

**БИОМЕХАНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РОГОВИЦЫ ПОСЛЕ ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ (литературный обзор)****Сергей Владимирович КОСТЕНЕВ, Валерий Вячеславович ЧЕРНЫХ***Новосибирский филиал ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Росмедтехнологии» 630071, г. Новосибирск, ул. Колхидская, 10*

В настоящем обзоре проведен анализ результатов исследования биомеханики и иммунологии глаза, изложенных в современной литературе для определения возможных перспектив развития рефракционной хирургии. Обсуждены наиболее интересные исследования биомеханики роговицы, описаны биомеханические изменения структуры роговицы после среза клапана при операции LASIK, рассмотрены вопросы воздействия эксимерлазерной энергии на структуру тканей и состав внутриглазной жидкости, а также затронуты отличительные иммунологические особенности операции Epi-LASIK. Сделан вывод, что, учитывая изменение со стороны биомеханики роговицы в частности и глаза в целом после рефракционных операций, требуется дальнейшее совершенствование технических средств, используемых при формировании лоскута, а в «идеале» — отказ от срезания и моделирование роговицы без ее механического повреждения. Необходимы дальнейшие научные исследования для управления процессом роговичного заживления с целью разработки патогенетически обоснованной терапии.

**Ключевые слова:** эксимерлазерная хирургия, изменения роговицы.

Вся история развития «корректирующей хирургии» была связана с поисками безопасного и стабильного метода коррекции, позволяющего навсегда избавиться от зависимости носить очки и контактные линзы. Эксимерлазерная коррекция зрения — одна из наиболее значимых разработок в области медицины за последнее время. В мировой практике накоплен значительный опыт лазерной хирургии роговицы. Доля операций такого рода составляет в различных странах 60–85% от всего количества рефракционных операций [1].

Пациенты, избравшие хирургический путь лечения, должны гарантированно достичь своего максимального зрения независимо от предложенного метода рефракционной хирургии. Именно такая задача ставится перед каждым рефракционным хирургом [2].

Несмотря на современный арсенал высокотехнологичного оборудования и большой клинический опыт, существуют интра- и послеоперационные осложнения, связанные со срезом клапана, индуцированными аберрациями низших и высших порядков, уменьшением контрастной чувствительности и максимальной скорректированной остроты зрения [2, 3].

В связи с этим остаются актуальными вопросы изучения изменений биомеханических свойств роговой оболочки, а также ее иммунологического ответа на эксимерлазерные операции.

В настоящем обзоре выполнен анализ результатов исследования биомеханики и иммунологии глаза, изложенных в современной литературе, для определения возможных перспектив развития рефракционной хирургии.

***Биомеханические аспекты рефракционной хирургии***

С точки зрения биофизики глаз представляет собой уникальную физиологическую систему, в которой функционирование значительной части структурных элементов подчиняется общим законам механики. О плодотворности применения идей и методов биомеханики к решению практических задач офтальмологии свидетельствует тот факт, что изучению биомеханических принципов работы глаза в целом, а также биомеханических свойств его отдельных анатомических компонентов в последние годы уделяется все большее внимание [4–9].

Биомеханический ответ тканей роговицы на срез клапана и лазерную абляцию приводит к дополнительным изменениям формы роговицы. Анатомическая особенность роговицы такова, что, в зависимости от глубины среза, чем толще клапан, тем более толстые коллагеновые волокна пересекаются и сокращаются к периферии, учитывая их склерально-лимбальное прикрепление. Это приводит к эффекту уплощения центра роговицы еще до проведения абляции. Кроме того, после проведения абляции направленная наружу сила натяжения неповрежденных волокон, расположенных на периферии аблированной зоны, приводит к уплощению центра роговицы, утолщению ее периферии и увеличению кривизны. Это усиливает эффект миопической абляции путем добавления дополнительного биомеханического уплощения и снижает эффект гиперметропической абляции, так как чем глубже удаляется роговичная ткань, тем сильнее роговица реагирует центральным уплощением [10].

**Костенев С.В.** — канд.м.н., врач-офтальмолог

**Черных В.В.** — д.м.н., директор

Изучение биомеханических свойств склерально-роговичных колец изолированных глаз с использованием оригинальной методики показало, что в результате эксимерлазерной фотоабляции толщина оптической зоны роговицы снижается на 15–20%, что приводит к критическим изменениям механических свойств роговицы, в частности, к существенному снижению ее прочности [11].

В работе [12] на основе линейной теории изотропных сферических оболочек оценено изменение коэффициента запаса прочности роговицы после изменения ее толщины, а также смоделировано взаимодействие клапана и интерфейса роговицы после проведенной операции LASIK. Описано возможное движение клапана в вертикальной и горизонтальной плоскостях в прямой зависимости от толщины аблированной стромы роговицы, диаметра клапана, радиуса роговицы и других параметров. Авторами был сделан вывод, что глаз представляет собой динамическую систему, в которой при различных движениях глаза, при сокращении экстраокулярных мышц, аккомодационной работе, давлении век при моргании возникает передаточная деформация роговой оболочки.

В последнее время биохимические свойства роговицы исследовались с применением анализатора Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert Inc, USA). Прибор измеряет внутриглазное давление (ВГД) методом пневмокомпрессии, сопоставляет с результатами измерения по Гольдману и оценивает новый параметр, характеризующий вязкое затухание в роговичной ткани, названный корнеальным гистерезисом. Предположительно, пациенты с низким значением данного параметра, или «мягкой» роговицей, имеют высокий риск развития ряда глазных заболеваний и послеоперационных осложнений. Кроме того, измерение корнеального гистерезиса дает ключ к пониманию влияния биомеханических свойств роговицы на процесс измерения ВГД [13–15].

#### ***Иммунологические аспекты рефракционной хирургии***

В работах, касающихся иммуно-биохимических изменений глаза, после воздействия эксимерлазерной энергии на структуру тканей и состав внутриглазных жидкостей, показаны интересные факты. Например, в исследовании антиоксидантного статуса после операций фоторефрактивной кератэктомии (ФРК) и лазерного кератомилеза (LASIK) у кроликов во влаге передней камеры и хрусталике оценивали содержание малонового диальдегида (МДА) как фактора катарактогенеза и повреждения

роговичного эндотелия. После ФРК содержание МДА во влаге и хрусталике не изменялось, тогда как в глазах, оперированных методом LASIK, оно было повышено в 3 раза по сравнению с группой контроля или группой ФРК. Возрастание уровня МДА указывает на то, что именно LASIK, а не ФРК, может спровоцировать развитие катаракты. Увеличение содержания МДА скорее вызвано травмой от предварительного использования микрокератома, чем вторичной наводящей флюоресценцией эксимерного лазера [16].

Процессы регуляции восстановления роговицы после эксимерлазерного воздействия изучены недостаточно. В связи с этим, зная об изменениях биомеханики роговицы после среза клапана роговицы, переход в полной мере на методики поверхностного моделирования роговицы (ФРК, Epi-LASIK) невозможен.

Факторы, контролирующие созревание рубцовой ткани, уже давно являются объектом пристального внимания. В интактной роговице существует баланс между продукцией и потерей клеток, а также между уровнями стимуляции и ингибирования факторов роста. Проблемой ФРК является помутнение (хейз), в основе которого лежит взаимосвязь между регенерирующим эпителием и кератоцитами стромы. Само по себе удаление эпителия не вызывает помутнений, так как не приводит к высвобождению цитокинов из кератоцитов. Это означает, что нет контакта между цитокинами двух типов тканей, и поэтому помутнение отсутствует [17].

Поврежденные клетки — это активированные клетки, производящие мощный выброс цитокинов, которые по своей природе являются либо пептидами, либо гликопротеинами. Цитокины функционально представляют собой регуляторные факторы, которые действуют как аутокринные или паракринные агенты и обеспечивают хемотаксис клеток, пролиферацию, синтез белка. Они могут иметь и первичный, и вторичный эффект, способствуя синтезу ДНК [17].

Роговица аваскулярна, и появление цитокинов, вероятно, объясняется их макрофагальным и фибробластным происхождением. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), основной фактор роста фибробластов (FGF), интерлейкины (IL-1, IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) — все они модулируют процесс раневого заживления [18, 19]. TGF- $\beta$  и PDGF, в частности, являются выраженными хемотаксическими агентами и митогенами для фибро-

бластов, но они также блокируют клеточную дифференцировку и стимуляцию продукции желатиназы. TGF- $\beta$  — аутоиндуктивный агент, не только способствующий хемотаксису фибробластов, но и стимулирующий синтез ими TGF- $\beta$ .

Процесс ингибирования роговичного восстановления изучен недостаточно полно, вероятно, он может зависеть от состояния эпителия. Очевидно, кератоциты секретируют факторы, которые угнетают их рост, а выделяемый TGF- $\beta$  может стимулировать отложение внеклеточного матрикса и подавлять активность коллагеназы. Требуют дальнейшего изучения подходы, имитирующие натуральные сигналы к окончанию фиброобразования. Например, рекомбинантный человеческий эпителиальный фактор роста (EGF) стимулирует созревание эпителия, в то время как нейтрализующие антитела могут снижать концентрацию TGF- $\beta$  — основного фибробластного цитокина раневого заживления [20]. Возможно, что использование  $\alpha$ -2-макроглобулина для связывания TGF- $\beta$  будет способствовать увеличению естественного клиренса цитокинов [21].

Сложность этих взаимодействий наводит на мысль, что для управления процессом роговичного заживления требуется комбинированная, патогенетически обоснованная терапия [22, 23].

### Заключение

Возможно, что термин «рефракционная хирургия роговицы» вновь станет синонимом «поверхностного моделирования». Чтобы это произошло, требуется уменьшение риска возникновения поверхностного помутнения стромы роговицы после эксимерлазерного воздействия. Существует два возможных пути перехода.

1. Послеоперационная обработка стромы веществом, которое ингибирует высвобождение цитокинов кератоцитами.

2. Проведение лазерного эпителиального кератомилеза (Epi-LASIK), который предотвращает помутнения, поскольку эпителиальные клетки роговицы, которые укладываются после абляции на строму, уже мертвы. Пробка из мертвых эпителиальных клеток не высвобождает цитокины и служит временным барьером для миграции эпителия из других областей роговицы. В результате к тому времени, когда эпителиальные клетки начнут покрывать строму, кератоциты уже не будут активно высвобождать цитокины, следовательно, не будет и помутнений.

Учитывая изменения биомеханики роговицы в частности и глаза в целом после рефракционных операций, требуется дальней-

шее совершенствование технических средств, используемых при формировании лоскута, а в идеале — отказ от срезания и моделирование роговицы без ее механического повреждения.

Суммируя представленные выше данные, можно заключить, что дальнейшая научно-исследовательская работа, посвященная вопросам биомеханики и иммунологии роговицы, поможет использовать данные знания в целях достижения физиологических состояний роговицы после рефракционных операций.

### Литература

1. Куренков В.В. Руководство по эксимерлазерной хирургии роговицы. М., 2002. 397 с.
2. Куренков В.В. Management on excimer laser surgery of cornea. М., 2002. 397 p.
3. Румянцева О.А. Некоторые проблемы рефракционной и эксимерлазерной хирургии. Факторы риска и причины развития осложнений // Рус. мед. журн. 2001. 2. (3). 14–25.
4. Румянцева О.А. Some problems of refractive and excimer surgery. Risk factors and motives of complication evolution // Rus. med. zhurn. 2001. 2. (3). 14–25.
5. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Осложнения LASIK: анализ 12500 операций // Рус. мед. журн. 2000. 1. (4). 96–100.
6. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф. Complications LASIK: the analysis of 12500 operations // Rus. med. zhurn. 2000. 1. (4). 96–100.
7. Волков В.В. Актуальные и, по-видимому, наиболее перспективные направления в изучении биомеханики функционирования органа зрения в нормальном и патологическом состояниях // Биомеханика глаза. М., 2001. 3–6.
8. Волков В.В. Actual and perspective directions in studying of biomechanics of functioning of an organ of vision in normal and pathological conditions // Eye Biomechanics. М., 2001. 3–6.
9. Иомдина Е.Н. Биомеханические исследования глаза и их значение для практической офтальмологии // Биомеханика глаза. М., 2001. 17–24.
10. Иомдина Е.Н. Biomechanical researches of an eye and their value for practical ophthalmology // Eye Biomechanics. М., 2001. 17–24.
11. Смольников Б.А. Биомеханические модели в офтальмологии // Биомеханика глаза. М., 2001. 7–16.
12. Смольников Б.А. Biomechanical models in ophthalmology // Eye Biomechanics. М., 2001. 7–16.
13. Katsube N., Wang R., Okuma E., Roberts C. Biomechanical response of the cornea to phototherapeutic keratectomy when treated as a fluid-filled porous material // J. Refract. Surg. 2002. 18. (5). 593–597.
14. Kobayashi A.S., Woo S.L.-Y., Lawrence C., Schlegel W.A. Analysis of the corneoscleral shell by the method of direct stiffness // J. Biomech. 1971. (4–5). 323–330.
15. Kwok L.S. Ocular biomechanics // J. Refract. Surg. 1999. 15. (6). 691.
16. Roberts C. Biomechanics of the cornea and wavefront-guided laser refractive surgery // J. Refract. Surg. 2002. 18. (Suppl). 589–592.

11. Аветисов С.Э., Воронин Г.В. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы после эксимерлазерной фотоабляции // Клини. офтальмология. 2001. (3). 83–86.
12. Avetisov S., Voronin G. Experimental research of mechanical characteristics of a cornea after excimer laser ablation // Klin. ophthalmologiya. 2001. (3). 83–86.
13. Bauer S., Zimin B., Kachanov A., Nikulin S. A mechanical model of the flap-cornea interaction after surgical procedure LASIK in the presence of liquid in the cavity of the cut // Acta of bioengineering and biomechanics. Wroclaw, 2002. 714.
14. Karmel M. New tonometry—the search for true IOP // EyeNet. May 2005. <http://www.aao.org/news/eyenet/200505/>.
15. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer // J. Cataract Refract. Surg. 2005. 31. (1). 156–162.
16. Luce D.A., Taylor D. Reichert ocular response analyzer measures corneal biomechanical properties and IOP provides new indicators for corneal specialties and glaucoma management // Reichert Ophthalmic Instruments. 2005. 12.
17. Wachtlin J., Blasig I.E., Schrunder S. et al. PRK and LASIK—their potential risk of cataractogenesis: lipid peroxidation changes in the aqueous humor and crystalline lens of rabbits // Cornea. 2000. (1). 75–79.
18. Soloway B.D. Is Epi-LASIK the future of corneal refractive surgery? // Refract. Eyecare Ophthalmologists. 2005. 9. (3). 45–46.
19. Deuel T.F., Kawahara R.S. Growth factors and wound healing: platelet-derived growth factor as a model cytokine // Annu. Rev. Med. 1991. 42. 567–584.
20. McKay I.A., Leigh I.M. Epidermal cytokines and their roles in cutaneous wound healing // Br. J. Dermatol. 1991. 124. 513–518.
21. Shah M., Foreman D.M., Ferguson M.W. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to transforming growth factor-beta // Lancet. 1992. 339. 213–214.
22. Huang S.S., O'Grady P., Huang J.S. Human transforming growth factor-beta-alpha 2 macroglobulin complex is a latent form of TGF-beta // J. Biol. Chem. 1988. 263. 1525–1541.
23. BenEzra D., Tanishima T. Possible regulatory mechanism of the cornea. 1. Epithelial-stromal interaction // Arch. Ophthalmol. 1978. 96. 1891–1896.
24. Girard M.T., Matsubara M., Fini E. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1991. 32. 2441–2454.

## BIOMECHANICAL AND IMMUNOLOGICAL CHANGES CORNEA AFTER EXCIMER LASER REFRACTIVE SURGERY (review of literature)

Sergei Vladimirovich KOSTENEV, Valery Vyacheslavich CHERNYKH

Novosibirsk branch of the academician S.N. Fyodorov Intersectoral Research and Technology Complex «Eye microsurgery»  
10, Kolkhidskaya str., Novosibirsk, 630071

We perform the analysis of results of research of biomechanics and immunology of the eye, stated in the modern literature for definition of possible prospects of development refraction surgery. Scientific investigations, devoted to the study of biomechanical and immunological corneal changes after refractive excimer laser surgery, are reviewed. The most interesting researches of biomechanics cornea, such as the mechanics of change of structure of a cornea after a cut flap are discussed. Influence excimer laser energy on cornea and structure of intraocular liquid after PRK and LASIK are considered. And also distinctive immunological features operation EPI-LASIK is discussed. We conclude that considering change biomechanics of a cornea and eye after refractive operations, the further perfection of the means used at formation of a flap, and in «ideal» refusal of cutting and modeling of a cornea without its mechanical damage is required. Further scientific researches for management of process of corneal healing, for the purpose of working out of well-founded therapy are required.

**Key words:** laser surgery, changes cornea.

Kostenev S.V. — candidate of Medicine, ophthalmologist  
Chernykh V.V — doctor of Medicine, director