

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНО-РЕГЕНЕРАТОРНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ЭКСИМЕРЛАЗЕРНОЙ РЕФРАКЦИОННОЙ КЕРАТЭКТОМИИ С ФОТОПРОТЕКЦИЕЙ

Игорь Михайлович Корниловский¹, Эльмар Мустафаевич Касимов²,
Айтен Ихтиар кызы Султанова^{2*}

¹Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия;

²Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан

Поступила 11.10.2016; принята в печать 16.11.2016.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-53

Цель. Изучить особенности воспалительно-регенераторной реакции при эксимерлазерной рефракционной кератэктомии с фотопротекцией.

Методы. Проанализированы клинические наблюдения за результатами 560 различных эксимерлазерных рефракционных операций с фотопротекцией у 280 пациентов с миопией и миопическим астигматизмом различной степени. Сроки наблюдения составляли от 1 мес до 2,5 лет.

Результаты. Исследования показали, что на степень выраженности асептического воспаления и характер ответной регенераторной реакции влияет объем испаряемой ткани роговицы, нарастающий с увеличением степени корригируемой миопии. При этом при равной исходной степени миопии и удаляемом объеме ткани ответная воспалительно-регенераторная реакция была меньше, когда эксимерлазерную абляцию проводили под поверхностным роговичным лоскутом на ножке. В данном случае эпителиально-стромальный роговичный лоскут позволял снизить отрицательное воздействие внешнего ультрафиолетового излучения и взаимодействие между провоспалительными цитокинами эпителия и стромы. При фоторефракционной абляции стромы роговицы, насыщенной 0,25% изотоническим раствором рибофлавина, уменьшались ответная асептическая воспалительная и регенераторная реакции, степень выраженности и продолжительность роговичного синдрома. При такой технологии фоторефракционной кератэктомии происходило поглощение насыщенными рибофлавином слоями стромы роговицы индуцированного абляцией вторичного ультрафиолетового излучения. Клинические наблюдения показали необходимость дополнительной очковой фотопротекции от внешнего ультрафиолетового излучения при всех видах фоторефракционных операций на роговице до полной стабилизации визуальных и оптометрических показателей. Применение фотопротекции при эксимерлазерной рефракционной абляции позволило достичь более ранней стабилизации остроты зрения и рефракции, в среднем на треть уменьшить продолжительность применения в послеоперационном периоде стероидных и нестероидных противовоспалительных средств.

Вывод. Местная фотопротекция рибофлавином при эксимерлазерной рефракционной кератэктомии и очковая фотопротекция от внешнего ультрафиолетового излучения уменьшают развитие оксидативного стресса в роговице, послеоперационную асептическую воспалительную и регенераторную реакции, ускоряют стабилизацию визуальных, оптико-рефракционных показателей и улучшают их прогнозируемость.

Ключевые слова: миопия, воспалительно-регенераторная реакция, эксимерлазерная рефракционная кератэктомия, рибофлавин, фотопротекция.

FEATURES OF INFLAMMATORY AND REGENERATIVE REACTION TO EXCIMER LASER REFRACTIVE KERATECTOMY WITH PHOTOPROTECTION

I.M. Kornilovskiy¹, E.M. Kasimov², A.I. Sultanova²

¹National Medical and Surgical Centre named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;

²National Centre of Ophthalmology named after academician Z. Aliyeva, Baku, Azerbaijan

Aim. To study the features of inflammatory and regenerative reaction to excimer laser refractive keratectomy with photoprotection.

Methods. Clinical cases of 560 excimer laser refractive keratectomies with photoprotection in 280 patients with myopia and myopic astigmatism of different severity. The observation period varied from 1 month to 2.5 years.

Results. The study showed that intensity of aseptic inflammation and the type of regenerative response are influenced by the amount of evaporated corneal tissue, which correlates with the severity of myopia. Moreover, in case of equal severity of myopia and amount of evaporated tissue inflammatory and regenerative response was less prominent if excimer laser ablation was performed under the superficial corneal flap. In this case epithelial stromal corneal flap allowed reducing the negative effect of ultraviolet exposure and interaction between proinflammatory epithelial and stromal cytokines. At photorefractive ablation of corneal stroma saturated with 0.25% isotonic riboflavin solution aseptic inflammatory and regenerative response, intensity and duration of corneal syndrome decreased. Due to such technique of photorefractive keratectomy stromal layers saturated with riboflavin absorbed the secondary ultraviolet induced by ablation. Clinical observation demonstrated the need for additional photoprotection by glasses from external ultraviolet in all types of photorefractive surgeries on cornea up to full recovery of visual and optometric parameters. Use of photoprotection during excimer laser refractive ablation allowed achieving early stabilization of vision and refraction, decreasing the duration of postoperative steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory drugs intake by one third in average.

Conclusion. Local photoprotection with riboflavin during excimer laser refractive keratectomy and photoprotection by glasses from external ultraviolet reduce the risk of oxidative stress in the cornea, postoperative aseptic inflammatory and regenerative reactions, promote stabilization of visual, optic refractive parameters and improve their predictability.

Keywords: myopia, inflammatory regenerative reaction, excimer laser refractive keratectomy, riboflavin, photoprotection.

Любые рефракционные операции на роговице с применением лазерного излучения различного спектрального диапазона сопровождаются ответной асептической воспалительной и регенераторной реакциями. При этом сама операция вызывает развитие в роговице оксидативного стресса различной степени выраженности [7, 11]. Так, в ходе лазерной абляции излучением эксимерного лазера с длиной волны 193 нм, несмотря на то обстоятельство, что большая часть излучения поглощается, часть его трансформируется в более длинные волны в диапазоне от 310 до 330 нм [9, 12].

Данное излучение приводит к каскадной флюоресценции коллагеновых белков стромы роговицы и создаёт эффект наводящей вторичной флюоресценции. Вторичное излучение проникает гораздо глубже, чем испаряемый слой стромы роговицы, и оказывает негативное влияние на слои стромы и кератоциты, прилежащие к зоне фоторефракционной абляции.

Негативное влияние на прооперированную роговицу оказывает и внешне ультрафиолетовое (УФ) излучение. Однако, как показал анализ литературы, абляционному вторичному излучению и вопросам фотопротекции в лазерной кераторефракционной хирургии не уделяют должного внимания.

Целью настоящей работы было изучение особенностей воспалительно-регенераторной реакции при эксимерлазерной рефракционной кератэктомии с фотопротекцией.

Клинические исследования проведены на 560 глазах у 280 пациентов с миопией и миопическим астигматизмом различной степени. Были проанализированы результаты лазерных рефракционных операций: фоторефрактивной кератэктомии (ФРК), трансэпителиальной ФРК (ТрансФРК) и коррекция фемтосекундным лазером (Фемто ЛАСИК) с фотопротекцией и без неё. Возраст пациентов колебался от 18 до 54 лет, средний составил 24,50±4,56 года.

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1 и 2.

О тяжести оксидативного стресса и ответной асептической воспалительной реакции на эксимерлазерную рефракционную кератэктомию судили по степени выраженности роговичного синдрома в раннем послеоперационном периоде. При этом использовали трёхбалльную шкалу оценки степени тяжести роговичного синдрома: 1 — слабая, 2 — средняя, 3 — тяжёлая.

Кроме того, оценивали временную динамику эпителизации роговицы и состояние эпителия по завершении эпителизации. Проводили динамическую биомикроскопическую, денситометрическую и оптическую когерентную томографию роговицы в течение первых 2 нед после операции, через 1, 3, 6 и 12 мес. Отдалённые результаты прослежены в сроки до 3 лет.

Всем пациентам проводили комплексное обследование, включающее биомикроскопию, офтальмоскопию, офтальмо-

Таблица 1

Общая характеристика клинического материала (560 глаз, 280 пациентов)

Вид патологии	Миопия слабой степени с астигматизмом и без него	Миопия средней степени с астигматизмом и без него	Миопия высокой степени с астигматизмом и без него
Количество глаз	200	298	62
Количество пациентов	100	149	31
Мужчины	62	99	19
Женщины	38	50	12

Таблица 2

Распределение глаз по степени миопии и видам выполненных лазерных рефракционных операций (546 глаз, 280 пациентов)

Вид операции	Миопия слабой степени с астигматизмом и без него	Миопия средней степени с астигматизмом и без него	Миопия высокой степени с астигматизмом и без него
Количество глаз	201	298	47
ФРК	60	160	6
ТрансФРК	119	88	17
Фемто ЛАСИК	22	50	24

Примечание: ФРК — фоторефрактивная кератэктомия; ТрансФРК — трансэпителиальная ФРК; Фемто ЛАСИК — коррекция фемтосекундным лазером.

метрию, 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. Оценку клинической рефракции глаза, исследование остроты зрения для дали и близи проводили на автоматизированном оптометрическом комплексе Huvitz, биометрические исследования — на приборе IOL master 500 Carl Zeiss.

Фоторефракционные операции выполняли на эксимерных лазерных офтальмологических MEL-80 и Wave Light-EX500. Для формирования роговичного лоскута на ножке при операции ФемтоЛАСИК применяли фемтолазеры VisuMax и FS200.

Углублённые кератотопографические и aberromетрические исследования проводили на приборах Pentacam HR, Wasko Analyzer, Wavelight Topolyzer VARIO ALCON, Wavelight Oculyzer ALCON, Wavelight Analyzer ALCON. Оптическую когерентную томографию роговицы проводили на приборах Visante OCT и Cirrus HD-OCT 5000.

Анализ работ по фоторефракционной хирургии роговицы показал, что независимо от технологии операции в раннем послеоперационном периоде развивается ответная воспалительно-регенераторная реакция. Данная реакция имеет широкий диапазон индивидуальных колебаний даже при одной и той же технологии и объёме эксимерлазерной абляции. Однако, как показали клинические наблюдения, когда эксимерлазерную абляцию проводят под поверхностным роговичным лоскутом на ножке, ответная воспалительно-регенераторная реакция всегда меньше, что хорошо согласовалось с данными литературы [7, 11].

В данном случае поверхностный эпителиально-стромальный лоскут позволял снизить отрицательное воздействие внешнего УФ-излучения и взаимодействие между провоспалительными цитокинами эпителия и стромы. Именно это предопределило на многие годы ведущие позиции операций ЛАСИК и Фемто ЛАСИК в лазерной рефракционной хирургии роговицы.

Тяжесть абляционного оксидативного стресса зависела от объёма фотоабляции, что влияло на степень выраженности асептического воспаления и характер от-

ветной регенераторной реакции. Причём в зависимости от технологии фоторефракционной операции регрессия достигнутого рефракционного эффекта в ряде случаев при ТрансФРК сопровождалась различной степенью выраженности субэпителиальной фиброплазии. При своевременной и правильной медикаментозной коррекции фиброплазия подвергалась обратному развитию с полным восстановлением прозрачности роговицы.

При детальном рассмотрении спектра вторичного излучения мы обратили внимание на наличие в нём невидимого УФ-диапазона с пиками 310–330 нм и видимого сине-зелёного излучения. Последнее индуцируется эпителием и коллагеновыми белками стромы, что создаёт эффект видимой флюоресценции [4, 10]. Наиболее опасным для коллагеновых структур стромы и кератоцитов был ультрафиолет среднего диапазона, лучи которого проникали гораздо глубже, чем абляцируемый слой стромы роговицы.

С увеличением объёма абляции происходило суммирование воздействия вторичного излучения, несмотря на тот факт, что это излучение имело небольшую интенсивность и низкую субабляционную плотность энергии. В свою очередь флюоресцирующее излучение видимого диапазона оказывало стимулирующий эффект на кератоциты, расположенные в более глубоких слоях. Всё это приводило к более выраженной и продолжительной ответной асептической воспалительной реакции на фоторефракционную абляцию.

Данные литературы указывают на то обстоятельство, что развитие оксидативного стресса и его интенсивность в той или иной ткани влияют на степень выраженности воспаления и характер ответной регенераторной реакции [6, 8]. При эксимерлазерной кератэктомии величина оксидативного стресса зависела от суммарной дозы индуцированного абляцией вторичного излучения и нарастала с увеличением объёма удаляемой ткани. Это получило подтверждение в клинических наблюдениях различных авторов за результатами фоторефракционной кератэктомии, когда была выявлена прямая корреляционная зависимость между объёмом удаляемой ткани, степенью выраженности асептической воспалительной реакции и роговичного синдрома, временем появления и интенсивностью субэпителиальной фиброплазии [11]. Не случайно при фоторефракционных операциях конечный эффект во многом



Рис. 1. Состояние глаз на 3-й день после последовательного (с интервалом 5 мин) выполнения транс-эпителиальной фоторефрактивной кератэктомии без фотопротекции (на правом глазу) и с фотопротекцией рибофлавином (на левом глазу)

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 нашёл широкое клиническое применение в офтальмологии при проведении кросслинkinга роговицы.

Фотопротективное экранирующее действие рибофлавина на кератоциты и эндотелий роговицы было убедительно доказано в экспериментах различных авторов на этапе отработки методики кросслинkinга. Рибофлавин для гашения вторичного излучения при фоторефракционной абляции впервые был применён профессором И.М. Корниловским в 2013 г. В опубликованной им работе было дано обоснование целесообразности насыщения стромы роговицы 0,25% изотоническим раствором рибофлавина перед выполнением эксимерлазерной кератэктомии [4]. При такой технологии фоторефракционной абляции роговицы снижалось побочное действие вторичного излучения за счёт блокирования его распространения в глубжележащие слои стромы.

Один из недостатков фоторефракционной кератэктомии — наличие послеоперационных болей в глазу. Интенсивность и продолжительность боли во многом определялись технологией вмешательства и сроками эпителизации зоны абляции. Именно от сроков эпителизации существенно зависели степень выраженности и продолжительность воспалительной реакции и роговичного синдрома в целом. Более того, как показали клинические наблюдения, исходная интенсивность и продолжительность роговичного синдрома и воспаления определяют и регенераторный ответ без развития субэпителиальной

ной или интрастромальной фиброплазии и с её развитием. В обоих случаях отмечалась регрессия достигнутого в ходе операции рефракционного эффекта. Причём эта регрессия могла происходить в отдалённые сроки после операции независимо от её технологии.

Особое место среди различных технологий лазерной рефракционной хирургии роговицы занимает ТрансФРК. Данная операция выполняется бесконтактно только лазерным лучом, не требует использования какого-либо дополнительного инструментария. При ней в меньшей степени, чем при операции ФРК, выражены послеоперационные боли и роговичный синдром, быстрее происходит эпителизация, меньше вероятность развития субэпителиальной фиброплазии. Преимущество ТрансФРК перед операциями ЛАСИК и Фемто ЛАСИК — возможность выполнения лазерной коррекции при тонкой роговице, меньшее нарушение иннервации, более низкая частота развития вторичного синдрома сухого глаза и ослабления биомеханических свойств роговицы.

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. Однако эта разница чётко выявлялась при проведении сравнительной оценки степени выраженности роговичного синдрома парных глаз одного и того же пациента при последовательном (с интервалом 5 мин) выполнении операции ТрансФРК с фотопротекцией рибофлавином и без неё (рис. 1).

В послеоперационном периоде роговичный синдром и асептическая воспалительная реакция были слабо выражены. Слезотечение и светобоязнь не превышали 1 балла при оценке по 3-балльной шкале. Болевой симптом был минимальным, а ряд пациентов через 1 сут после операции отмечали лишь лёгкое ощущение инородного тела (контактной линзы) в глазу. Среднее время полной эпителизации по всей группе составило $1,82 \pm 0,19$ дня.

Следует обратить внимание на тот факт, что при ТрансФРК с насыщением стромы роговицы рибофлавином происходила более ранняя стабилизация оптико-рефракционных показателей и остроты зрения. Немаловажным было также и укорочение в среднем на треть времени закапывания стероидных и нестероидных препаратов в

послеоперационном периоде.

Новизна такой технологии фоторефракционной абляции роговицы была защищена патентом на изобретение [2]. Необходимо также отметить, что клиническому применению фотопротекции в лазерной рефракционной хирургии роговицы предшествовали экспериментальные исследования *ex vivo* и *in vivo*. В ходе этих исследований наряду с фотопротективным действием рибофлавина был выявлен эффект лазер-индуцированного кросслинкинга, который в настоящее время продолжают активно изучать [1]. Подробнее клинко-функциональные и оптико-рефракционные результаты ТрансФРК с фотопротекцией изложены в наших более ранних публикациях [1, 3–5].

Мы продолжаем изучать фотопротекцию при новой технологии фоторефракционной абляции с рибофлавином, и её значимость при различных лазерных кераторефракционных операциях будет уточнена в ходе дальнейших клинических исследований.

Все вышеизложенные новые подходы к фотопротекции позволили предложить систему фотопротективных методик на этапах подготовки, в ходе проведения и после лазерных кераторефракционных операций. Эта система предусматривает комплекс медикаментозных и оптических способов повышения антиоксидантного статуса роговицы перед операцией, снижение или блокирование индуцированного эксимерлазерной абляцией вторичного излучения, медикаментозную и спектральную фотопротекцию в раннем и позднем послеоперационном периоде до полной стабилизации визуальных и оптико-рефракционных показателей.

ВЫВОД

Местная фотопротекция рибофлавином при эксимерлазерной рефракционной кератэктомии и очковая фотопротекция от внешнего ультрафиолетового излучения предусматривают ослабление индуцированного абляцией вторичного ультрафиолетового излучения и блокирование внешнего излучения. Это уменьшает развитие оксидативного стресса в роговице, послеоперационную асептическую воспалительную и регенераторную реакции, ускоряет стабилизацию визуальных, оптических и рефракционных показателей и улучшает их прогнозируемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корниловский И.М., Бурцев А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование лазер-индуцированного кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы. *Катаракталн. и рефракцион. хир.* 2015; 15 (1): 20–25. [Kornilovskiy I.M., Burtsev A.A. Theoretical and experimental basis of laser induced cross-linking in photorefractive corneal surgery. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2015; 15 (1): 20–25. (In Russ.)]
2. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И. и др. *Способ фоторефракционной абляции роговицы.* Патент на изобретение РФ №2578388. Бюлл. от 21.10.2014. [Kornilovskiy I.M., Burtsev A.A., Sultanova A.I. et al. The method of photorefractive keratectomy. Patent for invention RF №2578388. Bulletin issued at 21.10.2014. (In Russ.)]
3. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И. и др. Трансэпителиальная ФРК с фотопротекцией и эффектом кросслинкинга. *Катаракталн. и рефракцион. хир.* 2015; 15 (3): 27–33. [Kornilovskiy I.M., Burtsev A.A., Sultanova A.I. et al. Transepithelial PRK with photoprotection and crosslinking effect. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2015; 15 (3): 27–33. (In Russ.)]
4. Корниловский И.М., Султанова А.И. Новые этапы развития технологии трансэпителиальной ФРК и её оптимизации на основе фотопротекции. *Катаракталн. и рефракцион. хир.* 2013; 13 (3): 15–19. [Kornilovskiy I.M., Sultanova A.I. New stages of technology development of transepithelial PRK and its optimization on the basis of photoprotection. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2013; 13 (3): 15–19. (In Russ.)]
5. Корниловский И.М., Султанова А.И., Миришова М.Ф., Сафарова А.Н. Первые клинические результаты лазерной рефракционной хирургии роговицы с фотопротекцией. *Катаракталн. и рефракцион. хир.* 2014; 14 (1): 21–25. [Kornilovskiy I.M., Sultanova A.I., Mirishova M.F., Safarova A.N. First clinical results of laser corneal refractive surgery with photoprotection. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya.* 2014; 14 (1): 21–25. (In Russ.)]
6. Султанова А.И. Применение рибофлавина в качестве фотопротектора в лазерной рефракционной хирургии роговицы. *Казанский мед. ж.* 2016; 97 (3): 410–414. [Sultanova A.I. Riboflavin use as photoprotector in laser corneal refractive surgery. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016; 97 (3): 410–414. (In Russ.)]
7. Alio J.L., Javaloy J. Corneal inflammation following corneal photoablative refractive surgery with excimer laser. *Surv. Ophthalmol.* 2013; 58: 11–25.
8. Ashoori M., Saedisomeolia A. Riboflavin (vitamin B₂) and oxidative stress: a review. *Brit. J. Nutrit.* 2014; III: 1985–1991.
9. Cohen D., Chuk R., Berman G. et al. Ablation spectra of human cornea. *J. Biomed. Opt.* 2001; 6 (3): 339–343.
10. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I., Burtsev A.A. Laser-induced corneal cross-linking upon photorefractive ablation with riboflavin. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 587–592. DOI: 10.2147/OPHT. S101632. eCollection 2016.
11. Tomas-Juan J., Murueta-Goyena Larrañaga A., Hanneken L. Corneal regeneration after photorefractive keratectomy: a review. *J. Optom.* 2015; 8 (3): 149–169. DOI: 10.1016/j.optom.2014.09.001.
12. Tuft S., Al-Dhahir R., Dyer P., Zahao Z. Characterization of fluorescence spectra produced by excimer laser irradiation of cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 31: 1512–1518.