

**ОБЕКТИВНО ОПРЕДЕЛЯНЕ ПРОЦЕНТНАТА ЛИПСА
НА МЕЙБОМИЕВИ ЖЛЕЗИ И ИЗСЛЕДВАНЕ НАЛИЧИЕТО
НА КОРЕЛАЦИОННА ЗАВИСИМОСТ С ВРЕМЕТО НА РАЗКЪСВАНЕ
НА СЛЪЗНИЯ ФИЛМ, ИЗМЕРЕНО ЧРЕЗ КОРНЕАЛЕН ТОПОГРАФ
OCULUS KERATOGRAPH 5M.**

Василев, А.^{1,2}, Чернодринска, В.^{1,2}, Костова, Ст.^{1,2}, Славкова, М.³, Здравков, Я.^{1,2}

¹Катедра по Офталмология, МУ-София, ²УМБАЛ „Александровска“, София

³Катедра по технология на лекарствените средства, Фармацевтичен факултет, МУ- София

**Objective Assessment of Meibomian Gland Loss and Investigation of a Correlation
with Non-Invasive Tear Break up Time using OCULUS Keratograph 5m.**

Vassilev, A.^{1,2}, Chernodrina, I.^{1,2}, Kostova, St.^{1,2}, Slavkova, M.³, Zdravkov, Y.^{1,2}

¹Department of Ophthalmology Medical University-Sofia,

²Aleksandrovska University Hospital, Sofia,

³Department of pharmaceutical technology, Faculty of Pharmacy, Medical University-Sofia

Резюме

Слъзният филм се състои от няколко слоя- мукозна и водна фаза, продуцирани съответно от goblet-клетките и слъзните жлези с надлежащ маслен слой, чиито липидни компоненти се секретират от мейбомиевите жлези. При синдрома сухо око се наблюдава увреждане на слъзния филм, предизвикано от дефицит на слъзна течност или прекомерното ѝ изпаряване. Счита се, че мейбомиевата дисфункция е основна причина за развитие на сухо око, която може да доведе до нестабилност на слъзния филм, увреждане на повърхностния епител, хроничен блефарит, субективен дискомфорт и нетърпимост при носене на контактни лещи.

Цел на настоящето изследване е да се изследва състоянието на мейбомиевите жлези на пациенти в различни възрастови групи като се определи средната процентна липса на мейбомиеви жлези на горен и долен клепач. Да се направи оценка за наличието на корелационна зависимост между липсата на мейбомиеви жлези и индиректното време за разкъсване на слъзния филм.

Материали и методи: За измерване на показателите се използва Корнеален кератограф Oculus 5m. Изследвани са 285 очи на пациенти на възраст от 20 до 90 години. Получените мейбографски снимки са обработени с помощта на специализиран софтуер Image J. Данните са обработени статистически по отношение на корелационна зависимост (коефициент на Пийърсън), линейна регресия и ANOVA с помощта на IBM SPSS v 19.0.0.

Резултати и изводи: Установена е слаба корелационна зависимост между изследваните показатели загуба на мейбомиеви жлези и неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм. Възрастта се оказва решаващ фактор за състоянието на мейбомиевите жлези, докато полът не оказва толкова голямо значение. Освен това съществува разлика между загубата на жлези на горен и долен клепач, въпреки установената зависимост между двата клепача.

Ключови думи: NIBUT, загуба на мейбомиеви жлези, корнеална кератография, сухо око

Abstract

The tear film consists of mucus and aqueous phase produced by the Goblet cells and tear glands and overlaying oily layer which is result of the function of Meibomian glands. The tear film in Dry eye syndrome is damaged either through tear deficiency or through its excessive evaporation. It is considered that the Meibomian gland dysfunction is the main reason for Dry eye disease and can result in tear film instability, damage of the epithelial surface cells, chronic blepharitis, subjective discomfort, contact lenses intolerance and others.

Aim of the current study is the investigation of Meibomian glands in patients of different ages by determination of the percent Meibomian gland loss (MGL) for the upper and lower eyelid and the correlation analysis between MGL and non-invasive tear break up time (NIBUT).

Materials and methods: The Meibomian gland loss and NIBUT were determined by the corneal Keratograph Oculus 5m. 285 eyes were included of patients ranging from 20 to 90 years of age. The meibographic images were subsequently analyzed with Image J software. The statistical analysis regarding Pearson correlation, linear regression and ANOVA was performed with IBM SPSS v.19.0.0

Results and conclusions: A weak but statistically significant correlation was determined between Meibomian glands loss and the non-invasive tear break up time. The patients' age turns out to be the most important factor, while the gender is of no such significance. Besides a difference was estimated between the percent of lower and upper eyelid Meibomian gland loss although there is a correlation between them.

Key words: NIBUT, Meibomian gland loss, Corneal Keratography, Dry eye

Въведение

За охарактеризиране състоянието на очната повърхност по отношение наличието на сухота се използват различни апарати, методи и показатели. Най-често се измерват слъзният обем, стабилността на слъзния филм, целостта на очната повърхност, осмоларитета на сълзата, височината на слъзния мениск и др. Чрез тези показатели може да бъде установена формата на сухота. Различават се две основни клинични форми- водно дефицитна и евапоративна. Водно-дефицитната форма е мултифакторна и се характеризира с преобладаваща недостатъчност на водната фаза. При евапоративната форма се наблюдава дефицит в липидната фаза на слъзния филм асоциирана с дисфункция или загуба на мейбомиеви жлези.

Мейбомиевите жлези са видоизменени мастни жлези с холокринна секреция. Разположени са по задната ламела на клепачите

между тарзовата плоча и клепачната конюнктива. Морфологичният им строеж е тубулоацинозен с дуктуси, отварящи се по клепачния ръб. Мейбомиево-жлезната дисфункция (MGD) представлява хронично заболяване, характеризиращо се с дифузни аномалности в жлезите, терминална обструкция на жлезните канали и/или качествена и количествена промяна във функцията на жлезите [3]. Това състояние води до задръжка на секрет, дилатация на дукталната система с последваща атрофия и загуба на жлезна тъкан. Мейбомиевата дисфункция (MGD) е доказано водеща причина за проява на сухота в окото от евапоративен тип.

Оценката на морфологията и количеството на тези жлези се осъществява посредством мейбография [3]. При нея визуализацията на жлезите може да бъде извършена по два метода- или чрез трансилуминация с бяла светлина (при контактната), или чрез директно

осветяване на клепача с инфрачервен източник (при безконтактната)[1,5]. Контактната мейбография е описана за първи път от Тапи през 1977 година и представлява поставяне на светлинен източник върху клепача с последващо обръщане на последния и заснемане с камера [11]. Характеризира се с инвазивност и значителен дискомфорт за пациента. В резултат на което, през 2008 Арита и сътрудници, въвеждат съвременната безконтактна мейбография [2]. При нея се използва директно осветяване с инфрачервена светлина и заснемане с камера през инфрачервен филтър [1,2]. Оценката на количеството и състоянието на жлезите може да бъде извършено субективно с използването на различни скали, които могат да бъдат четири или пет степенни [3,9,10]. При използването на такива скали обаче трудно биха могли да се сравняват резултатите при различни пациенти поради сравнително голямото влияние на фактора- изследващ лекар. За да се намали субективността в резултатите, се въвеждат дигитализирани методи за градиране. При обработка на получените мейбографски снимки с помощта на специализиран софтуер е възможно да се изведе числов показател за количеството на мейбомиевите жлези- процентна загуба на мейбомиевите жлези (MGL) [11,12].

Стабилността на слъзния филм е друг характерен показател, свързан със синдрома сухо око. Стабилността му се определя чрез измерване на времето, необходимо за неговото разкъсване. Колкото по-дълго е то, толкова по-устойчив е слъзният филм. Според литературни данни за нормално състояние се счита това, при което времето за разкъсване е над 10s [7]. В зависимост от начина на провеждане на изследване се разграничават класически и неинвазивен метод. За разлика от класическия тест за разкъсване на слъзния филм, при неинвазивното време за разкъсване на слъз-

ния филм (NIBUT) се избягва използването на оцветяващото вещество флуоресцеин натрий, тъй като то променя значително физиологията на сълзата. Получените по този начин резултати дават по-добра представа за състоянието на очната повърхност в реални условия. Чрез измерването на неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм с помощта на апарати значително се редуцира вероятността от субективна грешка и нараства прецизността на получените резултати.

Въпреки своята вариабилност неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм е основен показател, който дава възможност за отграничаване между двете основни форми на сухота- водно-дефицитна и евапоративна. Измерва се сравнително лесно, неинвазивно и не се влияе съществено от изследващия лекар. От друга страна липсата на мейбомиеви жлези е морфологичен показател, пряко свързан също с евапоративната форма на сухота. Затова интерес представлява евентуалното наличие на зависимост между двата показателя и връзката с възрастта на пациентите.

Цел: Да се изследва състоянието на мейбомиевите жлези на пациенти в различни възрастови групи с помощта на корнеален топограф като се определи обективно средната процентната липса на мейбомиеви жлези на горен и долен клепач. Да се направи оценка за наличието на корелационна зависимост между липсата на мейбомиеви жлези и индиректното време за разкъсване на слъзния филм.

Материали и методи

За целта на изследването са включени общо 143 пациенти на средна възраст $58,9 \pm 16,9$ години в интервала между 20 и 90 години. Всички те са преминали през клиника по очни болести на Александровска боника за период от шест месеца. На всички пациенти е снета анамнеза и направен пълен офталмологичен

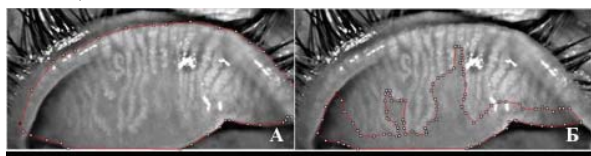
статус. Като критерии за включване бяха определени зрителна острота > 0.1, възраст над осемнадесет години анамнестични данни за субективно дразнене и дискомфорт в очите. За критерии на изключване от изследването бяха определени: данни за операция на клепачите, носене на контактни лещи през последната седмица, наличие на активна роговична и конюнктивална патология.

За провеждане на мейбографията и времето за разкъсване на слъзния филм е използван корнеален топограф OCULUS Keratograph 5m® съответно в режим Meibo-Scan и NIKBUT с използване на инфрачервена светлина.

Пациентите са изследвани чрез безконтактната инфрачервена мейбография след евертиране на клепачите и заснемане на тяхната повърхност. Мейбографското изследване е проведено за горен и долен клепач на двете очи на всеки един от включените пациенти. Всяка мейбографска снимка е подложена на дигитален анализ посредством Image J 1.5i (Wayne Rasband, National Institute of Health, USA), както е показано на фиг. 2. Отношението между площта, в която не се установяват мейбомиеви жлези, и цялата площ на клепача се представя от 0-100 и се нарича процентна загуба на мейбомиеви жлези (MGL) [9]:

$$MGL \% = \frac{\text{площ без жлези}}{\text{обща площ}} \cdot 100$$

Фиг. 2 Метод на определяне на загубата на мейбомиеви жлези на горен клепач с помощта на Image J софтуер: А- обща площ; Б- площ без жлези.



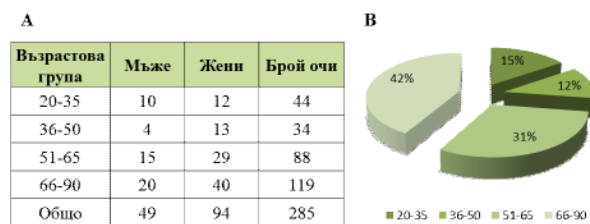
Неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм е извършено безконтрактно посредством вградена видеоасистирана специализирана софтуерна програма. След двукратно премигване на пациента, дигитална камера в инфрачервен режим проследява стабилността на слъзния филм и отчита времето за разкъсване. Измерването е проведено за всяко око поотделно и посочените стойности са за средното време на разкъсване. Степента на стабилност на филма може да бъде изразена в зависимост неинвазивното време за разкъсване на слъзния филм, при което се разделя в три категории: норма (≥ 14); критична (7-14) и изявена нестабилност (<7).

Статистическата обработка е извършена с помощта на IBM® SPSS® Statistics v 19.0.0 по отношение на Пиърсън корелационен анализ, линейна регресия и ANOVA.

Резултати

Популационните данни за възрастовото и полово разпределение на включените пациенти са посочени във фиг.1

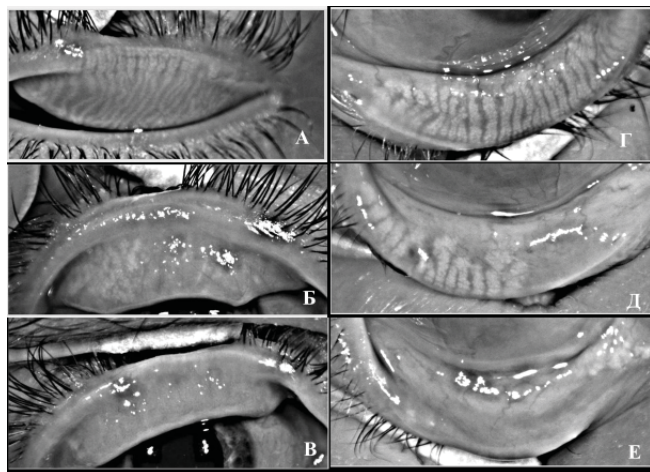
Фиг.1 Разпределение на изследваните индивиди: А- брой изследвани индивиди по пол и брой очи в различните възрастови групи; Б- процентно разпределение на индивидите в извадката.



На базата на субективна оценка за загубата на мейбомиевите жлези може да бъде използвана следната мейбоскала: 0 степен = 0%; 1 степен $\leq 25\%$; 2 степен = 26-50%; 3 степен = 51%-75%; 4 степен $\geq 75\%$ [10]. На фиг. 2 са

представени мейбографски снимки на горен и долен клепач с различна степен на загуба на мейбомиеви жлези.

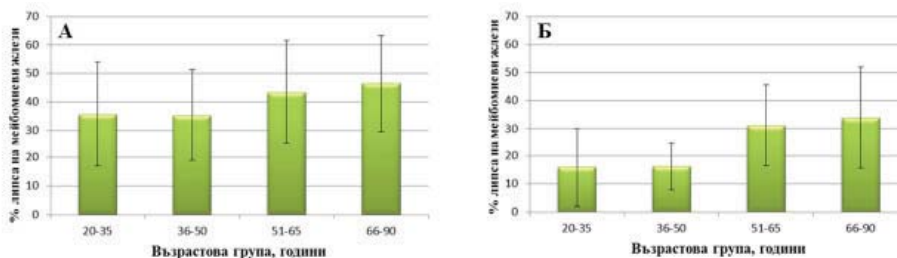
Фиг. 2 Мейбография на горен клепач (А-В) и долен клепач (Г-Е) с различен процент на загуба на мейбомиеви жлези (MGL): А,Г- 0 степен MGL, Б,Д- 3 степен MGL, В,Е 4 степен MGL.



Забелязва се по-висока процентна липса на мейбомиеви жлези на долен клепач в сравнение с горен. Средните стойности за съответните показатели при всички изследвани индивиди са съответно $28,11 \pm 17,24$ и $42,48 \pm 18,01$. Коефициентите на вариация по отношение на загубата на мейбомиеви жлези на горен клепач (0,61) показват по-широко

разпределение на получените резултати в сравнение с тези за долен клепач (0,42) при $p < 0.001$. Най-голяма обща процентна загуба на мейбомиеви жлези се открива във възрастовата група между 66 и 90 години.

Фиг.3 Процентна загуба на мейбомиеви жлези по групи за долен клепач А и горен клепач Б; средна стойност \pm SD



Събраните данни по отношение на изследваните показатели- загуба на мейбомиеви жлези и неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм, с помощта на Keratograph 5m® са обобщени в таблица 1.

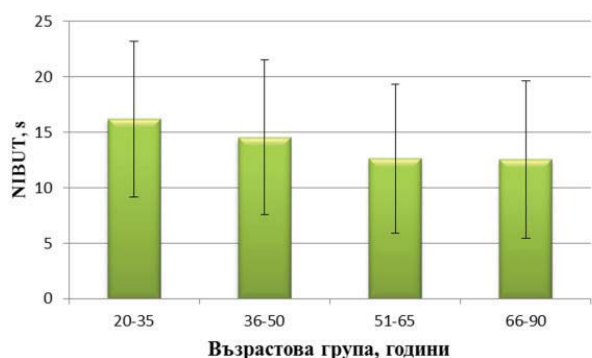
Табл. 1 Данни за измерените показатели в различните възрастови групи; средна стойност \pm SD.

Възрастова група	NIBUT (s)	MGL- ГК (%)	MGL- ДК (%)	MGL- общо (%)
20-35	16.20 ± 7.03	15.99 ± 14.04	35.53 ± 18.52	25.76 ± 13.16
36-50	14.55 ± 6.99	16.21 ± 8.30	35.23 ± 16.14	25.74 ± 10.44
51-65	12.65 ± 6.72	31.01 ± 14.61	43.36 ± 18.30	37.18 ± 13.16
66-90	12.55 ± 7.11	33.82 ± 18.24	46.47 ± 16.92	40.15 ± 13.92

NIBUT- неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм; MGL- загуба на мейбомиеви жлези; ГК- горен клепач; ДК- долен клепач.

По отношение на долния клепач (фиг. 3А) се забелязват сравнително близки стойности за процентна загуба на мейбомиевите жлези между различните възрастови групи, докато по отношение на горния клепач (фиг. 3Б) се забелязва тенденция на нарастване на загубата на жлезите с възрастта въпреки сравнително голямото стандартно отклонение.

Фиг. 4 Средни стойности на NIBUT ± SD в различните възрастови групи



При времето за разкъсване на слъзния филм (фиг.4) правят впечатление сравнително еднаквите стойности на стандартното отклонение в различните възрастови групи. Интересен е също и фактът, че при около половината от изследваните пациенти този показател е в норма. Най- висока средна възраст на индивидите се установява при изявената степен на нестабилност (табл. 2). При статистическа обработка чрез ANOVA е установена $F(2,282)=5,775$ $p=0,003$, $R^2= 0,04$.

Табл.2 Разпределение на пациентите в различните степени на стабилност на базата

на критерия неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм.

Степен на стабилност	NIBUT, s	Брой очи	Честота, %	Средна възраст, години
Норма	≥14	131	45.96	56.73 ± 17,63
Критична	7-14	86	30.18	57.43 ± 15.73
Изявена нестабилност	<7	68	23.86	64.84 ± 15.60

В резултат на проведения корелационен анализ (табл.3) се установи, че изследваните показатели не зависят от пола на пациентите ($p>0.05$). По отношение на влиянието на възрастта върху загубата на мейбомиеви жлези е установена силна положителна корелация със статистическа значимост. Очаквано е установена и отрицателната корелационна зависимост между загубата на мейбомиеви жлези и времето на разкъсване на слъзния филм. Между загубата на жлези на горен и долен клепач също се открива статистически значима корелация.

Табл.3 Данни от корелационния анализ

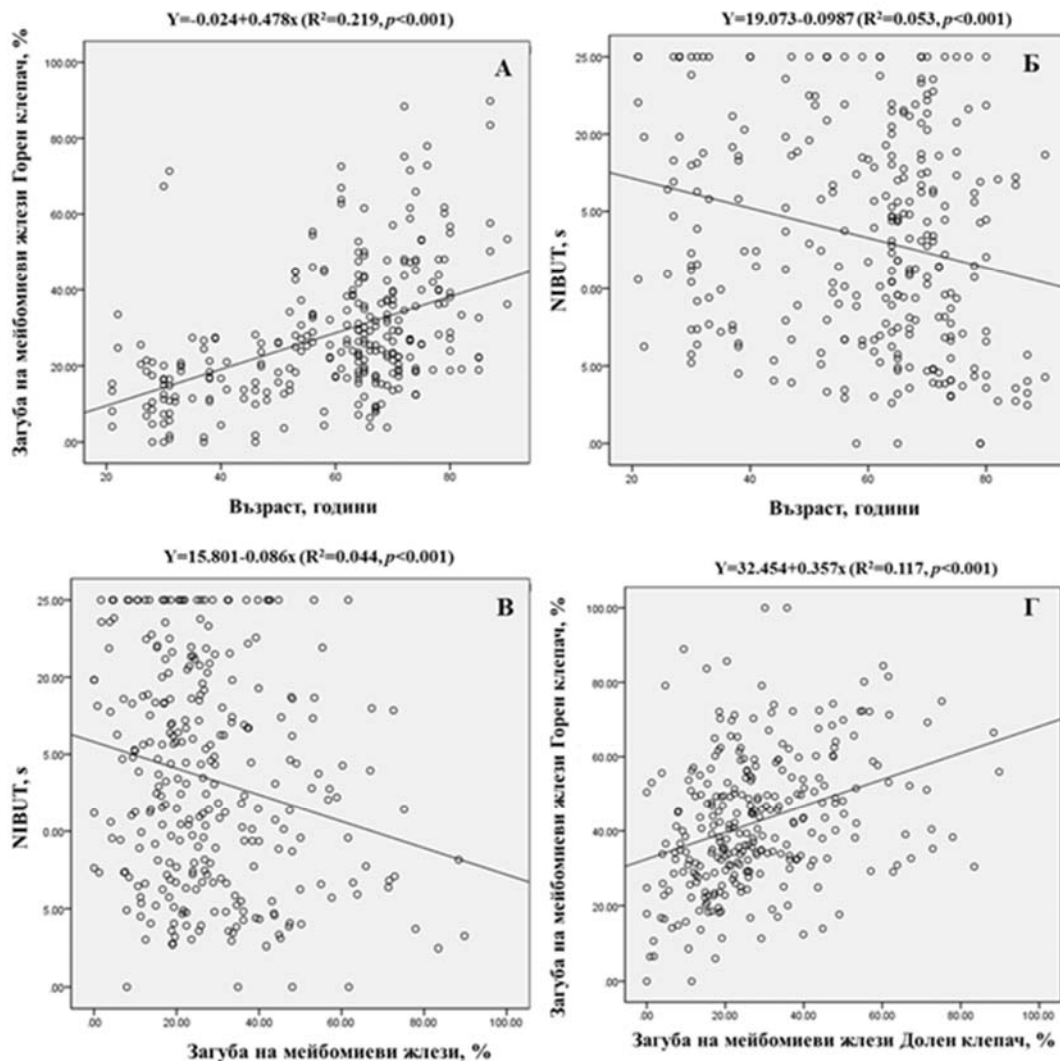
Фактори	r	p
Възраст vs MGL-ГК	0.467	<0.0001
Възраст vs MGL-ДК	0.248	<0.0001
Възраст vs NIBUT	-0.231	<0.0001
Пол vs MGL-ГК	0.075	0.208
Пол vs MGL-ДК	-0.109	0.065
Пол vs NIBUT	0.046	0.441
MGL-ГК vs NIBUT	-0.21	<0.001
MGL-ДК vs NIBUT	-0.093	0.116
MGL-ГК vs MGL-ДК	0.341	<0.0001

MGL-загуба на мейбомиеви жлези; ГК-горен клепач; ДК- долен клепач; NIBUT-неинвазивно време за разкъсване на слъзния филм.

В допълнение е изследвано наличието на зависимост между пола на пациентите на възраст под и над 50 години и показателите загуба на мейбомиеви жлези на горен клепач и неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм (NIBUT). Корелационният анализ показва, че при индивидите под 50 години полът не влияе статистически на нито един от

двата показателя ($p>0.05$). В случай, че се разглежда групата 51-90г. при показателя NIBUT отново не се открива корелация ($p=0,294$). Прави впечатление, обаче, че при пациентите над 50 годишна възраст се открива корелация при ниво на значимост $\alpha=0.05$ ($p=0,048$) като се открива тенденция, че при мъжете загубата на жлези е по-изразена.

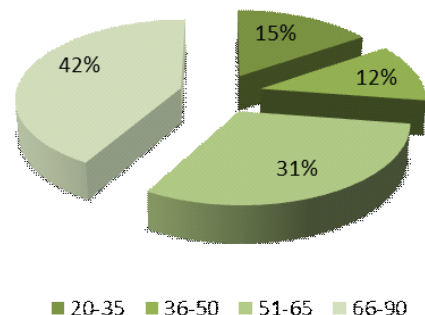
Фиг. 5 Регресионни уравнения и диаграми на разсейване; Модел MGL горен клепач- възраст (А); Модел NIBUT- възраст; Модел NIBUT-MGL горен клепач (В); Модел MGL горен клепач-MGL долен клепач (Г)



А

Възрастова група	Мъже	Жени	Брой очи
20-35	10	12	44
36-50	4	13	34
51-65	15	29	88
66-90	20	40	119
Общо	49	94	285

В



Посочените на фиг. 5 данни са за статистически значимите модели при ниво на значимост $\alpha=0.01$. Модел А, при който са изследвани загубата на мейбомиевите жлези на горен клепач като резултат от нарастване на възрастта, показва, че в 21,9% от случаите възрастта е решаващ фактор за загубата на жлези. По отношение на времето на разкъсване на слъзния филм (модел Б и В) се забелязва, че възрастта и загубата на мейбомиеви жлези обясняват едва 5,3% и 4,4% от данните.

Дискусия

В резултат от проведените изследвания се установява статистически значима правопрпорционална зависимост между нарастването на възрастта на пациентите и загубата на мейбомиеви жлези. Аналогични резултати са получени и от други авторски колективи [2]. Вероятно с възрастта настъпват промени, които водят до отпадане на жлезите и респективно може да се очаква, че нормалното състояние на слъзния филм ще бъде нарушено. Прави впечатление също, че макар и свързана с възрастта, загубата на жлези не е полово обусловена. Но при допълнително разделяне на пациентите в две групи с граница 50 годишна възраст се оказва, че при по-възрастната група полът оказва влияние върху загубата

на мейбомиеви жлези и тя е по-изразена при мъжката популация. Това вероятно е свързано с промяната в хормоналното състояние при жените. Тези предположения се потвърждават в известна степен с данните на Sahin и съватори, според които дисфункцията на мейбомиевите жлези е свързана с по-високите нива на дехидроепиандростерон сулфат (DHEA-S) [13]. За постменопаузалните жени е установено драстично намаляване в нивата на DHEA-S [8].

По скалата, предоставена от софтуера към кератографа Oculus 5m, изявена нестабилност на слъзния филм се установява при най-висока средна възраст на пациентите. Установената статистически значима отрицателна корелация между възрастта и стойностите на NIBUT също доказват увреждане на слъзния филм с нарастване годините на пациентите.

Получените резултати показват, че между загубата на мейбомиевите жлези на горен клепач и неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм съществува статистически значима корелация. Такава зависимост е очаквана, предвид факта, че мейбомиевите жлези в най-голяма степен са отговорни за секрецията на липидната фаза, благодарение на която се удължава времето за разкъсване на слъзния филм, чрез ограничаване на евапорацията. От

своя страна неинвазивното време на разкъсване на слъзния филм е директен показател насочващ към емпоративна форма на синдрома на сухо око. Фактът, че загубата на мейбомиеви жлези на долен клепач и тоталната загуба на мейбомиеви жлези не корелират с времето на разкъсване, говори за наличие на компенсаторно повишаване в продукцията на слъзна течност [4].

Регресионният анализ показва наличието на статистически значим модел между NIBUT и загубата на мейбомиеви жлези на горен клепач като обаче едва 4,4% от данните могат да бъдат обяснени с него. По отношение на възрастта на пациента също се открива по-ниска предиктивна способност на модела. Следователно може да се твърди, че времето за разкъсване на слъзния филм е многофакторен показател и дава комплексна информация за цялостното състояние на очната повърхност на пациентите, тъй като зависи не само от възрастта на пациента и състоянието на мейбомиевите му жлези, но и от други фактори, неизследвани в настоящото проучване.

Изводи

От получените до момента резултати бихме могли да кажем, че процентната липса на мейбомиеви жлези и времето за разкъсване на слъзния филм са в пряка зависимост от възрастта на пациентите. Полът от своя страна не е от особено значение за липсата на мейбомиеви жлези, макар че след 50 годишна възраст мъжете в извадката са с по-голяма загуба на жлези. Двата основно изследвани показателя NIBUT и MGL са със статистически значима обратно пропорционална корелационна зависимост.

Състоянието на мейбомиевите жлези е от съществено значение, като може да се оценява субективно посредством различни скали за оценка, които измерват експресибилност-

та на мейбума при дигитален натиск върху клепачите и качествения състав на секретата по отношение неговия вискозитет. Субективно може да се определи и степента на загуба на мейбомиевите жлези. Надеждността на тези оценки е до голяма степен зависима от клиничния опит на изследващия, което е недостатък и пречка за съпоставимост на данните при различни проучвания, обхващащи различни популации. При оценка на състоянието на мейбомиевите жлези се наблюдават различия, които се дължат не толкова на особеностите на използваните апарати, а по-скоро на липсата на адекватни стандарти. Възможност за частично решение на тези неудобства е въвеждане на обективни критерии, подкрепени с надеждни проучвания. Новите апарати за корнеална топография разполагат с протоколи за оценка на състоянието и поради високата си чувствителност позволяват прецизно разпределяне на категориите.

В заключение на направените изследвания може да се каже, че въпреки установяването на известна корелационна зависимост между загубата на мейбомиеви жлези и времето за разкъсване на слъзния филм, двата показателя носят различна информация за състоянието на очната повърхност. За мейбомиевите жлези има възрастова и известна полова зависимост, докато при NIBUT възрастта не е фактор на влияние, но определено не е единствен. Необходимо да се направят допълнителни изследвания, за да се установи кои са тези фактори и до каква степен могат да бъдат охарактеризирани и разбрани чрез показателя неинвазивно време на разкъсване на слъзния филм.

Книгопис

1. Arita R, Itoh K, Maeda et al. 2009. Proposed diagnostic criteria for obstructive

- meibomian gland dysfunction. *Ophthalmology* 116; 2058-2063 e1.
2. Arita R., Itoh K., Inoue K., Amano S. 2008. Non-contact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*, 115; 911-915.
 3. Arita R., Minoura I., Morishige N., Shirakawa R., Fukuoka S., Asai K., Goto T., Imanaka T., Nakamura M. 2016. Development of definitive and reliable grading scales for Meibomian gland dysfunction. *American Journal of Ophthalmology* 169, 125-137
 4. Arita R., Morishige N., Koh S., Shirakawa R., Kawashima M., Sakimoto T., Suzuki T., Tsubota K. 2015. Increased tear fluid production as a compensatory response to Meibomian gland loss: a multicenter cross-sectional study. *Ophthalmology* 122, 925-933.
 5. Ban Y, Shimazaki-Den S., Tsubota K., Shimazaki J. 2013 Morphological Evaluation of Meibomian Glands Using Noncontact Infrared Meibography; *The Ocular Surface* 11, 47-53
 6. Bron AJ, Benjamin L, Snibson GR, 1991. Meibomian gland disease. Classification of lid changes. *Eye* 5 ; 395-411.
 7. Erb C. 2012. Investigation of dry eye in Glaucoma and dry eye; *Uni-Med Verlag AG*, 24-36.
 8. Labrie F. 2010. DHEA, important source of sex steroids in men and even more in women. *Progress in Brain Research*; 182:97-148
 9. Mohidin N., Bay T.Ch., Yap M., 2002. Non-invasive tear break up time in normal Malays, *Clin Exp Optom*; 85, 37-41
 10. Nichols JJ., Bernsten DA, Mitchell GL, Nichols KK. 2005. An assessment of grading scales for meibography images. *Cornea* 24 (4); 382-388.
 11. Pult H., Nichols JJ. 2012 A review of meibography. *Optometry and Vision Science* 89, 760-769
 12. Pult H., Riede- Pult B. 2012, Comparison of subjective grading and objective assessment in meibography; *Contact Lens & Anterior Eye* 36, 22-27
 13. Sahin O., Kartal E., Taheri N. 2011. Meibomian gland dysfunction: Endocrine effects. *ISRN Ophthalmol.* 2011, doi: 10.5402/2011/465198.
 14. Tomlinson A, Bron A.J., Korb D.R., Shiro Amano, Jerry R. Paugh, Yee IPR, Norihiko Yokoi, Arita, R., Dogru M. 2011. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Report of the Diagnosis Subcommittee; *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 52(4), 2006-2049.
 15. Wise R.J., BS, BA; Rachel K. Sobel, Allen R.S., 2012. Meibography A review of techniques and technologies. *Saudi Journal of Ophthalmology* 26, 349-356

Рецензент: д-р Илиан Шандурков д.м.