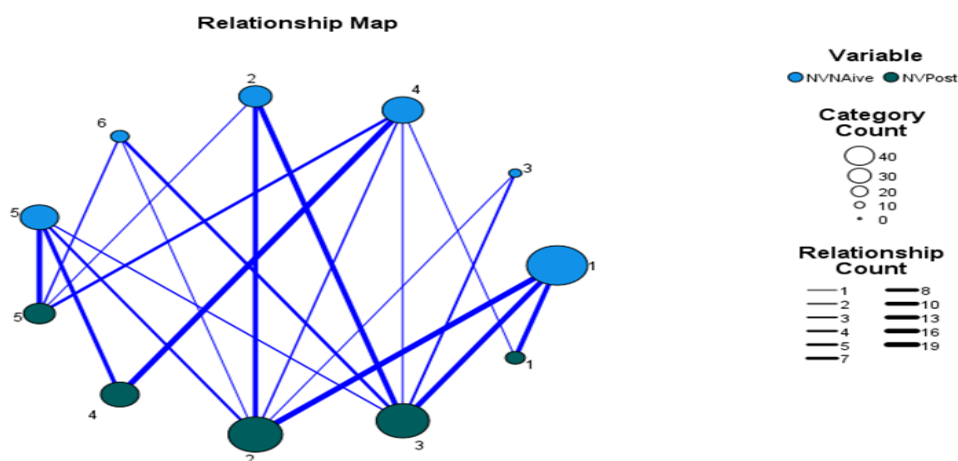
Съвременната анти-VEGF терапия си поставя за цел да намали активността на третираната мембрана и да се установи контрол над прогресията на заболяването. Широко утвърден протокол за терапия изисква натоварваща доза от три регулярни месечни интравитреални апликации. Приема се, че това е достатъчно, за да премине острата фаза в хронична и да се установи контрол над мембраната.

Потърси се връзка между началния вид/наивна неоваскуларна мембрана/ и промяната ѝ след три апликации на анти-VEGF интравитреално през месец.

Корелационният анализ върху тази зависимост, посочи статистически значима връзка между морфологичната форма преди терапия и тази след за цялата кохорта от 119 пациенти: **Spearman's rho:  $\rho=0.61137$ ,  $p=0$ ,  $n=119$**

Фиг. 10: Карта на връзките между наивния тип НВ мембрана и вида след терапия

Дебелината на линията е право пропорционална на силата на връзката.





**Легенда:** *NV naïve* – „наивна“ форма на неоваскуларна мембрана, преди терапия; *NV post* – форма на неоваскуларната мембрана след три интравитреални приложения анти-VEGF с интервал месец между тях

1 – Корал; 2 – Медуза; 3 – Мъртво дърво; 4 – Дантела; 5 – Филаменти; 6 – недетерминиран;

С цел по-подробен и задълбочен анализ, наивните неоваскуларни мембрани бяха подразделени допълнително в зависимост от „зрелостта“ на съдовете, които ги изграждат. По този начин се потърси връзка между хистологичното устройство на мембраната (компонентите, изграждащи съдовата ѝ стена) и настъпващото ремоделиране след терапия. Подразделението е извършено като се взема под внимание OCT-A изображението и калибъра на съдовете, изграждащи мембраната и съгласно теорията за ретинната ангиогенеза на *De Almodovar et al.*

Така бяха сформирани две групи: „диференцирани“ и „недиференцирани“ мембрани. Към „диференцираните“ се отнесоха „корал“, „медуза“, „мъртво дърво“. Към „недиференцираните“ – „дантела“, „филаменти“, „недетерминиран“. За групата на диференцираните (62 бр.), отново бе приложен теста Spearman's rho, който потвърди статистическата корелация между трите морфологични вида:

Spearman's rho:  $\rho=0.32385$ ,  $p=0.01024$ ,  $n=62$ .

Приложен и chi-square тест -  $39.6406$ ,  $p=< 0.00001$ , който също потвърди статистическата връзка

*Табл. 8: Резултати от chi-square test*

<b>Резултати</b>			
	НВ наивна форма	НВ след терапия	<b>Общо редове</b>
Корал	40 (24.00) [10.67]	8 (24.00) [10.67]	48
Медуза	18 (23.00) [1.09]	28 (23.00) [1.09]	46
Мъртво дърво	4 (15.00) [8.07]	26 (15.00) [8.07]	30
<b>Общо колони</b>	62	62	<b>124</b> (Тотал)

Проучването установи, че неоваскуларни мембрани от вид „корал“ най-често след терапия преминават във вид „медуза“ (47%), или „мъртво дърво“ (33%). Едва 20% не се променят след терапия. Тип „медуза“ след терапия в 55.6% преминава в „мъртво дърво“, а в 44.4% не се променя. В 75% от случаите „мъртво дърво“ запазва своя морфологичен вид и след терапия. То се явява крайна, максимално диференцирана форма (по хистологична същност) на неоваскуларна мембрана, която не се променя във времето.

Фиг.11 Ремоделиране НВ тип „корал“, „медуза“, „мъртво дърво“ след терапия:



За групата на „недиференцираните“, незрели неоваскуларни мембрани, към които се числят „дантела“, „филаменти“, недетрминиран“, отново бяха приложени Spearman’s rho и chi-square test:

Spearman’s rho:  $\rho = -0.07683$ ,  $p = 0.57358$ ,  $n = 56$  (4-6)

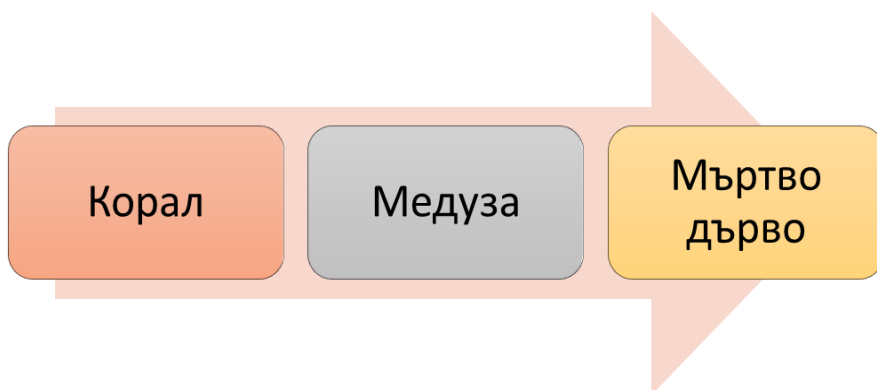
**Те обаче не откриха корелационна зависимост между отделните форми преди и след терапия.**

Независимо, че в 64% от случаите наивна неоваскуларна мембрана тип „дантела“ не се променя след терапия, статическите данни за трите вида, не позволяват да бъде дефинирана закономерност за преминаване от една наивна форма в друга.

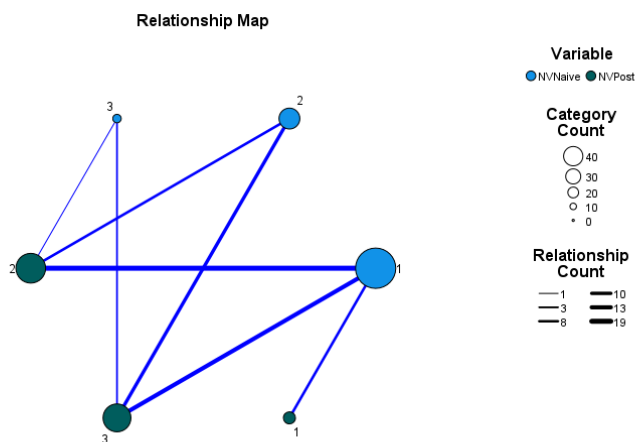
На Фиг. 9 е изобразена статистическата зависимост в ремоделирането на „диференцираните“ НВМ под влияние на анти-VEGF терапията.

На Фиг. 10 въз основа на получените статистически резултати е изведена карта на зависимостите в групата на „диференцираните“ НВМ.

Фиг. 12 – Процес на ремоделиране на „диференцираните“ НВМ под влияние на интравитреална анти-VEGF терапия



Фиг. 13 – Карта на зависимостите/връзките между наивната форма на НВМ от групата на диференцираните и формата ѝ след анти- VEGF терапия



**Легенда:** *NV naïve* – „наивна“ форма на неоваскуларна мембрана, преди терапия; *NV post* – форма на неоваскуларната мембрана след три интравитреални апликации анти-VEGF с интервал месец между тях 1 – корал; 2 – медуза; 3 – мъртво дърво;

### Дефиниране на ОСТ-А белезите на прогресия

Идентифицирането на белези на прогресия е ключово за установяване на контрол над дадено заболяване. В случая с ОСТ-А то предоставя повтаряема

информация на изображения с висока резолюция. Въз основа преглед и анализ на 52 литературни източници от базата данни pubmed и търсене на ключови думи „ОСТ-ангиография“, „макулна дегенерация“, „хороидална неоваскуларизация“, се обобщиха следните ОСТ-А белези на активност на НВ-мембраните

- перилезионално тъмно хало
- рамификации в патологичната мрежа
- ангиографска връзка между неоваскуларната мембрана и нормалната хороидална мрежа

### **Корелационни зависимости между белезите на прогресия и вида на НВМ преди и след терапия**

Дефинирането на белези на прогресия е основополагащо за преценка на провежданата терапия. Ефективността на избраното лечение се определя от контрола върху белезите на прогресия на заболяването. Подложиха се на анализ промените, настъпили в белезите на прогресия в хода на провежданата терапия. Всички ОСТ-А снимки на 119-те пациенти, включени в проучването преди началото на терапията и след всяка една от трите дози интравитреално приложение на Eylea, бяха внимателно прегледани и динамиката в белезите на прогресия бе отразена в табличен вид (Таблицы 5,6,7 – по-долу в текста):

- наличие на **периолезионалното тъмно хало** преди и след всеки една от дозите
- **рамификации** в патологичната мрежа – тяхното намаляване, или увеличаване

- проследяване на наличието, или не на **ангиографска връзка** между НВ-мембрана и нормалната мрежа

При навината, нетретирана НВМ всички 119 включени в проучването очи, имат и трите белега на активност (тъмно хало, рамификации и ангиографска връзка).

В табличен вид са представени и анализирани внимателно трите белега на активност и тяхната динамика след проведеното лечение с анти-VEGF.

Извадените в табличен вид данни, бяха подложени на статистически анализ (Spearman's rho, independent samples t-test) и бяха получени следните резултати:

1. Не се откри статистически значима връзка между вида на наивната НВ мембрана и наличието на перилезионалното тъмно хало:

**Spearman's rho:  $\rho = 0.1166$ ,  $p = 0.20665$ ,  $n = 119$**

2. Перилезионалното тъмно хало намалява след терапия –

**Spearman's rho:  $\rho = -0.68361$ ,  $p = 0.00665$ ,  $n = 119$**

3. Рамификациите в патологичната съдова мрежа намаляват след терапия единствено в групата на диференцираните мембрани, като колкото по-диференцирана е мембраната, толкова по-малко са рамификациите след терапия:

**Spearman's rho:  $\rho = -0.33451$ ,  $p = 0.00788$ ,  $n = 62$  (1-3)**

4. Колкото по-диференцирана е мембраната, толкова по-често има ангиографска връзка след терапия – резултатите от корелационния

анализ са представени в Табл.8 и Табл. 9. От тях е видно, че между недиференцираните мембрани след терапия и наличието на ангиографска връзка не се установява статистически значима зависимост.

### **Корелационни зависимости между вида на НВМ и зрителната острота**

Детерминирането на различни видове неоваскуларни мембрани повдига въпроса дали те влияят върху зрителната острота по различен начин. **Приложеният статистически анализ на данните от направеното проучване не доказва връзка (било положителна, или отрицателна) на който и да е НАИВЕН морфологичен вид мембрана, със зрителната острота преди и след терапия.**

След настъпилото съдово ремоделиране, **бе установена статистическа връзка между морфологичния вариант СЛЕД терапия и зрителната острота:**

За групата на „диференцираните“ неоваскуларни мембрани („корал“, „медуза“, „мъртво дърво“) зависимостта е отрицателна:

**Spearman's rho:  $\rho = -0.29387$ ,  $p = 0.02043$ ,  $n = 62$**

Което означава, че колкото по-малко диференцирана е мембраната (например „корал“), толкова по-ниска е зрителната острота.

За групата на недиференцираните мембрани, отново имаме статистически значим резултат, но той е с позитивен знак:

**Spearman's rho:  $\rho=0.30498$ ,  $p=0.02228$ ,  $n=56$** , т.е. колкото по-диференцирана е мембраната (например „филаменти“), толкова по-висока е зрителната острота.

### **Съставяне на терапевтичен протокол**

Проведеният анализ на резултатите, свързани с вида на неоваскуларната мембрана, нейната промяна и демонстрираните белези на прогресия оформи протокол за провеждане на индивидуализирано и мониторирано поведение при хороидална неоваскуларизация, в хода на МДСВ.

Приложеният в това проучване протокол - три „зареждащи“ дози (Eylea, Bayer) в рамките на месец една от друга („loading” doses) и контрол на зрителната острота и ОСТ-А находката, се оказа ефективен в 97.5% от пациентите. Заради високият процент на добро терапевтично повлияване, бих го предложила като начален модел на поведение при всеки болни с новодиагностицирана МДСВ с хороидална неоваскуларизация.

Последващото проследяване и терапия са разковничето за добрия дълготраен резултат. То трябва да бъде съобразено както с функционалния, така и с анатомичния отговор на терапията, вземайки под внимание наличието, или не на белези на активност и прогресия на НВМ.

В идеалния си вариант, индивидуализираният протокол в борбата с неоваскуларната МДСВ, следва да включва:

1. Три „зареждащи“ дози анти-VEGF в рамките на месец една от друга („loading” doses)
2. Контролни прегледи с ОСТ и ОСТ-А всеки месец в рамките на 6 месеца, отчитайки и белезите на прогресия и активност



(перилезионално тъмно хало, рамификации, наличие на ангиографска връзка). Това е необходимо за установяване на всички възможни белези на прогресия.

- 2.1. При установяване на стабилност в състоянието през първите 6 месеца – периодът за контролни прегледи се увеличава
- 2.2. При установяване на реактивиране на белезите на прогресия (например увеличаване на тъмното хало, или броя на рамификациите) – дори при липса на интравитреална и субретинна течност, пациентът се инжектира отново
- 2.3. При установяване на ексудация – интравитреална анти-VEGF апликация

Фиг. 14 – Предложение за протокол за терапевтично поведение, съобразен с



ОСТ-А находката

## ОБСЪЖДАНЕ

### 1.1. Демографски характеристики

Тъй като една част от пациентите от Франция (европеидна раса), се направи справка с най-мащабното френско проучване за честота и заболяемост от МДСВ. LANDSCAPE Study (Creuzot-Garcher CP et al, 2022) е ретроспективно проучване, проведено във Франция, на база идентификация на пациенти с неоваскуларна форма на МДСВ в регистъра на Националната здравна система на страната. Данните от LANDSCAPE Study (Creuzot-Garcher CP et al, 2022) са подкрепени и от друго френско проучване - ALIENOR Study (Delcourt C et al, 2010), което обхваща четири годишен интервал и отново е ретроспективно. Средната възраст при ALIENOR Study (Delcourt C et al, 2010), е 79.7 години, а женският пол преобладава – 62.7%. Друго мащабно европейско проучване е проведено във Финландия и обхваща период от 15 години (Ida Korva-Gurung et al, 2023). Средната възраст на пациентите във Финландското проучване е 78 години, като отново женският пол има превес.

По-ранната възраст при поставянето на диагнозата при изследваната в това проучване група, спрямо предходните данни от литературата, може да бъде обяснено в улесняване на достъпа до медицинска помощ (особено в България) и подобряване на диагностичните възможности.

Разпределението по пол, е с осезаемо по-голямо преобладаване на жените, спрямо изложените по-горе резултати от цитираните проучвания.

В заключение, резултатите от настоящето проучване са близки и подкрепят данните от световната литература.

## 2. Дефиниране на морфологията на неоваскуларната мембрана - класификации

Макулната неоваскуларизация се свързва с инвазия от съдове и/или материали във външната ретина, субретиналното пространство или суб-РПЕ пространството в различни комбинации. Базираната на ФА класификация за ретинната неоваскуларизация, описва нейното анатомично местоположение..

Първи ОСТ-А морфологичните характеристики на НВ-мембрани описват колегите от *Creteil*, Франция. До момента това е единствената, която макар и на пръв поглед субективна класификация на НВ мембрани, показва висока повтаряемост при наблюдение от различни екзаминатори. Именно за това тя е в основата на настоящето проучване.

В литературата до момента липсват проучвания за преобладаването на типа НВ мембрани по морфологичен вид сред новодиагностицираните болни, както и за разпределението на отделните видове по възраст и пол.

В настоящето проучване, сред нетретираните пациенти с неоваскуларна МДСВ, най-често срещан морфологичен вариант е „коралът“, следван от „дантела“ , „филаменти“, „медуза“ , „мъртво дърво“.

Определянето на водещият по честота морфологичен вид е важна начална стъпка в проучването, така че да могат да бъдат търсени зависимости в изпълнение на следващите задачи – а именно настъпване на съдово ремоделиране на даден морфологичен вид в резултат на провежданата анти-VEGF терапия.

Тази статистическа тенденция е необходима като отправна точка и за да може да се потърси зависимост между агресивността на заболяването и конкретен найевен вид НВ-мембрана.

Не се откриха зависимости за възрастово разпределение на различните морфологични видове, нито пък за връзка между пола и вида мембрана.

Уеднаквяването на стандартите за ОСТ-А описание на НВ-мембрани е от особена значимост и една от целите на това проучване е да покаже предимствата и недостатъците на единствената предложена до момента класификация на ОСТ-А изображения на хороидната неоваскуларизация в контекста на МДСВ.

Предложената от Coscas (Coscas F. et al, 2019) класификация е добре приложима, разпознаваема, лесно усвоима, достатъчно обективна и описателна. В случая не е разглеждана в паралел с класификацията по ФА, тъй като фокусът на проучването е изключително ОСТ-А като нов и неинвазивен метод в диагностиката на МДСВ.

### 3. Корелационните зависимости между найевната НВМ и морфологичният ѝ вид след терапия

Хороидалната неоваскуларизация е типична за неоваскуларната МДСВ, като според анатомичното ѝ разположение се наблюдават две форми (класификация по ФА характеристики, която е общо приета в световната клинична практика):

- Окултна – между РПЕ и Бруховата мембрана
- Класическа – между РПЕ и невросензориума

Секрецията на VEGF води до покачване нивата на профибротични фактори като туморният растежен фактор- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и съединително-тъканния растежен фактор (CTGF). Когато балансът между ангиогенни (VEGF) и фиброгенни (CTGF) фактори достигне определено съотношение, се наблюдава т.нар. „ангиогенно превключване“, описано за първи път от Folkman and Hanhan през 1991 г. (Folkman et al, 1991) и доизяснено като концепция през 2000 г. от Hanhan and Weinberg (Hanhan et al, 2000). В зависимост в коя посока е изтеглено съотношението между проангиогенни и профиброгенни фактори, се наблюдава или усилена ангиогенеза, или заменянето ѝ с фиброза. Именно ангиогенният шифт в полза на фиброзата е в основата на принципа на работа на анти-VEGF интравитреалните медикаменти.

През 1994 г. в American Journal of Pathology за първи път е публикувано твърдението, че страдащата от хипоксия ретина произвежда VEGF и се предполага ролята му в очните заболявания, протичащи с неоваскуларизация.

Интересът към анти-VEGF се засилва около 2002 г., основно в областта на онкологията, от където именно тръгват иновациите по отношение на борбата с неоангиогенезата. Първият регистриран продукт за употреба в онкологичната практика е bevacizumab (Avastin) – хуманизирано антителио срещу всички изоформи на VEGF. Bevacizumab е одобрен от FDA за лечение на гръден и колоректален карцином през 2004 г. През 2004 г. е одобрен и първият анти-VEGF препарат за очна употреба - pegaptanim (Macugen, Eytech Pharmaceuticals, New York, NY). Той неутрализира VEGF-165 (вероятно и VEGF-188, но недоказано). Поучвания във II и III фаза доказват, че употребата му намалява загубата на зрителна острота от неоваскуларна МДСВ (Vinores SA et al, 2006).

Междувременно малко, едноцентрово проучване доказва положителният ефект на bevacizumab върху зрителната острота при МДСВ и минималните му системни ефекти (Shima C. et al, 2008).

Въпреки обещаващите „off label” резултати по отношение на bevacizumab, отначало се е считало, че препаратът няма достатъчно добра дифузия през ретината, така че да достигне ефективни концентрации в хороидеята. Именно за това през 2006 г. FDA одобрява за хуманна употреба Genentech – Ranimizumab (Lucentis) – моноклонално, хуманизирано антитяло Fab, което неутрализира всички активни форми на VEGF. Проучванията MARINA (Rosenfeld PJ. et al, 2006) и ANCHOR (Brown DM. et al, 2009) доказват на намаляване на загубата на зрителна острота при проследяване от две години при терапия с Lucentis на класически и окултни НВМ. Проучването САТТ (Maguire MG. et al, 2016) сравнява ефектите на Avastin и Lucentis и намира сходен резултат.

През ноември 2018 г. FDA одобрява за употреба при неоваскуларна МДСВ препарата aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals. Tarrytown, NY) – химерен, фюжън протеин, разработен с цел подобряване на фармакокинетичността. Eylea (Bayer) блокира VEGF-A, свързвайки тирозинкиназните рецептори VEGF-R1, VEGF-R2 както и Fc фракцията на човешкия плацентарен IgG1. Проучвания VIEW1 (Kaiser PK. et al, 2017) и VIEW2 (Schmidt-Erfurth, Ursula et al, 2013) демонстрират по-дългия полуживот и по-продължителния ефект на Aflibercept в сравнение с Ranibizumab.

През октомври 2019 г. FDA одобри препарата Beovu (brolucizumab-dbl, Novartis), който свързва трите големи изоформи на VEGF – VEGF-110,

VEGF-121, VEGF-165). Проучванията HAWK и HARRIER (Dugel PU et al, 2019) демонстрират сходната му ефективност по отношение на зрителната острота при пациенти с неоваскуларна МДСВ и период на проследяване една година. Появиха ссе обаче и множество публикации, демонстриращи васкулитни прояви след приложение на препарата.

През 2022 г. FDA одобри за вътреочна употреба първото моноклонално антитяло, блокиращо както VEGF, така и angiopoietin-2, а именно faricimab-svoa (Vabysmo, Roch/Genentech). Шест месечното проучване TRUCKEE (Khanani AM. et al, 2023) демонстрира подобрене и поддържане на зрителната острота при пациенти с неоваскуларна МДСВ, заедно с постигане на бързо подобрене в анатомичните параметри. Съобщава се за добра толерантност към препарата и ниска честота на вътреочни възпаления.

Наскоро, през август 2023 г., FDA одобри Eylea HD (Regeneron Pharmaceuticals), препарат с подсилена формула 8 mg, за който проучването CANDELA (Wycoff CC. et al, 2023) предполага по-добър потенциален терапевтичен ефект в бъдеще, при липса на доказан статистически анатомичен и функционален такъв и липса на нови странични очни и системни прояви (и респективно липса на по-висока честота на страничните прояви с увеличаване на дозата).

Въпреки че арсеналът на съвременния офталмолог в борбата с МДСВ нараства обещаващо, изборът на лечебен препарат в настоящето проучване, бе продиктуван преимно от редица административни изисквания в двете държави, в които се проведе то. А именно: достъпност – реимбурсиране от националните фондове и доказан добър терапевтичен ефект в световната литература. За разлика от Франция, в която се реимбурсират всички одобрени



за употреба на територията на Европейския съюз препарати, в България при започване на проучването единственият реимбурсиран препарат бе Eylea (Bayer). Всички пациенти, включени в проучването са третирани с Eylea.

Следваща стъпка бе изборът на терапевтичен режим. С световната литература има описани различни терапевтични схеми. Много често, различните анти-VEGF препарати според техните фармакокинетични характеристики предразполагат към избора на определен терапевтичен режим.

Основните описани видове в литературата са:

1. Фиксиран режим – по една апликация анти- VEGF интравитреално всеки месец. Ефективостта на фиксирания режим на получаване на терапия е доказана в множество рандомизирани проучвания. Той обаче е свързан с голямо натоварване както върху офталмолозите, така и върху пациентите.

Съвременните схващания са, че за да се минимализират нежеланите ефекти на една терапия, трябва да се намери баланс между функционалните и анатомични позитиви и нежеланите странични ефекти (в това число и атрофията, която съпровожда анти-VEGF терапията).

2. Pro Re Nata (PRN) – пациентът получава три „зареждащи“ дози с интервал от един месец между тях, а последващите инжекции са при констатиране на новопоявили се белези на активност при последващи контроли (ежемесечни контроли).
3. Observe-and-plan (O&P) – е сходен като концепция до PRN. Пациентът получава три „зареждащи“ дози с интервал от един месец между тях.

Следват ежемесечни контроли за „наблюдение“ с цел да се установи активността на заболяването. След като интервалът на реактивация бъде установен, се създава базирана на него терапевтична схема с предварително планирана серия от интравитреални инжекции.

PRN и O&P намаляват броя на инжекциите, но антивазопролиферативния ефект при тези режими може да бъде компроментиран. Освен това пациентите на PRN имат нужда от ежемесечни контроли, което води до свръх натоварване на офталмолозите.

4. Treat and Extend режимът се базира на принципа на постигане на максимално голям интервал между отделните интравитреални инжекции, докато се поддържат постигнатите анатомични и функционални резултати от лечението.

По отношение на настоящето проучване, терапевтичният режим беше съобразен с проучванията VIEW1 и VIEW2, които доказаха оптимален анатомичен и функционален ефект при прилагане на aflibercept всеки месец, след първоначални три „зареждащи“ дози.

След първоначалната оценка на пациента, определяне на наивния вид неоваскуларна мембрана, съгласно OCT-A и определяне на терапевтичния протокол, дойде ред и на оценка на влиянието на приложената терапия върху навината НВМ.

Настоящото проучване установи корелационни зависимости между вида на наивната НВМ и ремоделирането ѝ след приложение на три интравитреални анти-VEGF апликации. Както бе поднесено и в Глава „Резултати“ – мембраните бяха допълнително подразделени в групи „диференцирани“ и „недиференцирани“ с цел по-голяма прецизност при анализа на резултатите.

Редица проучвания подразделят мембраните на „зрели/матурни“ (диференцирани) и „незрели“ (недиференцирани) в зависимост от калибъра на съдовете, изграждащи неоваскуларния комплекс по OCT-A изображение (Balaskas K. et al, 2018, Coscas F et al, 2018, Видинова Х. и колектив, 2020), което е и в съответствие с теорията за хистологична зрялост на мембраните на De Almodovar et al. (De Almodovar CR. et al, 2007) (по-диференцираните и хистологично зрели мембрани, имат съдове с по-голям калибър).

Между мембраните, които отнесох към групата на диференцираните („корал“, „медуза“, „мъртво дърво“), **бе доказана корелационна връзка и зависимост при съдовото ремоделиране след терапия.** Бе установено, че мембраните с по-малък калибър на съдовете, след терапия имат тенденцията да се ремоделират в мембрана с по-голям калибър на изграждащите я съдове.

Potente et al (Potente M. et al, 2011) установяват, че от колкото по-диференцирани съдове е изградена една НВМ, толкова по-рефрактерна на терапия с анти-VEGF става тя и толкова по-стабилна се запазва във времето. Именно за това в 75% от случаите НВМ тип „мъртво дърво“ запазва своя морфологичен изглед и може да бъде възприета като крайна, максимално диференцирана и зряла форма на НВМ. Potente и колектив обясняват това явление с факта, че при неосъдовете в ранните фази липсват перицити и гладко мускулни клетки. Анти-VEGF терапията един вид „селектира“ и подпомага матurationта на съдовете, като унищожава незрелите с некомпетентна съдова стена. С времето обаче, „отсявайки“ съдове, в чиито стени има перицити и гладко мускулни елементи, зрелите НВМ стават VEGF-независими.

При мембаните, отнасящи се към групата „недиференцирани“ („дантела“, „филаменти“, „неопределен“) не бе установена корелационна зависимост между наивния вид НВМ и вида след терапия. Дори напротив – в 64% от случаите те не променят морфологичния си изглед и са изключително рефрактерни на анти-VEGF терапия. През 2017 г. Takeuchi et al (Takeuchi H. et al, 2017) доказват, че още в наивните НВМ има съдове, които не се повлияват от анти-VEGF препарати.

За да обоснова допълнителното подразделяне на мембраните и да обясня различното им поведение при интравитреална терапия, е необходимо да се спира на труда на Tomita et al (Tomita M. et al, 2008) и да предложи една различна перспектива за съдовата зрялост, освен големината на калибъра на изграждащите съдове. Корените на тяхното проучване се основават на хипотезата, че клетките на кафявия костен мозък са плурипотентни прогенитори и могат да се диференцират в различни типове клетки, както и че ендотелните прогениторни клетки произхождат именно от тях (Jiang Y. et al, 2002). През 2002 г. е доказано и, че ендотелните прогениторни клетки могат да се диференцират до ендотелни клетки, покриващи стените на кръвоносните съдове в случай на исхемия след миокарден инфаркт. През 2003 г. Grant et al (Grant M.B. et al, 2003) изказват теорията, че ретинната неоваскуларизация се дължи на хемопоеични стволови клетки.

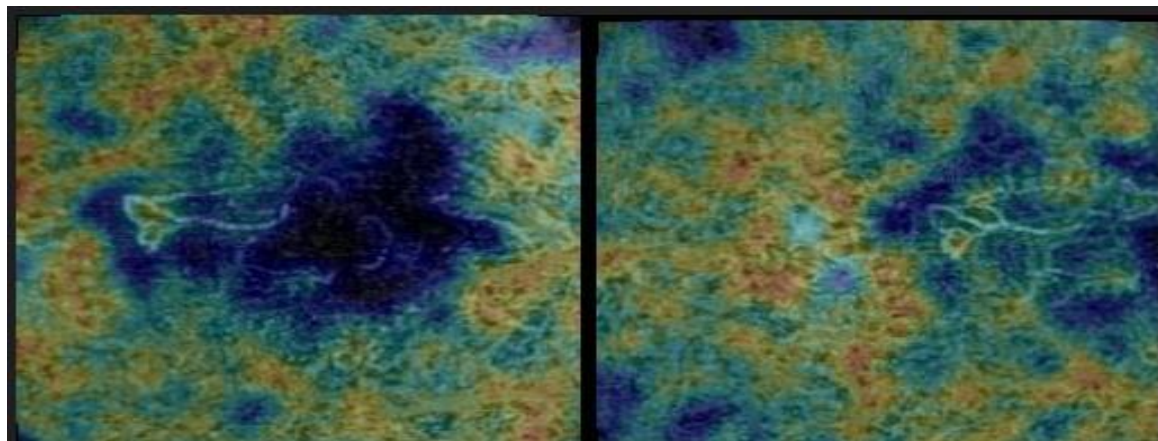
Изхождайки от резултатите от тези проучвания, Tomita et al подлагат на проверка хипотезата, че една част от хороидните неосъдове произхожда от ендотелните прогениторни клетки от кафявия костен мозък. В редица проучвания с животински модели е доказано, че ХНВ произхождат от съществуващите съдове на хороидеята (Fabian-Jessing ВК. et al, 2023). След проведена костно-мозъчна трансплантация и индуциране на увреди на

Бруховата мембрана с криптон лазер у химерни мишки, японският колектив от патолози и офталмолози, начело с Tomita, е първият успял да докаже, че някои от неосъдовете при хороидна неоваскуларизация произхождат от мигрирали прогениторни клетки на кафявия костен мозък (ендотелни прогениторни клетки). Наскоро проучване на Wen Deng et al 2023 установи по-високи стойности на адхезионни молекули (Wen Deng et al, 2023), които са хемоатрактанти за ендотелни прогениторни клетки във вътреочната течност на пациенти с неоваскуларна МДСВ, спрямо здрави контроли. Макар целта на проучването на Wen Deng и колектив да е друга, тя косвено подкрепя тезата на японския колектив Tomita et al. Изложените данни са в подкрепа на предполагаемата хистологична разлика в устройството и зрелостта на мембраните.

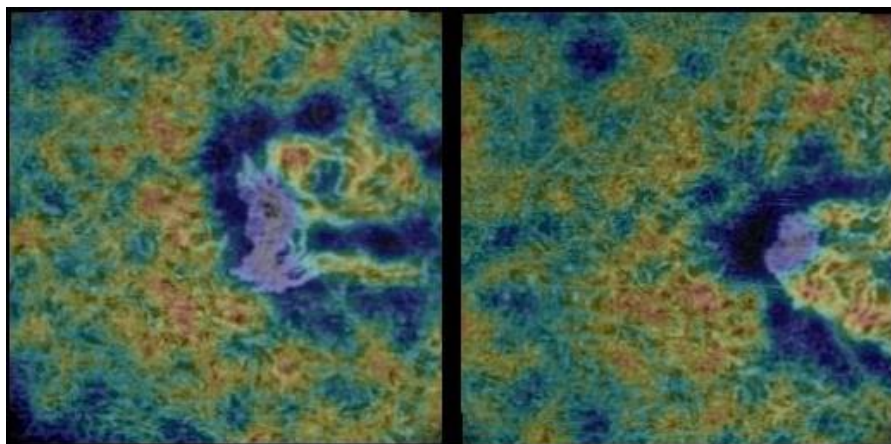
Въз основа на тях, бих могла смело да изкажа предположението, че диференцираните НВМ произхождат от съществуващи съдове на хороидеята, докато недиференцираните са образувани от мигрирали прогениторни клетки от кафявия костен мозък, под въздействието на хемоатрактанти и VEGF. Именно това би обяснило и неповлияването на недиференцираните мембрани от провежданата анти-VEGF терапия и както предлагат Tomita et al, би било разумно в бъдеще да се изучи подробно произхода и хистологичното устройство на ХНВ, така че да се предложат за разработване алтернативни медикаменти за лечение (освен добре познатите анти-VEGF).

Фиг. 15 – Съдово ремоделиране на НВМ в хода на анти-VEGF терапия,  
проследено чрез OCT-A

15.1 А НВМ тип „филаменти“ ПРЕДИ	15.1 Б НВМ тип „филаменти“ СЛЕД анти-VEGF терапия
-------------------------------------	--



15.2 А НВМ тип „дантела“ ПРЕДИ	15.2 Б НВМ тип „дантела“ СЛЕД анти-VEGF терапия
-----------------------------------	--

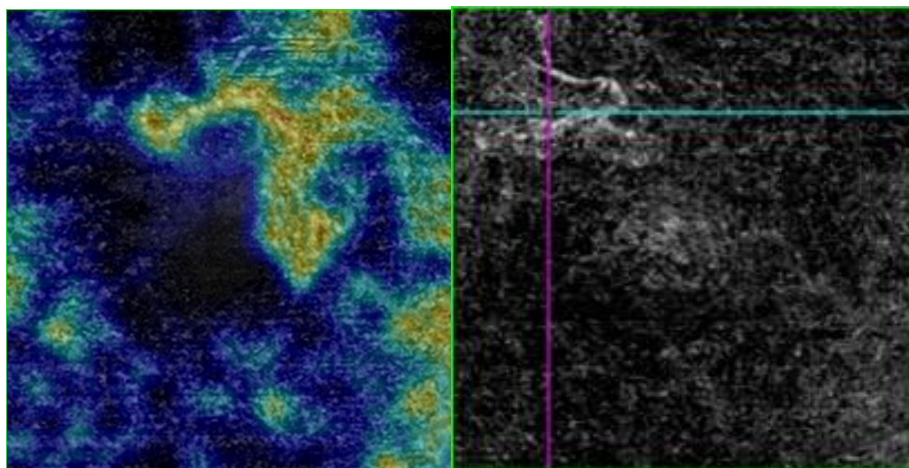


15.3 А НВМ тип „медуза“

15.3 Б НВМ тип „медуза“

ПРЕДИ

СЛЕД анти-VEGF терапия

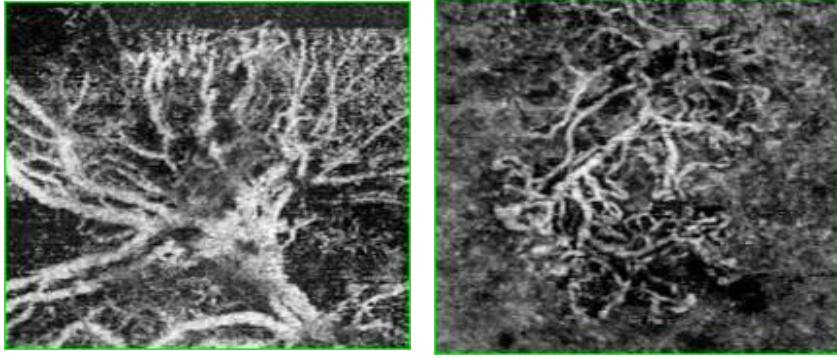


15.4 А НВМ тип „мъртво дърво“

15.4 Б НВМ тип „мъртво дърво“

ПРЕДИ

СЛЕД анти-VEGF терапия



#### 4. Обсъждане на дефинираните белези на прогресия

Тъй като ОСТ-А е една относително нова и развиваща се методика, съществено неудобство на работата с нея, е липсата на създадени класификации, които да са общоприети в цял свят. НВМ могат да бъдат добре разпознати и с конвенционалните техники за изобразяване. ОСТ-А осигурява по-добра визуализация на микроструктурните детайли на мембраната в четири различни дълбочини на скениране, които често е трудно да бъдат оценени при стандартната ФА, или индоцианинова ангиография, поради кумулативните изображения и изтичане на багрилото от компроментираната съдова стена.

##### 1. Оценка на белезите на прогресия с ФА

ХНВ типично се проявява като „изтичане“ на багрило при класическа ФА. Според анатомичната локализация на изтичащото багрило, мембраните се класифицират като „класически“, „окултни“, „смесени“ (РАП) (виж Глава „Литературен обзор“). Оценката на белезите на прогресия при ХНВ с конвенционалните изобразителни методи, е предизвикателство, тъй като еволюцията на заболяването е свързана с дълбоки структурни промени, включващи хориокапилярис, РПЕ и външна ретина.



Друга находка, възприета за ФА-белег на активност на ХНВ, е отлепването на РПЕ (ОРПЕ), което представлява отделяне на РПЕ от подлежащата Брухова мембрана. Може да бъде класифицирано като серозно, или фиброваскуларно ОРПЕ.

Натрупването на серозна течност под или в ретинния невросензориум се счита за биомаркер за активност на заболяването. На ФА се проявява като изтичане, или натрупване на флуоресцин по петаловиден модел.

Фиброваскуларното ОРПЕ се свързва с участък с гранулиран вид и неправилно надигане, за което е характерно персистиращо светене, или изтичане на багрило в късните фази на ФА.

## 2. Оценка на белезите на прогресия с ангиография с индоцианиново зелено

Индоцианиновото зелено има по-голям свързващ афинитет към плазмените протеини. То показва по-ниска скорост на изтичане от хориокапиляриса, в сравнение с флуоресцина.

Този вид ангиография се използва с цел да се диференцират отделните суптипове НВМ – визуализират се добре както класически и окултни, така и РАП.

Противно на ФА, при ангиографията с индоцианиново зелено серозното ОРПЕ се проявява акто хипофлуоресцентна находка, която персистира през всички фази на ангиографията.

Особено ценна е тази изобразителна техника при диференциална диагноза на полипоидална хороидална васкулопатия: при динамична ангиография с индоцианиново зелено е възможно да се наблюдава пулсиращото изпълване

на полипа. Освен това, сърцевината на лезията може да стане хипофлуоресцентна заради измиването на багрилото, образувайки по този начин подобно на пръстен светене, характерно за полипите.

В България ангиография с индоцианиново зелено не се използва, за това няма да навлизам в повече подробности за методиката.

### 3. Оценка на белезите на прогресия със структурно ОСТ

През последните две десетилетия, структурното ОСТ се утвърди като бърз и неинвазивен метод за оценка на пациентите с ретинна патология, като след въвеждането на анти-VEGF терапията през 2007 г., броят на контролните прегледи с ОСТ документиране на състоянието на пациента, нарастна неимоверно.

При интерпретацията на ОСТ белезите на МДСВ, основните описателни характеристики са „хипо-“, или „хиперрефлексивност“.

Субретинната и интратретинната течност са хипорефлексивни, докато пигментни натрупвания, липидни ексудати, хеморагии, субретинна фиброза и фиброваскуларните комплекси са хиперрефлексивни.

Субретинната и интратретинната течност се считат за белези на активност, както при наивни, така и при третирани ХНВ. Субретинната течност на ОСТ се характеризира с надигане на невросензориума и зона на хипорефлексивност между РПЕ и външните ретинни слоеве. Обикновено се асоциира с лезия от тип I по ФА класификацията. Интратретинната течност често се свързва с по-агресивен тип окултни лезии, които са с голяма давност. На ОСТ се характеризира със задебеляване на ретината и формация на кистовидни пространства.

Не винаги хипорефлексивността е свързана с активност на заболяването. От изключителна важност е субретинната течност да бъде диференцирана от т. нар. „клиновидни субретинни хипорефлексивни лезии“, които не изискват лечение и се дължат на локални дегенеративни промени в ретинните слоеве, основно в зони на географска атрофия. Интратретинната течност, дължаща се на ексудация пък, следва да бъде разграничавана от интратретинната течност, в следствие на дегенеративни промени в невросензориума. Последните не се съпровождат в изтичане на багрило при ФА, а на ОСТ се забелязват във вътрешния нуклеарен слой.

Отлепванията на ретинния пигментен епител (ОРПЕ) традиционно са били класифицирани според клиничната находка и ФА, но след появата на ОСТ се въвеждат нови качествени характеристики. Чрез ОСТ, ОРПЕ се подразделят на база рефлексивността им на „хипорефлексивни“ (възприети за „кухи, оптически празни“), „хиперрефлексивни“ („солидни“) и „смесени“. Проучвания доказват, че хипорефлексивните ОРПЕ показват добро повлияване при анти-VEGF терапия и се считат за признак на активност на заболяването, докато хиперрефлексивните – демонстрират лош отговор към интравитреална апликация на анти-VEGF.

#### 4. Оценка на белезите на прогресия с ОСТ-А

ОСТ-А е неинвазивна алтернатива на стандартната ФА, която се характеризира с висока чувствителност и специфичност по отношение идентифициране на мембраните. Различните морфологични варианти на ХНВ по ОСТ-А изображение и съгласно класификацията на Coscas et al, до този момент нямат доказана връзка с активността на мембраната.

ОСТ-А белезите на прогресия на НВМ са в процес на изучаване – публикациите по отношение на тях са малко и са в процес на утвърждаване.

След търсене в англоезичната литература и базата данни Pub Med, бяха изолирани 52 научни труда, касаещи ОСТ-А белезите на прогресия и активност на НВМ. Подлагайки на анализ литературните източници, идентифицирани в Pub Med, се изготви сравнителна таблица, показваща ОСТ-А разликите между активна и неактивна НВМ

Таблица 16: Сравнение между ОСТ-А характеристиките на активните и неактивни НВМ

	<b>Активна НВМ</b>	<b>Неактивна НВМ</b>
1.	Голяма съдова плътност и рамификации Множество анастомози	По-голям калибър на изграждащите съдове Липса на анастомози
3.	По-голям брой анти-VEGF инжекции	Регресия на мембраната под действието на анти-VEGF терапията

За първи път, опит за обобщаване и класифициране на белезите на активност и прогресия, е направен от Coscas et al. Френският колектив от Creteil идентифицира следните белези:

1. Анастомози и бримки
2. Силно разклонени съдове/рамификации

3. Наличие на периферна аркада/ангиографска връзка с нормалната съдова мрежа
4. Форма на НВМ
5. Наличие на перилезионално тъмно хало

По-късно, същият авторски колектив установяват, че наличието на следните белези предсказва ексудативната активност на НВМ в 97.6% от случаите.

1. Рамификации
2. Перилезионално тъмно хало
3. Ангиографска връзка

Предложените от Coscas и колектив три белега за активност, са възприети за проследяване в хода на настоящето проучване. Al-Sheikh и колектив са първите, които ги определят като „ОСТ-А биомаркери“ за активност и прогресия на заболяването (Al-Sheikh M. et al, 2018).

Sulzbacher et al (Sulzbacher F. et al, 2017) потвърждават наложените от Coscas белези на активност. Lumbroso et al (Lumbroso B. et al, 2015) установяват, че след терапия и при липса на ексудативна активност на мембраната, кръвният ток в хранещият съд се увеличава и това е съпроводено с намаляване на рамификациите, което потвърждава теорията на френския колектив.

Fossataro et al (Fossataro F. et al, 2022) за първи път сравняват изобразяването на перилезионалното тъмно хало чрез два метода – ОСТ-А и ангиография с индоцианиново зелено и описват предимствата на безконтрастната ангиография при оценка на белега на прогресия.

### 5.3 Обсъждане на корелационните зависимости между белезите на прогресия и вида на НВМ преди и след терапия

В последните години се работи усилено в интегрирането на единни термини по отношение на интерпретацията на ОСТ-А и изучаване на специфичните модалности на технологията, но идентифицирането на биомаркерите при МДСВ все още е предизвикателство.

Биомаркерите за активност на заболяването, както стана ясно при изпълнението и обсъждането на предходната задача, са слабо проучени. Публикациите и научни съобщения за влиянието на анти-VEGF терапия върху ОСТ-А белезите на прогресия и активност са единични.

Настоящото проучване е първото, което си поставя за цел да анализира зависимостите между белезите на прогресия и активност при наивна НВМ и след терапия.

#### 5.5.1 Влияние на анти-VEGF терапията върху перилезионалното тъмно хало

Първият, изучил промяната на перилезионалното тъмно хало, е Марио Рисполи. Rispoli et al (Rispoli M. et al, 2018) описват промените в перилезионалното тъмно хало при 11 очи с МДСВ след приложена интравитреална терапия, и откриват, че при 95.4% от кохортата, анти-VEGF води до намаляване на тъмното хало. Kunho Bae et al (Bae K. et al, 2019) проучват влиянието на анти-VEGF терапията както върху морфологичните характеристики на НВМ, така и върху белезите на активност, дефинирани от Coscas et al, но не успяват да изведат зависимост. Sulzbacher et al и Al-Sheikh et al също описват биомаркерите при НВМ с ексудативна активност, но не

намират връзка между приложената терапия и тяхното персистиране, намаляване, или регресия.

Резултатите от настоящия научен труд подкрепят данните, публикувани до момента в световната литература, а именно: не се установи връзка между перилезионалното тъмно хало и морфологичния вариант на наивната НВМ съгласно ОСТ-А. Намерените зависимости потвърждават предходни публикации: перилезионалното тъмно хало намалява след приложена анти-VEGF терапия.

Нито един от цитираните по-горе колективи не успява да открие корелационна зависимост между вида на наивната НВМ и белезите на активност. В резултатите от този труд също не бе установена подобна връзка. Можем да приемем, че белезите (перилезионално тъмно хало, ангиографска връзка с нормалната съдова мрежа и рамификации в патологичната) са показатели само и единствено за ексудативната активност и агресивността на заболяването, а не характеристика на определен морфологичен вариант НВМ.

### 5.5.2 Влияние на анти-VEGF терапията върху рамификациите в патологичната съдова мрежа

Може би най-добре проучения сред белезите на активност, е именно наличието на рамификации в патологичната съдова мрежа.

Spraide et al (Spraide RF, 2020) и Huang et al (Huang D et al., 2015) установяват, че след терапия намалява броят на рамификациите. Техните проучвания са потвърдени и от Kuehlewein et al (Kuehlewein L. et al, 2015), които описват намаляване на броя на рамификациите, но без промяна на калибъра на хранещият съд (за разлика от всички останали проучвания по темата). В

разрез с резултатите на Kuehlewein et al относно липсата на промяна у хранещият съд след терапия, е и проучването на Lumbroso et al: италианските автори намират, че след терапия кръвният ток в хранещият съд е по-голям, което е и косвено доказателство за увеличаване на калибъра на съда и преразпределение на кръвта в патологичната мрежа.

Резултатите от настоящето проучване съвпадат с данните от световната литература – след три интравитреални апликации анти-VEGF с интервал месец между тях, броят на рамификациите в патологичната съдова мрежа намалява. Това намаляване се свързва в правопрпорционална зависимост с увеличаване на калибъра на изграждащите мембраната съдове. Тези данни са в подкрепа на изказаната от редица автори теза, че в хода на лечението, съдовете на мембраната под действието на анти-VEGF претърпяват процес на селективна матурация: препаратът унищожава недиференцираните, като дава възможност за развитие на съдовете в мембраната, които вече са достигнали определен стадий на зрялост - съдържат перицити и гладкомускулни клетки (Lumbroso B. et al, 2015, Spaide RF, 2020).

### 5.5.3 Влияние на анти-VEGF терапията върху ангиографската връзка

Редица автори посочват ангиографската връзка между патологичната и нормалната съдова мрежа като белег на активност на НВМ. В световната литература, обаче липсват данни за модификацията ѝ след анти-VEGF терапия. Резултатите от това проучване убедително подчертават, че дори след терапия ангиографската връзка с нормалната мрежа се запазва, най-вече при диференцираните мембрани („корал“, „медуза“, „мъртво дърво“). Това явление може да бъде обяснено хипотетично с гореизложената теория на



Tomita et al: а именно, че една част от неосъдовете при ХНВ произхождат не от нормалната съдова мрежа, а от мигрирали плурипотентни стволови клетки (ендотелни прогениторни клетки) под действието на хипоксичен стимул и при увреждане на Бруховата мембрана.

#### 5.5.4 Връзка между вида на морфологичния вариант на НВМ и белезите на активност

Нито един от цитираните по-горе колективи не успява да открие корелационна зависимост между вида на наивната НВМ и белезите на активност. В резултатите от този труд също не бе установена подобна връзка. Можем да приемем, че белезите (перилезионално тъмно хало, ангиографска връзка с нормалната съдова мрежа и рамификации в патологичната) са показатели само и единствено за ексудативната активност и агресивността на заболяването, а не характеристика на определен морфологичен вариант НВМ.

#### 5.4 Обсъждане на корелационните зависимости между вида на НВМ и зрителната острота

Понижената зрителната острота обикновено е първият симптом, водещ пациента при офталмолога. Както е добре известно обаче, НВМ започват далеч от макулата и до чувствително понижение на зрителната острота се стига при настъпили значителни анатомични промени. Връзката между зрителната острота преди и след анти-VEGF терапия е добре изучена и множество проучвания подкрепят ефекта на различни анти-VEGF препарати на пазара, като терапевтичният отговор по между им е съпоставим (Kaiser PK. et al, 2017, Rosenfeld PJ. et al, 2006, Brown DM. et al, 2009 ).

Някои независими рискови фактори (диабет, тютюнопушене), възраст, пол и раса, са доказани предиктори за функционално измереният терапевтичен ефект след анти-VEGF апликация (Kamao H. et al, 2019).

Връзката между OCT-A морфологичния вариант на НВМ и зрителната острота са слабо проучени в литературата, като данните са противоречиви.

През 2020 г. Douglas et al описват по-висока зрителна острота след терапия при НВМ „корал“ и „медуза“. През същата година ТВ Tew et al описват по-добри функционални резултати след анти-VEGF при пациенти с НВМ, отговаряща по морфологично описание на „дантела“. През 2022 г. Hsu et al (Hsu CR et al, 2022) изследват предикторите за добра зрителна острота след анти-VEGF терапия при 34 пациенти с неоваскуларна МДСВ, но не успява да докаже корелационна зависимост между OCT-A морфологичният изглед на мембраната и зрителната острота след лечение.

В настоящият труд за първи път мембраните са подразделени в група на „диференцирани“ и група на „недиференцирани“ като това спомага за повишаване на прецизността и точността на резултатите, тъй като мембраните от двете групи в настоящето проучване имат доказано различно поведение във времето и отговор на провеждана терапия.

Както бе обсъдено по-горе редица закономерности, които настоящият труд доказва, са в тясна връзка именно с диференциацията на НВМ и зрелостта им – респективно с техния хистологичен произход и строеж.

Мембраните, които са по-зрели и диференцирани, са с по-стабилна съдова стена, ексудацията при тях с времето под влияние на интравитреалните апликации на медикамент намалява и зрителната острота е по-висока.

Незрелите съдове, хистологично са предразположени към ексудация – която води до по-лоша зрителна острота, по-чести рецидиви и по-голям брой интравитреални инжекции, които от своя страна водят до атрофия в дълготраен аспект (Hsu CR et al, 2022)

### 5.5 Обсъждане на предложението за терапевтичен протокол

Възприетите към момента терапевтични режими се основават предимно на математически модели, които са свързани с биохимичните свойства на прилагания анти-VEGF медикамент и ефективността им е потвърдена при рандомизирани проучвания като MARINA и ANCHOR (за ефекта на ranibizumab и bevacizumab) и VIEW 1, 2 (за ефекта на aflibercept).

За първи път опит за индивидуализиране на терапевтичния режим е направен от Asten et al (Asten van F, 2018) – оценявайки 47 пациента, които са резистентни на лечение с ranibizumab. Колективът им успява да изведе прогностични зависимости, базирани на независими рискови фактори като: пол, възраст, изходна зрителна острота, захарен диабет и др. Описаният протокол не добива популярност в научната практика и остава с научно-теоретично значение.

Повсеместно, в клиничната практика се използват терапевтичните режими: фиксиран, Pro Re Nata, O&P, TET, които са достатъчно схематизирани и опростени и осигуряват с бързина и лекота да се взимат терапевтични решения съгласно предварително избрания от съответния специалист модел.

Всеки един от тези режими има както своите предимства, така и своите недостатъци. Фиксираният режим осигурява стабилност в постигания функционален и анатомичен резултат, но поставя под огромно натоварване както клиничната практика на офталмолозите (нужда от ежемесечни

инжекции и контроли), така и върху пациента (емоционално и времево натоварване, свързано с ангажираност и финансови разходи по лечението). Финансовите разходи, свързани с лечението на МДСВ са огромни и в световен мащаб стремежът е към намаляване на броя на инжекциите.

Режимите Pro Re Nata и O&P са основани именно на намаляване на броя на инжекциите, но съдейки по резултатите от литературните данни, често то е за сметка на по-лош краен анатомичен и функционален резултат, което връща пациента в изходна позиция с намалена вяра и надежди по отношение на провежданата терапия. Освен с по-лош функционален, тези два режима се свързват и с по-лош поведенчески и емоционален отговор от пациента.

Може би най – широко използван в момента е режима TET – той цели максимално увеличаване на интервала между интравитреалните инжекции, след първоначални три зареждащи дози анти-VEGF и постепенно увеличаване на периода между инжекциите с 2 до 4 седмици и достигащ до 16 седмици.

В настоящия дисертационен труд за пръв път се предлага обективизирана схема за индивидуализиран подход при лечението на пациенти с неоваскуларна МДСВ, основана изцяло на ОСТ-А белези. Предложените проследяващи визити осигуряват максимален контрол върху белезите на прогресия и осигуряват мониторинг на заболяването. Представеният протокол за персонализиран подход е модификация на TET – започва се с 3 зареждащи дози антиангиогенен препарат. След това решението за по-нататъшното поведение се основава на:

1. Ексудативна активност – при наличие на такава се продължава с анти-VEGF инжекциите в интервал месец между тях, до достигане на ремисия.
2. Липса на ексудативна активност, но динамика в белезите на активност/прогресия (перилезионално тъмно хало, рамификации в патологичната мрежа и наличие на нагиографска връзка) – макар да липсва ексудация, мембраната се възприема като „активна“ и се пристъпва към инжектиране.

В литературата има публикувани доказателства, че появата на динамика в белезите на активност/прогресия предшества средно с 3 седмици появата на ексудация (Marchese A. et al, 2022).

3. Стабилно състояние – в такъв случай се правят контролни прегледи с ОСТ-А ежемесечно през първите три месеца. При липса на ексудация и белези на активност на мембраната, интервалът за контролен преглед и ОСТ-А оценка се удвоява (например на 2 месеца, след това на 4 и т.н.) до поява на рецидив, при който се предприема терапия.

Ключът към успеха в борбата със заболяването е откриване на баланса между броя инжекции, намаляване на посещенията и задържане на постигнатия терапевтичен ефект. Подобен трудно би могъл да бъде постигнат с режими, които не са подчинени на индивидуалните особености и ход на заболяването при всеки отделен пациент.

Тъй като броят на пациенти с МДСВ е голяма и натоварването на офталмолозите значително – предложеният протокол за персонализирана терапия има всички реквизити да помогне в постигането на „златната среда“:

1. Основава се на обективни параметри
2. Взимат се под внимание индивидуални особености в хода на заболяването
3. Целта е увеличаване на интервала между анти-VEGF приложенияте с максимално подsigуряване на запазването на постигнатия анатомичен и функционален резултат.

### 5.6 Изводи

1. Извършеният анализ върху наивния вид на НВМ, определен по ОСТ-А и възрастта на пациента не установи статистически значима зависимост.
2. Извършеният анализ върху наивния вид НВМ, определен по ОСТ-А и пола на пациента не установи статистически значима зависимост.
3. Проучването посочи правопрпорционална зависимост между диференцираността на мембраната, определена по ОСТ-А, след терапия („Корал“, „медуза“, „Мъртво дърво“) и проявената зрителна острота след терапия.
4. Проучването посочи значима зависимост между диференцираността на мембраната, определена по ОСТ-А и броя на рамификациите.
5. Анализът на връзката на перилезионалното хало и вида на наивната НВМ, определен на ОСТ-А, не установи такава статистически значима връзка. Доказано е намаляването на перилезионалното хало след терапия.

6. Проучването на ангиографската връзка между НВМ и нормалната кръвоносна мрежа, подчерта персистирането ѝ след терапия. Това е характерна черта за диференцираните НВМ, определено по ОСТ-А.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В последните години ОСТ-А се наложи като изобразителна техника, необходима както за диагностиката на МДСВ, така и за проследяване на терапевтичния ефект от лечението с анти-VEGF препарати. ОСТ-А е изключително бърза и неинвзивна методика, за която не е необходимо инжектирането на контрастно вещество интравенозно. Методиката е с доказано висока чувствителност и специфичност при засичането на неоваскуларни лезии, дори при най-ранни признаци на ретинна патология с висококачество на изображението . ОСТ-А има определени предимства пред конвенционалните, контраст-зависими изобразителни техники. Освен неинвзивността и практически липсата на противопоказания за извършване на изследването, ОСТ-А предоставя детайлна информация, позволяваща микроструктурен анализ на ретинната съдова мрежа. Благодарение на сегментационните възможности, лекарят може да отдиференцира нивото на лезията в четири различни дълбочини на скениране, за разлика от класическата ФА, при която изображенията са кумулативни и често изтичането на багрило, маскира определни структурни детайли в околната ретина.

Все по-широкото използване на ОСТ-А в клиничната практика, доведе до необходимостта от въвеждане на нова описателна терминология, която да класифицира и оеднакви понятията за медицинските специалисти от цял свят, за да може да се разчита на обективност и достоверност при

интерпретацията на резултатите от научни проучвания и клиничната практика на различни звена.

Офталмологичният свят бе изправен пред предизвикателството да се създаде нова описателна класификация на НВМ на база ОСТ-А изображение (познатата и повсеместно приета класификация на НВМ по ФА, не е оптимална за употреба при ОСТ-А изображения, тъй като принципите на работа и нивата на скениране са различни за двете методики). Морфологичните варианти на НВМ станаха основа за множество изследвания, бяха описани нови ОСТ-А маркери за активност и прогресия на НВМ. Както и резултатите от това проучване демонстрират, вида наивна НВМ и белезите за активност/прогресия могат да бъдат възприети като биомаркери и да бъдат обективна основа за изграждане на успешен индивидуализиран подход при лечението на неоваскуларна МДСВ.



## ПРИНОСИ

Настоящият дисертационен труд има приноси в следните няколко направления:

### Приноси с научно-теоретичен характер

- За първи път е анализирано съдовото ремоделиране на наивните НВМ при пациенти с МДСВ под действието на анти-VEGF терапия
- Доказаните зависимости и разлики при съдовото ремоделиране за групите на „диференцираните“ и „недиференцираните“ мембрани, са отнесени като хипотеза за различния произход на неосъдовете при МДСВ (вероятно една част, произхождащи от нормалната съдова мрежа, а друга – от мигрирали ендотелни-прогениторни клетки). Тази хипотеза е основа за бъдещи проучвания.
- За първи път е доказана корелационна зависимост между вида НВМ по ОСТ-А и зрителната острота след проведена анти-VEGF терапия, т.е. морфологичния вид НВМ може да се счита за биомаркер, предсказващ хода на заболяването
- За първи път е изучен ефекта на анти-VEGF терапията върху белезите на активност/прогресия на МДСВ – също както вида на мембраната, така и динамика в ОСТ-А находката на белезите на активност/прогресия, може да се счита за прогностичен маркер за хода на заболяването
- Това е първото проучване, което открива корелационна зависимост между белега на активност/прогресия „ангиографска връзка“ и конкретен вид НВМ

- За първи път е открита корелационна зависимост между „броя рамификации в патологичната мрежа“ като белег на прогресия и определен морфологичен вид НВМ

#### Приноси с научно-приложен характер

- Разработен е протокол за терапевтично поведение при неоваскуларна МСДВ, който позволява персонализиране на терапията за всеки отделен пациент, базирано изцяло на ОСТ-А находките (наивна НВМ, съдово ремоделиране, данни за белезите на активност/прогресия)

#### Приноси с потвърдителен характер

- Потвърдени са морфологичните ОСТ-А варианти на НВМ („Корал“, „медуза“, „Мъртво дърво“, „Филаменти“, „Дантела“), описани в предходни проучвания
- Потвърдено е влиянието на анти-VEGF терапията върху броя на рамификациите в патологичната мрежа, описано в предходни проучвания
- Настоящото проучване не откри корелационна зависимост между перилезионалното тъмно хало и вида на НВМ, но потвърди, че то намалява размерите си след анти-VEGF терапия

## ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

### I.) Публикации

1. **R. Kirkova**, S. Murgova, V. Kirkov, T. Dimitrov, G. Balchev, I. Tanev. Optic coherence tomography-angiography – a new technique in the diagnosis and follow-up of the patients with age-related macular degeneration – an overview. Journal of Biomedical and Clinical Research, 2024, 17(1): 1-8; ISSN: 1313-6917; Web of Science (CABI)
2. **Киркова Р.**, Мургова С., Танев И. Макулна дегенерация, свързана с възрастта - нови диагностични възможности. GP medic, 2022, 4(2): 50-52; ISSN: 2603-4719
3. Димитров Цв., **Р. Киркова**. Нашият опит с COVID-19. Български офталмологичен преглед, 2022, 1(66): 29-33; ISSN: 1311-0624

### II.) Научни съобщения

1. 2023 FLORETINA/ICOOR – участие с устна презентация „EFFECTS OF CATECHINS AND EPICATECHINS ON VISUAL FUNCTION AND RETINA PERFUSION” R. KIRKOVA, I. TANEV
2. 2023 SICCSO, Catania, Italy участие с устна презентация “Surgically-induced, pharmacologically mediated endothelial corneal proliferation” R. KIRKOVA, I. TANEV
3. 2022 ICOOR, FLORETINA участие с устна презентация “PERFUSION CHANGES IN OPTIC NERVE HEAD IN GLAUCOMA: AN OCT-A STUDY” R. KIRKOVA
4. 2021 – награда за млад офталмолог с научен принос на името на Проф. Д-р Стоимен Дъбов с темата „Съдово ремоделиране след анти-VEGF терапия при пациенти с неоваскуларна макулна дегенерация, свързана с възрастта“ – Радина Киркова
5. 2021 ICOOR/Floretina, Roma – участие с устна презентация OCT-A pattern changes in patients with neovascular AMD” – Radina Kirkova, Ivan Tanev
6. 2021 EVER Festival: постер на тема: VASCULAR REMODELLING AFTER

ANTI-VEGF TREATMENT IN PATIENTS WITH NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION - Kirkova R., Murgova S., Tanev I

7. XXV National Congress of the Bulgarian anatomical society with international participation” устна презентация - тема “Anatomical retinal image analysis with OCT” - Bahar, Balchev, Kirkova, Murgova