

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОФТАЛЬМОЛОГИИ
им. АКАДЕМИКА ЗАРИФЫ АЛИЕВОЙ

На правах рукописи

МИРАНА ФАРХАД кызы МИРИШОВА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ
РЕФРАКЦИОННОЙ АБЛЯЦИИ РОГОВИЦЫ
С ФОТОПРОТЕКЦИЕЙ РИБОФЛАВИНОМ**

3219.01 – Глазные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора философии по медицине

БАКУ – 2016

Работа выполнена в Национальном Центре Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой.

Научный руководитель:

– доктор наук по медицине, профессор
Э.М.КАСИМОВ

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук, профессор
Н.Ф.ГУРБАНОВА

– доктор медицинских наук
С.И.АКПЕРОВА

Ведущее учреждение: Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра глазных болезней.

Защита состоится « 06__ » __05_____ 2016 г в 14 часов на заседании Диссертационного Совета FD 03.051 при Национальном Центре Офтальмологии имени Академика Зарифы Алиевой.

Адрес: AZ1114, г. Баку, ул. Джавадхана, 32/15

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Национального Центра Офтальмологии имени Академика Зарифы Алиевой.

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета FD 03.051,
доктор философии по медицине

А.М.ШАХМАЛИЕВА

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Любые фоторефракционные операции создают условия ультрафиолетовой (УФ) нагрузки на роговицу, которая тем больше, чем более продолжительно время и объём удаляемой ткани. Это связано с вторичным излучением, индуцируемым в процессе абляции (Tuft S. с соавт., 1991; Philips A. с соавт., 1997; Cohen D. с соавт., 2001). Данное излучение имеет широкий спектр в ультрафиолетовом и видимом диапазонах. Оно вызывается каскадной флюоресценцией коллагеновых белков при поглощении и частичной трансформации эксимерлазерного излучения. Наиболее неблагоприятное воздействие на тканевые структуры и кератоциты стромы оказывает ультрафиолетовое излучение в среднем и ближнем спектральных диапазонах. Это касается всех видов фоторефракционных операций на роговице с использованием для прецизионной абляции излучения эксимерного лазера с длиной волны 193 нм. Негативный побочный эффект индуцированного абляцией вторичного излучения проявляется избыточной асептической воспалительной и регенераторной реакциями с формированием различной степени выраженности фиброплазии и возвратной миопизацией. (Корниловский И.М. с соавт., 1991-2015). Вот почему до настоящего времени остаются актуальными научные исследования, направленные на снижение побочных эффектов эксимерлазерного излучения при рефракционной абляции роговицы. Среди различных технологий лазерной кераторефракционной хирургии особое место занимает трансэпителиальная ФРК (Корниловский И.М. с соавт., 1994-2015; Эскина Э.Н. с соавт., 2012-2015; Buzzonetti L. с соавт., 2009; Fadlallah A. с соавт., 2011; Aslanides I. с соавт., 2012-2014 и др.). Данная операция выполняется бесконтактно только лазерным лучом, не требует использования какого-либо дополнительного инструментария и при ней в меньшей степени, чем при операции лазерного *in situ* кератомилёза нарушаются биомеханические свойства роговицы. Это указывает на перспективность дальнейших исследований по оптимизации технологии трансэпителиальной ФРК. Одним из таких подходов является ослабление действия, индуцированного абляцией УФ излучения, на кератоциты и подлежащие к зоне абляции слои стромы роговицы.

Цель работы. Разработать методику эксимерлазерной рефракционной абляции с фотопротекцией рибофлавином и оценить её эффективность при трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии.

Основные задачи.

1. В экспериментах на глазах кроликов изучить фотопротекторные свойства рибофлавина и влияние насыщения стромы роговицы рибофлавином на точность абляции.

2. Проанализировать различные методики насыщения роговицы рибофлавином и обосновать преимущества аэрозольной методики его применения с использованием ультразвукового небулайзера.

3. Рассмотреть вторичное излучение, индуцированное эксимерлазерной абляцией роговицы и его поглощения рибофлавином при фоторефракционной кератэктомии.

4. Разработать методику эксимерлазерной рефракционной абляции роговицы при трансэпителиальной ФРК.

5. Оценить визуальные и оптико-рефракционные результаты трансэпителиальной ФРК с фотопротекцией рибофлавином в коррекции миопии и миопического астигматизма различной степени.

Научная новизна работы. Впервые обоснована целесообразность применения рибофлавина для подавления оксидативного стресса в роговице при её рефракционной эксимерлазерной абляции. Разработана новая технология аэрозольного насыщения стромы роговицы рибофлавином посредством портативного небулайзера с инновационной мембранно-сетчатой технологией диспергирования раствора. В клинике на основании анализа визуальных и оптико-рефракционных показателей впервые показано преимущество проведения эксимерлазерной рефракционной абляции роговицы с её фотопротекторной защитой рибофлавином. Впервые предложена новая технология трансэпителиальной фоторефракционной абляции с предварительным насыщением стромы роговицы рибофлавином.

Практическая значимость работы. Применение технологии трансэпителиальной ФРК с фотопротекцией рибофлавином позволило уменьшить ответную асептическую воспалительную и регенераторную реакции на дозированную рефракционную абляцию стромы роговицы. Данная технология позволила получить хорошие визуальные и стабильные оптико-рефракционные результаты при коррекции миопии и миопического астигматизма. Фоторефракционная абляция с

рибофлавином расширила арсенал лазерных рефракционных операций на роговице.

Степень достоверности результатов. Степень достоверности результатов работы основывается на применении современных методик исследований, достаточном экспериментальном (36 глаз, 18 кроликов) и клиническом материале (всего обследовано 224 глаза у 118 пациентов). В работе были использованы современные методы статистической обработки экспериментального и клинического материала. Статистическая обработка материала проводилась с использованием непарного двустороннего t-критерия и уровня статистической значимости.

Основные положения, выносимые на защиту диссертационной работы:

1. Насыщение рибофлавином стромы роговицы обеспечивает поглощение индуцированного абляцией вторичного УФ излучения и защитный антиоксидантный эффект, что позволяет рассматривать рибофлавин, как эффективный фотопротектор.

2. Технология трансэпителиальной ФРК с фотопротекцией рибофлавином позволяет достичь хороших визуальных и стабильных опτικο-рефракционных результатов при коррекции миопии и миопического астигматизма различной степени, что расширяет арсенал современных методов лазерных рефракционных операций на роговице.

Внедрение работы. Результаты диссертационной работы внедрены в практику работы отделения эксимерлазерной хирургии Национального Центра офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой (Баку, Азербайджан), включены в лекционные материалы на сертификационных циклах и циклах профессиональной переподготовки кафедры глазных болезней института усовершенствования врачей ФГБУ “Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова” (Москва, Россия).

Апробация работы. Основные материалы и положения работы были изложены и обсуждены на: научно-практических конференциях Национального центра Офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой в апреле 2013, 2014; посвящённой академику Зарифы Алиевой и конференции молодых ученых Национального центра офтальмологии имени академика Зарифы в ноябре 2013, 2014; международной конференции в Амстердаме в октябре 2014 года; научно-практической конференции по офтальмологии с международным участием «Восток-

Запад» в 2013, Уфа; научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» в 2014, Москва; на 19-м Европейском конгрессе катарактальных и рефракционных хирургов, Стамбул, 2014; 20-м Европейском конгрессе катарактальных и рефракционных хирургов, Барселона, 2015.

Публикации. Материалы диссертации представлены в 13 научных работах, в том числе 6 в статьях, опубликованных в определенных ВАК Азербайджана ведущих рецензируемых научных журналах, получено положительное решение о выдаче патент РФ на изобретение.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 161 странице машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 10 таблицами и 48 рисунками. Список литературы содержит 242 источника, из которых 81 работа – на русском, остальные 161 – на других иностранных языках.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальные исследования проведены на 36 глазах 18 половозрелых кроликов породы Шиншала. В экспериментах *ex vivo* на 12 свежезнуклеированных глазах 6 кроликов была изучена абляция роговицы при её насыщении рибофлавином. Для оценки фотопротекторного эффекта рибофлавина и уточнения влияния насыщения стромы роговицы рибофлавином на точность абляции были выполнены экспериментальные исследования *in vivo* на 24 глазах 12 кроликов. В этих экспериментах акцент был сделан на оценку первичной реакции и точность дозированной абляции насыщенной рибофлавином стромы роговицы по сравнению с парным глазом, где абляция выполнялась без рибофлавина. Данные исследования были проведены на базе Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова (Москва, Россия) в рамках научного сотрудничества по разработке новых лазерных кераторефракционных технологий. Все исследования на животных проводились с соблюдением установленных правил выполнения экспериментальных исследований. Кератопахиметрию проводили на ультразвуковом приборе Nidek-P1000. Оптическая когерентная томография роговицы выполнялась на приборе RTVue-100.

Абляцию проводили на эксимерлазерной офтальмологической установке “Wavelight-Allegretto-200”.

Клинические исследования были проведены на 224 глазах у 118 пациентов с миопией различной степени. Возраст пациентов колебался от 18 до 39 лет, средний составил $23,96 \pm 4,48$ по всей группе. Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмометрию, рефрактометрию, визометрию, ультразвуковую биометрию глаза, тонометрию, периметрию. Офтальмоскопию осуществляли прямым электрическим офтальмоскопом NEITZ фирмы NIDEK, а также на щелевой лампе. Для объективного исследования клинической рефракции был использован авторефрактометр TOMEY-RC-5000. Клиническая рефракция глаза, исследование остроты зрения для дали и близи проводилось на автоматизированном оптометрическом комплексе Huvitz, биометрические исследования на приборе IOL master 500 Carl Zeiss. Фоторефракционные операции выполнялись на эксимерных лазерных офтальмологических установках “MEL-80” и “WaveLight-EX500”. Углубленные кератотопографические и aberрометрические исследования проводила на приборах Pentacam HR, Wasko Analazer, Wavelight Topolyzer VARIO ALCON, Wavelight Oculyzer ALCON, Wavelight Analyzer ALCON. Оптическая когерентная томография роговицы проводилась на приборах Visante OCT и Cirrus HD-OCT 5000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При рассмотрении работ по абляционному спектру стромы роговицы мы обратили внимание на то, что в него входит невидимый УФ диапазон с пиками 310-330 нм и видимый сине-зелёный спектр индуцируемый коллагеновыми белками стромы и создающий эффект видимой флюоресценции (Корниловский И.М. с соавт., 1992-2012; Tuft S. с соавт., 1991; Philips A. с соавт., 1997; Cohen D. с соавт., 2001). Наиболее опасными для коллагеновых структур стромы и кератоцитов явился средний ультрафиолет, лучи которого проникали гораздо глубже, чем аблируемый слой стромы роговицы. С увеличением объёма абляции происходило суммирование воздействия, несмотря на то, что это излучение имело небольшую интенсивность и низкую субабляционную плотность энергии, Это проявлялось эффектом деполимеризации

(свеллинга) в глубжележащих слоях стромы и гибелью кератоцитов. В свою очередь, флюоресцирующее излучение видимого диапазона, оказывало стимулирующий эффект на кератоциты, расположенные в более глубоких слоях. Все это приводило к более выраженной и продолжительной ответной асептической воспалительной реакции на фоторефракционную абляцию. Данная реакция во многом влияла и на конечный регенераторный ответ. Это получило подтверждение в клинических наблюдениях различных авторов за результатами фоторефракционной кератэктомии, когда была выявлена прямая корреляционная зависимость между объёмом удаляемой ткани и степенью выраженности субэпителиальной фиброплазии. Не случайно конечный эффект при эксимерлазерных кераторефракционных операциях во многом зависел от правильности применения стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

Одним из новых подходов к снижению побочного действия вторичного излучения могло стать блокирование его распространения в глубжележащих слоях стромы. В качестве такого блокирующего агента был выбран рибофлавин, который обладает антиоксидантным действием (Ashoori M., Saedisomeolia A., 2014) и нашёл широкое клиническое применение в офтальмологии при проведении кросслинкинга роговицы (Zhang X. et al., 2015). Фотопротекторный эффект рибофлавина на кератоциты и эндотелий роговицы был убедительно доказан в экспериментах различных авторов на этапе отработки методики кросслинкинга. Что же касается применения рибофлавина для гашения вторичного излучения при фоторефракционной абляции, то впервые этот новый подход был обоснован и рассмотрен в работе профессора Корниловского И.М., опубликованной в 2013 году. Именно это и предопределило проведение совместных научных исследований между “Национальным медико-хирургическим центром им. Н.И. Пирогова” Минздрава России (Москва) и “Национальным центром офтальмологии имени академика Зарифы Алиевой” Минздрава Азербайджана (Баку).

Проанализировав растворы с различными концентрациями рибофлавина без и с добавлением декстрана, мы остановили свой выбор на 0,25% растворе. Как показали экспериментальные исследования после дезэпителизации роговицы данные концентрации обеспечивают быстрое насыщение стромы рибофлавином и уже через

5 минут он начинает определяться во влаге передней камеры. Быстрое насыщение деэпителизированной стромы роговицы рибофлавином стало одним из положительных факторов при последующей разработке технологии трансэпителиальной ФРК (ТрансФРК) с фотопротекцией рибофлавином. Для исключения влияния раствора рибофлавина на степень гидратации стромы роговицы, нами было предложено применение изотонического раствора рибофлавина в концентрации 0,25%.

Существенным недостатком капельной методики насыщения стромы роговицы рибофлавином явилось то, что из-за сил поверхностного натяжения ее растекание по поверхности деэпителизированной роговицы носит пассивный характер, и она может образовать неравномерную по толщине пленку. Этого можно избежать, если проводить аэрозольное распыление раствора рибофлавина. Такое аэрозольное распыление обеспечивает уникальную возможность послойного нанесения тонкого и равномерного слоя рибофлавина. Кроме того, при этом увеличивается площадь контакта и возможность диффузии рибофлавина в строму роговицы. Как показали исследования аэрозольное насыщение вызывает образования тончайшего равномерного слоя раствора на поверхности и, после завершения насыщения не требуется применения тупфера. Наше внимание привлек способ получения аэрозоля лекарственного препарата с применением ультразвукового небулайзера. В исследованиях O'Callaghan C. и Barry P.W. (1997) было показано, что ультразвуковые колебания обеспечивают сверхтонкое диспергирование (не реализуемое другими способами), увеличивая межфазную поверхность реагирующих элементов. Эти процессы связаны с увеличением поверхности взаимодействия и поэтому могут существенно повысить насыщение ткани лекарственным препаратом. В нашей работе мы использовали ингалятор B.Well WN-114 с инновационной электронно-сетчатой технологией. Полностью бесшумная работа и возможность проводить ингаляцию под углом до 45 градусов позволяют осуществлять проводить насыщение роговицы рибофлавином в положении лежа на операционном столе. Экспериментальные исследования показали, что как капельное, так и аэрозольное насыщение роговицы рибофлавином не влияют на точность эксимерлазерной абляции стромы роговицы. Это было подтверждено в ходе экспериментальных исследований при

ОКТ до и после ТрансФРК с последующей статистической обработкой данных толщины роговицы по центру. Так в первой группе при ТрансФРК без рибофлавина (коррекция sph (-) 7,0 дптр. глубина по центру 100 мкм) исходная толщина роговицы до абляции составила $342,2 \pm 46,7$ мкм, после абляции – $244,5 \pm 41,7$ мкм. При проведении аналогичной операции на парном глазу после предварительного насыщения рибофлавином толщина роговицы до абляции составила $354,0 \pm 54,0$ мкм, после абляции – $253,7 \pm 47,4$ мкм. Во второй группе при ТрансФРК без рибофлавина с коррекцией -3,5 дптр. (глубина по центру 50 мкм) исходная толщина до абляции составила $384,7 \pm 20,5$ мкм, после абляции – $331,6 \pm 20,4$ мкм. При проведении аналогичной операции на парном глазу после предварительного насыщения рибофлавином толщина роговицы до абляции составила $380,6 \pm 26,1$ мкм, после абляции – $253,7 \pm 47,4$ мкм.

Сравнительная суммарная бальная оценка состояния глаза кроликов после Транс(ФРК) при абляции на различной глубине без и с насыщением стромы роговицы рибофлавином представлены в сводной таблице (табл.1).

Фотопротекторный эффект рибофлавина был наиболее наглядным при ТрансФРК с коррекцией sph (-) 7,0 дптр. с глубиной абляции по центру 100 мкм. Степень перикорнеальной инъекции и отёчности стромы роговицы не превышали 1 балла при оценке по трехбалльной шкале. Эти показатели при абляции без рибофлавина колебались от 2 до 3-х баллов. На 3-ти сутки после ТрансФРК с рибофлавином суммарная оценка составила $6,7 \pm 1,4$ баллов, против $9,8 \pm 4,6$ баллов на парном глазу без рибофлавина ($P < 0,001$). Эта разница сохранялась, не смотря на уменьшение суммарной бальной оценки в течение всего периода наблюдений (табл.1).

При ТрансФРК без фотопротекции рибофлавином удлинялись сроки эпителизации зоны абляции в среднем на $2,14 \pm 0,46$ дней. Во второй серии экспериментов на 3 и 7 сутки отсутствовала разница по степени выраженности роговичного синдрома, остаточной зоне деэпителизации и отёчности стромы, что было связано с небольшим объём абляции и слабой ответной асептической воспалительной реакцией (табл. 1). Однако на 14 день ($P < 0,005$) и 21 день ($P < 0,001$) после ТрансФРК с рибофлавином было отмечено лучшее состояние роговицы по сравнению с парным глазом, на котором ТрансФРК выполняли без рибофлавина.

Таблица 1

Бальная оценка состояния глаз кроликов после ТрансФРК без и с насыщением стромы роговицы раствором рибофлавина ($M \pm \sigma$)

Показатели	Период после операции				
	1 сутки	3 сутки	7 сутки	14 сутки	21 сутки
Абляция на глубину 100 мкм с насыщением рибофлавином ($n = 6$)	$12 \pm 1,1$	$6,7 \pm 1,4$	$4,3 \pm 3,9$	$3,2 \pm 3,9$	$3,8 \pm 4,8$
Абляция на глубину 100 мкм без насыщения рибофлавином ($n = 6$)	$12,3 \pm 0,5$	$9,8 \pm 4,6$	$7,5 \pm 2,6$	$6,3 \pm 2,6$	$6,3 \pm 3,3$
Абляция на глубину 50 мкм с насыщением рибофлавином ($n = 6$)	$12,6 \pm 0,5$	$6,2 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,4$
Абляция на глубину 50 мкм без насыщения рибофлавином ($n = 6$)	$12,7 \pm 0,5$	$6,4 \pm 0,6$	$1,7 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,1$

Вышеизложенный подход лег в основу новой технологии выполнения ФРК, суть которой сводилась к насыщению роговицы рибофлавином перед абляцией её стромы. Особое место среди различных технологий лазерной рефракционной хирургии роговицы занимает ТрансФРК. Данная операция выполняется бесконтактнотолько лазерным лучом, не требует использования какого-либо дополнительного инструментария и при ней в меньшей степени, чем при операции лазерного *in situ* кератомилёза нарушаются биомеханические свойства роговицы. Вот почему именно технология ТрансФРК и была нами выбрана для оптимизации на основе фотопротекции рибофлавином. Разработанная нами новая технология трансэпителиальной ФРК с фотопротекцией рибофлавином складывалась из трёх основных этапов.

На первом этапе в режиме ФТК проводилось удаление эпителия. На втором этапе в течение 3-х минут осуществляли аэрозольное насыщение стромы роговицы изотоническим 0,25% раствором рибофлавина. На заключительном третьем этапе выполняли ФРК и накладывали мягкую контактную линзу. На данный способ фоторефракционной абляции роговицы подана заявка на патент.

При клинической оценке ТрансФРК с рибофлавином в сравнении с обычной технологией ТрансФРК не было отмечено достоверной разницы в общей балльной оценке степени выраженности роговичного синдрома. В послеоперационном периоде роговичный синдром и асептическая воспалительная реакция были слабо выражены. Слезотечение и светобоязнь не превышали 1 балла при оценке по 3-х балльной шкале. Болевой симптом был минимальным, а ряд пациентов спустя сутки после операции отмечали лишь лёгкое ощущение инородного тела в глазу. При анализе времени завершения эпителизации зоны абляции нами впервые было отмечено в 16 случаях (7,14%) наступление полной эпителизации зоны абляции уже через сутки после операции. На 198 из 224 глаз (88,39%) имело место завершение эпителизации зоны абляции в течение 2-х дней. В этот же срок удалялась мягкая контактная линза, которая накладывалась сразу же после завершения операции ТрансФРК. Среднее время полной эпителизации по всей группе составило $1,82 \pm 0,19$ дней. Необходимо отметить, что в ранее проведенных нами сравнительных исследованиях с оценкой времени полной эпителизации при ТрансФРК без рибофлавина эти показатели составили $2,23 \pm 0,27$ дней и при ФРК с механической скарификацией эпителия $3,81 \pm 0,39$ дней. В течение первых 3-х недель после операции отмечались колебания показателей рефракто- и офтальмометрии. Это было связано с тем, что после завершения эпителизации происходило постепенное восстановление эпителиальных слоёв с соответствующей их дифференцировкой.

Спустя 1,3,6 и 12 месяцев при оценке по 5-ти балльной шкале степень прозрачности роговицы колебалась от 0 до 0,5 баллов, что не влияло на остроту зрения. Ни в одном случае не было выявлено необратимой формы субэпителиальной фиброплазии, что согласовалось с более ранними нашими клиническими наблюдениями. Из 224 операций 207 были выполнены на глазах с миопией слабой и средней степени, которые вошли в основную группу для статистического анализа (табл.2-3).

Таблица 2

Динамика остроты зрения и оптометрических показателей у пациентов со слабой и средней степенью миопии без и астигматизмом после ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином ($n=207$, $M \pm \sigma$)

До операции	После операции				
	Исходные	1-2 недели	1 месяц	3 месяца	6-12 месяцев
Острота зрения без коррекции	0,11 $\pm$ 0,09	0,66 $\pm$ 0,20	0,80 $\pm$ 0,15	0,84 $\pm$ 0,15	0,85 $\pm$ 0,15
Коррекция Сфера	- 2,59 $\pm$ 1,41	- ---	- ---	- ---	- ---
Коррекция Цилиндр	1,03 $\pm$ 0,68	- ---	- ---	- ---	- ---
Острота зрения с коррекцией	0,83 $\pm$ 0,14	- ---	- ---	- ---	- ---
Рефрактометрия сфера	2,47 $\pm$ 1,51	0,39 $\pm$ 0,96	0,28 $\pm$ 0,69	0,26 $\pm$ 0,53	0,18 $\pm$ 0,49
Рефрактометрия цилиндр	0,93 $\pm$ 0,61	0,89 $\pm$ 0,82	0,62 $\pm$ 0,68	0,55 $\pm$ 0,55	0,47 $\pm$ 0,54
Офталмометрия сильная ось	43,24 $\pm$ 1,76	41,72 $\pm$ 1,94			
Офталмометрия слабая ось	42,09 $\pm$ 1,98	40,83 $\pm$ 1,76			

Только 17 операций у 9 пациентов были проведены на глазах с миопией высокой степени в сочетании с амблиопией. В этой группе статистическая обработка была заведомо не корректной, из-за большого разброса по рефракции, скорректированной остроте зрения и степени амблиопии. Тем не менее, именно на глазах с высокой миопией в сочетании с амблиопией были выполнены первые операции ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином. Необходимо отметить, что поглощение рибофлавином индуцированного аблацией

вторичного излучения инициировало кросслинкинг роговичного коллагена. Наличие данного эффекта было теоретически обоснованно и доказано в экспериментальных работах Корниловского И.М. и Бурцева А.А.(2014-2015).

Таблица 3

Изменение толщины роговицы у пациентов со слабой и средней степенью миопии до и после ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином (М I – миопия слабой степени; М II – миопия средней степени, $M \pm \sigma$)

Показатели	Толщина роговицы, (мкм)	
	До операции	После операции
М I, n=119	542,83±31,59	509,11±34,13
М II, n=88	541,31±41,46	486,94±44,54
М I+II, n=207	542,19±35,95	499,98±40,17

Исследования в этом направлении не входили в задачи настоящей диссертационной работы.

Фотопротекция при новой технологии фоторефракционной абляции с рибофлавином продолжает нами изучаться, и её значимость при различных лазерных кераторефракционных операциях будет уточнена в ходе дальнейших клинических исследований.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально доказано, что насыщение роговицы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина не влияет на точность кератэктомии и ослабляет действие на роговицу индуцированного эксимерлазерной рефракционной абляцией УФ излучения.
2. Аэрозольная методика насыщения дезэпителизированной роговицы рибофлавином посредством ультразвукового небулайзера с мембранно-сетчатой технологией обеспечивает сверхтонкое

диспрегнирование раствора, увеличивает площадь контакта и диффузию рибофлавина в строму.

3. Абляция роговицы излучением эксимерного лазера с длиной волны 193 нм индуцирует каскадную люминесценцию коллагеновых белков и вторичное излучение в ультрафиолетовом и видимом диапазонах, которые оказывают влияние на ответную асептическую воспалительную и регенераторную реакции, конечный оптико-рефракционный эффект.
4. Методика ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином предусматривает лазерную дезэпителизацию, аэрозольное насыщение в течение 3-х минут стромы роговицы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина, проведение рефракционной абляции, наложение мягкой контактной линзы и её удаление после завершения эпителизации.
5. Проведение ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином при миопии без и с астигматизмом различной степени минимизирует роговичный синдром, ответную асептическую воспалительную реакцию, сокращает время наступления полной эпителизации до $1,82 \pm 0,19$ дней, что сопровождается ранней стабилизацией оптометрических показателей к первому месяцу после операции, меньшими отклонениями от их среднестатистических значений и позволяет достичь, остроту зрения без коррекции (колебания от $0,81 \pm 0,15$ до $0,86 \pm 0,14$), равную исходной корригированной остроте зрения до операции ($0,83 \pm 0,14$), на что указывает отсутствие разницы между среднестатистическими показателями ($P > 0,5$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Независимо от вида лазерной кераторефракционной операции с применением излучения эксимерного лазера с длиной волны 193 нм целесообразно для ослабления побочного эффекта вторичного излучения, индуцированного абляцией, проводить предварительное насыщение стромы в течение 3 минут изотоническим 0,25% раствором рибофлавина.
2. При технологии ТрансФРК с фотопротекцией предпочтение должно быть отдано аэрозольной методике насыщения рибофлавином дезэпителизированной роговицы.

3. Применение для аэрозольного насыщения роговицы рибофлавином ультразвукового небулайзера с мембранно-сетчатой технологией даёт возможность получить сверхтонкое диспергирование раствора, не вызывает структурных изменений в самом препарате, не влияет на его активность и фотопротекторные свойства.
4. По точности достигаемого рефракционного эффекта и его прогнозируемости технология ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином может конкурировать с другими кераторефракционными операциями и её необходимо шире применять при коррекции аметропий.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРАЦИИ

1. Оценка переносимости лорноксикама при эпibuльбарном применении // Катарактальная и рефракционная хирургия 2013;13(4):16-20 (соавт.: Корниловский И.М., Султанова А.И., Сафарова А.Н.).
2. Патогенез субэпителиальной фиброплазии после ФРК и новые подходы к её профилактике на основе фотопротекции // Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии , М., 2013: 259-263 (соавт.: Корниловский И.М., Султанова А.И., Сафарова А.Н.).
3. Первые клинические результаты лазерной рефракционной хирургии роговицы с фотопротекцией // Катарактальная и рефракционная хирургия, 2014;14(1): 21-25 (соавт.: Корниловский И.М., Султанова А.И., Сафарова А.Н.).
4. Фоторефракционная абляция с фотопротекторной защитой роговицы // Восток-Запад. Точка зрения. Научно-практический журнал, 2014, Вып.1:55-56 (соавт. : Корниловский И.М., Султанова А.И., Сафарова А.Н.).
5. Эффекты фотопротекции и кросслинкинга при новой технологии фоторефракционной абляции. Современные технологии в офтальмологии // Научно-практический журнал, 2014; 3:161-163 (соавт.: Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А.).
6. Особенности клиники рефракционной эксимерлазерной абляции с фотопротекторной защитой роговицы // Akad. Zərifə Əliyevanın 91-ci ildönümünə həsr olunmuş «Müasir Oftalmologiyanın problemləri və son nailiyyətləri» Beynəlxalq Elmi Konfransın materialları,. Bakı, 2014, №2 (15) s. 63-68 (соавт. : А. Султанова, А. Сафарова).
7. Эффект фотопротекции при рефракционной эксимерлазерной абляции роговицы насыщенной рибофлавином // Oftalmologiya, elmi-praktik jurnal, Bakı, 2014, №3 (16), s. 84-87 (соавт.: А. Султанова).
8. Особенности применения нестероидных противовоспалительных средств в эксимерлазерной хирургии роговицы // Oftalmologiya, elmi-praktik jurnal, Bakı, 2014, №3 (16), s. 93-96 (соавт. : Сафарова, А. Султанова).

9. Determination and comparison of degrees of severity the dry eye syndrome after Femto-Lasik and photorefractive keratectomy (PRK) 12 months after the surgery // XXXII Congress of the ESCRS, Poster-abstracts, London, 13-17 September 2014, p. 87 (co-author: A. Sultanova).
10. Effect of photoprotection in refractive excimer laser ablation on saturated with riboflavin cornea / 19-th ESCRS Winter Meeting, Poster-abstracts, Turkey, Hilton Istanbul Bosphorus, 20-22 February 2015, p. 35 (co-author: E. Kasimov)
11. Клинические результаты рефракционной эксимерлазерной абляции роговицы, насыщенной рибофлавином, у пациентов с миопией высокой степени и амблиопией // Azərbaycan Tibb Jurnalı, Bakı, 2015, №3, s. 76-79
12. Clinical results of refractive excimer laser ablation of cornea, saturated with riboflavin, in patients with high myopia./ XXXII Congress of the ESCRS, abstract, Barcelona, 5-9 September 2015, (co-authors: E. Kasimov, J. Nazarli)
13. Трансэпителиальная ФРК с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга. Катарактальная и рефракционная хирургия, 2015;15(3): 27-33 (соавт.: Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А. Сафарова А.Н.)

ПАТЕНТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

1. Способ фоторефракционной абляции роговицы. Положительное решение о выдаче патента РФ на изобретение от 30.07.2015 по заявке № 2014142174/14, с приоритетом от 21.10.2014. (соавт.: Корниловский И. М., Бурцев А.А., Султанова А. И., Сафарова А. Н.)

**BUYNUZ QIŞANIN RİBOFLAVİNLƏ FOTOPROTEKSİYASI
İLƏ EKSİMERLAZER REFRAKSİON ABLYASIYASI
METODİKASININ İŞLƏNİB HAZIRLANMASI**

REFERAT

İşin məqsədi transeptelial fotorefraksion keratoektomiya zamanı riboflavin fotoproteksiyası ilə eksimerlazer ablyasiya texnologiyasının işlənilib hazırlanması olmuşdur. Buynuz qışa stromasının riboflavinlə hopdurulması zamanı eksimerlazer ablyasiyasının dəqiqliyinin öyrənilməsi üzrə eksperimental tədqiqatlar 6 dovşanın ex vivo enukleasiya olunmuş 12 gözündə və 12 dovşanın in vivo 24 gözüdə aparılmışdır. Riboflavinin fotoprotektor müdafiəsi ilə eksimerlazer refraksion ablyasiyanın kliniki effektivliyi transeptelial FRK zamanı müxtəlif dərəcəli miopiya və miopik astigmatizmi olan 118 pasiyent (248 göz) üzərində öyrənilmişdir. Riboflavin fotoproteksiyasıyla transeptelial FRK texnologiyası epitelin ablyasiyasından dərhal sonra 3 dəqiqə ərzində buynuz qışa stromasının 0,25%-li izotonik riboflavin məhlulu ilə hopdurulmasını, yumşaq kontakt linzanın qoyulmasını və epitelizasiya prosesi bitdikdən sonra onun çıxarılmasını nəzərdə tutur. Eksperimental-klinik müşahidələr göstərmişdir ki, buynuz qışanın 0,25%-li izotonik riboflavin məhlulu ilə hopdurulması ablyasiyanın dəqiqliyinə təsir etmir və ablyasiya ilə törənmiş ikincili ultrabənövşəyi şüalanmanın təsirini zəiflədir. Astigmatiz ilə və astigmatizmsiz müxtəlif dərəcəli miopiya zamanı riboflavin fotoproteksiyasıyla transeptelial fotorefraksion keratoektomiyanın aparılması buynuz qışa sindromunu, cavab aseptik iltihabi reaksiyanı minimuma endirir, tam epitelizasiya vaxtını qısaldır. Bu optometrik göstəricilərin, orta statistik qiymətlərin cüzi kənara çıxmasıyla, artıq əməliyyatdan sonra birinci ayında sabitləşməsi ilə müşayiət olunurdu. Bu zaman əməliyyatdan öncə korreksiya ilə görmə itiliyi ($0,83 \pm 0,14$) və korreksiyasız görmə itiliyi arasında ($0,81 \pm 0,15$ - $0,86 \pm 0,14$ arasında tərəddüd edilməsi) dürüst fərq olmamışdır .

Mirishova M.F.

**Elaboration of the corneal excimerlazer refractive ablation method
with photoprotection by riboflavin.**

SUMMARY

The study aimed to elaborate the technology of excimerlazer ablation with photoprotection by riboflavin in transepithelial photorefractive keratectomy. Experimental investigations of learning of corneal ablation exactness during its saturation by riboflavin were conducted in experiments ex vivo on 12 recently enucleated eyes of 6 rabbits and in vivo on 24 eyes of 12 rabbits. Clinical efficiency of eximerlazer refractive ablation with photoprotector defence by riboflavin was studied in transepithelial PRK on 248 eyes of 118 patients with myopia and myopic astigmatism of various degree. Technology of tranepithelial PRK with photoprotecction by riboflavin included the aerosolic saturation during 3 minutes of corneal stroma by 0,25% isotonic riboflavin solution right away after the ablation of epithelium, application of soft contact lens and its removal after epitelization. The experimental-clinical observations indicated that saturation of cornea with 0,25% isotonic riboflavin solution had not influence on the ablation exactness and had weakened the effect of secondary UV-radiation induced by ablation. The tranepithelial PRK with riboflavin photoprotection in myopia without and with astigmatism of various degree had minimized the corneal syndrome, responsive aseptic inflammatory reaction and had decreased the time of complete epithelization. This was accompanied by optometric indices stabilization during the first month postoperatively by lesser deviations from the midstatistical values, in absence of reliable difference between the visual acuity without correction (vibrations from $0,81 \pm 0,15$ to $0,86 \pm 0,14$) as compared with the initial corrected acuity preoperatively ($0,83 \pm 0,14$).

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI SƏHİYYƏ NAZİRLİYİ
AKADEMİK ZƏRİFƏ ƏLİYEVƏ ADINA MİLLİ OFTALMOLOGİYA
MƏRKƏZİ

Əlyazma hüququnda

MİRİŞOVA MIRANA FƏRXAD QIZI

**BUYNUZ QIŞANIN RİBOFLAVİNLƏ FOTOPROTEKSİYASI
İLƏ EKSİMERLAZER REFRAKSİYON ABLYASİYASI
METODİKASININ İŞLƏNİB HAZIRLANMASI**

3219.01 – Göz xəstəlikləri

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsinə almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ-2016