

На правах рукописи

Сергеева Мария Игоревна

**ЗАЩИТА ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ ДО И ПОСЛЕ
ОПЕРАЦИЙ ЛАЗИК**

14.01.07 - Глазные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2016

Работа выполнена на кафедре офтальмологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ковалевская Мария Александровна**

Официальные оппоненты:

Корниловский Игорь Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, профессор кафедры глазных болезней Института усовершенствования врачей

Сафонова Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения РФ

Защита диссертации состоится «24» октября 2016 г. в 14–00 на заседании диссертационного совета Д 001.040.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт глазных болезней», по адресу: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д.11, корпус А, Б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.niigb.ru Федерального государственного научного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2016г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

М.Н. Иванов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности. Методика ЛАЗИК – универсальная технология рефракционной операции, позволяющая достичь стабильных, прогнозируемых, высоких показателей остроты зрения без коррекции вдаль и вблизи в отдаленные сроки наблюдения (Канюкова Ю.В., 2010). В настоящее время отмечается увеличение количества пациентов, которые предпочитают рефракционную хирургию индивидуальной контактной коррекции, при этом ЛАЗИК нередко осуществляется повторно. Чаще всего повторные лазерные операции выполняют при наличии остаточных рефракционных аномалий, в частности астигматизма, недостаточной или избыточной коррекции. Это может быть обусловлено в том числе неоптимальным состоянием глазной поверхности (ГП) до выполнения рефракционного вмешательства или нарушением режима закапывания препаратов искусственной слезы в послеоперационном периоде (Lipner M., 2010). По данным обзора мировой литературы, касающегося качества жизни пациентов после ЛАЗИК, из 16300000 процедур, выполненных по всему миру в среднем 95,4% пациентов были удовлетворены их результатами после операции (Solomon K.D, Fernández de Castro L.E., Sandoval H.P., Biber J.M., Groat B., Neff K.D., Ying M.S., French J.W., Donnenfeld E.D., Lindstrom R.L., 2009).

В настоящее время не разработано стандартов подготовки пациентов к рефракционному вмешательству на основе оценки биосовместимости у пользователей контактных линз (КЛ) и с учетом уровня соблюдения режима лечения, который основан на частоте возможного использования фармакологических агентов и их эффективности. Предлагаемый нами способ оптимизации состояния глазной поверхности позволит разработать патогенетическую модель профилактики и предоперационной подготовки при повторных операциях ЛАЗИК.

Цель исследования: разработать алгоритм медикаментозной защиты глазной поверхности с учетом биосовместимости и уровня антиоксидантной защиты до и после двухэтапных операций ЛАЗИК.

Задачи исследования

1. Исследовать зависимость состояния глазной поверхности от вида предшествующей оптической коррекции с учетом жалоб пациентов, биосовместимости, этапов проведения рефракционных операций, толщины роговицы, степени рефракционных нарушений у пациентов с миопией.
2. Разработать систему медикаментозной защиты глазной поверхности для предоперационной подготовки пациентов с миопией и астигматизмом к двухэтапной операции ЛАЗИК с учетом биосовместимости.
3. Обосновать способ оптимизации состояния глазной поверхности у пациентов на основе оценки степени воспалительной реакции перед, между этапами и после двухэтапной ЛАЗИК у больных с миопией и астигматизмом на основе определения уровня экспрессии пероксиредоксина 6 (PRDX6) в слезной жидкости.
4. Разработать порядок действий врача-офтальмолога при оценке состояния глазной поверхности и уровня антиоксидантной защиты больных миопией перед, между этапами и после двухэтапной операции ЛАЗИК на основе назначения фармакологической поддержки препаратами с высоким уровнем соблюдения режима лечения.

Научная новизна.

Впервые в офтальмологической практике выявлена зависимость состояния глазной поверхности от вида предшествующей оптической коррекции, биосовместимости контактных линз и растворов по уходу за ними, этапов проведения рефракционных операций, толщины роговицы, степени рефракционных нарушений, уровня экспрессии PRDX6 у пациентов с миопией и астигматизмом.

В работе впервые разработана система медикаментозной защиты глазной поверхности на основе предоперационной подготовки к двухэтапной операции ЛАЗИК пациентов с миопией и астигматизмом с учетом биосовместимости.

Обоснован оригинальный способ оптимизации состояния глазной поверхности молодых пациентов перед, между этапами и после двухэтапной операции ЛАЗИК у больных с миопией на основе определения уровня экспрессии PRDX6 в слезной жидкости.

Впервые разработан порядок действий врача-офтальмолога при оценке состояния глазной поверхности больных миопией перед, между этапами и после двухэтапной операции ЛАЗИК на основе назначения фармакологической поддержки препаратами с высоким уровнем соблюдения режима лечения.

Теоретическая и практическая значимость работы. В клиническую практику был внедрен оригинальный способ оптимизации состояния глазной поверхности перед, после 1 и 2 этапов ЛАЗИК у пациентов с миопией высокой, средней степени и астигматизмом, с учетом состояния глазной поверхности и уровня антиоксидантной защиты (PRDX6), наличия гамма-глобулина.

Методология и методы диссертационного исследования.

Методологической основой диссертационной работы явилось применение комплекса методов научного познания. Работа выполнена в дизайне проспективного открытого исследования с использованием клинических, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Состояние глазной поверхности зависит от вида предшествующей оптической коррекции, биосовместимости у пользователей КЛ, толщины роговицы, этапов проведения рефракционных операций.

2. Защита глазной поверхности осуществляется при предоперационной подготовке к двухэтапной операции ЛАЗИК пациентов с миопией и астигматизмом с учетом биосовместимости.
3. В основе оптимизации состояния глазной поверхности пациентов перед, между этапами и после двухэтапной ЛАЗИК у больных с миопией и астигматизмом лежит определение уровня антиоксидантной защиты тканей глаза, а именно экспрессии PRDX6 в слезной жидкости
4. Защита глазной поверхности у пациентов с миопией средней, высокой степени и астигматизмом, при тонкой роговице, уменьшении содержания PRDX6 и увеличении содержания гамма-глобулина предполагает применение слезозаместительного и антибактериального препаратов.

Личный вклад автора в проведенное исследование состоит в проведении клинических исследований, апробации результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы. Обработка и интерпретация данных выполнена лично автором.

Степень достоверности и апробация результатов. Оценка степени достоверности научных результатов в диссертации опирается на достоверность данных исследования, точность методик исследования и проведенных расчётов. Исследование проведено в стандартизированных условиях с помощью современного оборудования.

Основные положения работы доложены: 1) на Всероссийской конференции с международным участием «Федоровские чтения» (Москва, 2010, 2012), 2) на конференции – актуальные проблемы офтальмологии “молодые ученые” (Москва, 2012), 3) на VII офтальмологической конференции «Рефракция-2010» (Самара, 2010), 4) на научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии» (Москва, 2010), 5) на XII международном офтальмологическом конгрессе “Белые ночи” (Санкт-Петербург, 2011), 6) на Межрегиональной офтальмологической конференции

«Весна-Черноземье» (Воронеж, 2006 - 2012) и «Осенний калейдоскоп» (Воронеж, 2010, 2011), 7) на заседании межрегионального филиала ООР, ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н.Федорова» (Тамбов, 2012, 2015), 8) на Междисциплинарной научно-практической конференции (Воронеж, 2012).

Внедрение результатов работы. Исследования осуществлены на базе ГБОУ ВПО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. Результаты работы внедрены в работу кафедры офтальмологии университета и используются в профессиональном обучении ординаторов и аспирантов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе в 3-х патентах (№2468770; №2467728; №2467729), из них 5 работ в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 122 странице машинописного текста и состоит из введения, глав, отражающих результаты собственных исследований, заключения, общих выводов, списка литературы, включающего 40 отечественных и 129 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 18 рисунками и 37 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В исследование включены 72 пациента, которым выполнена двухэтапная операция ЛАЗИК на базе ООО «Взгляд доктора Черниковой» (г.Воронеж) в период с 2005 г. по 2016 г. Эти пациенты входили в общую популяцию из 1355 человек, оперированных по поводу аметропии. У данных пациентов оценивалось состояние глазной поверхности до и после ее оптимизации перед операцией ЛАЗИК, до и после 1 и 2 этапов операции ЛАЗИК. Срок проведения 2 этапа ЛАЗИК был от 3 до 12 месяцев. Лабораторные исследования выполнялись на базе лаборатории механизмов рецепции Федерального государственного учреждения науки Институт биофизики клетки Российской академии наук (г.Пущино).

Пациенты были распределены на следующие 4 группы.

1 группу составили 72 пациента (91 глаз) – пользователи КЛ с миопией высокой, средней степени и астигматизмом до операции ЛАЗИК.

Во 2 группу вошли те же 72 пациента с миопией высокой, средней степени и астигматизмом после 1 этапа ЛАЗИК.

3 группа – те же 72 пациента с миопией высокой, средней степени и астигматизмом после 2 этапа ЛАЗИК.

4 группа – группа контроля – группа пациентов с эметропией (25 человек).

Для решения поставленных задач нами были выполнены серии клинических исследований.

В рамках первой и второй задач для выявления субъективных жалоб пациентов в 1 клинической группе проведен анализ результатов анкетирования: разработана анкета для оценки субъективных симптомов зрительного утомления. Оценку биосовместимости у пациентов пользователей КЛ 1 группы до операции ЛАЗИК проводили по наличию и степени выраженности окрашивания роговицы после закапывания флюоресцеина натрия с помощью офтальмологических диагностических полосок Bio Glo. Нами систематизированы результаты исследования стабильности прероговичной слезной пленки и слезопродукции при использовании теста Липкоф по Nöh и Schirra; пробы Норна по Lemp и Abelson; окрашивания роговицы витальными красителями (Bron AJ, Evans VE, Smith JA 2003) и определение интенсивности окраски по Bron. В каждом конкретном случае лечение зависело от тяжести синдрома сухого глаза (Аветисов С.Э. с соавт., 2011).

Офтальмологическое обследование осуществлялось по общепринятым методикам. Операции выполнялись на эксимерлазерной системе ESIRIS (SCHWIND, Германия), лоскут роговицы формировали микрокератомом Carriazo-Pendular (SCHWIND, Германия). Второй этап операции проводился

в виде подъема роговичного лоскута или повторного среза микрокератомом по решению хирурга.

В рамках третьей задачи осуществляли забор слезы до и после 1 этапа и после 2 этапа ЛАЗИК. Исследование слезной жидкости производили методом иммуноферментного анализа. Проводили РААГ электрофорез проб, среднюю концентрацию белка в пробах определяли спектрофотометрически с использованием спектрофотометра Nano-Drop 1000. Для дальнейшего иммуноферментного анализа использовали Western – блот. Мажорные белки слезы анализировали методом MALDI-TOF, масс-спектры получали на масс-спектрометре Ultraflex II BRUKER (Германия). Пероксидазную активность PRDX6 определяли согласно Kang S.W. et al., 1998 с небольшими модификациями, степень выраженности послеоперационной воспалительной реакции определяли в баллах.

Для решения четвертой задачи оценивали уровень соблюдения режима лечения по Белоусову Ю.Б., Гуревичу К.Г. (2004). Комплексное обследование выполнялось пациентам 3-х клинических групп и в группе контроля. Клинические исследования включали патогенетические, функциональные, клинические, физиологические составляющие, обеспечивающие объективность оценки состояния глазной поверхности. На основе полученных данных пациенту проводилась оптимизация состояния глазной поверхности с учетом характера нарушения качества слезы, толщины роговицы, степени нарушения рефракции, а также уровня экспрессии PRDX6 и фрагментов гамма-глобулина слезы.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных программ «STATISTICA, version 6.1» (StatSoft) и BIOSTAT. Количественные данные при нормальном распределении признака представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение. В случаях, когда распределение отличалось от

нормального, данные представлены как Me (медиана), размах показателей (min, max) и интерквартильных размах 25% и 75% процентилей (25%; 75%).

Сравнение количественных показателей двух связанных выборок при соблюдении условия нормальности распределения проведено с использованием парного t-критерия Стьюдента, двух не связанных между собой выборок — t-критерия Стьюдента. Если распределение не являлось нормальным, для анализа связанных выборок использовали критерий Уилкоксона, не связанных выборок — U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения нескольких независимых групп при нормальном распределении использовали дисперсионный анализ, в случаях, когда распределение не было нормальным — критерий Краскела-Уоллиса. Исследование выборки на предмет нормальности распределения проводили с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для установления наличия связи между изучаемыми признаками применяли коэффициент корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Силу функциональной связи между признаками оценивали по шкале Чертока: при коэффициенте корреляции менее 0,1 считали, что связь отсутствует, при $r = 0,1-0,3$ — слабая связь, $0,3-0,5$ — умеренная связь, $0,5-0,7$ — связь средней силы, $0,7-0,9$ — сильная связь, более 0,9 — очень сильная связь. При проверке статистических гипотез уровень значимости принимался равным 0,05. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$, высоко достоверными при $p < 0,01$.

Результаты собственных исследований.

Все пациенты до операции носили КЛ от 7 до 15 лет. Анализ анкетирования показал, что у 59% (42) пациентов до операции ЛАЗИК выявлены жалобы, которые можно разделить на две условные группы: 1 группа жалоб - совпадали с изменениями роговицы, смачиваемости и/или взаимодействия контактной линзы и раствора ухода за ними, с комфортом использования КЛ – 12,8% (9), “комфортные / не раздражают глаз” - 12,7% (9), только 5% (3) не знают что такое “биосовместимость”. Жалобы

пациентов, касающиеся системы оценки биосовместимости, попадали в две определенные группы. К первой относились “смачиваемость” и “кислородная проницаемость” – 62% (45) и 55% (40) соответственно, в 97% (70) отмечались вместе. Вторую группу жалоб можно охарактеризовать как “реакция на ношение КЛ”. Им объективно соответствовали: окрашивание роговицы – РАТН – 49% (35), воспаление или инфильтраты – СІЕ – 28,7% (21), целостность эпителиального слоя - 37,7% (27) и токсичность для клеток роговицы. Более 88% (63) анкетированных считают реакцию на ношение контактных линз критерием биосовместимости.

Комплексная оценка состояния глазной поверхности до 1 этапа ЛАЗИК в 1 группе пациентов и группе контроля (табл. 1).

Таблица 1. Результаты тестирования состояния глазной поверхности у пациентов в 1 группе.

показатель \ группа	1 группа	группа контроля
Тест Липкоф, мм	1,37±0,26* (стадия 2)	нет складок (стадия 0)
Проба Норна, сек	10,99±1,40* (норма)	11,3±0,5*
Тест Ширмера, мм	17,56±1,24*	15,6±1,3*
Интенсивность окраски роговицы, баллы	3,019 ±0,42* (средняя)	0,5±0,23*

*статистически значимые различия между 1 группой и группой контроля (p<0,05)

Установлено, что в 1 группе у пациентов наибольшее значение имело изменение теста Липкоф 1,37± 0,26 мм (стадия 2), в то время как проба Норна 10,99±1,40 сек (норма) существенно не изменялась.

Оценивали толщину роговицы у пациентов 1 группы до операции ЛАЗИК (табл. 2). У пациентов 1 группы с миопией высокой, средней степени, как правило, определяли тонкую роговицу в среднем 537,1±29,93 μm (рефрактометрия – 8,354±2,02D). Таким образом, можно отметить, что

в группе 1 (при миопии высокой, средней степени) толщина роговицы меньше, чем среднестатистическая.

Таблица 2. Сравнительная оценка показателей толщины роговицы, состояния рефракции, визометрии пациентов 1 группы.

	1 группа	группа контроля
визометрия	0,086±0,020	1,0±0,02
визометрия с коррекцией	0,972±0,078	1,15±0,15
толщина роговицы	537,1 ± 29,93* μm (тонкая)	554,4±38,93* μm (средняя)
рефрактометрия	8,354±2,02D*	0,239±0,497
	n=72	n=25

*статистически значимые различия между 1 группой и группой контроля (p<0,05)

Наибольшая концентрация белка отмечалась в 1 группе (29,39±1,262 мг/мл) у пациентов с миопией высокой, средней степени, астигматизмом – в 14 раз больше, чем в группе контроля (2,1±0,35 мг/мл). Кроме того до 1 этапа ЛАЗИК имеется корреляционная связь концентрации белка и длины глаза – OD (r= 0,36, p<0,05), OS (r= 0,33, p<0,05): чем больше длина глаза, тем больше концентрация белка.

Оценивали показатели антиоксидантной активности слезной жидкости в 1 группе и группе контроля (табл.3).

Таблица 3. Оценка показателей антиоксидантной активности слезы у пациентов 1 группы.

показатель \ группа	1	группа контроля
Уровень экспрессии PRDX6	17,77±1,034* (наличие)	2,069±0,343
Наличие гамма-глобулина	отсутствие гамма-глобулина	отсутствие гамма-глобулина

*статистически значимые различия между 1 группой и группой контроля (p<0,05)

Наибольшая экспрессия PRDX6 отмечалась в 1 группе ($17,77 \pm 1,034$) – в 8 раз больше, чем в группе контроля ($2,06 \pm 0,343$). Во всех пробах слезы отсутствует гамма-глобулин, что подтверждает изолированное механическое воздействие КЛ на глазную поверхность без существенного влияния на уровень воспаления. Нами обнаружена корреляционная связь между длиной глаза и концентрацией PRDX6 – OD ($r=0,48$, $p<0,05$), OS ($r=0,33$, $p<0,05$): чем больше длина глазного яблока, тем меньше уровень экспрессии PRDX6.

При сравнении слезозаместителей различных групп было выявлено, что для подготовки пациентов к эксимерлазерному вмешательству с патогенетической целесообразностью возможно было применить только препараты гидроксипропилгуара и сорбитола с учетом уровня соблюдения режима лечения. Впервые мы приводим сравнительную характеристику слезозаместителей различных групп (табл.4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика препаратов гиалуроновой кислоты и гидроксипропилгуара.

	Препараты Гиалуроновой кислоты	Препараты Гидроксипропилгуар
состав	Гиалуронат натрия	Гидроксипропилгуар, сорбитол
Наличие консерванта	АБАК, Комод система, Оксид 0,06%	Поликвад, 0,001%
Воздействие на тест Липкоф	нет	есть
Воздействие на пробу Норна, интенсив-ть окраски роговицы	есть	есть
Длительность использования после вскрытия флакона	2-3 месяца	6 месяцев
Уровень соблюдения режима лечения	5 раз и более (низкий <20%)	3 - 4 раза (средний -70% и высокий >80%)

В 1 группе достаточно было назначить препарат, содержащий гидроксипропилгуар и сорбитол (“Систейн-Ультра” в монодозах) по 1 капле 4 раза в день в течение 15 дней – средний уровень соблюдения режима

лечения – 75% (n=72). Учитывая проведенный анализ до 1 этапа ЛАЗИК, нами был разработан алгоритм подготовки пациента к операции ЛАЗИК. Для пациентов 1 группы при наличии 2 стадии теста Липкоф, нормализованных показателей пробы Норна, средней интенсивности окраски роговицы, присутствии фрагментов PRDX6 в слезе, отсутствии гамма-глобулина, назначается терапия гидроксипропилгуаром и сорбитолом (“Систейн-Ультра” в монодозах).

При анализе результатов исследования глазной поверхности после 1 этапа ЛАЗИК установлено статистически значимое снижение пробы Норна во 2 группе ($6,57 \pm 0,79$ сек) – в 1,7 раз меньше, чем в группе контроля ($11,3 \pm 0,5$ сек). Окраска роговицы во 2 группе ($3,87 \pm 0,48$ балла – средней интенсивности) была в 7,7 раз больше, чем в группе контроля. Окрашивание отмечалось в основном в области края флэпа (табл. 5).

Таблица 5. Результаты тестирования состояния глазной поверхности во 2 группе.

показатель \ группа	2	группа контроля
Тест Липкоф, мм	$1,57 \pm 0,19^*$	нет складок (стадия 0)
Проба Норна, сек	$6,574 \pm 0,79^*$ (снижение)	$11,3 \pm 0,5$
Тест Ширмера, мм	$18,71 \pm 0,96$	$15,6 \pm 1,3$ (0 степень)
Интенсивность окраски роговицы, баллы	$3,876 \pm 0,48^*$ (средняя)	$0,5 \pm 0,23^*$

*статистически значимые различия между 2 группой и группой контроля ($p < 0,05$)

В среднем степень выраженности воспалительной реакции во 2 группе - равнялась 4 ± 2 (слабая степень) и проявлялась 4 ± 2 дня.

Толщина роговицы, зарегистрированная во 2 группе, была не более $454,4 \pm 38,93$ μm (тонкая) в 1,2 раза меньше, чем в группе контроля (табл. 6).

Таблица 6. Оценка показателей антиоксидантной активности слезы во 2 группе.

показатель \ группа	2	группа контроля
Уровень экспрессии PRDX6	19,87±1,051* (средний)	2,069±0,343
Наличие гамма-глобулина	наличие гамма-глобулина	отсутствие гамма-глобулина

*статистически значимые различия между 2 группой и группой контроля (p<0,05)

Во 2 группе уровень экспрессии PRDX6 19,87±1,051 свидетельствует о достаточной антиоксидантной защите, а наличие фрагментов гамма-глобулина в слезе документирует продуктивную воспалительную реакцию тканей глаза, требующую уже не профилактики, а терапии.

Таблица 7. Сравнительная таблица некоторых антибактериальных препаратов.

	Тобрекс	Тобрекс 2х	Офтаквикс	Вигамокс
Состав	Тобрамицин 0,3%	Тобрамицин 0,3% + ксантеновая камедь	Левифлоксацин 0,5%	Моксифлоксацин 0,5%
Наличие консерванта	Бензалкония хлорид	Ксантеновая камедь	Гипромеллоза	нет
Уровень соблюдения режима лечения	6 раз в день (20%) низкий	2 раза в день (80%) высокий	8 раз в день (10%) низкий	3 раза в день (75%) высокий

Для устранения воспалительной реакции после 1 этапа ЛАЗИК пациентам 2 группы был назначен моксифлоксацин 0,5%. Моксифлоксацин 0,5% являлся предпочтительным из-за щадящего действия на роговицу: не содержит консервант, не обладает токсичностью на системном и тканевом

уровне и в более чем в 80% накапливается в эпителии, в 50% в строме и в 75% в эндотелии (табл. 7).

С учетом полученной динамики проб на объем, качество и количество слезы после 1 этапа ЛАЗИК пациентам 2 группы назначали препарат, который должен устранять нарушение качества слезной пленки и эпителизировать дефекты роговицы от проведенного 1 этапа хирургии. Поэтому после 1 этапа ЛАЗИК пациентам 2 группы был назначен препарат, содержащий гидроксипропилгуар и сорбитол (“Систейн-Ультра” в монодозах). Слезозаместительную терапию назначали длительно, без смены глазных капель.

При анализе результатов исследования глазной поверхности после 2 этапа ЛАЗИК в 3 группе самой показательной была проба Норна. Отмечали ее снижение в 1,7 раз до $6,30 \pm 1,32$ сек по сравнению с группой контроля ($11,3 \pm 1,22$ сек), но не сильно отличалась от показателя во 2 группе ($6,574 \pm 0,79$ сек) (табл.8).

Таблица 8. Результаты тестирования состояния глазной поверхности у пациентов 3 группы в сравнении со 2 и группой контроля.

показатель \ группа	2 группа	3 группа	группа контроля
Тест Липкоф, мм	$1,57 \pm 0,19^*$	$1,84 \pm 0,40^*$	нет складок
Проба Норна, сек	$6,574 \pm 0,79^*$	$6,30 \pm 1,32^*$	$11,3 \pm 1,22$
Тест Ширмера, мм	$18,71 \pm 0,96$	$17,43 \pm 1,39$	$15,6 \pm 1,3$
Интенсивность окраски роговицы, баллы	$3,876 \pm 0,48^*$	$4,21 \pm 0,39^*$	$0,5 \pm 0,23$

*статистически значимые различия между 2, 3 группой и группой контроля ($p < 0,05$)

Степень выраженности воспалительной реакции в 3 группе - в среднем равнялась 3 ± 1 (слабая степень) и проявлялась 3 ± 2 дня.

После 2 этапа ЛАЗИК толщина роговицы, зарегистрированная в 3 группе, была не более $450,4 \pm 34,72 \mu\text{m}$ (тонкая), что в 1,2 раза меньше по сравнению с группой контроля ($554,4 \pm 38,93 \mu\text{m}$) и на 4 μm меньше по сравнению со 2 группой.

В 3 группе определяли в 1,8 раз усиление экспрессии PRDX6 ($37,41 \pm 0,783$) по сравнению со 2 группой ($19,87 \pm 1,051$) и в 18 раз – по сравнению с группой контроля, свидетельствующее о хорошем уровне антиоксидантной защиты (табл.9). Присутствие гамма-глобулина в слезе свидетельствует о необходимости назначения антибактериальной терапии из-за наличия продуктивного воспаления. После второго этапа ЛАЗИК использовали моксифлоксацин 0,5%, который применялся согласно рекомендациям по 1 капле 3 раза в день, обладающий высоким уровнем соблюдения режима лечения.

Таблица 9. Оценка показателей антиоксидантной активности слезы у пациентов 3 группы в сравнении со 2 и группой контроля.

показатель \ группа	2 группа	3 группа	группа контроля
Уровень экспрессии PRDX6	$19,87 \pm 1,051^*$	$37,41 \pm 0,783^*$	$2,06 \pm 0,343$
Наличие гамма-глобулина	наличие	наличие	отсутствие

*статистически значимые различия между 2, 3 группами и группой контроля ($p > 0,05$)

После 2 этапа операции основной терапией в 3 группе являлся гидроксипропилгуар (“Систейн”), т.е. слезозаместительный препарат, способствующий удержанию смягчающих компонентов на глазной поверхности для длительного смазывания и защиты, что приводит к хорошей профилактике послеоперационных осложнений. Кроме того, определяется высокое содержание PRDX6 и наличие гамма-глобулина. Высокое

содержание PRDX6 способствует антиоксидантной защите глазной поверхности от оксидативного стресса, значит этим пациентам не требуется реэпителизации дефектов роговицы, а необходимо обеспечить стабильность слезной пленки. Для этого достаточно использовать гидроксипропилгуар и моксифлоксацина 0,5%.

Таким образом, в результате проведенных нами исследований разработан оригинальный способ защиты глазной поверхности при двухэтапных операциях ЛАЗИК. Выявлены новые факторы, позволяющие патогенетически обосновать роль PRDX6 в защите глазной поверхности при рефракционных вмешательствах. В настоящем исследовании данная проблема была раскрыта с учетом биосовместимости и уровня антиоксидантной защиты до и после 1 и 2 этапов ЛАЗИК. Это положено в основу патогенетически обоснованной защиты глазной поверхности путем использования новых слезозаместителей на основе гидроксипропилгуара и сорбитола и антибактериального препарата IV поколения из группы фторхинолонов.

ВЫВОДЫ

1. Впервые на достаточном клиническом материале (72 пациента с миопией высокой, средней степени и астигматизмом) до и после 1 и 2 этапов ЛАЗИК показано, что состояние глазной поверхности зависит от вида предшествующей оптической коррекции, биосовместимости у пользователей КЛ, толщины роговицы, этапов проведения рефракционных операций.
2. Разработана система медикаментозной защиты глазной поверхности для предоперационной подготовки к двухэтапной операции ЛАЗИК пациентов с миопией и астигматизмом с учетом биосовместимости: у пользователей КЛ рекомендуется подготовка к ЛАЗИК гидроксипропилгуаром и сорбитолом.

3. В основу нового способа оптимизации состояния глазной поверхности пациентов перед, между этапами и после двухэтапной ЛАЗИК у больных с миопией и астигматизмом положено определение уровня экспрессии PRDX6 в слезной жидкости: наибольший уровень экспрессии PRDX6 отмечался в 3 группе после 2 этапа ЛАЗИК ($37,41 \pm 0,783$), что в 1,8 раз выше, чем во 2 группе после 1 этапа ЛАЗИК ($19,87 \pm 1,051$) и в 18 раз выше – по сравнению с группой контроля.
4. Впервые разработан порядок действий врача-офтальмолога в соответствии с этапами ЛАЗИК: до 1 этапа - оценка биосовместимости у пользователей КЛ, изменения теста Липкоф, интенсивности окраски роговицы, визометрии, толщины роговицы, показателей рефракции, уровня экспрессии PRDX6, отсутствия гамма-глобулина – выбор препарата с учетом режима лечения; после 1 и 2 этапов – оценка изменений пробы Норна, интенсивности окраски роговицы, толщины роговицы, уровня экспрессии PRDX6, наличия фрагментов гамма-глобулина - выбор препарата с учетом режима лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оптимизации состояния глазной поверхности перед ЛАЗИК у пациентов – пользователей КЛ с миопией высокой, средней степени и астигматизмом необходимо использовать препарат, содержащий гидроксипропилгуар и сорбитол.
2. Для оптимизации состояния глазной поверхности после 1 этапа ЛАЗИК у пациентов с миопией высокой, средней степени и астигматизмом следует применять препарат с гидроксипропилгуаром и сорбитолом, и моксифлоксацин 0,5%.
3. Для оптимизации состояния глазной поверхности после 2 этапа ЛАЗИК у пациентов с миопией высокой, средней степени и астигматизмом следует применять препарат, содержащий гидроксипропилгуар и моксифлоксацин 0,5%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. М.А. Ковалевская. Сравнительная оценка зависимости степени эксудативных осложнений рефракционных операций от степени аметропии и возраста пациента / М.А. Ковалевская, Сергеева М.И., Черникова И.В., Ведринцева Н.В. // Сборник научных статей под редакцией Х.П.Тахчиди “Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии – 2010”, М., 2010. – С.61-62.
2. Ковалевская М.А. Роль каталазной и пероксидазной антиоксидантной активности при восстановлении глазной поверхности после рефракционных вмешательств у возрастных пациентов / М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// Сборник трудов VII офтальмологической конференции "Рефракция - 2010. Проблемы/дискуссии" 19-21 ноября 2010г, Самара, 2010. – С. 133-137.
3. Ковалевская М.А. Ретроспективный анализ послеоперационных осложнений экстракции катаракты / М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова, В.Л. Кокорев, Н.В. Ведринцева// Сборник трудов VII офтальмологической конференции "Рефракция - 2010. Проблемы/дискуссии" 19-21 ноября 2010г, Самара, 2010. – С.171-173.
4. Ковалевская М.А. Патогенетическое обоснование медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности пациентов до операции ЛАЗИК /М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// **Катарактальная и рефракционная хирургия.** – 2012 г. - Т. 12, №1– С. 9-12.
5. Ковалевская М.А. Медикаментозная коррекция состояния глазной поверхности пациентов после первого этапа ЛАЗИК / М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// **Катарактальная и рефракционная хирургия.** – 2012 г. - Т. 12, №1– С. 12 – 16.
6. Ковалевская М.А. Роль комплаенса в медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности после второго этапа ЛАСИК / М.А.

- Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// **Катарактальная и рефракционная хирургия.** – 2012 г. - Т. 12, №1 – С. 16-20.
7. Ковалевская М.А. Защита глазной поверхности до и после операции ЛАЗИК / М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// **Медицинский альманах** – 2012 г. – Т.4, №23 – С. 157-161.
8. Ковалевская М.А. Методы медикаментозной коррекции состояния глазной поверхности при вирусных заболеваниях глаз / Ковалевская М.А., Сергеева М.И., Ныркова Е.А., Черникова И.В. // **Лечащий врач.** – 2012 г. - №10 – С. 103-106
9. Богатырева Е.С. Раннее выявление функциональных и органических нарушений рефракции у студентов в реализации проекта “Взгляд в будущее” / Е.С. Богатырева, М.А.Ковалевская, М.И. Сергеева// V Российский общенациональный офтальмологический форум: сборник научных трудов научно-практической конференции с международным участием под редакцией В.В.Нероева. - М., Издательство “Апрель”, - 2012. -Т.2.- С. 677-681.
10. Ковалевская М.А. Медикаментозная коррекция состояния глазной поверхности пациентов до операции ЛАСИК/ М.А. Ковалевская, М.И. Сергеева, И.В. Черникова// X Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием “Федоровские чтения – 2012”: сборник тезисов под ред. проф. Б.Э.Малюгина. - М., 2012. – С.47-48.
11. Сергеева М.И. Медикаментозная коррекция состояния глазной поверхности после второго этапа ЛАСИК с учетом комплаенса/ М.И. Сергеева, М.А. Ковалевская, И.В. Черникова// VII Всероссийская научная конференция молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные проблемы офтальмологии”: сборник научных работ под ред. проф. Б.Э.Малюгина. – М., 2012. – С.190-191.
12. Богатырева Е.С. Первичный скрининг студентов с аномалиями рефракции в реализации проекта “Взгляд в будущее”/ Е.С. Богатырева, М.А.

Ковалевская, М.И. Сергеева// VII Всероссийская научная конференция молодых ученых с участием иностранных специалистов “Актуальные проблемы офтальмологии”: сборник научных работ под ред. проф. Б.Э.Малюгина. – М., 2012. – С.36-37.

13. Kovalevskaya M. Pathogenetic evaluation of the ocular surface drug correction in patients before LASIK / M. Kovalevskaya, M. Sergeeva, I. Chernikova // Ever 2012 Abstract book. – Nice. – 2012. - P.179.
14. Kovalevskaya M. The ocular surface drug correction in patients after LASIK / M. Kovalevskaya, M. Sergeeva, I. Chernikova // Ever 2012 Abstract book. – Nice. – 2012. - P.225.
15. Kovalevskaya M. The role of compliance in optimizing the ocular surface after two-step LASIK / M. Kovalevskaya, M. Sergeeva, I. Chernikova // Ever 2012 Abstract book. – Nice. – 2012. - P.225.

Патенты на изобретение:

1. Патент РФ №2468770 Способ оптимизации состояния глазной поверхности перед рефракционными вмешательствами
2. Патент РФ №2467728 Способ оптимизации состояния глазной поверхности после первичного рефракционного вмешательства
3. Патент РФ №2467729 Способ оптимизации состояния глазной поверхности после повторных рефракционных вмешательств

Список сокращений:

PRDX6 – пероксиредоксин 6

КЛ – контактные линзы