

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Волгоградский государственный технический университет»

На правах рукописи

Лэ Ван Хоанг

**БИОМЕХАНИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОГОВИЦЫ ПРИ
КЕРАТОКОНУСЕ, ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ МОДЕЛИ
И ОПТИМИЗАЦИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ**

1.1.10. — Биомеханика и биоинженерия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
доктор технических наук,
доцент Захаров Игорь Николаевич

Волгоград — 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ	17
1.1 Строение роговицы. Кератоконус	17
1.2 Модели механического поведения роговицы в норме и патологии. Гиперупругость, анизотропия, вязкоупругость	19
1.2.1 Геометрическая модель роговицы.....	19
1.2.3 Механические модели роговицы	24
1.2.4 Модель бесконтактной тонометрии	28
1.3 Модели механического поведения роговицы при кератоконусе.....	32
1.4 Модели хирургических воздействий	34
1.4.1 Модели кросслинкинга.....	34
1.4.2 Модели имплантации интрастромальных сегментов.....	38
Выводы к 1-й главе	44
Глава 2 ОСНОВНЫЕ СООТНОШЕНИЯ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ БИОМЕХАНИКИ РОГОВИЦЫ.....	46
2.1 Методы получения и предобработки исходных диагностических данных ...	46
2.1.1 Томографическое исследование роговицы на приборе Pentacam HR	46
2.1.2 Исследование биомеханических свойств роговицы на приборе Corvis ST	49
2.2 Методика построения персонализированной геометрической модели роговицы	53
2.2.1 Реконструкция поверхностей роговицы по томографическим данным	53
2.2.2 Формирование твердотельной модели для конечно-элементного анализа	55
2.2.3 Параметризация формы роговицы полиномами Цернике	57
2.3 Математический аппарат нелинейного конечно-элементного моделирования роговицы	60

2.3.1 Лагранжева формулировка для больших деформаций	60
2.3.2 Кинематические меры деформации	61
2.3.3 Меры напряжения и их преобразования.....	61
2.3.4 Уравнения квазистатического равновесия	63
2.4 Модели гиперупругих материалов.....	64
2.4.1 Модель Муни–Ривлина	65
2.4.2 Модель Огдена	66
2.4.3 Модель Сторакерса	66
2.4.4 Модель Йео	67
2.5 Численное моделирование методом конечных элементов	67
2.6 Алгоритмы оптимизации.....	70
2.6.1 Алгоритм Левенберга–Марквардта.....	72
2.6.2 Алгоритм Нелдера–Мида	73
2.6.3 Алгоритм внутренней точки (IPOPT)	76
2.6.4 Выбор алгоритма оптимизации	77
Выводы ко 2-й главе	79
Глава 3 РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ РОГОВИЦЫ В НОРМЕ И С КЕРАТОКОНУСОМ.....	81
3.1 Математическая модель роговицы в норме	81
3.1.1 Исходные данные для построения КЭ-модели	81
3.1.2 Постановка задачи. Основные уравнения и граничные условия	82
3.1.3 Внутриглазное давление. Модель начальной формы роговицы.	83
3.1.4 Давление воздушного импульса при пневмотонометрии.....	86
3.1.5 Выбор модели материала здоровой роговицы	87
3.1.6 Модель материала в зоне кератоконуса.....	90
3.2 Методика идентификации параметров материала	92
3.2.1 Целевые функции и алгоритмы оптимизации.....	92
3.2.2 Идентификация параметров здоровой роговицы	93
3.2.3 Идентификация параметров зоны кератоконуса	97
3.3. Расчетные результаты и их анализ.....	100
Выводы к 3-й главе	106

Глава 4 МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА МЕТОДОМ КРОССЛИНКИНГА	108
4.1 Метод кросслинкинга роговичного коллагена и исходные параметры для моделирования.....	108
4.2 Моделирование изменения биомеханических свойств материала роговицы при кросслинкинге	111
4.2.1 Математическая модель упрочнения материала.....	111
4.2.2 Идентификация параметров упрочнения при кросслинкинге на основе решения обратной задачи.....	114
4.3. Предоперационное планирование и прогноз результатов.....	115
4.3.1 Схема вычислительного эксперимента.....	115
4.3.2 Алгоритм прогноза индивидуальных результатов операции	118
4.3.3 Хирургическая реализация и послеоперационная верификация прогноза	121
Выводы к 4-й главе	126
Глава 5. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ИМПЛАНТАЦИИ ИНТРАСТРОМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ	128
5.1. Исходные данные для моделирования и особенности процессов имплантации интрастромальных сегментов	129
5.2. Моделирование этапов имплантации интрастромальных сегментов.....	132
5.2.1 Область внутрироговичного канала и условия адгезии	132
5.2.2. Действие плоского штампа на поверхность роговицы	134
5.2.3. Взаимодействие импланта с роговицей.....	136
5.2.4 Модель материала имплантов (сегментов).....	140
5.3. Результаты компьютерного моделирования: верификация модели и оптимизация параметров имплантации ИСС	140
5.3.1. Сопоставление расчетных и экспериментальных данных.....	140
5.3.2. Прогностическое моделирование и оптимизация хирургического протокола имплантации ИСС	145
5.3.4 Постоперационный анализ. Верификация цифрового прогноза.....	150
Выводы к 5-й главе	152
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	159

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГД — внутриглазное давление

ИСС — интрастромальные сегменты

КК — кератоконус

КРК — кросслинкинг, сшивка коллагена роговицы

КЭ — конечный элемент, конечно-элементный

МДТТ — механика деформируемого твердого тела

МКЭ — метод конечных элементов

НДС — напряженно-деформированное состояние

ОКТ — оптическая когерентная томография

ПММА — полиметилметакрилат

СТЛ – стереолитография

УФ – ультрафиолетовое

ЧКИ – частичная когерентная интерферометрия

BFE – эллипс наилучшего соответствия (best-fit ellipse)

BFS – сфера наилучшего соответствия (best-fit sphere)

BFTE – торический эллипс наилучшего соответствия (best-fit toric ellipse)

MMSI – индекс интенсивности деформаций

KISA – топографический индекс, применяемый для скрининга кератоконуса

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Одним из распространенных заболеваний роговицы является кератоконус (КК), представляющий собой невоспалительную дегенеративную патологию, связанную с потерей организации коллагеновых фибрилл роговицы и последующим ее локализованным истончением и коническим выпячиванием (эктазией) [1–23]. При КК поверхность роговицы подвергается прогрессирующей асимметричной деформации, что приводит к неравномерному астигматизму, высокой близорукости и существенно ухудшает остроту зрения. КК зависит от этнической принадлежности и характерен для пациентов молодого и среднего возраста, появляясь в подростковом периоде и прогрессируя до зрелого возраста. Несмотря на сравнительно невысокую частоту возникновения (0.05–2.5%), отсутствие эффективного лечения, риск инвалидности и слепоты ставят КК в ряд серьезных офтальмологических заболеваний [1, 13, 17, 21, 24–27].

При лечении КК в зависимости от показаний и стадии болезни могут использоваться различные терапевтические средства, такие как контактные линзы, ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) [13, 20, 21, 28–33], имплантация интрастромальных колец и сегментов (ИСС) [9, 13, 18, 24, 34–37], фоторефрактивная кератэктомия [38–45], интраокулярные линзы и ламеллярная или сквозная кератопластика. Эти методы могут применяться по-отдельности или в различных комбинациях с целью улучшения зрительной реабилитации или замедления прогрессирования эктазии.

Однако традиционный подход к лечению имеет, как правило, реактивный характер — изменения формы роговицы наблюдаются на уже развившихся стадиях, а пациентам предлагаются стандартизированные, «усредненные» решения будь то КРК или имплантация ИСС. Несмотря на доказанную эффективность, результат

этих вмешательств остается вариабельным — у одних пациентов результат может быть прекрасным, у других же наблюдаются резидуальные аберрации или недостаточный клинический эффект. Современные диагностические системы (кератотопографы типа *Pentacam*, пневмотонометры типа *Corvis ST*) предоставляют детальную информацию о геометрии и глобальной реакции роговицы на нагрузку, но не обеспечивают прямой оценки пространственного распределения локальной жесткости ткани, что ограничивает возможности прогнозирования.

Значительный вклад в понимание биомеханики роговицы внесен работами ведущих российских и зарубежных научных школ. Фундаментальные основы биомеханики глаза были заложены в работах *Иомдиной Е. Н.*, *Бауэр С. М.*, *Elsheikh A.*, *Pandolfi A.*, *Dupps W. J.* и многих других исследователей, чьи работы многократно представлены в современной научной литературе. Важные результаты в области диагностики связаны с исследованиями *Roberts C. J.*, *Ambrosio Jr. R.* и *Vinciguerra R.*, которые разработали и клинически валидировали биомеханические индексы для скрининга КК на основе анализа динамической реакции роговицы. Значительный вклад в создание и совершенствование диагностических систем типа *Corvis ST* внесли *Hong J.*, *Xu Z.* и *Bao F.* В области вычислительного моделирования гиперупругого поведения роговицы при патологиях известны исследования *Roy A. S.*, *Ariza-Gracia M. A.*, *Khan S. N.* и *Lago M. A.*, посвященные конечно-элементным моделям роговицы. Исследования *Kling S.*, *Marcos S.* позволили углубить понимание биомеханических изменений после кросслинкинга. Особого внимания заслуживают работы российских ученых. Исследования *Моисеевой И. Н.*, *Штейн А. А.* и *Никитина И. С.* позволили разработать оригинальные модели терапевтических и диагностических воздействий. Существенный вклад в прикладную биомеханику глаза внесли *Аветисов С. Э.*, *Каспарова Е. А.*, *Нероев В. В.*, *Солодкова Е. Г.*, чьи работы легли в основу современных представлений о патогенезе и биомеханике кератэктазий.

На основе этих фундаментальных исследований математическое моделирование сформировалось как эффективный инструмент для изучения нормальной и

патологической кератотопографии, биомеханических свойств и физиологии роговицы и глаза в целом. При этом современный уровень разработки таких моделей, подразумевающий, по сути, создание цифрового «двойника» исследуемого объекта, позволяет не только существенно дополнить сложные, дорогостоящие экспериментально-клинические испытания, но и расширить возможности изучения ряда физиологических процессов, недоступных для наблюдения *in vivo* (а часто и *in vitro*) с использованием существующих технических средств, а также применять компьютерные модели в качестве виртуального тренажера в учебном процессе или при отработке различных стратегий лечения заболевания [12, 21, 24, 44, 46–60].

В настоящее время известны работы как в области построения полных биомеханических моделей глаза [61, 62], так и моделей его отдельных анатомо-оптических структур (хрусталика и цинновых связок, склеры, роговицы, глазодвигательных мышц и др.), предназначенных для решения широкого круга офтальмологических задач [38, 61–66]. При их решении используются различные методы — аналитические [63, 65], статистические [67–69], численные (метод «стрельбы» [70–73], метод конечных разностей, метод конечных элементов [10, 15, 20, 21, 31, 41, 49, 54, 74–83]), при этом наибольшее распространение в последнее время получает метод конечных элементов (МКЭ), в связи с его гибкостью при описании особенностей геометрии и свойств элементов глаза при минимальном наборе исходных допущений [54].

Несмотря на значительные достижения в указанных областях, сохраняется актуальная потребность в разработке комплексной методологии, позволяющей на основе стандартного клинико-инструментального обследования создавать персонализированные биомеханические модели роговицы при КК. При этом для качественного улучшения прогнозирования результатов лечения представляется переход от работы с усредненными свойствами и геометрии к управлению индивидуальными биомеханическими характеристиками роговицы каждого пациента, что и определило основную направленность диссертации.

В данной работе решается ряд ключевых задач, возникающих при персонализации моделей роговицы. Одной из фундаментальных проблем является «невидимость» биомеханических свойств роговицы — невозможность прямого измерения ее прочностных и деформационных характеристик *in vivo*. Эти свойства представляют собой скрытые параметры, не поддающиеся прямому наблюдению в клинической практике. Кроме этого, существует необходимость адекватного описания патологии, поскольку КК является сложной пространственно неоднородной зоной с градиентом изменения свойств. При этом прогнозирование исхода операции требует не только статического сравнения, но и виртуального воспроизведения сложных физических процессов (упрочнение в зоне кросслинкинга, формирование канала, контакт имплантата с тканью и т.д.).

Неизвестные свойства роговицы ищутся из решения обратных задач: учитывая невозможность прямого измерения жесткости записывается отклик роговицы в динамике — ее деформация в различные моменты времени под действием воздушного импульса на приборе *Corvis ST*. С помощью цифровой модели, настроенной на индивидуальную геометрию с *Pentacam*, методом многопараметрической оптимизации идентифицируются коэффициенты гиперупругости материала, при которых расчетная деформация достаточно точно совпадает с реальной. Для описания КК отказались от простой модели «круга с пониженной жесткостью», представив зону патологии как совокупность взаимно пересекающихся областей с плавным изменением свойств. В ходе серии масштабных вычислительных экспериментов на модели воспроизводились ключевые этапы операций с вариацией параметров лечения для создания готовых «сценариев» исходов и выбора наилучшего прогноза. Таким образом, в диссертации разрабатывается практический инструментарий для перехода к персонализированной медицине в лечении КК, преодолевающий ключевые научные и методические вызовы.

Цель исследования

Разработка методик углубленной персонализации процедур и параметров хирургического лечения кератэктатических заболеваний на основе создания индивидуальных компьютерных моделей роговицы пациента с цифровым планированием и виртуальной реализацией на них различных вариантов хирургического вмешательства.

Задачи исследования

– разработать методику построения персонализированной трехмерной твердотельной и конечно-элементной модели роговицы на основе приборных данных клинического обследования пациента, обеспечивающую точную реконструкцию геометрии и топографии;

– разработать расчетно-экспериментальную методику неинвазивной идентификации биомеханических свойств роговицы при кератоконусе для определения ключевых исходных параметров модели — недеформированной конфигурации, свойств интактной ткани и зоны патологических изменений с минимизацией их совокупной погрешности;

– разработать модель пространственного представления зоны кератоконуса как системы областей измененной жесткости, устанавливающую связь ее параметров с клиническими маркерами заболевания для целей диагностики, прогноза и планирования терапии;

– построить вычислительные модели основных хирургических вмешательств при кератоконусе — кросслинкинга и имплантации сегментов, прогнозирующие изменение топографии, биомеханических и оптических свойств роговицы в зависимости от параметров операции;

– провести комплексную валидацию разработанных моделей и методик на клинических данных здоровых лиц и пациентов с кератоконусом различных стадий, определить диагностические маркеры состояния роговицы и создать на их основе персонализированные алгоритмы планирования операций, обеспечивающие целевые показатели коррекции для конкретного пациента.

Научная новизна

В диссертации разрабатывается ряд оригинальных компьютерных моделей строения, биомеханических свойств и поведения роговицы при диагностических и хирургических воздействиях: модель снижения параметров жесткости в области кератоконуса; модель локального повышения жесткости роговицы при кросслин-кинге роговичного коллагена; модель аппланации роговицы при фемтолазерном формировании внутрироговичного канала; модель контактного взаимодействия сегмента со стенками внутрироговичного канала; модель декогезии (расслоения) ткани роговицы при внедрении импланта. С использованием данных моделей получен ряд новых научных результатов:

1. С помощью разработанной методики поэтапной оптимизации параметров модели впервые установлены диагностически значимые количественные соотношения гиперупругих свойств для здоровых роговиц и патологической ткани на разных стадиях кератоконуса. Определены диапазоны значений коэффициентов модели $\tilde{I}_{eo}$, соответствующие норме и показывающие прогрессирующее снижение жесткости (до 21% на III стадии) при развитии заболевания (п.1 паспорта специальности 1.1.10).

2. С использованием модели кератоконуса в виде системы взаимодействующих локальных зон пониженной жесткости впервые количественно описан пространственно-неоднородный характер деградации свойств роговицы при заболевании и установлена корреляция степени снижения жесткости в очагах ($\psi_{\max} = 8 - 21\%$) и биомеханического индекса MMSI (2.2–4.05) со стадией заболевания (п.1 паспорта специальности 1.1.10).

3. По результатам комплекса вычислительных экспериментов, проведенных на базе персонализированной цифровой модели, впервые установлены функциональные зависимости кривизны в оптической зоне и амплитуды деформаций (DA) роговицы от размера, конфигурации и положения зоны ультрафиолетового воздействия для разных стадий КК (размеры, конфигурация, положение зоны воздействия) (п.1 и п. 2 паспорта специальности 1.1.10).

4. На основе модели имплантации интрастромального сегмента, вводимого во внутрироговичный канал впервые определены количественные закономерности влияния геометрии, позиции и ориентации интрастромального сегмента / канала на рефракционные параметры ($K_{\max}$, KISA), с учетом эффектов совместной деформации, раскрытия стенок канала и расслоения ткани (декогезии) (п.2 паспорта специальности 1.1.10).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Практическим итогом диссертационной работы выступает система методологических подходов к формированию персонализированных алгоритмов оперативных вмешательств для больных с кератэктазией с учетом структурных и функциональных особенностей роговичной оболочки, определяемых посредством вычислительно-экспериментальной методологии, объединяющей клинико-инструментальное исследование пациентов с применением передовых диагностических систем и цифровое моделирование архитектоники, механических характеристик и ответных реакций роговицы на клинические и хирургические манипуляции.

Результаты диссертации используются при оказании высокотехнологичной офтальмологической помощи — для ранней диагностики заболеваний роговицы, персонификации хирургических вмешательств, прогнозировании послеоперационного ответа, организации автоматизированных рабочих мест врача (имеется Акт внедрения от «27» Января 2025 г. и 2 патента на изобретения).

Определен комплекс диагностических методик, алгоритмов и маркеров оценки состояния роговицы до и после лечения.

Разработаны методы расчета параметров роговичного материала, степени потери его жесткости при различных стадиях кератоконуса и прогнозирования изменений кератотопографических и биомеханических показателей после лечения различными методами у конкретных пациентов.

На основе персонализированных методик многопараметрической оптимизации формы, размеров и положения областей хирургического воздействия (при

кросслинкинге и установке интрастромальных сегментов) установлены эффективные диапазоны параметров операций, обеспечивающие целевые показатели состояния роговицы для выбранного послеоперационного прогноза.

Теоретическая значимость диссертации состоит в развитии фундаментальных основ офтальмобиомеханики и исследования патогенеза заболевания, разработки физико-математических моделей деградации структуры и свойств ткани при заболевании и ее восстановления в ходе химических, силовых и энергетических воздействий во время и после проведения кератостабилизирующих хирургических вмешательств.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Принцип поэтапной оптимизации параметров персонализированной модели роговицы при кератоконусе, согласно которому последовательное определение недеформированной конфигурации (через обратную задачу для Pentacam), свойств интактной ткани (по данным Corvis ST) и характеристик патологической зоны (по локальной кривизне поверхности) позволяет минимизировать кумулятивную погрешность за счет раздельного учета геометрических и биомеханических факторов, обеспечивая точность прогноза деформаций и топографической реконструкции.

2. Идея описания кератоконуса в виде многоочаговой системы взаимодействующих областей пониженной жесткости, реконструирующей сложный пространственный градиент механических свойств и реалистичную конфигурацию зоны патологических изменений. На этой основе устанавливаются количественные корреляции степени деградации материала с клиническими маркерами прогрессирования, позволяющие использовать параметры для ранней диагностики, прогноза динамики заболевания и таргетирования терапии (позиционирование сегментов / зон КРК).

3. Расчетно-практическое обоснование парадигмы прецизионного кросслинкинга, при котором зона воздействия проектируется под биомеханический отклик конкретной роговицы через моделирование 3D-распределения жесткости по данным о диффузии рибофлавина и поглощения ультрафиолета, что позволяет опти-

мизировать положение и размеры зоны облучения и сократить площадь деэпителизации без снижения эффективности в части прироста остроты зрения, улучшения биомеханической стабильности и снижения риска прогрессирования.

4. Методика персонализации имплантации ИСС при кератоконусе, основанная на комплексном моделировании ключевых биомеханических процессов (аппланация, контактное взаимодействие, декогезия ткани), обеспечивающая прогнозируемую коррекцию кривизны роговицы за счет оптимизации параметров операции (тип сегмента, глубина/диаметр канала, угол установки) и системной модификации унифицированных хирургических шаблонов на основе прогноза персонализированной биомеханической модели.

Методология и достоверность диссертационного исследования

Методология исследования интегрирует передовую клиническую диагностику и компьютерное моделирование для построения персонализированных 3D-моделей роговицы. При анализе применяются эффективные численные методы, современное программное обеспечение, стандартные вычислительные методы контроля надежности (анализ сходимости решений, адаптация сетки). Работоспособность моделей проверяется экспериментально, при этом используются известные оптимизационные процедуры минимизации расхождения между расчетными и реальными клиническими данными пациента. Такой интердисциплинарный подход позволяет глубже понять патогенез кератоконуса, разработать эффективные методы его лечения, обеспечивая обоснованность результатов и высокую степень персонализации хирургических вмешательств.

Апробация результатов

Международная конференция Современные проблемы механики сплошной среды (г. Ростов-на-Дону, 2023, 2026), Всероссийская научная конференция с международным участием «Краевые задачи и математическое моделирование» (Кемерово, 2022), Всероссийская школа «Математическое моделирование и биомеханика в совре-

менном университете» (п. Дивноморское, 2023, 2024, 2025, 2026 гг.), Ежегодная все-российская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (г. Саратов, 2023, 2024), Конференция «Математические модели и численные методы в биологии и медицине» (г. Москва, 2026), Ежегодная научная сессия аспирантов и молодых ученых (г. Вологда, 2022), Региональная конференция молодых ученых и исследователей Волгоградской области (г. Волгоград, 2022, 2024).

Соответствие диссертации специальности

Диссертация отвечает следующим пунктам паспорта специальности 1.1.10. «Биомеханика и биоинженерия»: п. 1 — Изучение физико-механических свойств и структуры биологических макромолекул, клеток, биологических жидкостей, мягких и твердых тканей, отдельных органов и систем (Физико-математические науки); п. 2 — Изучение закономерностей движения биологических жидкостей, тепло- и массопереноса, напряжений и деформаций в клетках, тканях и органах (физико-математические науки).

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертации внедрены в Волгоградском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» Минздрава России, о чем имеется Акт внедрения от «27» января 2025 г.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 25-25-00303, <https://rscf.ru/project/25-25-00303/>.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автор самостоятельно выполнил обзор научной литературы, реализовал все вычислительные эксперименты, включая построение персонализированных конечно-элементных моделей роговицы на основе клинических данных Pentacam / Corvis, модификацию процедур идентификации биомеханических свойств с использованием оптимизационных алгоритмов, создание и применение моделей УФ-

кросслинкинга и имплантации интрастромальных сегментов, а также описал и интерпретировал полученные данные. Совместно с научным руководителем были обсуждены и сформулированы ключевые задачи исследования, их математическая постановка, разработаны методы и стратегии их решения, проведен анализ результатов, сформулированы выводы. Автор принимал непосредственное участие в подготовке и написании научных статей, докладов и презентаций по результатам проведенных исследований.

Публикации

По теме диссертации опубликована 28 печатных работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК (в том числе 1 без соавторов), 6 в изданиях, индексируемых в базе Scopus, 3 в прочих рецензируемых журналах, 14 в сборниках трудов и тезисах конференций, а также 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертационной работы

Диссертация изложена на 168 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа проиллюстрирована 4 таблицами, 65 рисунками. Библиографический указатель содержит 174 источников (25 отечественных и 149 зарубежных).

Глава 1 РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ КОМПЬЮТЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ

1.1 Строение роговицы. Кератоконус

Роговица — это наружная выпукло-вогнутая линза глазного яблока, находящаяся под действием внутриглазного давления (ВГД), создаваемого наполняющей его жидкостью. Структурно роговица представляет собой сферическую оболочку, состоящую из нескольких слоев: эпителия, Боуменовой мембраны, стромы, Десцеметовой мембраны и эндотелия. Центральный слой — строма, укреплен коллагеновыми фибриллами, которые выполняют функцию несущей конструкции (рис. 1.1, а). Другие слои регулируют перенос кислорода, питательных веществ, жидкостей и ионов и защищают внутренние структуры глаза. Роговица является важным оптическим элементом, ответственным за преломление света и его точную фокусировку на сетчатке для формирования четкого изображения. Отклонения в форме роговицы приводят к рефракционным нарушениям и ухудшению зрения [26].

Кератоконус — это прогрессирующее и невоспалительное заболевание роговицы, которое резко меняет ее форму со сферической на коническую вследствие локального истончения. Основными рефракционными последствиями КК являются неправильный астигматизм, высокая близорукость и выраженная потеря зрения [26]. Кератоконические роговицы в отличие от здоровых имеют более коническую форму с резкими изменениями кривизны, связанными с дегенеративными и необратимыми изменениями в организации коллагеновой архитектуры и в химическом составе стромы (рис. 1.1, б) [84].

Для совершенствования методов лечения важно понимать взаимосвязи между патологиями роговицы и такими факторами, как ее геометрия, механические свойства и ВГД. При клиническом обследовании пациента ВГД сегодня измеряют

с помощью контактных (например, тонометрия по Гольдману) или бесконтактных (например, *Corvis ST* [50, 51, 85], *Oculus Optikgeräte GmbH*) тонометров. Топографию роговицы получают на корнеальных топографах, таких как *Pentacam* (*Oculus Optikgeräte GmbH*) [86] или *Sirius* (*Schwind eye-tech-solutions GmbH & Co. KG*).

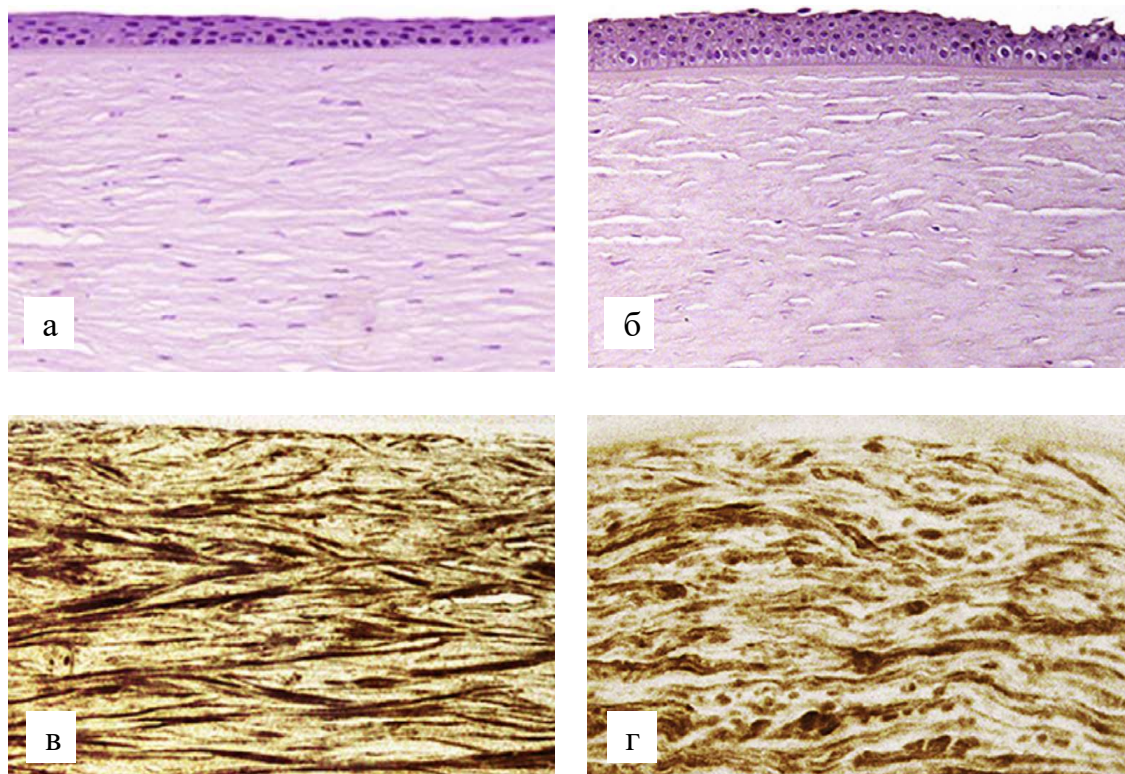


Рис. 1.1 — Микрофотографии сечения нормальной роговицы (а, в) и роговицы с кератоконусом (б, г)

Для лечения КК применяется широкий спектр терапевтических методов, включая контактные линзы, роговичный кросслинкинг [28, 32, 87, 88], интрастромальные кольца и сегменты [24, 40, 89, 90], фоторефрактивную кератэктомию [39, 40, 42, 91, 92], интраокулярные линзы [81], а также различные виды кератопластики. Эти подходы могут использоваться изолированно или в комбинации для улучшения зрительных функций и стабилизации прогрессирования эктазии. Особое место в современной терапии занимают малоинвазивные методики, позволяют замедлить прогрессирование заболевания, расширяя возможности консервативного лечения.

1.2 Модели механического поведения роговицы в норме и патологии.

Гиперупругость, анизотропия, вязкоупругость

Строма, занимающая около 90% толщины роговицы, состоит из упорядоченных коллагеновых волокон, погруженных в матрикс, образованный преимущественно протеогликанами и водой [1, 93–95]. Коллагеновые волокна расположены параллельно поверхности роговицы и ориентированы ортогонально — вдоль верхне-нижнего и носо-височного направлений, в то время как вблизи лимба они образуют преимущественно циркулярную структуру. В связи с таким строением конститутивное поведение материала роговицы рассматривается как анизотропное и гиперупругое, с учетом наличия двух характерных семейств коллагеновых волокон и их неравномерным распределением [32, 43, 47, 48, 51, 56, 57, 78, 79, 96–174].

1.2.1 Геометрическая модель роговицы

Современные исследования в офтальмологии используют компьютерное моделирование для создания индивидуальных моделей роговицы, адаптированных под конкретного пациента [29, 41, 42, 45, 46, 54, 63, 77, 84, 87, 103, 107, 124–126, 130, 131, 133, 141, 143–145, 149, 156, 162]. Основой для таких моделей служат данные, получаемые с помощью специальных диагностических систем — Шаймпфлюг-анализаторов, оптических когерентных томографов и др., позволяющих получать четкие изображения переднего отрезка глаза. Эти технологии позволяют точно воссоздавать геометрический профиль роговицы и измерять ее параметры в различных точках.

При обработке приборных данных широко применяются полиномы Цернике — ортогональные полиномы на единичном круге, используемые для анализа данных в круговых областях, таких как оптические апертуры [152]. Они эффективно описывают сложные поверхности через коэффициенты, где каждый полином соответствует определенному типу aberrации, что упрощает анализ [152]. Эти полиномы, являясь ключевым инструментом в моделировании оптических систем, анализе волнового фронта, оценке ошибок [153], широко применяются в исследованиях КК [1, 7, 18, 20, 22, 31, 59, 82, 85, 86, 92, 152–161].

Форма поверхности роговицы описывается с использованием полиномов Цернике и сферы наилучшего соответствия [18, 153, 156, 157, 159]. В исследовании Барая и др. [86] отмечено, что полиномы Цернике 12-го порядка оптимально аппроксимируют переднюю поверхность, а 10-го порядка — заднюю поверхность как здоровой, так и кератоконической роговицы человека.

Согласно Багери [24], тангенциальная кривизна в каждой точке роговицы определялась с использованием первой и второй производных аппроксимации Цернике 8-го порядка для передней поверхности роговицы.

В системе *Pentacam* параметры aberrаций вычисляются на основе 3D-данных высоты и трассировки лучей, представляясь через коэффициенты Цернике [161]. Карты визуализируют aberrации низших (1–2 порядки) и высших (3–8 порядки) порядков, а также суммарные искажения. Данные отображаются в пирамидальном и табличном форматах с сравнением с нормой. Анализ не зависит от диаметра зрачка, охватывает всю переднюю поверхность и применим после рефракционных операций [161].

В исследовании М. А. Ариза-Грасия [49] отмечается, что точные пациент-специфичные модели роговицы, создаваемые МКЭ, требуют максимального использования реальных топографических данных. Современные топографы предоставляют информацию только для центральной зоны роговицы (8–9 мм), в то время как для полноценного моделирования необходима область диаметром 12 мм. Это ограничение связано с анатомическими особенностями и техническими сложностями получения данных периферийных участков.

Для расширения области моделирования разработан специальный алгоритм экстраполяции на основе квадратичной поверхности. Методика включает исключение центральной части роговицы с помощью алгоритма продолжения поверхности, использующего относительную высоту точек, отсчитываемую от апекса («вершины» роговицы). Процесс итеративно определяет уровневые наборы с относительным шагом 0,005, прекращая вычисления при изменении радиуса описанной окружности менее 15%. Это позволяет выделить периферийную зону путем вычитания полученных уровней из исходных данных.

В работах [15, 24, 99, 131] использовалась упрощенная осесимметричная модель. Геометрический профиль роговицы воссоздавали с помощью оптической когерентной томографии (AS-OCT) методом трехмерного сканирования переднего сегмента глаза. Толщину роговицы в вершине измеряли непосредственно по карте роговицы и обозначали как центральную толщину роговицы [24].

Методология, представленная в работах [2, 132–134], включает создание виртуальной трехмерной пациент-специфичной модели роговицы на основе необработанных данных, полученных с помощью корнеального томографа. В исследовании использовалась система *Sirius* (CSO, Флоренция, Италия) с программным обеспечением *Phoenix* v2.1, которое обеспечивает экспорт следующих данных в CSV-формат: неинтерполированные альтиметрические данные, значения передних/задних возвышений (в мкм) и радиусы колец диска Плачидо (в мм), использованные при захвате изображений. На основе высотных координат точек сканирования формировались два дискретных пространственных массива, соответствующих передней и задней поверхностям роговицы.

Авторами [3] трехмерная модель роговицы создается в программном комплексе для NURBS-моделирования *Rhinoceros* и импортируется в CAD/CAM-пакет *SolidWorks* (Dassault Systèmes, Франция) для детального анализа и морфо-геометрического описания

Геометрия роговицы в [135] была получена с использованием анализатора GALILEI™ Dual Scheimpflug (Ziemer Group, Швейцария). Данные импортировались в MATLAB (MathWorks, США) из двух файлов, содержащих информацию о передней и задней поверхностях роговицы для области диаметром 8 мм. Данные с обеих поверхностей объединялись и подвергались анатомической экстраполяции для создания облака точек, охватывающего роговицу и склеру на участке диаметром 14 мм. Полученные поверхности конвертировались в формат стереолитографии (STL) с использованием программного обеспечения ADINA (ADINA Inc., США). Затем файл загружался в систему МКЭ-анализа *Simpleware* (Великобритания). Итоговая

модель разделялась на две части: роговицу диаметром 11,89 мм с центральной толщиной 600 мкм и склеру, расширяющую область до 14 мм, а также дополнительно включала эпителиальный слой толщиной 40 мкм, который добавлялся вручную.

В статье [75] представлена трехмерная конечно-элементная (КЭ) модель передней отрезка глазного яблока. Учитывается несферическая форма модели: кривизна роговицы аппроксимируется эллипсоидом с различными параметрами в разных координатных плоскостях. Для упрощения расчетов использована осесимметричная аппроксимация, часто используемая в практике моделирования. Модель включает три структурных компонента: роговицу, лимб и склеру.

В исследованиях *О. Маклада* и др. [53, 136, 137] модель глаза включала до 10000 пятнадцатиузловых 3D-элементов C3D15H, распределенных в двух слоях вдоль 15 концентрических колец в роговице и 35 колец в склере. Топография роговицы базировалась на данных, полученных с помощью *Pentacam*, и включала измерения кривизны и профиля толщины. Модель учитывала асферичность передней и задней поверхностей роговицы, неоднородную толщину роговицы и склеры, сниженную межламеллярную адгезию в строме.

Нгуен и др. использовали упрощенную осесимметричную конечно-элементную модель человеческого глаза, разработанную в COMSOL Multiphysics (COMSOL Inc., Швеция) на основе среднестатистических анатомических параметров [55]. Модель включала три основных структурных компонента: роговицу, склеру и стекловидное тело. Диаметр глазного яблока составлял 24 мм, роговицы — 11 мм, центральная толщина роговицы — 500 мкм. Толщина склеры варьировалась от 400 до 1000 мкм.

В исследованиях *А. Пандольфи* и соавторов был разработан специализированный КЭ код для статического и динамического анализа роговицы человека, который применялся в серии работ [27, 79, 103] и продолжал развиваться в публикациях [2, 43]. Программа последовательно совершенствовалась за счет включения новых моделей материалов и условий нагружения. Ключевые особенности реализации включали: использование пациент-специфичной геометрии роговицы; применение современных анизотропных моделей стромы с учетом стохастического

пространственного распределения коллагеновых фибрилл; автоматизированную процедуру определения ненапряженной конфигурации; полуавтоматическую процедуру идентификации персонализированных параметров материала [19]. Модель ограничивалась только роговицей без учета лимба и склеры из-за отсутствия данных об их механических свойствах. Граничные условия на лимбе задавались в виде шарнирных соединений [2, 103], имитирующих механическое воздействие со стороны склеры. Для дискретизации использовались 8-узловые гексаэдральные элементы с линейной интерполяцией перемещений. По результатам моделирования здоровой роговицы и роговицы с КК в работе [19] устанавливаются ключевые морфологические и биомеханические различия между этими состояниями.

1.2.2 Особенности применения МКЭ при моделировании роговицы

Модели роговицы преимущественно создаются с использованием линейных и нелинейных тетраэдрических [41, 55, 138, 139] и шестигранных [1, 4, 24, 27, 93, 132] КЭ, при этом сходимость размера сетки оценивается по стабилизации максимального значения перемещения [24, 55, 93, 138, 139].

В исследовании *Ариза-Грасия* и др. [93] применялась сетка из 13425 квадратных трехмерных КЭ смешанной формулировки с 62276 узлами. Анализ сходимости показал, что при размере сетки свыше 60000 узлов изменение наибольшего перемещения не превышает 0,05%, а максимального главного напряжения — 2,0%.

Пандольфи и др. [27] разработали параметризованный генератор сетки для роговицы на основе алгоритма Томпсона, создающий структуру из призматических 8-узловых КЭ с линейной интерполяцией. При этом ориентация элементов автоматически задается направлением коллагеновых волокон: ортогональным в центре и окружным на периферии.

Модель *Багери* и др. [24] включала 8342 осесимметричных четырехугольных КЭ (CAX4RH) с размерами от 0,004 до 0,02 мм, что обеспечивало расположение до 25 элементов по толщине роговицы, при этом плотность сетки подбиралась исходя из критериев сходимости.

В исследовании *Иссарти* и др. [138] тетраэдрическая сетка для всего глаза создавалась в COMSOL с локальным адаптивным уплотнением в зонах высоких ошибок, а ее качество контролировалось по шкале от 0 до 1 (значения $>0,5$ считались удовлетворительными).

В своей двумерной модели *Нгуен* с соавторами [55] использовали комбинированную сетку: 12837 четырехугольных элементов для оболочки глаза (по 3 элемента на толщине роговицы и склеры) и 7453 треугольных элемента для остального объема, с добавлением пограничных слоев на стыке оболочки глаза и стекловидного тела для повышения точности моделирования деформации. Для определения оптимальной плотности сетки, обеспечивающей решение, независимое от параметров дискретизации, был выполнен анализ сходимости.

1.2.3 Механические модели роговицы

Современные биомеханические модели роговицы, основанные на методе конечных элементов, используют различные подходы к описанию механических свойств ткани. Упрощенные подходы предполагают моделирование роговицы как линейно-упругого изотропного материала [1, 109, 140], тогда как более сложные подходы учитывают анизотропию и гиперэластичность ткани [4, 27, 37, 52, 75, 76, 78, 79, 139, 141–144]. Последние позволяют более точно описать механическое поведение роговицы и анализировать влияние различных параметров на результаты моделирования. Для описания гиперупругого поведения роговицы применяются различные конститутивные модели, среди которых наиболее распространены: модель Огдена [52, 81, 82, 95, 136, 137, 143], Муни-Ривлина [26, 27, 32, 43, 56, 78, 79, 101, 106, 107, 145, 146], Нео-Гука [1, 27, 76, 142], Йео [1, 33, 46, 93, 146, 147].

В исследовании *Ариза-Грасия* и др. [1] использовались изотропные гиперэластичные модели, хотя анатомическое строение роговицы предполагает наличие двух ортогональных семейств волокон [49]. Лимб и склера также характеризуются специфической ориентацией волокон, однако в данной работе они не моделирова-

лись как армированные материалы, что позволило упростить анализ без существенного влияния на методологию. Для описания механического поведения роговицы и лимба применялась модель Нео-Гука [93], а для склеры — модель Йео [49].

Багери [37], *Кок* и др. [142] использовали модифицированную версию гиперэластичной анизотропной функции энергии деформации Хольцапфеля, адаптированную для расчета энергии деформации W на единицу объема.

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{D} \left(\frac{J_{el}^2 - 1}{2} - \ln J_{el} \right) + \frac{k_1}{2k_2} \sum_{\alpha=1}^N \left\{ \exp \left(k_2 \langle \bar{E}_{\alpha} \rangle^2 \right) - 1 \right\} \quad (1.1)$$

где C_{10} и k_1 — параметры, связанные с жесткостью основного матрикса и жесткостью волокна соответственно; k_2 — безразмерный параметр, характеризующий нелинейность поведения волокон; $\bar{I}_1$ — первый инвариант модифицированного правого тензора Коши-Грина; J_{el} — упругая объемная деформация; D — параметр несжимаемости.

Бао и др. [109] использовали модель Огдена для описания механического поведения стромы роговицы и склеры, рассматривая их как гиперэластичный, изотропный и практически несжимаемый материал с различными параметрами. Выражение для потенциала энергии деформации по Огдену имеет вид:

$$W = \sum_{i=1}^N \frac{2\mu_i}{\alpha_i^2} \left(\bar{\lambda}_1^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_2^{\alpha_i} + \bar{\lambda}_3^{\alpha_i} - 3 \right) + \sum_{i=1}^N \frac{1}{D} (J_{el}^2 - 1)^{2i} \quad (1.2)$$

где $\bar{\lambda}_j = J^{-\frac{1}{3}} \lambda_j$ — главные девиаторные растяжения, J — полная объемная деформация; λ_i — главные растяжения; μ_i , α_i — параметры гиперэластичности ткани. Параметр несжимаемости D установлен равным 0, что соответствует практически полной несжимаемости роговицы. Данная модель также применялась в работах Лаго [52, 143], Ли [95], Маклада [136, 137].

Согласно работам *Бекиши* [74] и *Ланчарес* [75], механическое поведение роговицы описывалось с использованием двухпараметрической гиперэластичной модели Муни-Ривлина. Потенциал энергии деформации W для несжимаемого материала в этой модели выражается следующим образом:

$$W = C_{10}(I_1 - 3) + C_{01}(I_2 - 3) \quad (1.3)$$

где C_{10} и C_{01} — материальные параметры, характеризующие сдвиговую жесткость материала; I_1 и I_2 — первый и второй инварианты модифицированного правого тензора деформации Коши-Грина. Параметры материала были получены с помощью процедуры обратного моделирования, сочетающей экспериментальные данные и численное решение обратной задачи.

В исследовании Жиродэ и др. [4] механическая прочность роговицы связывается с ее основным структурным слоем — стромой. Строма, представляющая собой коллаген-обогащенную ткань, моделируется как гиперэластичный композитный материал, состоящий из волокон, включенных в слабосжимаемую изотропную матрицу. Функция энергии деформации W разделяется на три компонента:

$$W = W_{iso} + W_{vol} + W_{lam} \quad (1.4)$$

с изотропной частью W_{iso} , описывающей поведение матрицы, кератоцитов и случайно ориентированных коллагеновых пластин; объемной частью W_{vol} , учитывающей изменение объема; анизотропной частью W_{lam} , задающей механический вклад ориентированных коллагеновых пластин.

Изотропная часть функции W_{iso} описывается моделью Муни-Ривлина через модифицированные инварианты тензора деформации Коши-Грина:

$$W_{iso} := \kappa_1 (\bar{I}_1 - 3) + \kappa_2 (\bar{I}_2 - 3) \quad (1.5)$$

В то время как объемная часть W_{vol} реализует условие слабой сжимаемости через модуль объемного сжатия κ :

$$W_{vol} := \kappa (J^2 - 1 - 2 \log(J)), \text{ с } J^2 = I_3 \quad (1.6)$$

Анизотропный вклад обусловлен бимодальной ориентационной упорядоченностью коллагеновых пластин. В каждой материальной точке роговицы два семейства пластин характеризуются заданными ориентационными распределениями плотности $(\rho_1(\theta, \phi), \rho_2(\theta, \phi))$. Вклад W_{lam} определяется интегрированием по всем возможным направлениям на единичной сфере:

$$W_{lam} := \int_{\theta=0}^{\pi} \int_{\phi=0}^{2\pi} (\rho_1(\theta, \phi) \delta W_{lam}^1(\theta, \phi) + \rho_2(\theta, \phi) \delta W_{lam}^2(\theta, \phi)) \sin \theta d\theta d\phi \quad (1.7)$$

В работах Пандольфи [26, 27, 42, 43, 78, 79, 103] функция энергии деформации также разделена на три составляющие W_{vol} , W_{iso} , и W_{lam} , при этом анизотропные свойства роговицы описаны с использованием модифицированной модели Хольцаффеля:

$$W_{lam} = \frac{1}{2k} \sum_{i=4,6} \left\{ K_i \left\{ \exp \left[k(\bar{I}_i - 1)^2 \right] - 1 \right\} \right\} \quad (1.8)$$

где k — безразмерная константа, а K_i ($i=4,6$) — модули жесткости, относящиеся к наборам коллагеновых волокон.

А. С. Рой и др. [20, 21, 31, 58, 59, 81, 105] применяли модель анизотропного гиперэластичного материала, учитывающую ортогональное расположение волокон в центральной зоне, изменение угловой ориентации переплетающихся волокон по глубине и переориентацию периферических коллагеновых волокон в окружном направлении. Гиперупругое поведение описывалось функцией плотности свободной энергии W :

$$W = W_m + W_{f-plane} + W_{f-cross} \quad (1.9)$$

где W_m — изотропная составляющая энергии матрицы:

$$W_m = C_1 (\bar{I}_1 - 3) + C_2 (\bar{I}_1 - 3)^2 + \frac{(I_3 - 1)^2}{D}; \quad (1.10)$$

$W_{f-plane}$ — плотность энергии пластинчатых коллагеновых волокон при растяжении:

$$W_{f-plane} = \frac{k_1}{2k_2} \exp \left[k_2 (\lambda_{f-plane} - 1)^2 \right] - \frac{k_1}{2k_2}; \quad (1.11)$$

$W_{f-cross}$ — плотность энергии сшитых волокон между ламелями при растяжении:

$$W_{f-cross} = \frac{k_1}{2k_2} \exp \left[k_2 (\lambda_{f-cross} - 1)^2 \right] - \frac{k_1}{2k_2}. \quad (1.12)$$

Зависимость механических свойств стромы от глубины учитывалась в [31] за счет деления роговицы на пять слоев, каждый из которых составлял 20% от индивидуальной для пациента толщины. Зависимость свойств от глубины реализовывалась с помощью линейного масштабирования энергетической функции деформации, что позволило модифицировать и уточнить предыдущие подходы к моделированию.

В исследовании *Хана* и др. [139] для повышения вычислительной эффективности использовались изотропные гиперупругие свойства материала вместо нелинейных анизотропных. Механическое поведение роговицы описывалось моделью Огдена второго порядка, которая показала наилучшее соответствие экспериментальным данным Эльшейха и Ванга. Моделирование выполнялось с использованием встроенных модулей программного комплекса ANSYS, реализующих энергетическую функцию Огдена.

В работе *Муньос-Вильяэскуса* [101] показано, что 5-параметрическая модель Муни-Ривлина обеспечивает наилучшее соответствие экспериментальным данным. Данная модель, основанная на инвариантах тензора деформаций, выражается следующим образом:

$$W = \sum_{i+j=1}^N C_{ij} (I_1 - 3)^j + \sum_{k=1}^N \frac{1}{d_k} (J - 1)^{2k} \quad (1.13)$$

где C_{ij} представляет конкретные параметры материала, I_1 и I_2 — инварианты тензора Коши, d_k — множитель Лагранжа, который представляет несжимаемость материала, а J — определитель градиента упругой деформации.

В работе *Оттейза* и др. [18] строме и склере придавались свойства гиперэластичного изотропного материала на основе модели Йео. Авторы отметили, что сходная рефракционная реакция после имплантации интрастромальных колец наблюдается как в человеческой, так и в свиной роговице, несмотря на различия в ориентации коллагеновых фибрилл. Это позволяет предположить, что ультраструктура коллагена оказывает незначительное влияние на макроскопическое механическое поведение, что обосновывает применение изотропных гиперэластичных моделей для описания свойств роговицы.

1.2.4 Модель бесконтактной тонометрии

Далее дается обзор публикаций, посвященных биомеханическому моделированию роговицы с численным воспроизведением ее динамического отклика на контролируемый воздушный импульс при бесконтактной пневмотонометрии. Для верификации расчетных моделей в большинстве исследований используются

экспериментальные данные, полученные с помощью системы *Corvis ST* (Oculus Optikgeräte GmbH, Германия). Этот прибор сочетает пневмотонометрию с высокоскоростной съемкой Шаймпфлюг-камерой, фиксируя до 140 изображений за время деформации ~30 мс (частота съемки ≈ 4330 кадр/с, разрешение 640×480 пикселей), что позволяет регистрировать ключевые биомеханические параметры.

Для моделирования воздействия сжатого воздуха на роговицу применяются различные подходы: от упрощенных моделей с сосредоточенной нагрузкой [56, 57, 148], до двумерных [58] и трехмерных КЭ моделей [22, 32, 46, 49, 50, 53, 55–58, 93, 94, 99, 117, 136–138, 148–151]. Такие модели демонстрируют эффективность в воспроизведении динамического поведения роговицы при пневмотонометрии и позволяют получать клинически значимые параметры, характеризующие биомеханические свойства ткани.

В [50] профиль давления воздушной струи *Corvis ST* реконструировался на основе технических характеристик прибора и применялся в качестве нагрузки в КЭ модели. Показано, что максимальное давление воздуха в области вершины роговицы достигает 95 мм рт. ст., снижаясь до нуля на радиусе 4 мм от центра. Профиль давления характеризуется начальной фазой низкого давления (~5 мс), за которой следует резкий подъем и последующее снижение в течение ~22 мс.

В работах [49, 93] отмечалось, что топографические данные глаза пациента регистрируются при воздействии ВГД, что требует предварительного определения безнапряженной конфигурации роговицы. Для этого применялся итерационный алгоритм: к исходной геометрии прикладывается ВГД, после чего вычислялась разность между полученной деформированной конфигурацией и экспериментальными данными. Процесс повторялся до достижения заданной точности соответствия. Для моделирования воздушного импульса в бесконтактной тонометрии использовалось распределенное давление с пиковым значением 25 кПа (~180 мм рт. ст.), длительностью 30 мс в области диаметром около 3 мм [51]. Пространственная конфигурация давления, соответствующая реальным условиям, определялась с помощью моделирования в ANSYS.

В исследовании *Ариза-Грасия* и др. [46] определяли пространственно-временное распределение давления методами вычислительной гидродинамики (CFD). Роговица моделировалась как жесткая стенка, на входе задавался профиль скорости с максимумом 120 м/с. Полученное распределение давления использовалось как внешняя нагрузка на передней поверхности при моделировании деформаций роговицы. Для подавления нефизических колебаний вводился коэффициент демпфирования $\alpha = 0.1$.

Хуанг [94], *Рой* и др. [58] применяли ANSYS Fluent для расчета давления воздушной струи на роговицу. В качестве граничных использовались условия отсутствия скольжения на поверхности глаза, заданный профиль скорости в струе и нулевое давление за ее пределами.

В работах *Иссарти* [138] и *Маклада* [53, 136, 137] модель воздушного потока включала 103680 шестиузловых элементов. Турбулентность моделировалась с помощью модели Спаларта–Алмараса. Расчетная область покрывала пространство над роговицей и склерой (толщиной 4 мм) на расстоянии до 11 мм от вершины роговицы (рис.1.2).

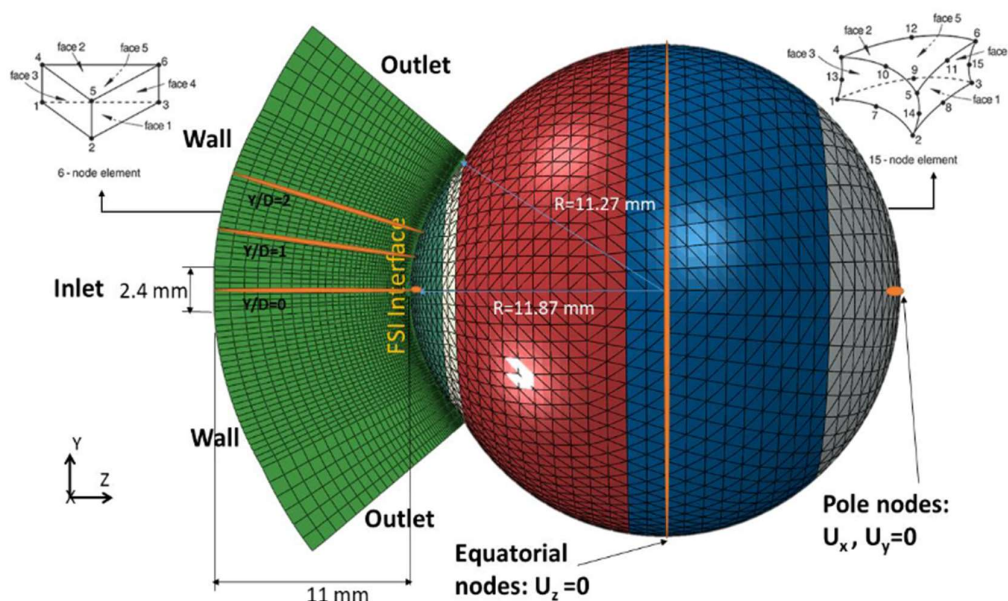


Рис. 1.2 — Определение геометрии областей воздушного потока и глаза с указанием основных размеров, типов элементов и граничных условий.

U_x , U_y , U_z — деформации в трех измерениях [53]

Авторами [55] разработана мультифизическая модель действия воздушного потока в пневмотонометре *Corvis ST*, с помощью которой определялась нагрузка на переднюю поверхность глаза. Профили скорости и давления воздушного потока моделировались с использованием турбулентной модели переноса напряжений сдвига k - ω . Максимальная скорость на выходе из сопла составляла 140 м/с.

В исследованиях А. Пандольфи с соавторами [56, 148] поведение роговицы в ходе пневмотеста анализировалось использованием двух подходов, различающихся по сложности и объему получаемых результатов. Первый — упрощенный, аппроксимировал роговицу как динамическую систему с одной степенью свободы (масса-пружина-демпфер), что позволило получить аналитическое решение и выявить ключевые параметры процесса. Второй — использовал полностью трехмерную пациент-специфичную КЭ-модель (PSFE), реконструированную на основе данных топографии роговицы здоровых пациентов.

В работе [151] растягивающие силы T на передней поверхности роговицы, вызванные воздушной струей, выражались через значение давления $p_{jet}(x, t)$ следующим образом:

$$T(X, t) = JF^{-T} p_{jet}(x, t)n \quad (1.14)$$

Для упрощения расчетов распределение давления сжатого воздуха задавалось аналитической зависимостью:

$$p_{jet}(x, t) = p_{peak} \exp(-dr^2) \exp\left(-b\left(\frac{t}{T} - \frac{1}{2}\right)^2\right), \quad r^2 < R^2 \quad (1.15)$$

где r — расстояние между точкой на передней поверхности роговицы и центром воздушной струи; R — радиус кругового следа воздушной струи на передней поверхности; p_{peak} — максимальное давление воздушной струи; T — общая продолжительность действия струи; b, d — параметры, которые определяют время и распределение давления в плоскости.

1.3 Модели механического поведения роговицы при кератоконусе

В многих известных исследованиях авторы, включая *Карвальо* [10], *Жиродэ* [4], *Карими* [84], *Отейза* [18], *Пандольфи* [19, 26, 27, 162], *Клинга* [15] и *Роя* [20, 21], моделировали КК как область пониженной жесткости. В центре этой области жесткость роговицы минимальна, что обуславливает ее деформацию с образованием конической формы.

В [4] показано, что для воспроизведения изменения диоптрий в зависимости от давления для кератоконической геометрии требуется механическое ослабление роговицы. Изменение только геометрии без учета снижения свойств не позволяет адекватно моделировать реакцию КК. Снижение жесткости ткани способствует формированию кератоконической формы при начальной здоровой геометрии.

Карвальо [10] отмечает, что в кератоконической роговице наблюдается хаотичное распределение коллагеновых волокон, а жесткость материала значительно снижается. Это приводит к изотропии механических свойств ткани, при которой модуль упругости становится одинаковым во всех направлениях. КК моделировался как круглая область с пониженными свойствами.

В работе *Отейза* и коллег [18] для моделирования КК задавалась локальная область с пониженной жесткостью — на 30% в центре и на 70% в периферии, что вызвало топографические изменения, приближенные к IV стадии заболевания.

Пандольфи и соавторы [26] предложили модель постепенного снижения жесткости фибрилл и поперечных связей в радиальном направлении от лимба к центру конуса. На основе клинических данных протестированы три функции изменения жесткости: линейная, квадратичная и кубическая. Квадратичное распределение создавало наиболее протяженную зону поражения, что указывает на повышенную склонность к деформации. Плавное снижение жесткости компонентов позволяет эффективно моделировать искажение формы роговицы. Продемонстрировано относительно равномерное распределение перемещений точек для здоровой роговицы (с постоянными параметрами материала) и выраженное коническое выпячивание — для кератоконической (с квадратичным снижением жесткости от лимба к конусу).

В исследованиях [19, 27] коллагеновая микроструктура роговицы моделировалась как система ферм из упругих элементов, жесткость которых в зоне КК постепенно снижалась от лимба к центру. Снижение жесткости анизотропной компоненты ткани задавалось в круговой зоне радиусом 3 мм с центром в вершине конуса. Наибольшее снижение жесткости соответствовало центральной области радиусом 1,5 мм, а во внешнем кольце (1,5–3 мм) свойства линейно изменялись от значений в норме к патологическим. Аналогичное снижение механических характеристик применялось при моделировании роговиц с подозрением на КК.

В работах Роя и др. [20, 21] для моделирования патомеханики КК вводилась круговая зона с пониженным модулем упругости (рис.1.3). В этой зоне жесткость роговицы уменьшалась по экспоненциальному закону от края к вершине КК, в то время как за ее пределами механические свойства соответствовали здоровой ткани.

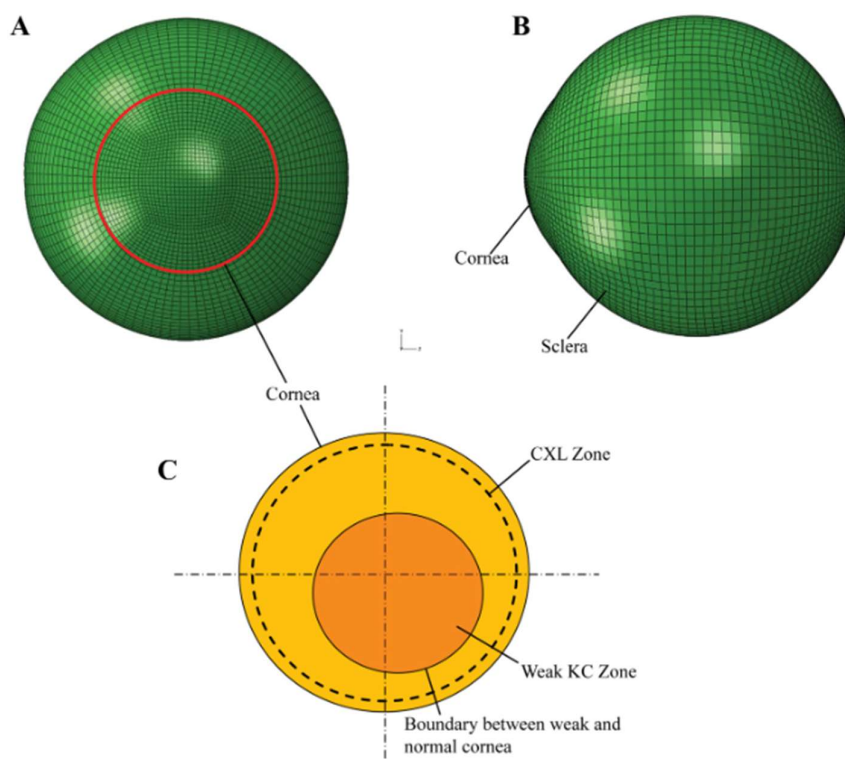


Рис. 1.3 — КЭ-модель глаза с зоной кератоконуса и областью кросслинкинга: А — вид спереди (роговица); В — вид сбоку (склера); С — схема расположения расчетных областей [20, 21]

Среднее снижение модуля упругости в ослабленной зоне задавалось на величину до 50% в соответствии с экспериментальными данными *ex vivo* для КК. Центр зоны совпадал с точкой максимальной кривизны передней поверхности роговицы, а его расположение определялось индивидуально для каждого пациента.

В работе *Клинг* [15], развивающей подходы *Роя* [20, 21], КК моделировался в виде центральной ослабленной зоны переменного диаметра. При воздействии нормального ВГД (15 мм рт. ст.) такая модель воспроизводила формирование характерного конуса. Для имитации локального снижения жесткости при КК и эффектов кросслинкинга использовалось КЭ-модели, аналогичные описанным выше [20, 21]. Ослабление ткани достигалось уменьшением трех параметров гиперэластичности в 100 раз в пределах углового сектора 90° с центром в зоне максимальной кривизны роговицы.

1.4 Модели хирургических воздействий

Биомеханическое моделирование приобретает все большее значение для прогнозирования результатов хирургических операций. Оно позволяет клиницистам принимать обоснованные решения и оценивать исходы, варьируя факторы, которые невозможно изменить в реальных условиях. Это особенно ценно для сложных рефракционных вмешательств. Реалистичность и прогностическая способность моделирования рефракционной хирургии зависят от точного воспроизведения физического поведения роговицы. Для этого необходимо использовать численные методы, основанные на конститутивных моделях механического поведения роговицы, адаптированных к индивидуальным характеристикам пациента [143].

1.4.1 Модели кросслинкинга

Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) является клинически признанной методикой для стабилизации прогрессирующей кератэктазии. Этот фотохимический процесс, инициируемый ультрафиолетовым (УФ) излучением типа УФ-А с длиной волны 365 нм в присутствии рибофлавина, усиливает внутри- и межфибриллярные ковалентные связи, повышая устойчивость стромального коллагена

к ферментативному разрушению. В результате увеличивается биомеханическая прочность стромы и уплотняются ламеллы, что способствует стабилизации роговицы [112].

КРК рекомендуется для пациентов 15–35 лет с прогрессирующим КК, испытывающих дискомфорт при ношении линз, при толщине роговицы более 400 мкм. Цель лечения — остановить прогрессирование заболевания, улучшить качество зрения за счет уменьшения рефракционного дефекта и избежать кератопластики. Исследования показывают, что КРК останавливает прогрессирование ранних стадий КК в 90–98% случаев [14].

В работах, посвященных моделированию КРК при кератоконусе [20, 21, 29, 31, 100, 163–165], основное внимание уделяется: 1) влиянию параметров облучения (интенсивность, продолжительность, глубина проникновения) на изменение биомеханической жесткости; 2) степени увеличения жесткости относительно предоперационного состояния ткани, включая пространственное распределение эффекта и влияние на структурные компоненты роговицы. Модели материалов для КРК часто основаны на моделях кератоконической роговицы.

В исследовании [163] измерялись изменения жесткости свиных глаз *ex vivo* после процедуры КРК с рибофлавином при стандартном и ускоренном режимах облучения. Общая плотность энергии поддерживалась на уровне 5,4 Дж/см², при этом интенсивность облучения варьировалась: 3, 9 и 18 мВт/см² с соответствующей продолжительностью 30, 10 и 5 минут для сохранения постоянной суммарной дозы. На основе полученных данных авторы рассчитали процентное увеличение жесткости обработанной ткани по сравнению с контрольной группой и сопоставили экспериментальные значения с прогнозами вычислительной модели. В модели степень сшивки коллагена, выраженная как доля от максимально возможного количества поперечных связей, использовалась в качестве параметра, характеризующего изменение жесткости роговицы.

Лю и соавторы [100] продемонстрировали, что биомеханические изменения роговицы человека после КРК характеризуются асимптотической нелинейной за-

висимостью, спадающей по направлению к глубоким слоям. Эта нелинейность обусловлена особенностями биологической микро- и наноструктуры роговицы, где количество коллагеновых фибрилл и клеток нелинейно уменьшается с глубиной.

После проведения КРК строма роговицы испытывает значительные изменения биомеханических свойств. Однако из-за нелинейного характера кривой «напряжение-деформация» (J-образная кривая) прямая оценка изменения энергии после процедуры КРК затруднена. Плотность энергии деформации, отражающая количество свободной энергии, накопленной в ткани, рассчитывалась на основе экспериментальных данных одноосного растяжения и релаксации напряжений.

Клинические и лабораторные исследования, проведенные в работе [29], показывают, что КРК укрепляет переднюю часть роговицы, тогда как задняя часть остаётся неизменной. Точное распределение приращения жёсткости неизвестно, так как отсутствуют измерения на образцах роговицы, взятых с разной глубины. Оценка глубины обработки и более точное определение жёсткости обработанных слоёв могут быть получены с использованием методов строительной механики, в частности на основе упрощённых моделей балок. Материал роговицы после КРК рассматривается как состоящий из двух слоёв с разными значениями модуля упругости: задний слой с исходным модулем и передний слой с увеличенным модулем, распространяющимся на часть толщины роговицы. Такая модель учитывает неоднородность распределения жёсткости по толщине и неравномерное распределение напряжений после процедуры. На рис. 1.4 представлены карты распределения напряжений в меридиональном сечении при физиологическом внутриглазном давлении. Сравниваются роговица до лечения и после КРК с различной длительностью облучения — 2,5 и 20 минут.

В исследованиях *А. С. Роя* [20, 21, 31] для моделирования эффектов кросс-линкинга применялась модифицированная функция плотности энергии деформации в центральной зоне роговицы диаметром 9 мм. При этом зона КРК полностью охватывала (включала в себя) ослабленную область роговицы с КК.

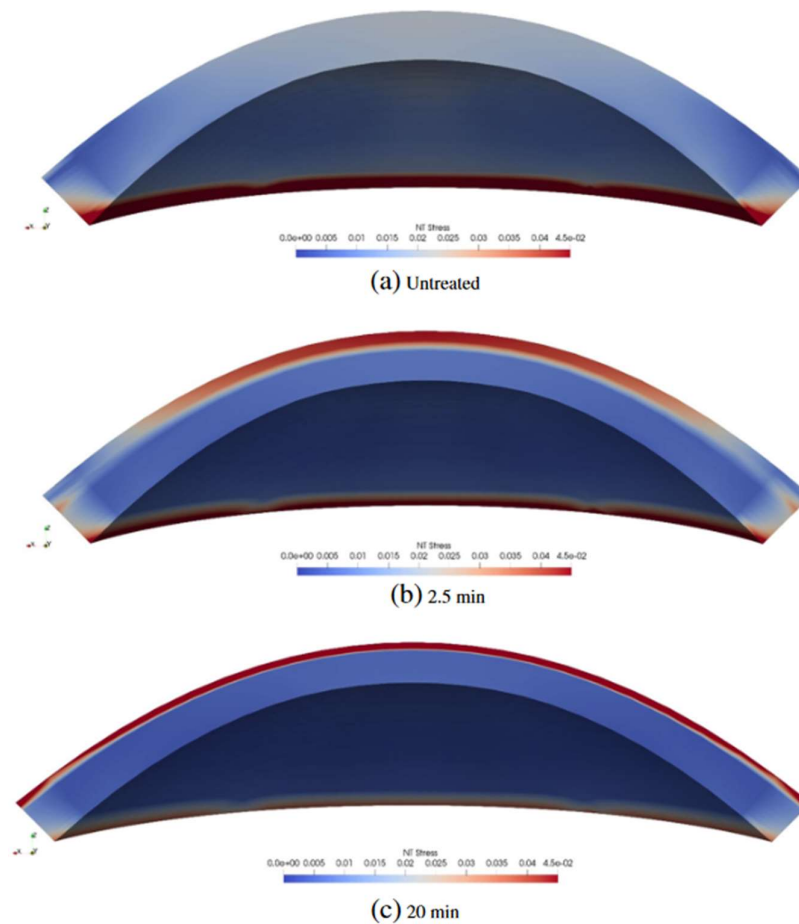


Рис. 1.4 — Численные результаты. Распределение нормальных напряжений в меридиональном сечении NT (МПа) для необработанной роговицы(а); роговицы, облученной в течение 2,5 минут(б); 20-минутная облученная роговица (в) [29]

Согласно клиническим данным, интенсивность УФ-А излучения уменьшалась на 10% от центра к периферии зоны обработки, тогда как по глубине его ослабление подчиняется закону Бугера–Ламберта–Бера [21]. В этой связи считалось, что интенсивность УФ-излучения в любой точке роговицы зависит от радиуса и глубины при условии радиальной симметрии луча (независимости от меридиана) и расположения его центра в геометрическом центре роговицы. Предполагалось, что увеличение параметров гиперупругости пропорционально интенсивности излучения и максимально в центре зоны воздействия, линейно снижаясь по радиусу к ее периферии (с уменьшением на 10% на границе зоны) и экспоненциально затухая с глубиной с коэффициентами ослабления 60 см^{-1} и 120 см^{-1} . При этом эффект КРК считался независимым от концентрации рибофлавина в поверхностных слоях (до

300 мкм), так как стандартный клинический протокол обеспечивает равномерное насыщение рибофлавином на этой глубине [21].

Для склеры использовалась модель с повышенной жесткостью относительно роговицы. Анализ проводился для трех значений коэффициента соотношения жесткостей (который принимался равным 3, 4 и 5) для оценки влияния этого параметра на результаты моделирования [21].

В работе [19] была смоделирована зависимость увеличения количества поперечных химических связей в роговице от влияния различных факторов, определяющих её механическое поведение. В частности, предполагалось, что модуль сдвига, а также начальный и блокирующий модули волокон линейно зависят от степени КРК. Параметры материала определялись методом итерационной калибровки модели по кривым зависимости апикального смещения от внутриглазного давления. Калибровка выполнялась в два этапа: сначала определялись исходные параметры для необработанной ткани, затем параметры для материала после КРК при фиксированных исходных значениях [164].

1.4.2 Модели имплантации интрастромальных сегментов

Одной из первых работ в области численного моделирования ИСС, вероятно, является краткое сообщение П. М. Пински (1995). Первые полноценные статьи, использующие МКЭ для моделирования роговицы и сегментов, появились позднее, включая исследования С. Клинг [15], М. А. Лаго [143], С. Н. Хана [139], И. С. Никитина [7] и других.

В работе С. Клинг [15] КЭ модель роговицы представлялась как составная осесимметричная оболочка, включающая переднюю и заднюю поверхности, лимб, склеру и область КК. Материал роговицы моделировался как гиперэластичный несжимаемый с использованием модели Муни–Ривлина. Зона КК задавалась в виде центральной круговой области с пониженными коэффициентами упругости. Рассматривались сегменты с треугольной (типа *Keraring*, *Ferrara*) и шестиугольной (*Intacs*) формой сечения. Моделировался контакт между сегментом и поверхностью

канала для нормальной и кератоконической роговиц. По результатам моделирования устанавливались расчетные изменения передней кривизны, оптической силы и аберрации для модели роговицы в зависимости от типа, высоты сегментов, ширины канала.

Отметим, что в рамках подхода, построенного на универсальной геометрии модели и усредненных свойствах ткани, можно получить общие закономерности влияния параметров имплантации ИСС на качественные и ориентировочные количественные изменения в параметрах роговицы, однако он не дает возможности спрогнозировать и количественно оценить результаты операции для данного пациента, учесть его индивидуальные особенности.

Одна из первых пациент-ориентированных КЭ моделей, разработанных для лечения кератоконуса с использованием ИСС, представлена в статье Лаго и соавторов [143]. В этой модели роговица, как нормальная, так и с КК, описывалась как изотропный гиперэластичный материал с использованием модели Огдена второго порядка. При этом применялись усредненные значения констант модели Огдена для всего объема роговицы без учета локальных изменений свойств. Рассматривались ИСС треугольного сечения (типа *Ferrara*) двух размеров (диаметром 4,4 и 5,4 мм). Сегменты в модели предполагались абсолютно жесткими, а их введение в канал моделируется путем смещения узлов сетки на границах канала без учета контактного взаимодействия между роговицей и имплантом. По итогам расчетов сравниваются радиусы кривизны поверхностей реальной роговицы и ее КЭ модели до и после операции.

К тому же периоду относится работа А. Даксера [166], в которой на основе аналитических соотношений для сферических оболочек демонстрируются теоретические аспекты использования непрерывных интрастромальных колец (*MyoRing*) для одновременной коррекции рефракции и стабилизации патологического процесса при КК. В отличие от них, для сегментов и незамкнутых колец ожидается преимущественно изменение оптических характеристик, тогда как упрочняющий эффект минимален. Однако, на наш взгляд, предложенная аналитическая схема

обоснования этих выводов, хотя и логична в рамках данного подхода, является существенно упрощенной.

Указанные упрощения геометрии, свойств роговицы и воздействий на нее во многих случаях оправданы и часто применяются при создании моделей из-за сложности или невозможности полного описания индивидуальных особенностей изменений свойств роговицы с использованием современных диагностических инструментов, доступных в клинической практике.

Например, подобные допущения использованы в модели влияния ИСС на параметры роговицы, представленной в [139]. Упрощения касаются формы роговицы (принимается осесимметричной), сечения имплантов (прямоугольное), а также способа их установки в канал (без учета контактного взаимодействия и деформации стенок канала при установке сегмента). Материал роговицы моделировался как гиперэластичный (модель Огдена второго порядка), а материал импланта — как линейно упругий. На основе расчетов определялись зависимости максимальной деформации роговицы от размеров сегмента (диаметра и толщины) и канала (глубины расположения и ширины).

В работе *И.С. Никитина* [7] КЭ модель роговицы использовалась для исследования изменения ее формы в результате растягивающего воздействия кольцевого импланта. Полученные результаты сопоставлялись с данными измерений формы поверхности роговицы до и после операции у реальных пациентов. Материал роговицы считался ортотропным линейно-упругим, материал импланта — упругим, область кератоконуса задавалась в виде круговой центральной зоны с пониженными модулями упругости. Имплант, как часть КЭ модели, не рассматривался. Для моделирования его воздействия вводился полукольцевой микроканал, имеющий в поперечном сечении треугольную форму реального импланта, а к боковой поверхности канала прикладывалось распределенное давление, соответствующее контактной нагрузке на их границе. Величина и распределение такой нагрузки устанавливались из предварительного численного решения задачи о совмещении двух упругих кольцевых поверхностей разного диаметра.

В исследованиях коллектива авторов *Ариза-Грасия, Флеча-Лескун* и др. [1, 36] моделируется имплантация непрерывных внутрироговичных колец (типа *MyoRing*) и сегментов (*Intacs, Ferrara*) в роговицу, представленную осесимметричной сферической оболочкой переменной толщины из изотропного гиперупругого материала (модель Йео) с центральной круговой зоной с пониженными свойствами, моделирующей КК. Импланты считаются упругими и вводятся в специально создаваемые в объеме модели каналы, стенки которых в этот момент раскрываются под действием гидростатического давления, затем давление снимается и поверхности входят в контакт. Эти работы представляет собой интересные исследования, оценивающее влияние переменных параметров имплантов (формы, размеров, положения, глубин) и исходных биомеханических свойств роговицы на ее оптические характеристики.

В работах *С. М. Бауэр* [65, 167] на основе двухсегментной модели глазного яблока решается осесимметричная двумерная задача при больших деформациях об изменении профиля роговицы после коррекции кольцом *MyoRing*. Материал роговицы принимается упругим трансверсально-изотропным, материал кольца является изотропным и более жестким по сравнению с мягкой роговицей. Моделирование роговичного кармана выполняется путем деления роговицы на два отдельных слоя. Процесс имплантации кольца моделируется тремя контактными парами: один контакт между внутренними слоями роговицы и два независимых контакта верхней и нижней поверхности кольца с роговицей. В контактных парах с кольцом задается начальный геометрический зазор, который на каждом шаге решения постепенно уменьшается до тех пор, пока кольцо полностью не установится в область кармана. На основе статистического анализа расчетных данных получены аналитические зависимости между радиусом кривизны роговицы и переменной высотой кольца и глубиной его имплантации кольца, предложен и запатентован способ расчета рефракционного эффекта при имплантации интрастромального кольца [167].

Цикл работ [24, 37] авторов М. Кадходаеи, П. Мосаддега, Н.М. Багери и др. представляет наиболее современные и продвинутое исследования в области персонализированных моделей интрастромальной коррекции формы роговицы при КК. Для моделирования используется индивидуальная геометрия роговицы, полученная с помощью кератотопографа *Pentacam*, и модель материала роговицы с персонализированными параметрами, определенными на основе пневмотонометрического теста *Corvis*. В работе [37] применяется гиперупругая анизотропная модель Гассера–Хольцапфеля–Огдена, а в [24] — гиперупругая изотропная модель Нео-Гука. КК моделируется не через локальные области, а через общее снижение жесткости, задаваемое коэффициентами этих моделей, по всему объему эктатической роговицы. Рассматривались импланты различных типов (замкнутое кольцо, кольцо с разрывом, сегмент), форм сечения (круглая, эллипсоидная, треугольная и др.), а также с постоянной и переменной толщиной.

При моделировании интрастромального канала в роговице, находящейся под воздействием ВГД, создается разрез, стенки которого раздвигаются для размещения импланта. После установки модели импланта стенки канала постепенно смыкаются до контакта с имплантом. Затем система освобождается от дополнительных связей и достигает равновесия: имплант занимает окончательное положение, а в роговице формируются поля напряжений и деформаций, определяющие ее послеоперационное состояние.

В [37] полученное таким образом расчетное состояние роговицы используется в качестве исходного для модели действия воздушной струи на эктатическую роговицу с имплантированным кольцом для оценки послеоперационных изменений биомеханических параметров роговицы и согласования с данными бесконтактной пневмотонометрии (*Corvis*).

На основе разработанных моделей исследуется влияние на механику роговицы индивидуальных сценариев хирургического лечения для различных конструкций имплантов и параметров их внедрения, устанавливается их взаимосвязь с особенностями распределения напряженно-деформированного состояния (НДС) в

объеме послеоперационной роговицы при различных стадиях КК в статике и под действием воздушного импульса при пневмотесте.

В одной из наиболее современных публикаций [18], как и часто ранее, принято упрощенное описание геометрии роговицы, как эллипсоидной оболочки, без учета персональных геометрических особенностей. Материал оболочки считается изотропным (наличие и ориентация коллагеновых фибрилл не рассматриваются), гиперупругим (модель Йео), при этом оболочка роговицы разделена на переднюю и заднюю части на глубине, соответствующей глубине канала для имплантации сегмента. Для передней и задней части оболочки задаются разные коэффициенты в модели Йео, соответствующие различию в свойствах роговицы по глубине. Зона КК задается как локальная нецентральная область эллиптической формы с пониженными (на 30–70 % относительно исходного состояния) жесткостными характеристиками, также различающимися на передней и задней поверхностях.

На границе переднего и заднего элементов оболочки задаются контактные элементы, которые удаляются при моделировании этапа внедрения сегмента. При этом авторы указывают на необходимость учета разрыва ткани на границе по краям канала, вызванного его раскрытием при внедрении импланта. Также отмечается сложность расчетного описания эффектов «ремоделирования» живой ткани после операции (как эпителия, так и стромы), то есть ее адаптации и восстановления в течение времени после операции.

Из анализа результатов, полученных при моделировании имплантации сегментов различного типа, авторы делают вывод о перспективности использования имплантов с переменным профилем сечения (в [18] рассматриваются сегменты с регулярно изменяющейся высотой или шириной) для коррекции оптических аберраций, характерных для асимметричных фенотипов КК.

Выводы к 1-й главе

1. В представленном обзоре проанализированы современные публикации, посвященные разработке персонализированных компьютерных моделей роговицы для диагностики и лечения кератоконуса. Рассмотрены наиболее распространенные и эффективные подходы к построению моделей биомеханических свойств, методов диагностики и хирургических вмешательств. Подчеркивается важность междисциплинарного подхода, объединяющего офтальмологию, биомеханику и вычислительные методы для персонализированной медицины.

2. Показано, что современные диагностические методы, такие как топография роговицы (*Pentacam*, *Sirius*) и бесконтактная тонометрия (*Corvis*), обеспечивают высокоточные данные о геометрии роговицы и ВГД. Эти данные служат основой для построения персонализированных трехмерных моделей, использующих МКЭ. Особое внимание уделено обзору алгоритмов реконструкции геометрии роговицы, которые преодолевают ограничения топографических измерений (диаметр 8–9 мм) путем экстраполяции данных до полного размера роговицы (12 мм). Такие модели учитывают индивидуальные особенности пациентов, минимизируя использование усредненных параметров.

3. Для описания механического поведения роговицы все чаще используются модели гиперупругости с учетом анизотропии, связанной с ориентацией и распределением коллагеновых волокон, такие как модели Огдена, Муни-Ривлина, Нео-Гука и Хольцапфеля. При кератоконусе моделирование патологии включает задание зон пониженной жесткости, что соответствует клиническим наблюдениям о дегенеративных изменениях в строме.

4. Для прогнозирования послеоперационных изменений при лечении кератоконуса используются различные модели хирургических вмешательств — кросслинкинга и имплантации интрастромальных сегментов. Наиболее эффективные модели кросслинкинга выстраиваются с учетом нелинейного распределения жесткости по глубине роговицы, что соответствует экспериментальными данными о распределении УФ-излучения и рибофлавина в области воздействия. В моделях им-

плантации интрастромальных сегментов необходимо учитывать контактные взаимодействия и изменения кривизны роговицы. Персонализированные модели, основанные на данных кератотопографии и пневмотонометрии, позволяют прогнозировать биомеханические и оптические параметры после операции, однако их точность может быть ограничена упрощениями, такими как осесимметричная геометрия или игнорирование ремоделирования тканей.

5. Несмотря на значительные достижения, остаются актуальные проблемы, связанные с недостаточной изученностью механических свойств роговицы и ограничениями диагностических инструментов. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку более точных методов измерения биомеханических параметров *in vivo*, а также на валидацию моделей в клинических условиях. Совершенствование алгоритмов реконструкции геометрии, адаптация моделей изменения свойств материала роговицы при кератоконуса и после хирургического вмешательства позволят повысить прогностическую ценность персонализированных компьютерных моделей, способствуя оптимизации диагностики и лечения заболеваний роговицы.

Глава 2 ОСНОВНЫЕ СООТНОШЕНИЯ И МЕТОДЫ РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ БИОМЕХАНИКИ РОГОВИЦЫ

2.1 Методы получения и предобработки исходных диагностических данных

2.1.1 Томографическое исследование роговицы на приборе *Pentacam HR*

Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Германия) — это ротационный томограф на основе камеры Шаймпфлюга, предназначенный для получения трехмерных изображений и точного геометрического анализа роговицы и структур переднего отрезка глаза (рис 2.1). Прибор генерирует до 138 000 точек данных, на основе которых строятся ключевые диагностические карты.



Рис 2.1 — Томография Pentacam HR

Исходные данные, получаемые с Pentacam, включают в себя комплекс томографических карт и количественных параметров, которые формируют полную биометрическую модель переднего отрезка глаза.

Данные о форме поверхности (топография):

– карты элевации передней и задней поверхности роговицы, показывающие абсолютное отклонение каждой точки от референсной сферической или эллиптической поверхности;

– карты кривизны, включая осевую (сагиттальную) и тангенциальную (мгновенную), которые отображают оптическую силу роговицы в диоптриях.

Данные о структуре и толщине (томография):

– карта пахиметрии (рис.2.2), отображающая пространственное распределение толщины роговицы от лимба до лимба;

– карта относительной толщины, показано Отношение текущей толщины роговицы к нормальному диапазону на пахиметрии.

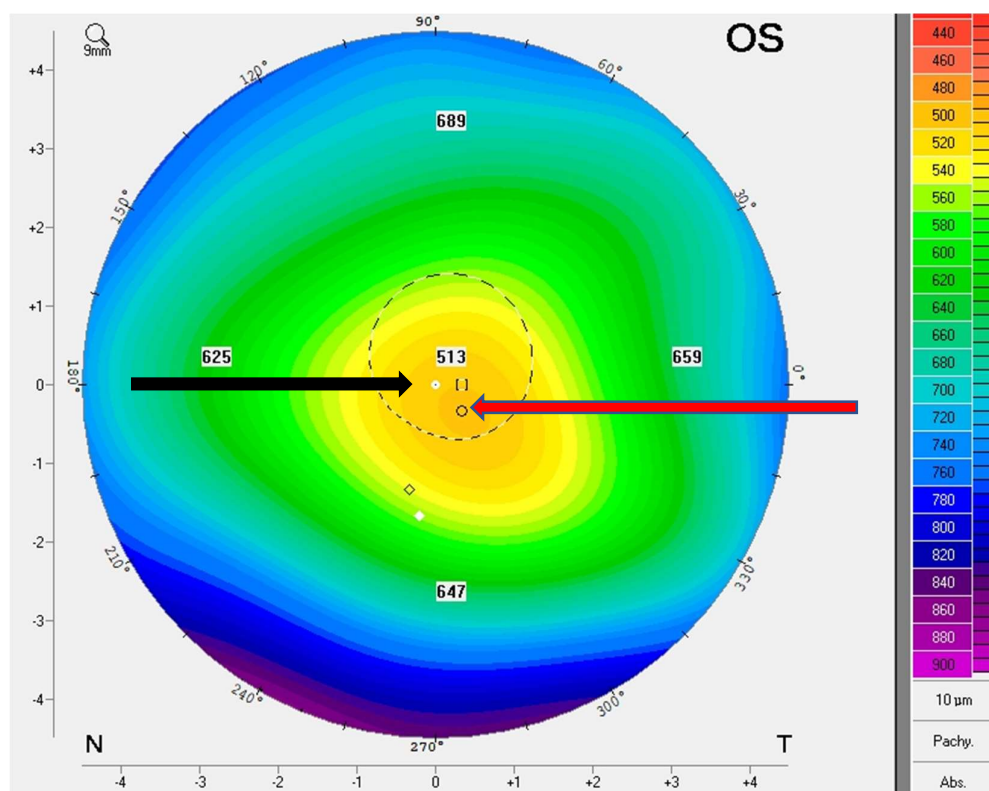


Рис. 2.2 — Карта пахиметрии (толщины) роговицы и ее характерные точки:
Apex (черная стрелка) и $P_{\min}$ (красная стрелка)

Интегральные диагностические показатели:

– индексы кератоконуса (например, KPI, KISA%), автоматически рассчитываемые системой для количественной оценки вероятности заболевания;

– координаты ключевых точек (рис.2.2): вершины роговицы (*Apex*), точки минимальной толщины ($P_{\min}$), координаты зон максимального искривления и т.д.

Данные о других параметрах глаза:

- максимальное значение диаметра роговицы (*Max Diameter*),
- показатели толщины роговичной ткани в области вершины (*Pachy Apex*),
- глубина передней камеры (*Chamber Height*);
- угол передней камеры;
- денситометрия хрусталика (оценка его прозрачности).

Производные форматы данных:

- трехмерные координатные матрицы высот (141×141 элемент), представляющие поверхности в цифровом виде для последующего математического моделирования (рис. 2.3);
- цветные кодированные карты для визуальной интерпретации;
- таблицы численных значений для экспорта и статистического анализа.

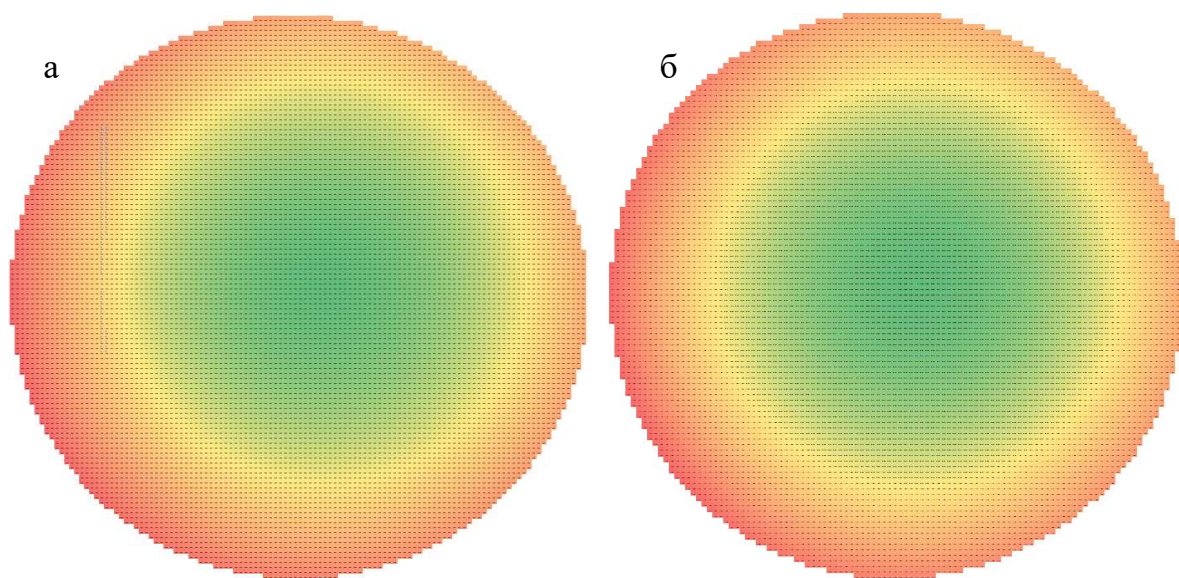


Рис. 2.3 — Поля координат передней (а) и задней (б) поверхностей роговицы здорового пациента, построенные по данным кератотопографии *Pentacam HR*

Кривизна роговицы в *Pentacam* измеряется в диоптриях (D) пересчитывает геометрический радиус кривизны (в мм) в оптическую силу и анализируется с помощью двух основных карт (рис. 2.4):

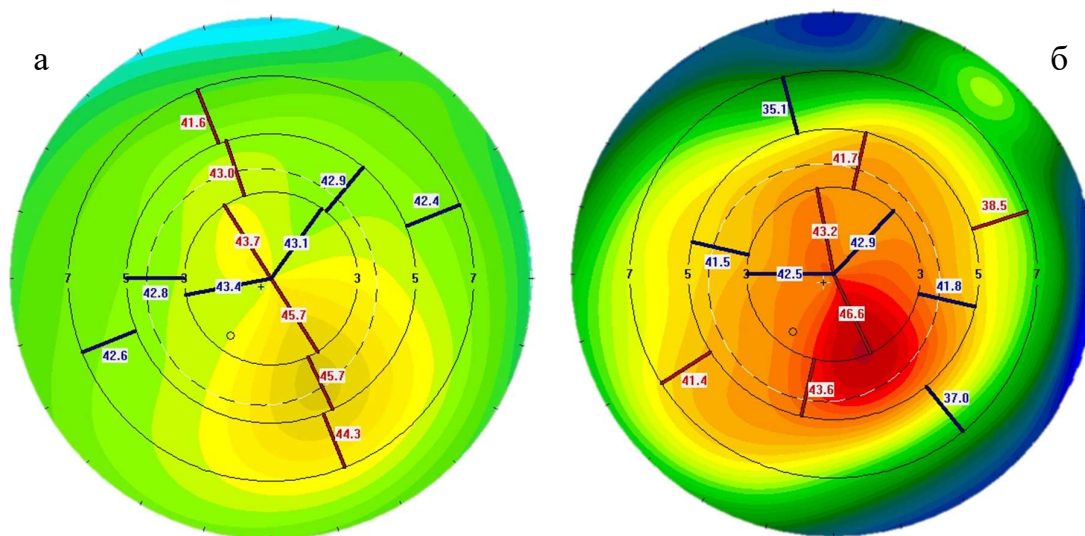


Рис. 2.4 — Карта сагиттальной (а) и тангенциальной (б) кривизны

а) карта сагиттальной (осевой) кривизны — отображает кривизну относительно оптической оси; нормальная картина имеет симметричный вид «бабочки»; крутые участки обозначаются теплыми цветами, плоские — холодными (рис. 2.4, а);

б) карта тангенциальной (мгновенной) кривизны — рассчитывает кривизну в каждой точке независимо, по нормали к поверхности; этот метод обеспечивает более высокое разрешение и точность, особенно на периферии, что делает карту критически важной для выявления локальных изменений формы при кератоконусе, однако ее интерпретация сложнее из-за высокой детализации (рис. 2.4, б).

2.1.2 Исследование биомеханических свойств роговицы на приборе *Corvis ST*

Методика экспериментальной оценки биомеханических свойств роговицы основана на регистрации динамического отклика роговицы на контролируемое воздушное воздействие. Прибор *Corvis ST* (OCULUS Optikgeräte GmbH, Германия) фиксирует процесс деформации при помощи высокоскоростной Шаймпфлюг камеры с частотой 4,3 кГц (интервал 0,23 мс), формируя последовательность из 140 изображений с разрешением 200×576 пикселей. Область сканирования составляет 3,3×9,05 мм при размере пикселя 16,5×15,7 мкм (Рис. 2.5), при этом регистрируются следующие параметры и характеристики.

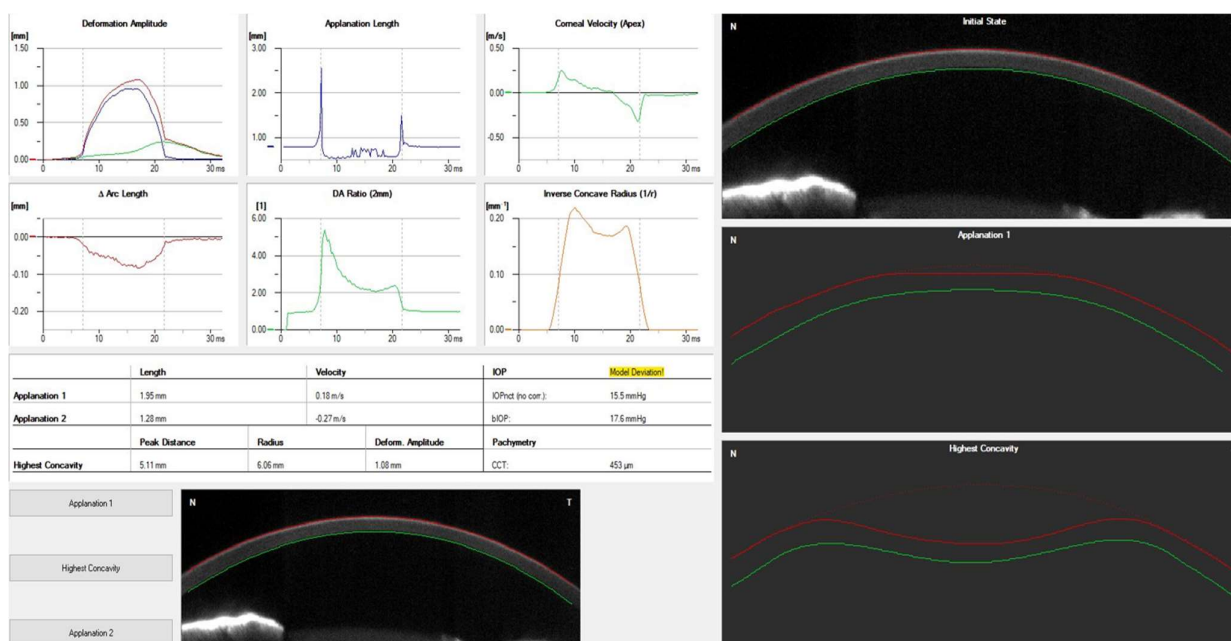


Рис. 2.5 — Динамические параметры деформации роговицы, регистрируемые на *Corvis ST*

Кинематические характеристики:

- амплитуда деформации (суммарное перемещение вершины роговицы);
- амплитуда отклонения (перемещение с компенсацией движения глаза);
- скорость деформации роговицы;
- длина и площадь зоны аппланации и прогиба;

Динамические параметры нагрузки:

- профиль давления воздушного импульса (регистрируется датчиком на сопле диаметром 2,4 мм)

- временные характеристики воздействия (длительность импульса ~32 мс)

Расчетные биомеханические показатели:

- некорректированное и биомеханически скорректированное ВГД (bIOP)
- интегральные индексы жесткости роговицы

Ключевые временные зависимости параметров (амплитуды деформации, скорости, давления) представляются в виде табличных данных (Таблица 2.1) и графиков (рис. 2.6, 2.7), формируя исходный массив для последующего биомеханического анализа.

Таблица 2.1 – Фрагмент данных динамических параметров Corvis ST

	Амплитуда деформации [мм]	Амплитуда отклонения [мм]	Движение глаз в целом [мм]	Длина аппланации [мм]	Длина прогиба [мм]	Скорость роговицы [м/с]	Профиль давления [мм рт. ст.]	Зона прогиба [мм ²]	d Длина дуги [мм]	Пиковое расстояние [мм]
0	0	0.002	-0.002	0.644	0	0	0	0	0.002	0
1	0	0.002	-0.002	0.644	0	0	0	0	0.002	0
2	0	0.004	-0.004	0.644	0	0	0	0.006	0	0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
74	1.246	1.081	0.169	0.606	5.236	0.02	188	3.321	-0.09	4.662
75	1.256	1.085	0.174	0.477	5.236	0.015	188	3.317	-0.089	4.662
76	1.249	1.076	0.176	0.592	5.25	0.006	183	3.302	-0.093	4.662
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
138	0.065	0.008	0.061	0.644	0	-0.015	0	0.027	-0.005	0
139	0.063	0.009	0.057	0.644	0	-0.011	0	0.03	-0.006	0

а) Амплитуда перемещения роговицы во времени

Динамика деформации роговицы характеризуется тремя ключевыми параметрами (рис. 2.6):

Амплитуда деформации (рис. 2.6, красная кривая) отражает абсолютное перемещение вершины роговицы в вертикальной плоскости, включая артефакты движения глазного яблока. Пиковые значения соответствуют моментам аппланации (A1, A2).

Амплитуда отклонения (рис. 2.6, синяя кривая) представляет чистую деформацию роговицы, исключая движение всего глаза. Расчет производится относительно виртуальной недеформированной поверхности. Этот параметр наиболее точно характеризует биомеханические свойства ткани.

Движение всего глаза (рис. 2.6, зеленая кривая) регистрируется по смещению периферических точек лимба и используется для компенсации артефактов движения.

Дополнительно анализируются временные параметры: скорость деформации в фазы аппланации, время достижения максимального прогиба, длительность различных фаз деформационного цикла.

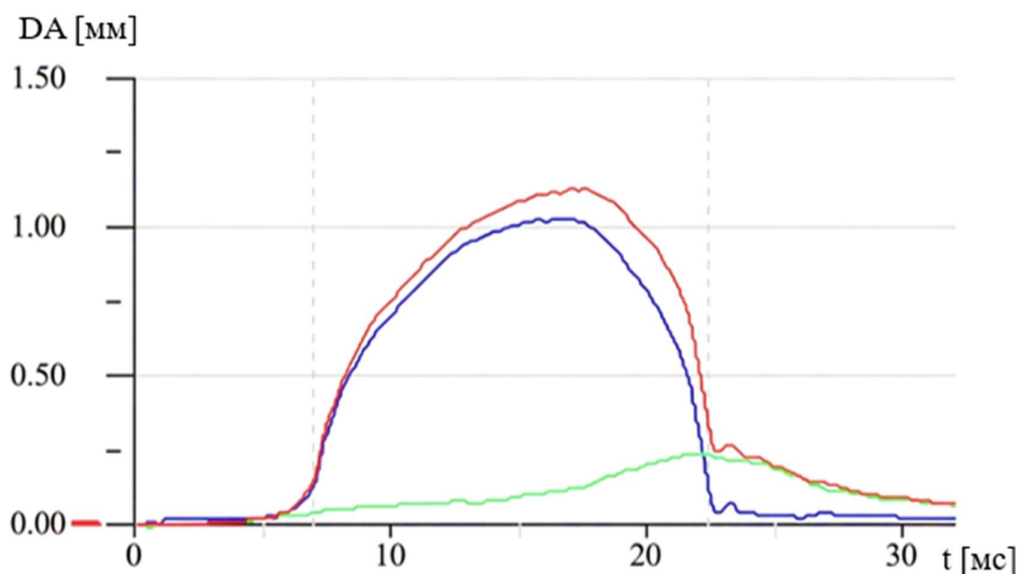


Рис. 2.6 — Амплитуда перемещения апекса роговицы во времени

б) Давление пневматического потока

Профиль воздушного импульса (рис. 2.7) измеряется датчиком давления, интегрированным в сопло диаметром 2,4 мм прибора *Corvis*. Пиковое давление достигает 180–200 мм рт. ст. при длительности импульса около 32 мс. Форма кривой давления имеет большое значение для моделирования биомеханического отклика, так как задает динамику нагружения роговицы (рис. 2.7).

в) Внутриглазное давление

В системе *Corvis ST* определяется три типа ВГД: некорректированное ВГД (IOP_{nct}) — расчет на основе классической аппланационной тонометрии; биомеханически скорректированное ВГД (bIOP) — учитывает индивидуальные биомеханические параметры роговицы, включая толщину, возраст и жесткость; толщинно-скорректированное ВГД — компенсирует влияние центральной толщины роговицы.

Параметр bIOP демонстрирует наименьшую зависимость от биомеханических и структурных характеристик роговицы, что повышает его диагностическую ценность при кератоконусе и других патологиях.

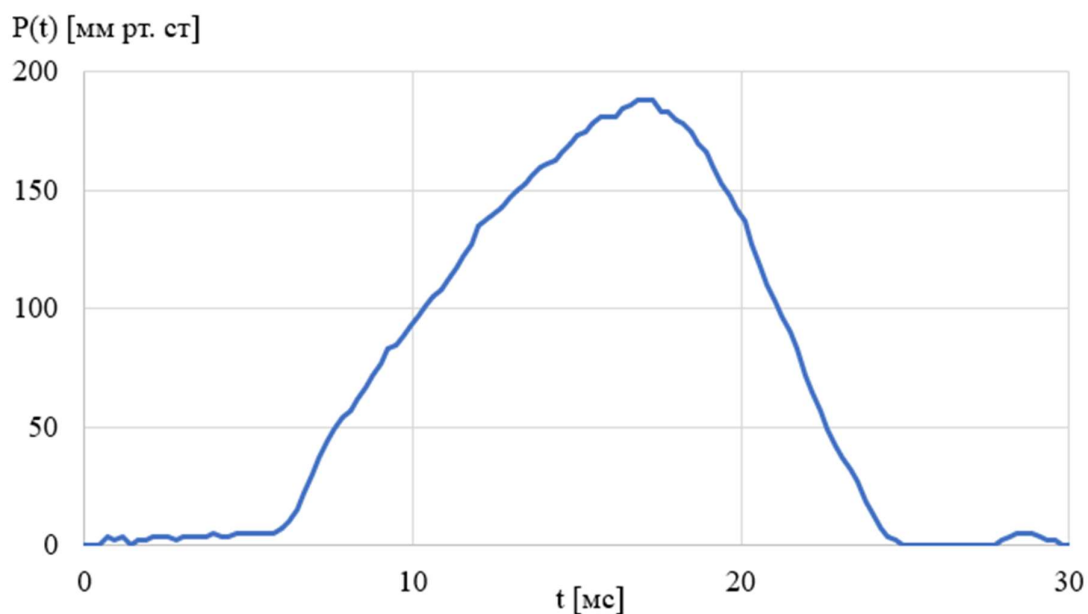


Рис. 2.7— Зависимость давления воздушного импульса от времени действия пневматической струи

2.2 Методика построения персонализированной геометрической модели роговицы

2.2.1 Реконструкция поверхностей роговицы по томографическим данным

Исходными данными для персонализированной геометрической модели роговицы пациента являются результаты его обследования с помощью анализатора переднего отрезка глаза *Pentacam HR*. Прибор формирует трехмерное изображение, регистрируя до 138 000 точек по сечениям роговицы. Экспортируемые данные включают карты высот, пахиметрии и кривизны передней и задней поверхностей, представленные в виде дискретных двумерных массивов (матриц, размерностью 141×141 элемент).

Однако, исходные матрицы имеют неполное заполнение: релевантные данные покрывают лишь центральную оптическую зону диаметром 10–11 мм, тогда как анатомический диаметр роговицы составляет 11–12 мм. Это обусловлено анатомическими ограничениями и особенностями съемки, что затрудняет построение полной геометрической модели и корректное задание граничных условий в биомеханических расчетах. Для создания полной модели роговицы с диаметром 11,5–12,8 мм необходим алгоритм экстраполяции периферических областей.

Такой алгоритм включает несколько этапов: сначала матричные данные конвертируются в трехмерные координатные наборы (X, Y, Z) с разделением на переднюю (~9300 точек) и заднюю (~7700 точек) поверхности. Затем с использованием программы *TableCurve3D* выполняется подбор коэффициентов полиномиальной функции вида:

$$Z = \frac{a + cX + eY + gX^2 + iY^2 + kXY}{1 + bX + dY + fX^2 + hY^2 + jXY}, \quad (2.1)$$

где X, Y, Z — координаты поверхности роговицы; $a, b, \dots, k$ — коэффициенты полинома, определяемые в процессе аппроксимации в программе *TableCurve 3D*.

На рис. 2.8 показаны реконструированные поверхности, построенные по уравнению (2.1), которые аппроксимируют исходные массивы экспериментальных точек (показаны голубым цветом), полученных из карт высот. Аппроксимация методом наименьших квадратов обеспечивает плавное продолжение поверхности за пределы зоны измерений, сохраняя геометрические особенности индивидуальной формы роговицы. Достигаемая точность аппроксимации составляет 99,968 %, что подтверждает адекватность математической модели реальной геометрии роговицы.

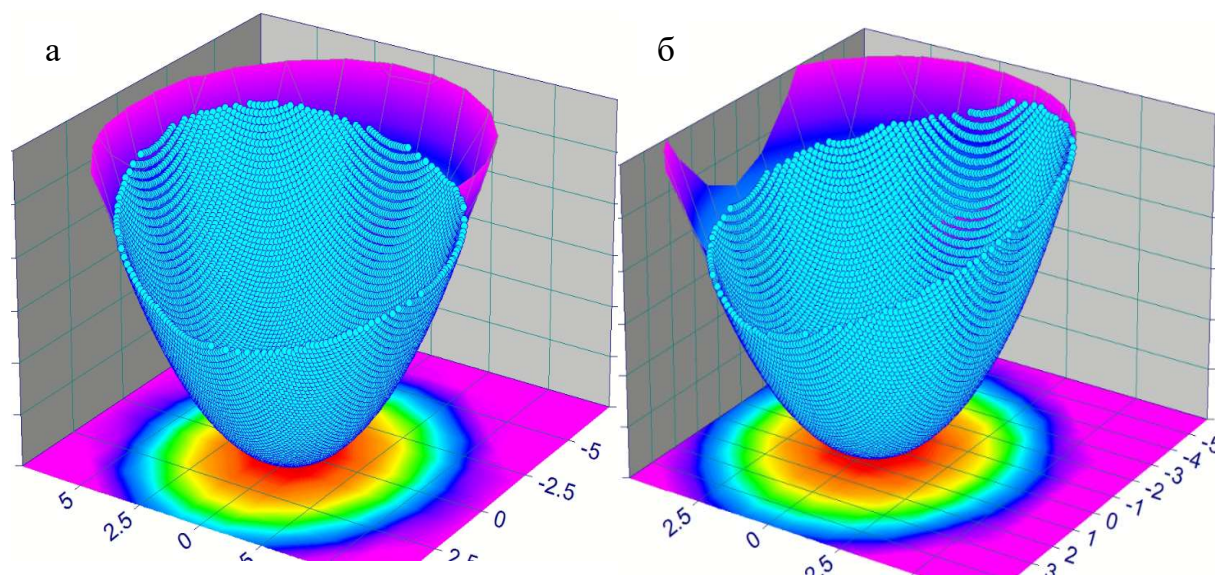


Рис. 2.8 — Результаты экстраполяции передней (а) и задней (б) поверхностей роговицы

На заключительном этапе производится объединение экспериментальных данных и экстраполированной области с формированием полной матрицы 141×141 (19881 элемент), где центральная зона диаметром около 11 мм сохраняет исходные данные прибора, а периферическая зона заполняется расчетными значениями (рис. 2.9). Использование полиномиальной аппроксимации (2.1) обеспечивает непрерывность первой производной на границе измеряемой и экстраполируемой зон, учет эллиптичности роговицы и сохранение исходных данных в центральной оптической зоне для минимизации погрешности (рис. 2.8, 2.9).

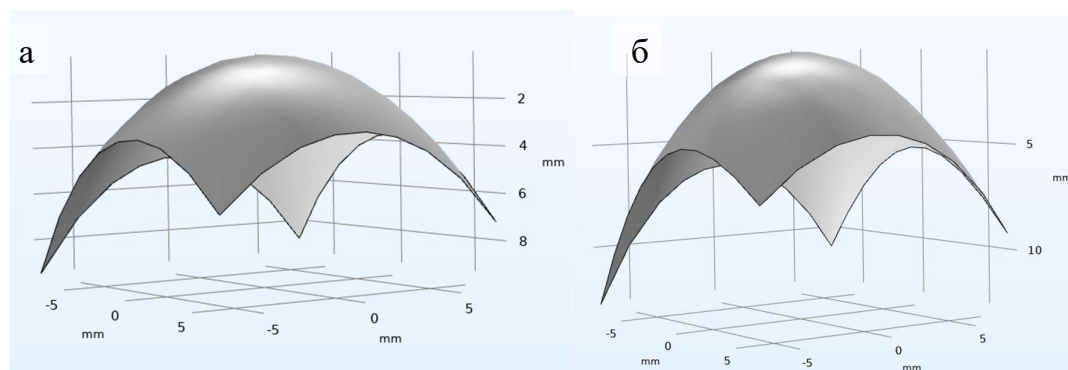


Рис. 2.9 — Синтезированная геометрическая модель передней (а) и задней (б) поверхности роговицы

2.2.2 Формирование твердотельной модели для конечно-элементного анализа

В качестве базовых данных для создания объемной геометрической модели роговицы использовались результаты топографического обследования пациентов, полученные на кератотопографе Pentacam AXL. Исходная информация представляла собой двумерные матрицы высот передней и задней поверхностей, которые после обработки по алгоритму, описанному в п. 2.2.1, формируют полные координатные массивы, пригодные для трехмерного моделирования (см. рис.2.3, рис.2.8).

Создание объемной модели роговицы (с применением компьютерной платформы конечно-элементного анализа *Comsol Multiphysics*) состояло в линейной интерполяции экспериментально определенного множества точек (7000–10000 координат) граничными поверхностями (передней и задней), «натягиваемыми» на данный массив высотных отметок (координат) в качестве опорной структуры

(рис. 2.10, а). В зонах, находящихся за границами области роговицы, доступной для измерений при использовании *Pentacam*, расчетная поверхность описывалась многопараметрическим полиномиальным выражением, форма и коэффициенты которого определялись путем аппроксимации опытных данных с помощью программного пакета *TableCurve3D*.

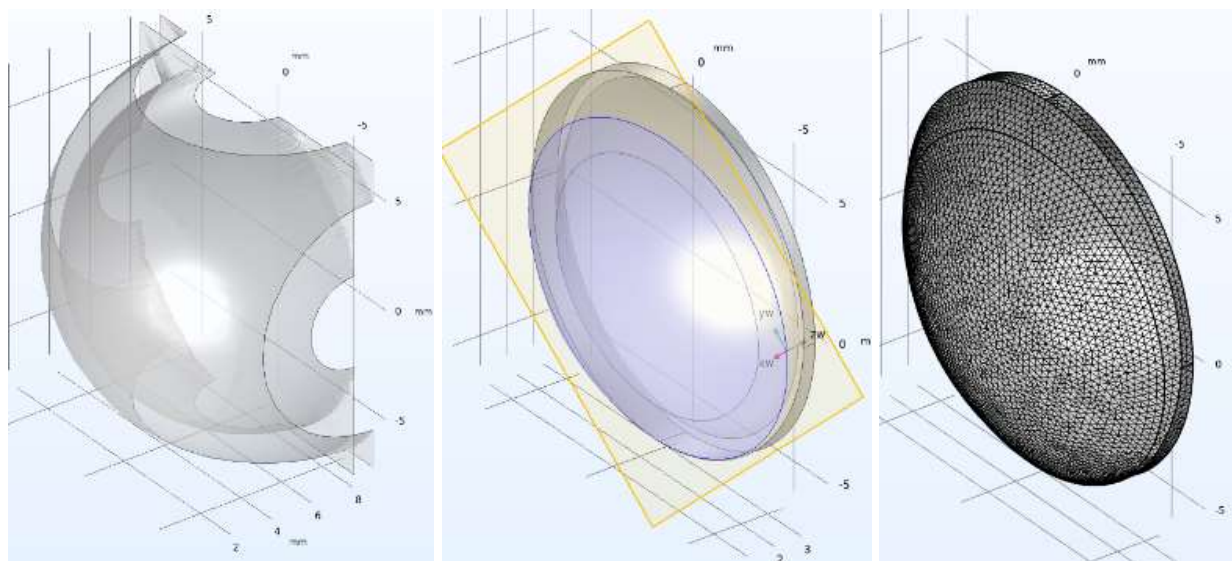


Рис. 2.10 — Этапы построения индивидуализированной геометрической конечно-элементной 3D-модели роговицы: а — интерполяция координатного массива передней и задней поверхностей; б — твердотельная модель роговицы; в — конечно-элементная дискретизация.

Объем между передней и задней поверхностями заполнялся до формирования сплошного объекта с использованием сегмента эллиптического цилиндра, отсеченного указанными поверхностями. Величины его полуосей соответствовали диаметральным размерам роговицы в горизонтальной $d_h^{\max}$ и вертикальной плоскостях $d_v^{\max}$. Итоговый облик объемной модели роговицы показан на рис. 2.10 (б). Формирование конечно-элементной разбивки для роговичной модели производилось средствами *Comsol Multiphysics* на основе линейных тетраэдральных (*Free Tetrahedral*) элементов (рис. 2.10, в).

2.2.3 Параметризация формы роговицы полиномами Цернике

Полиномы Цернике представляют собой систему ортогональных функций на единичном круге, широко применяемую в офтальмологии для количественной оценки формы оптических поверхностей [1, 7, 20, 31, 59, 86, 92, 152–161]. В анализаторе *Pentacam* параметры aberrаций рассчитываются на основе трехмерных данных элевации и представляются в виде коэффициентов разложения по полиномам Цернике [161]. Визуализация включает карты aberrаций низших (1–2-й порядки) и высших (3–8) порядков, а также суммарных искажений. Результаты отображаются в виде пирамиды Цернике и таблиц. Это дает возможность анализа всей доступной поверхности роговицы независимо от диаметра зрачка, что сохраняет его информативность после рефракционных хирургических вмешательств [161].

«Необработанное возвышение» (высота точки поверхности) Цернике $Z(\rho, \varphi)$ определяется разложением вида [86, 152, 155]:

$$Z(\rho, \varphi) = \sum_{n=0}^N \sum_{m=-n}^n C_{nm} \cdot R_n^{|m|}(\rho) \cdot \begin{cases} \cos(m\varphi), & m > 0, \\ \sin(|m|\varphi), & m < 0, \end{cases} \quad (2.2)$$

где ρ — относительный радиус рассматриваемой точки с координатами X_g и Y_g

$$\rho = \rho_g / \rho_{\max}, \quad \rho_g = \sqrt{X_g^2 + Y_g^2}, \quad 0 \leq \rho \leq 1,$$

ρ_g — радиус рассматриваемой точки; $\rho_{\max}$ — максимальный радиус, соответствующий области надежных измерений *Pentacam*; φ — азимутальный угол; n — радиальный порядок многочлена; m — азимутальный индекс (число периодов изменения по азимуту), целое число в диапазоне $-n \leq m \leq n$, при этом $(n - |m|)$ должно быть четным; R_n^m — радиальные полиномы, определенные как

$$R_n^{|m|}(\rho) = \sum_{k=0}^{(n-|m|)/2} \frac{(-1)^k (n-k)!}{k! \left(\frac{n-|m|}{2} - k\right)! \left(\frac{n+|m|}{2} - k\right)!} \cdot \rho^{n-2k}; \quad (2.3)$$

C_{nm} — коэффициент Цернике радиального порядка n и азимутального порядка m

$$C_{nm} = \frac{\sum_{i=1}^N W(\rho_i, \phi_i) \cdot Z_{nm}(\rho_i, \phi_i) \cdot \Delta A_i}{\sum_{i=1}^N (Z_{nm}(\rho_i, \phi_i))^2 \cdot \Delta A_i}; \quad (2.4)$$

N — количество точек измерения ($\sim 25,000-138,000$); ΔA_i — элементарная площадь, соответствующая i -й точке; $W(\rho_i, \varphi_i)$ — отклонение высоты в i -й точке.

При построении карт кривизны роговицы с использованием полинома Цернике устанавливаются значения отклонения по высоте между стандартной сферой (*Best-fit sphere*) и поверхностью роговицы по следующему уравнению:

$$Z_{sphere} = \rho_g^2 / \left[R_s \left(1 + \sqrt{1 - (\rho_g / R_s)^2} \right) \right] \quad (2.5)$$

где R_s — радиус «стандартной» сферы, полученный по данным кератотопографии.

В таком случае форма передней и задней поверхностей роговицы задается многочленом из полиномов Цернике:

$$z(\rho, \varphi) = Z_{sphere} + \sum_1^N A_i Z_i(\rho, \varphi), \quad (2.6)$$

где N — количество полиномов Цернике различных степеней; Z_i — функции полиномов Цернике; A — коэффициенты полиномов Цернике определяемые как:

$$A_i = \int_0^1 \int_0^{2\pi} (Z_g - Z_{sphere}) \frac{R_i}{S} d\rho d\varphi, \quad (2.7)$$

Z_g — координаты высоты поверхности роговицы, полученные при сканировании на кератотопографе, R_i — радиальные полиномы, S — площадь поверхности роговицы в зоне радиусом $R_{max} = 5,5$ мм.

Тангенциальная кривизна поверхности роговицы определяется по формуле:

$$K_t = 0.3375 \frac{d^2 z(\rho, \varphi) / d\rho_g^2}{\left(1 + \left(dz(\rho, \varphi) / d\rho_g \right)^2 \right)^{\frac{3}{2}}}, \quad (2.8)$$

Расчетные профили роговицы, построенные по результатам моделирования действия ВГД, аппроксимировались полиномами Цернике различных степеней: 6-й степени, 8-й степени, 10-й степени и 14-й степени. В таблице 2.2 приводится сопоставление экспериментальных и расчетных данных о максимальной кривизне исследуемой поверхности роговицы с оценкой степени их отклонения, а также соответствующее каждому расчетному случаю количество функций в полиноме Цернике.

Таблица 2.2 — Сопоставление экспериментальных и расчетных данных о максимальной кривизне поверхности роговицы, степени их отклонения и количество функций в полиноме Цернике различных степеней

Метод	<i>Pentacam</i>	без Цернике	Степень полинома			
			6	8	10	14
Количество функций	—	—	27	47	65	119
Макс. кривизна	60.8	81.3	59.1	60.7	60.6	61.9
$\Delta\%$	—	33.72	2.80	0.16	0.32	1.81

Для роговиц с кератоконусом различных стадий наилучшее соответствие расчетных карт кривизны достигается при использовании полиномов 8-й и 10-й степени (рис. 2.11).

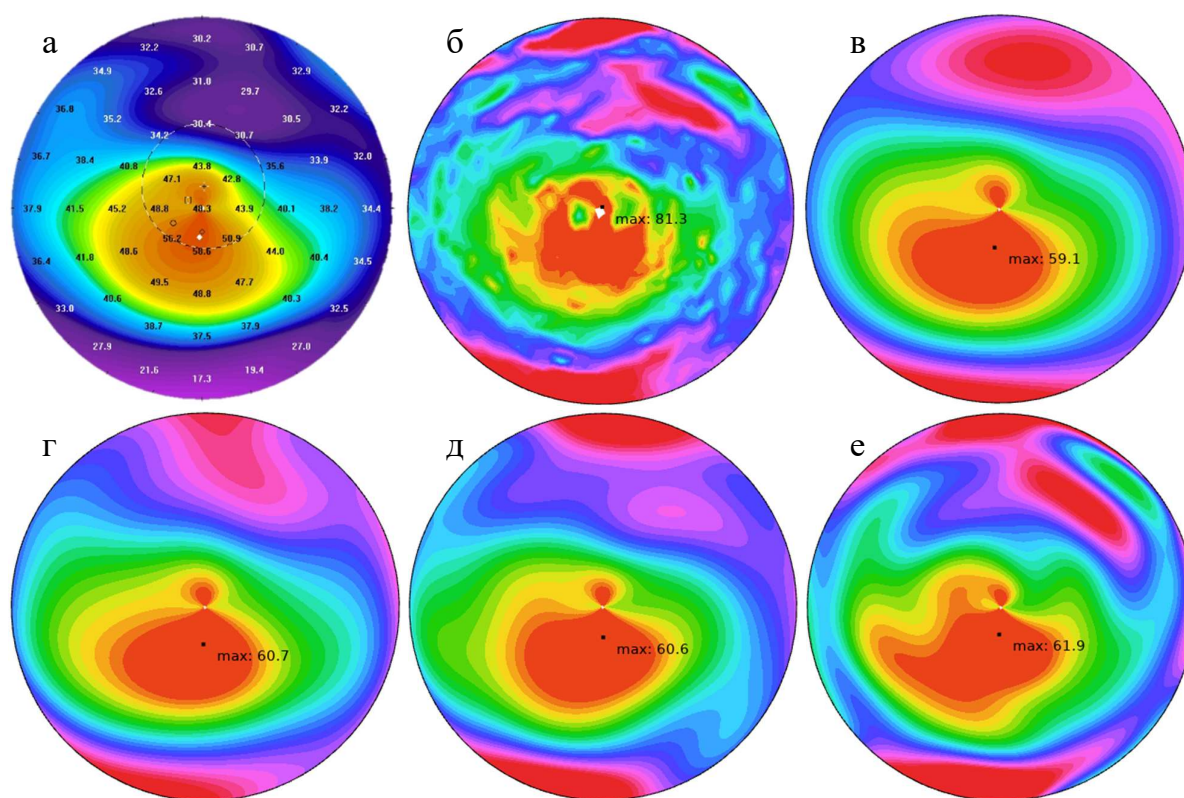


Рис. 2.11 – Карты тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы: по данным кератотопографии(а); по результатам моделирования без использования полинома Цернике (б); с использованием полиномов Цернике 6-й степени (в); 8-й степени (г); 10-й степени (д); 14-й степени (е)

2.3 Математический аппарат нелинейного конечно-элементного моделирования роговицы

2.3.1 Лагранжева формулировка для больших деформаций

Моделирование больших деформаций роговицы выполняется в рамках полной лагранжевой постановки: результирующие поля напряжений и деформаций рассчитываются в системе координат, связанной с недеформированным состоянием материала, а не с его актуальной конфигурацией, а пространственно-неоднородные параметры материала вычисляются лишь однажды для начального состояния системы, и в дальнейшем сохраняют свои значения независимо от процессов деформации и вращения объекта. Такой подход обеспечивает корректное описание поведения роговицы при больших деформациях, возникающих под действием ВГД и воздушного импульса при пневмотонометрии.

Кинематика деформации описывается с помощью градиента деформации F , который содержит исчерпывающие сведения о локальных процессах деформирования и поворота материальной среды. Данная величина представляет собой двухточечный тензор, объединяющий информацию как о начальной, так и об актуальной конфигурациях. Градиент деформации F , определяется выражением:

$$\mathbf{F} = \frac{\partial x}{\partial X} = \nabla \mathbf{u} + I \quad (2.9)$$

где X — координаты точки в недеформированном состоянии; x — координаты в деформированном состоянии; $\mathbf{u} = x - X$ — вектор перемещения; I — единичный тензор; ∇ — оператор набла.

В результате деформации материала происходят изменения в его плотности. Соотношение, связывающее объем (или плотность массы) в деформированном и недеформированном состояниях, характеризуется якобианом:

$$J = \frac{dV}{dV_0} = \frac{\rho_0}{\rho} = \det(\mathbf{F}) \quad (2.10)$$

где V_0, ρ_0 — объем и начальная плотность материала; V, ρ — текущие объем и плотность после деформации; J — удельное изменение объема.

2.3.2 Кинематические меры деформации

Для анализа деформации роговицы используются следующие кинематические меры. Правое полярное разложение тензора градиента деформации выполняется по формуле:

$$\mathbf{F} = \mathbf{R} \cdot \mathbf{U}, \quad (2.11)$$

где $\mathbf{U}$ — правый тензор растяжения, заданный в материальной системе отсчета; $\mathbf{R}$ — собственный ортогональный тензор, такой что $\det(\mathbf{R}) = 1$ и $\mathbf{R}^{-1} = \mathbf{R}^T$; T — символ транспонирования; Тензор вращения $\mathbf{R}$ описывает жесткое вращение, а вся информация о деформации материала содержится в симметричном тензоре $\mathbf{U}$.

Главные удлинения $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ определяются как собственные значения тензора $\mathbf{U}$ и вычисляются через коэффициент растяжения:

$$\lambda = \frac{L}{L_0} = 1 + \varepsilon_{eng}, \quad (2.12)$$

где ε_{eng} — инженерная деформация.

Правый тензор деформации Коши–Грина $\mathbf{C}$ определяется как:

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F} = \mathbf{U}^2 \quad (2.13)$$

Тензор деформации Грина-Лагранжа:

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{2}(\mathbf{C} - \mathbf{I}) = \frac{1}{2}(\mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I}) \quad (2.14)$$

Главные деформации $\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$ определяются из решения уравнения собственных значений. Для конститутивного моделирования применяются инварианты тензора деформации. Данная система мер деформации позволяет корректно описывать механическое поведение роговицы при больших деформациях.

2.3.3 Меры напряжения и их преобразования

При численном моделировании биомеханического поведения роговицы используются три взаимосвязанные меры напряжения, каждая из которых играет определенную роль в расчетном процессе.

Тензор напряжений Коши, обозначаемый как σ , представляет собой истинное механическое напряжение, действующее в деформированной конфигурации тела, и определяется как сила, отнесенная к единице площади в актуальном (текущем) состоянии. Это симметричный тензор, который физически интерпретируется как реальное напряжение в материале после деформации.

Первый тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа P служит номинальной мерой напряжения, связывающей силы в текущей конфигурации с площадями в исходном состоянии. Будучи несимметричным тензором, он непосредственно используется при формулировке уравнений равновесия.

Второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа S является энергетически сопряженной мерой с тензором деформации Грина–Лагранжа и представляет особую важность для гиперупругих материалов, поскольку вычисляется через производную от плотности энергии деформации W_s как

$$S = 2 \frac{\partial W_s}{\partial \epsilon}. \quad (2.15)$$

Преобразования между этими мерами напряжения осуществляются через соотношения

$$\left. \begin{aligned} S &= F^{-1} P; \\ \sigma &= J^{-1} P F^T = J^{-1} F S F^T. \end{aligned} \right\} \quad (2.16)$$

В практической реализации расчетов для роговицы уравнения равновесия формулируются через первый тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа, в то время как для описания поведения гиперупругого материала используется второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа. Визуализация результатов выполняется через напряжения Коши, как наиболее наглядную и физически интерпретируемую меру. Важно отметить, что при малых деформациях все три меры напряжения численно близки, однако для больших деформаций, характерных для биомеханического анализа роговицы, различия между этими мерами становятся существенными. Данная система преобразований обеспечивает корректный расчет напряженного состояния при моделировании воздействия внутриглазного давления и воздушного импульса на роговичную ткань.

2.3.4 Уравнения квазистатического равновесия

Уравнения квазистатического равновесия, сформулированное через второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа $\mathbf{S}$, запишется как:

$$\nabla \cdot (\mathbf{FS})^T + \mathbf{f}_V = 0, \quad (2.17)$$

где $\mathbf{f}_V$ — вектор объемных сил.

Методика расчета основана на связи второго тензора напряжений Пиолы–Кирхгофа с тензором деформации Грина–Лагранжа через определяющее уравнение (2.15) для гиперупругих материалов. Численная реализация включает дискретизацию слабой формы уравнений равновесия методом конечных элементов с использованием форм-функций для аппроксимации перемещений и численного интегрирования по тетраэдрическим и призматическим элементам. Особенностью методики является вычисление градиента деформации в (2.9)

$$\mathbf{F} = \mathbf{I} + \nabla \mathbf{u}$$

через производные от перемещений и последующее определение тензора в (2.13)

$$\mathbf{C} = \mathbf{F}^T \mathbf{F}.$$

Для решения нелинейной системы уравнений применяется модифицированный метод Ньютона–Рафсона с итерационным обновлением матрицы касательной жесткости, учитывающей зависимость $\mathbf{S}$ от градиента деформации. Корректность решения обеспечивается контролем сходимости по норме невязки и использованием адаптивного шага нагрузки, что особенно важно при моделировании больших деформаций роговицы в рамках выбранной гиперупругой модели.

Первый тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа $\mathbf{P}$ вычисляется из второго тензора напряжения Пиолы–Кирхгофа $\mathbf{S}$ как:

$$\mathbf{P} = \mathbf{FS}. \quad (2.18)$$

Первый тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа связывает силы в текущей конфигурации с площадями в исходной конфигурации, и его иногда называют номинальным напряжением. Используя первый тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа, уравнения квазистатического равновесия можно записать в следующем виде:

$$\nabla \mathbf{P}^T + \mathbf{f}_V = 0. \quad (2.19)$$

2.4 Модели гиперупругих материалов

Поведение гиперупругого материала определяется плотностью энергии упругой деформации W_s , которая является функцией меры деформации и описывает нелинейную связь между напряжением и деформацией.

Во многих случаях для характеристики актуального деформационного состояния применяется правый тензор деформации Коши–Грина $\mathbf{C}$, в связи с чем плотность энергии деформации представляется в форме $W_s(\mathbf{C})$.

Для изотропных гиперупругих материалов произвольное деформационное состояние может быть охарактеризовано посредством трех независимых параметров, в качестве которых выбираются инварианты правого тензора Коши–Грина $\mathbf{C}$, инварианты тензора деформации Грина–Лагранжа либо главные удлинения.

После определения плотности энергии деформации второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа вычисляется как производная энергии по тензору деформаций (2.15).

Для гиперупругих материалов разложение на упругую и неупругую деформации выполняется с использованием мультипликативного разложения градиента деформации:

$$\mathbf{F} = \mathbf{F}_{el} \mathbf{F}_{in} \quad (2.20)$$

где $\mathbf{F}_{el}$ — градиент упругой деформации; $\mathbf{F}_{in}$ — тензор неупругой деформации, зависящий от неупругих процессов: пластичности, теплового расширения, гигроскопического набухания и др.

Поскольку плотность энергии деформации W_s зависит только от упругой составляющей деформации, при мультипликативном разложении (2.20) она является функцией лишь упругого правого тензора Коши–Грина $W_s(\mathbf{C}_{el})$. При этом второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа можно записать через его упругий аналог:

$$\mathbf{S} = J_{in} \mathbf{F}_{in}^{-1} \mathbf{S}_{el} \mathbf{F}_{in}^{-T} \quad (2.21)$$

где $\mathbf{S}_{el}$ — второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа для упругой деформации

$$\mathbf{S}_{el} = 2 \frac{\partial W_s}{\partial \mathbf{C}_{el}}; \quad (2.22)$$

$J_{in} = \det(\mathbf{F}_{in})$ — относительное изменение объема, обусловленное неупругой деформацией.

Плотность энергии деформации W_s можно определить как сумму изохорной (формоизменение) W_{iso} и объемной W_{vol} составляющих:

$$W_s = W_{iso}(\bar{\mathbf{C}}_{el}) + W_{vol}(J_{el}) \quad (2.23)$$

где $J_{el} = \det(\mathbf{F}_{el})$ — упругое изменение объема; $\bar{\mathbf{C}}_{el}$ — изохорный упругий правый тензор деформации Коши–Грина.

Плотность энергии объемной деформации W_{vol} определяется как функция упругой объемной деформации J_{el} и объемного модуля упругости κ . В данной работе принята квадратичная зависимость W_{vol} от J_{el} :

$$W_{vol}(J_{el}) = \frac{1}{2} \kappa (J_{el} - 1)^2 \quad (2.24)$$

Для построения моделей гиперупругих материалов используются различные выражения плотности энергии деформации, некоторые из которых, исследуемые в работе, приводятся далее.

2.4.1 Модель Муни–Ривлина

Ривлин и Сондерс [107] предложили феноменологическую модель для малых деформаций в материалах на основе резины, в которой используется полиномиальное разложение первых двух инвариантов упругой правой деформации Коши–Грина, с представлением плотности энергии деформации W_s в виде бесконечного ряда:

$$W_s = \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{n=0}^{\infty} C_{mn} (I_1 - 3)^m (I_2 - 3)^n. \quad (2.25)$$

Для модели Муни–Ривлина с 2 параметрами (первого порядка) изотропная плотность энергии деформации записывается с использованием двух изохорных инвариантов упругого правого тензора Коши–Грина $\bar{I}_1(\bar{\mathbf{C}}_{el})$ и $\bar{I}_2(\bar{\mathbf{C}}_{el})$:

$$W_{iso} = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) \quad (2.26)$$

где I_1, I_2 — первый и второй инварианты правого тензора деформаций Коши–Грина; C_{10} и C_{01} — эмпирические параметры модели, связанные с начальным модулем сдвига μ соотношением:

$$\mu = 2(C_{10} + C_{01}) \quad (2.27)$$

В модели Муни–Ривлина с 5 параметрами (второго порядка) выражение для W_{iso} принимает вид:

$$W_{iso} = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + C_{20}(\bar{I}_1 - 3)^2 + C_{02}(\bar{I}_2 - 3)^2 + C_{11}(\bar{I}_1 - 3)(\bar{I}_2 - 3) \quad (2.28)$$

где $C_{10}, C_{01}, C_{20}, C_{02}$ и C_{11} — эмпирические параметры.

2.4.2 Модель Огдена

Для описания резиноподобных материалов в области больших деформаций Огден предложил обобщение модели Нео–Гука, представив плотность энергии деформации в виде ряда по главным удлинениям:

$$W_{iso} = \sum_{p=1}^N \frac{\mu_p}{\alpha_p} \left(\bar{\lambda}_{el1}^{\alpha_p} + \bar{\lambda}_{el2}^{\alpha_p} + \bar{\lambda}_{el3}^{\alpha_p} - 3 \right) \quad (2.29)$$

где μ_p и α_p — параметры материала, а $\lambda_{el1}, \lambda_{el2}$ и λ_{el3} — основные упругие растяжения, такие как $\bar{\lambda}_{el1}^{\alpha_p} \bar{\lambda}_{el2}^{\alpha_p} \bar{\lambda}_{el3}^{\alpha_p} = 1$.

Модуль сдвига при бесконечно малой деформации определяется как:

$$\mu = \frac{1}{2} \sum_{p=1}^N \alpha_p \mu_p \quad (2.30)$$

2.4.3 Модель Сторакерса

В модели, предложенной Сторакерсом (B. Storaakers) в 1986 году для описания пористых эластомеров и пен, плотность энергии деформации W_s записывается в виде обобщения модели Огдена на случай сжимаемых материалов:

$$W_s = \sum_{k=1}^N \frac{2\mu_k}{\alpha_k^2} \left(\lambda_{el1}^{\alpha_k} + \lambda_{el2}^{\alpha_k} + \lambda_{el3}^{\alpha_k} - 3 + \frac{1}{\beta_k} (J_{el}^{-\alpha_k \beta_k} - 1) \right), \quad (2.31)$$

при этом начальные модули сдвига и объемной упругости вычисляются из параметров μ_k и β_k следующим образом:

$$\left. \begin{aligned} \mu &= \sum_{k=1}^N \mu_k; \\ \kappa &= \sum_{k=1}^N 2\mu_k \left(\beta_k + \frac{1}{3} \right). \end{aligned} \right\} \quad (2.32)$$

2.4.4 Модель Йео

Феноменологическая модель, предложенная Йео, была создана с целью описания экспериментальных данных по наполненным резинам в ситуациях, когда модели Муни–Ривлина и Нео–Гука демонстрировали недостаточную точность для характеристики эффектов упрочнения при больших деформациях. Аппроксимация энергии деформации осуществлялась с использованием трех параметров и первого инварианта упругого правого тензора Коши–Грина $\bar{I}_1(\bar{\mathbf{C}}_{el})$:

$$W_{iso} = c_1(\bar{I}_1 - 3) + c_2(\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3(\bar{I}_1 - 3)^3 \quad (2.33)$$

где c_1, c_2, c_3 — эмпирические параметры модели.

Модуль сдвига зависит от деформации и рассчитывается как:

$$\mu = 2 \left(\frac{\partial W_s}{\partial I_1} + \frac{\partial W_s}{\partial I_2} \right) = 2c_1 + 4c_2(I_1 - 3) + 6c_3(I_1 - 3)^2 \quad (2.34)$$

2.5 Численное моделирование методом конечных элементов

Для решения трехмерных задач биомеханики роговицы применяется МКЭ с использованием объемных тетраэдрических и шестигранных КЭ. Расчетная модель включает 53000–60000 элементов, что обеспечивает баланс между точностью и вычислительной эффективностью.

Оценка качества КЭ сетки выполняется с использованием автоматизированных средств *COMSOL Multiphysics*, оценивающих ряд геометрических критериев: соотношение сторон элементов, которое определяет отклонение от идеальной формы; минимальный угол в тетраэдрах — контролирует устойчивость решения;

кривизна граней — оценивает соответствие геометрии поверхности; объемное соотношение — предотвращает появление вырожденных элементов. Встроенные метрики качества включают: коэффициент искажения (*Skewness*) от 0 до 1, где 1 — «идеальный» элемент; соотношение сторон (*Aspect Ratio*); определитель Якоби, определяющий меру локального искажения КЭ при отображении из эталонной конфигурации в физическое пространство.

Качество сетки автоматически оптимизируется алгоритмами ремешинга при достижении пороговых значений метрик. Для тетраэдрических элементов минимально допустимое качество составляет 0.2, при этом среднее значение в моделях роговицы достигает 0.67–0.7.

Автоматический контроль гарантирует, что погрешность дискретизации не превышает 1% для задач механического анализа, что подтверждается тестами сходимости при последовательном сгущении сетки.

В работе использовалась модель тетраэдрической сетки, аналогичная работе *Иссарти* [138] для всей роговицы. Сетки анализа методом конечных элементов изначально создаются с использованием собственных алгоритмов программного обеспечения COMSOL. Для оценки точности модели было проведено исследование локальной адаптации сетки, включающее постепенное уточнение сетки в местах с наибольшими ошибками. В то же время также выполняется оценка сходимости сетки для определения плотности сетки, необходимой для того, чтобы решение практически не зависело от параметров сетки (рис. 2.12). Этот метод очень эффективен, поскольку дает точные результаты без превышения вычислительных ресурсов. Дополнительно качество сетки оценивалось с помощью интегрированной системы оценки качества *COMSOL*, имеющей шкалу от 0 до 1. Качество сетки выше 0.5 считается хорошим.

Расчетная модель роговицы дискретизирована с использованием 53 000–60 000 линейных тетраэдрических элементов первого порядка. Дальнейшее сгущение сетки не приводит к изменению полей напряжений более чем на 2%, что подтверждает независимость решения от параметров дискретизации.

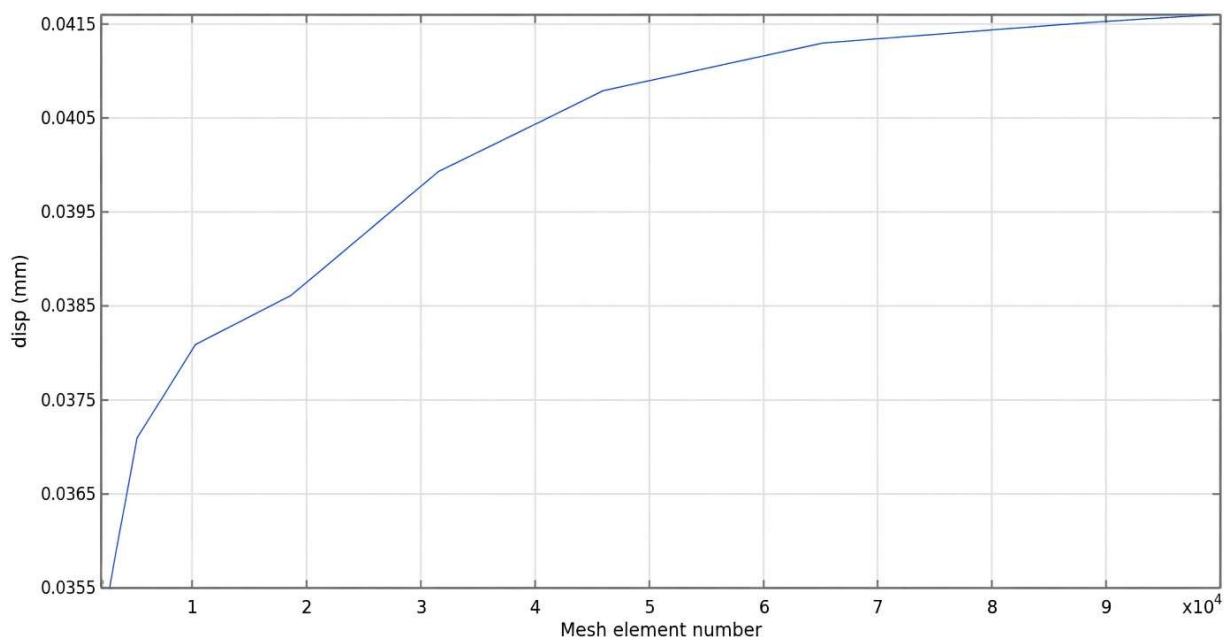


Рис. 2.12 — Зависимость максимальных перемещений в роговице от количества элементов при исследовании сходимости сетки

Среднее значение качества для финальных моделей составило 0.68, при этом элементы имели с качество не ниже порогового значения 0.2 (рис. 2.13). Такие параметры сетки обеспечивают необходимую точность аппроксимации криволинейной геометрии роговицы при сохранении приемлемых вычислительных затрат.

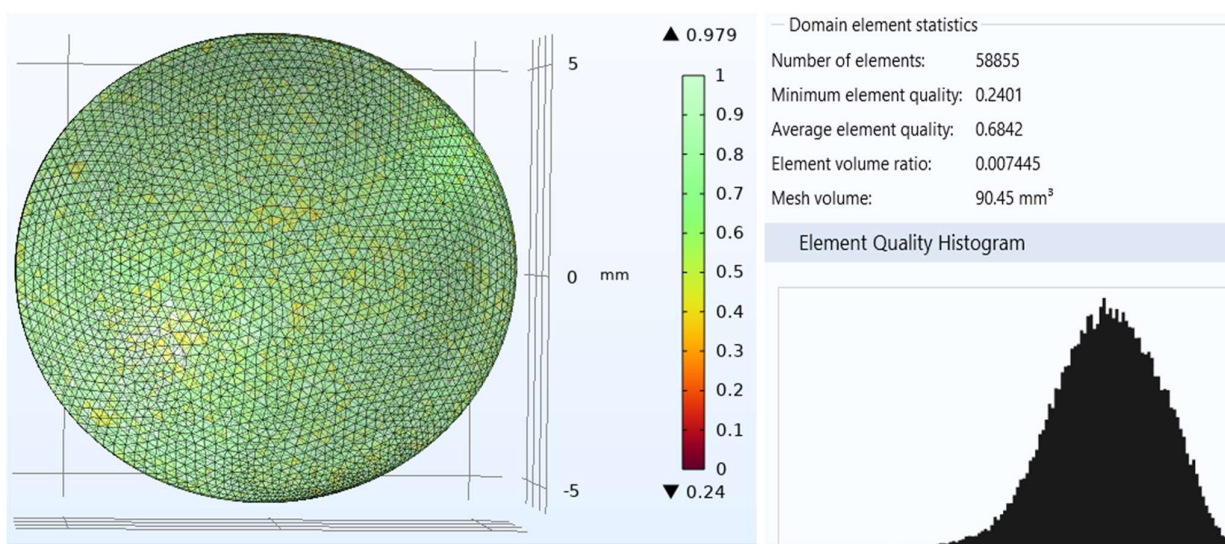


Рис. 2.13 — Распределение элементов по критерию качества в модели роговицы

2.6 Алгоритмы оптимизации

Для решения обратных задач идентификации параметров материала роговицы в работе используется модуль оптимизации, реализованный в программном комплексе КЭ моделирования *COMSOL Multiphysics*. Данный модуль предоставляет универсальный инструментарий для поиска оптимальных решений инженерных задач — в частности, для определения таких значений параметров модели, при которых расчетные данные наилучшим образом соответствуют экспериментальным наблюдениям. В рамках модуля любые входные параметры модели (геометрические размеры, форма исследуемой области, свойства материала) могут рассматриваться как проектные переменные, а любой выходной параметр — как целевая функция, подлежащая минимизации или максимизации.

Задачи, решаемые с помощью методов оптимизации, применительно к моделированию роговицы можно разделить на два основных класса.

1. Задачи однокритериального проектирования, в которых требуется найти значения управляющих переменных, обеспечивающих наилучшие характеристики модели, количественно оцениваемые с помощью целевой функции. Такие задачи возникают при планировании хирургических вмешательств — например, при определении оптимальных параметров кросслинкинга роговичного коллагена или при подборе индивидуальных геометрических параметров интрастромальных роговичных сегментов для конкретного пациента с кератоконусом. Целевой функцией в данных случаях выступает максимизация биомеханической стабилизации роговицы или минимизация послеоперационных аберраций.

2. Обратные задачи, состоящие в определении значений набора параметров, при которых результаты моделирования наилучшим образом соответствуют экспериментальным данным. Данный класс задач является ключевым при создании цифровых двойников роговицы пациента: по данным кератотопографии, оптической когерентной томографии или измерений внутриглазного давления идентифицируются индивидуальные биомеханические свойства ткани (параметры жесткости, распределение ослабленных зон при кератоконусе). К этой же категории относится аппроксимация экспериментальных кривых деформации роговицы под действием

воздушного импульса, позволяющая неинвазивно оценивать прогрессирование заболевания и эффективность проведенного лечения.

В настоящей работе модуль оптимизации применяется для определения параметров модели материала роговицы c_i , при которых сумма квадратов отклонений $S(c_i)$ расчетной кривой $f_{рас.}(t, c_i)$ от экспериментальной $f_{экс.}(t)$ была бы минимальной:

$$S(c_i) = \sum_{t=0}^n (f_{экс.}(t) - f_{рас.}(t, c_i))^2 \rightarrow S_{\min}. \quad (2.35)$$

Используются два основных класса методов — оптимизация без использования производных и градиентная оптимизация.

Градиентные методы базируются на вычислении точных аналитических производных целевой функции и функций ограничений (в частности, производной функции $f_{рас.}(t, c_i)$ по параметрам c_i .) с использованием метода сопряженных переменных. Это дает возможность решения задач с множеством проектных переменных при незначительном росте вычислительных затрат с увеличением их числа.

Методы оптимизации без производных эффективны в случаях, когда целевая функция или ограничения могут быть разрывными и не иметь аналитических производных. Их достоинство — простота реализации и отсутствие требования дифференцируемости целевой функции.

Приборные данные, полученные при обследовании пациента, служат входной информацией для решения обратной задачи идентификации биомеханических свойств ткани. Для отыскания глобальных коэффициентов модели ($c_i, i = 1, 2, 3$) применяется алгоритм Левенберга–Марквардта, тогда как при определении пространственно распределенных параметров (радиусов зон R_j и параметров снижения жесткости $\psi_j, j=1, 2, \dots, 19$) в модели роговицы с кератоконусом используется алгоритм Нелдера–Мида, что обусловлено различием в размерности пространства поиска и характером целевой функции. Описание используемых алгоритмов оптимизации представлено ниже.

2.6.1 Алгоритм Левенберга–Марквардта

Алгоритм Левенберга–Марквардта представляет собой итерационный метод решения задач методом наименьших квадратов, сочетающий особенности градиентного спуска и метода Гаусса–Ньютона. Он использует структуру целевой функции для аппроксимации матрицы вторых производных через произведение якобианов, что обеспечивает высокую скорость сходимости вблизи минимума и устойчивость на начальных итерациях. Алгоритм требует задания начального приближения параметров. При наличии единственного локального минимума допустимо использование стандартного начального приближения (например, нулевого). В случае многоэкстремальной целевой функции сходимость к глобальному решению гарантируется лишь при достаточно точном выборе начальной точки.

В нашем случае, на каждом шаге параметр c_i заменяется по $c_i + \delta$, чтобы:

$$f(t, c_i + \delta) \approx f(t, c_i) + J_i \delta \quad (2.36)$$

где $J_t = \frac{\partial f_{рас.}(t, c_i)}{\partial c_i}$ — градиент функции $f_{рас.}(t, c_i)$ с параметрами c_i , (строка матрицы Якоби $\mathbf{J}$).

Сумма квадратов отклонений $S(c_i)$ достигает минимума при нулевом градиенте по c_i . Подставляя линейризованное выражение (2.36) в (2.35), получаем:

$$S(c_i + \delta) \approx \sum_{t=0}^n (f_{экс.}(t) - f_{рас.}(t, c_i) - J_i \delta)^2. \quad (2.37)$$

В векторной форме это выражение принимает вид:

$$S(c_i + \delta) \approx \|\mathbf{f}_{экс} - \mathbf{f}_{рас} - \mathbf{J}_i \delta\|^2. \quad (2.38)$$

Минимизация по δ приводит к системе нормальных уравнений:

$$(\mathbf{J}^T \mathbf{J}) \delta = \mathbf{J}^T (\mathbf{f}_{экс} - \mathbf{f}_{рас}) \quad (2.39)$$

Левенберг предложил модификацию этой системы с использованием демпфирующего параметра:

$$(\mathbf{J}^T \mathbf{J} + \lambda \mathbf{I}) \delta = \mathbf{J}^T (\mathbf{f}_{экс} - \mathbf{f}_{рас}) \quad (2.40)$$

где $\mathbf{I}$ — единичная матрица; λ — коэффициент демпфирования, регулируемый на каждой итерации.

При определении λ Марквардт рекомендовал начинать с некоторого начального значения λ_0 и коэффициента изменения $\nu > 1$. Первая итерация выполняется с $\lambda = \lambda_0$, а вторая с $\lambda = \lambda_0 / \nu$. Если обе эти точки хуже исходной, демпфирование увеличивается путем последовательного умножения на ν до тех пор, пока не будет найдено приемлемое решение с новым коэффициентом $\lambda \nu^k$.

Процесс останавливается, когда норма приращения $\|\delta\|$ становится меньше заданного порога. Полученное значение c_i принимается в качестве результата оптимизации (рис. 2.14).

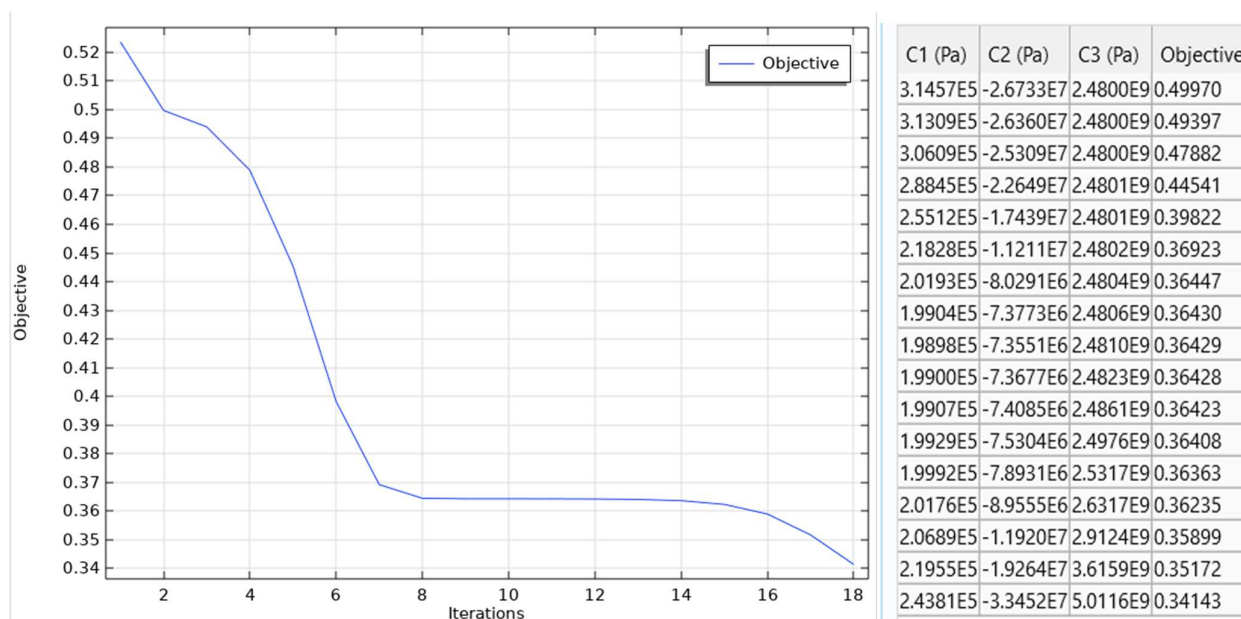


Рис. 2.14 – Сходимость расчета при оптимизации алгоритмом Левенберга – Марквардта

2.6.2 Алгоритм Нелдера–Мида

Алгоритм Нелдера–Мида относится к классу методов безусловной оптимизации, не использующих информацию о производных целевой функции. Он широко применяется для задач с негладкими целевыми функциями. Однако данный метод может сходиться к нестационарным точкам.

Данный метод базируется на понятии симплекса — специальной геометрической фигуры, состоящей из $(n + 1)$ точек в n -мерном пространстве. Примерами симплексов являются отрезок на прямой, треугольник на плоскости, тетраэдр в трехмерном пространстве. В настоящем исследовании рассматривается симплекс, содержащий 39 вершин в 38-мерном пространстве параметров.

Основная идея алгоритма заключается в замене наихудшей вершины симплекса новой точкой, полученной отражением относительно центра тяжести остальных вершин. Если новая точка оказывается лучше текущей наилучшей, выполняется расширение симплекса в данном направлении. Если улучшение незначительно, производится сжатие симплекса в направлении лучшей точки (рис.2.15).

Начальный симплекс строится на основе 30 исходных параметров путем добавления к каждому параметру 0.3 от его значения, что дает 39 вершин с 38 параметрами. Затем выполняется итеративное преобразование симплекса до достижения допустимого значения целевой функции.

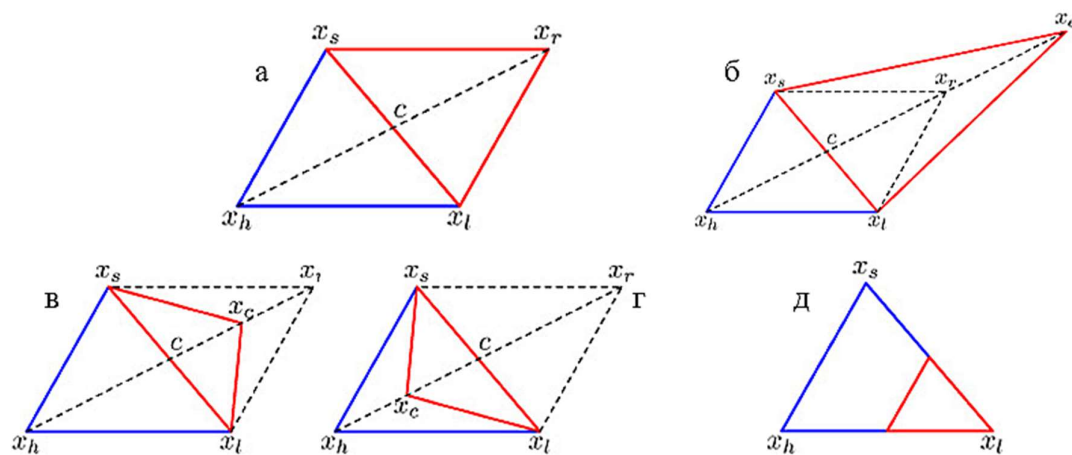


Рис. 2.15 — Схемы метода замены параметров алгоритма Нелдера–Мида
а — отражение; б — расширение; в, г — сокращение; д — сжатие.

Алгоритм симплексного преобразования включает три этапа (рис.2.15):

1. Определение лучшей (с наименьшим отклонением), промежуточных и худшей (с наибольшим отклонением) точек.
2. Определение центра «наилучшей» грани, которая является гранью, противоположной «наихудшей» вершине.

3. Замена «наихудшей» вершины на новую с использованием операций отражения, расширения или сжатия (рис. 2.15):

– отражение (рис. 2.15, а): ищется точка x_r , противоположная «худшей» точке относительно середины «лучшей» грани, новая точка принимается, если $f_l < f_r < f_s$;

– расширение (рис. 2.15.б): если $f_l < f_r$, точка расширения x_e ищется так, чтобы $x_e = 2x_r$, если $f_e < f_r$ в качестве «наилучшей» принимается x_e , иначе — x_r ;

– сокращение: если $f_r \geq f_s$ выбирается точка x_c из двух вариантов:
если $f_s \leq f_r < f_h$, тогда $x_r = 2x_c$ (внешнее сокращение), при этом, если $f_c \leq f_r$ точка x_c принимается, иначе — выполняется сжатие (рис. 2.15.в).

если $f_r \geq f_h$, тогда $x_h = 2x_c$, (внутреннее сокращение), при этом, если $f_c < f_h$ точка x_c получится, иначе — выполняется сжатие;

– сжатие (рис. 2.15.д): все вершины симплекса смещаются к наилучшей точке на половину текущего расстояния.

Процесс завершается, когда относительное изменение целевой функции становится меньше 1 % (рис. 2.16).

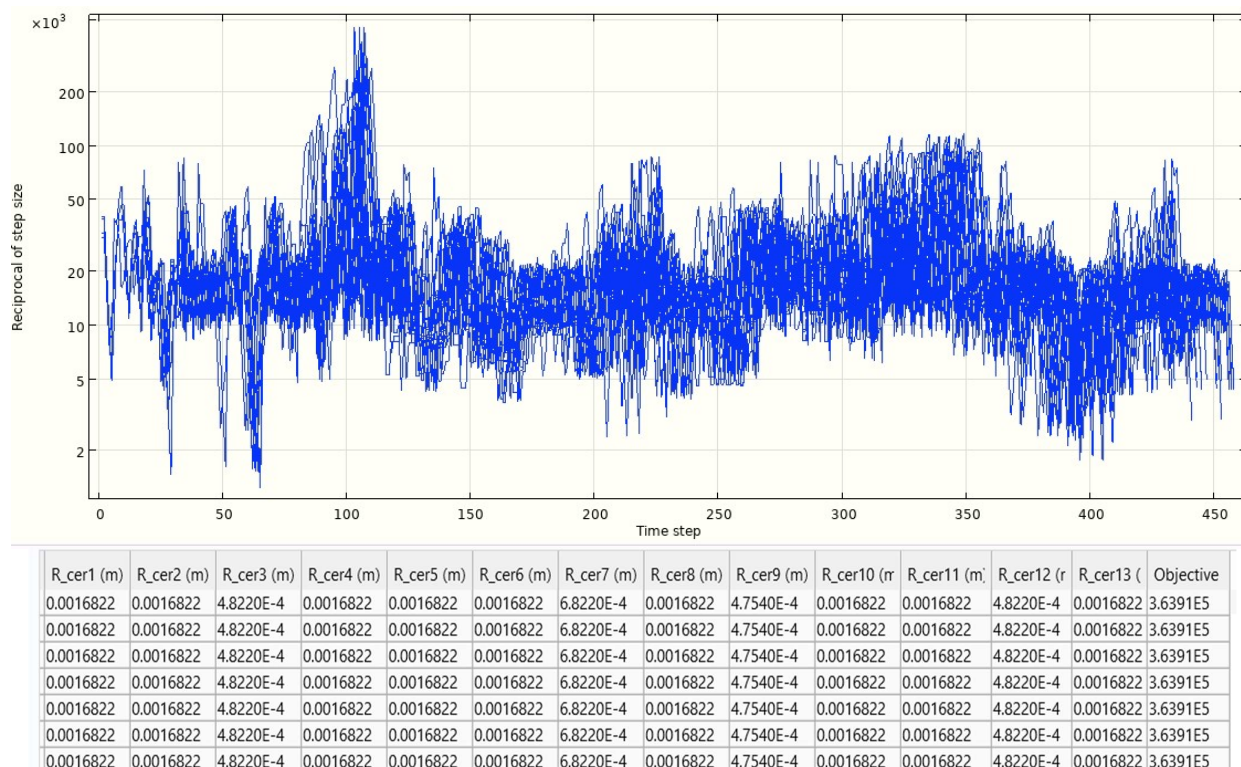


Рис. 2.16 — Сходимость расчета при оптимизации алгоритмом Нелдера–Мида

2.6.3 Алгоритм внутренней точки (IPOPT)

Для решения задач оптимизации геометрической формы модели роговицы при создании цифровых двойников используется алгоритм IPOPT (Interior Point OPTimizer) — градиентный метод нелинейной оптимизации, интегрированный в среду конечно-элементного моделирования. В контексте настоящего исследования IPOPT применяется для решения обратной задачи определения исходной (недеформированной) геометрии роговицы. Алгоритм использует барьерные функции и фильтр линейного поиска, что обеспечивает эффективное решение крупномасштабных задач при движении внутри допустимой области к локальному оптимуму.

IPOPT решает задачи нелинейного программирования следующего вида:

$$\min f(x), \text{ при } g_{-D_{\max}} \leq g(x) \leq g_{D_{\max}}, x_{-D_{\max}} \leq x \leq x_{D_{\max}} \quad (2.41)$$

где $f(x)$ — целевая функция, $g(x)$ — вектор нелинейных ограничений, $D_{\max}$ — границы переменных и ограничений.

Для учета неравенств используется барьерный метод, преобразующий исходную задачу в последовательность задач с ограничениями-равенствами путем добавления барьерного члена:

$$\phi_{R_{\min}}(x) = f(x) - R_{\min} \sum_i \ln(s_i) \quad (2.42)$$

где $R_{\min} > 0$ — барьерный параметр, уменьшающийся с итерациями, а s_i — slack-переменные, обеспечивающие выполнение неравенств.

На каждой итерации решается система уравнений, основанная на условиях Карруша-Куна-Таккера (ККТ):

$$\left. \begin{aligned} \nabla f(x) + \nabla g(x)\lambda - z + w &= 0, \\ g(x) + s - g_{D_{\max}} &= 0, \\ s \cdot \lambda &= R_{\min} e, \end{aligned} \right\} \quad (2.43)$$

где λ , z , w — множители Лагранжа, e — вектор единиц.

В рамках данной методики IPOPT интегрирован в процедуру оптимизации формы поверхности роговицы, где деформация геометрии автоматизируется с использованием функций свободной формы и масштабирования целевой функции для обеспечения численной устойчивости.

2.6.4 Выбор алгоритма оптимизации

Поиск минимума целевой функции может осуществляться одним из девяти известных алгоритмов, доступных в COMSOL Multiphysics: Монте-Карло, Левенберга–Марквардта, Нелдера–Мида, методы координатного спуска (ММА и GCMMA), метод внутренней точки (IPOPT), разреженный метод нелинейной оптимизации (SNOPT), ограниченная оптимизация с линейной аппроксимацией (COBYLA), граничная оптимизация с квадратичной аппроксимацией (BOBYQA) [117].

Определение предпочтительного алгоритма оптимизации осуществлялось посредством комплекса численных экспериментов по многопараметрической оптимизации моделей интактных роговиц и роговиц при кератоконусе.

Критериями выбора служили: точность — минимизация расхождений между теоретическими и экспериментальными результатами (RMSE); быстродействие — продолжительность вычислительного процесса (время сходимости); устойчивость — способность избегать локальных минимумов при различном начальном приближении.

Результаты сравнительного анализа для различных алгоритмов представлены в таблице 2.2 и на рис. 2.17.

Таблица 2.2 — Сравнительная характеристика алгоритмов оптимизации

Алгоритм	Тип	Точность RMSE, мм	Время сходимости, с	Рекомендуемое применение
Алгоритм для оптимизации по амплитуде деформации роговицы				
Левенберг–Марквардт	Градиентный	0,045	150	Здоровая роговица (3 параметра)
Нелдер–Мид	Безградиентный	0,042	377	Кератоконус (множество параметров)
COBYLA	Безградиентный	0,051	436	Кератоконус (альтернатива NM)
BOBYQA	Безградиентный	0,038	442	Кератоконус (альтернатива NM)
Алгоритм для оптимизации формы поверхности				
IPOPT	Градиентный	0,0001	30	Оптимизация геометрии
ММА / GCMMA	Градиентный	0.00028	30	Топологическая оптимизация

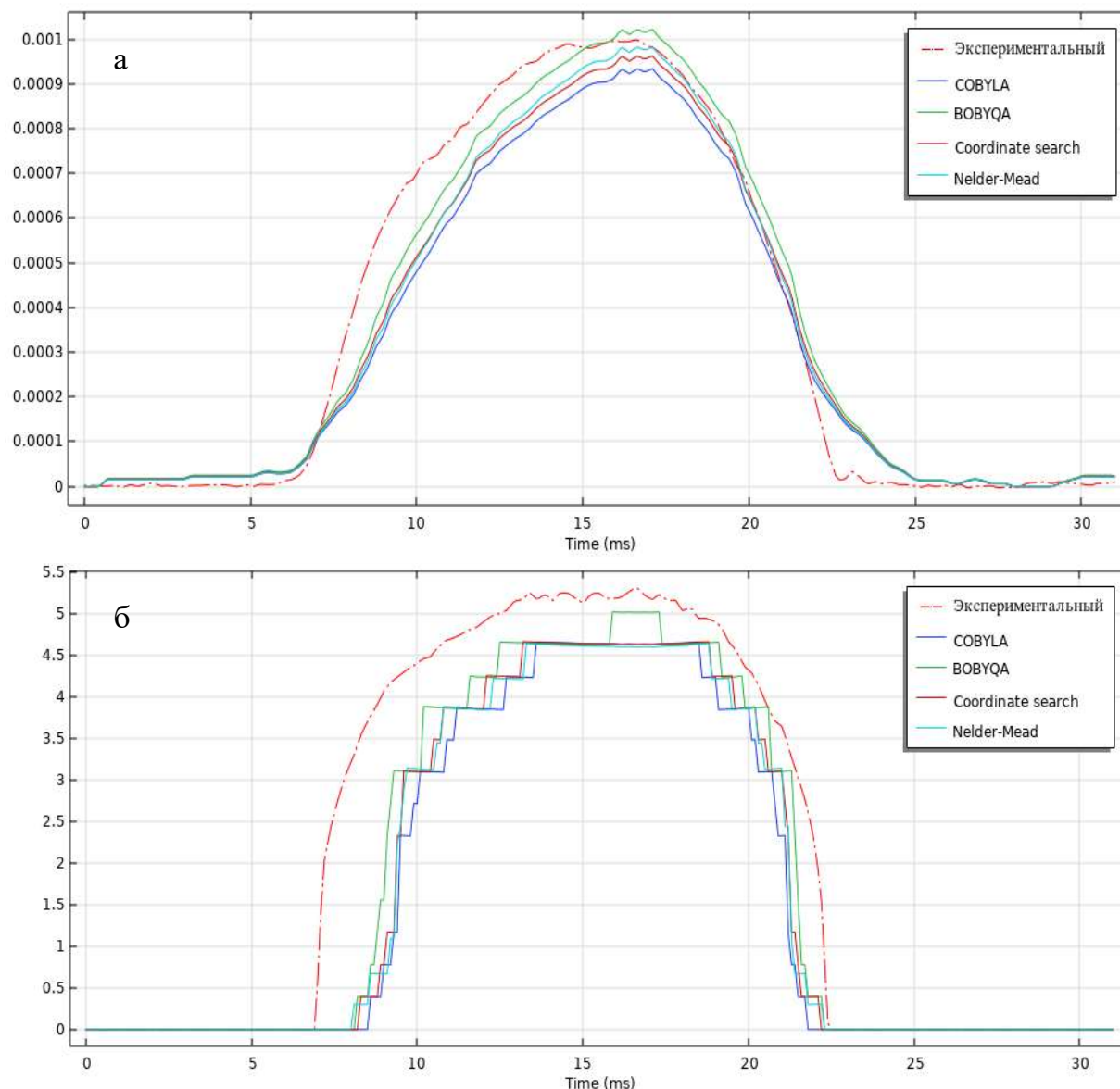


Рис. 2.17 — Сопоставление расчетных и экспериментальных данных по амплитуде деформаций (а) и расстоянию между пиками (б) роговицы при действии воздушного импульса для различных алгоритмов минимизации

Результаты сравнительного анализа позволили сделать следующие выводы:

Для здоровых роговиц (задача с 3–4 параметрами) приоритетным признан метод Левенберга–Марквардта, который обеспечивает быструю сходимость и высокую точность благодаря использованию градиентной информации.

Для роговиц с кератоконусом (задача с 38–40 параметрами) максимальную результативность демонстрируют метод Нелдера–Мида, а также алгоритмы

COBYLA и BOBYQA. Эти методы не требуют вычисления производных и устойчивы при работе с негладкими целевыми функциями, что особенно важно при наличии шумов в экспериментальных данных.

Для оптимизации начальной (ненагруженной) геометрии роговицы, где требуется соблюдение сложных геометрических ограничений, используется алгоритм внутренней точки (IPOPT), эффективно решающий крупномасштабные задачи нелинейного программирования.

Выводы ко 2-й главе

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Кератотопограф Pentacam и пневмотонометр *Corvis ST* обеспечивают высокоточные исходные данные, включая карты высот, пахиметрии, элевации и кривизны роговицы, а также динамические параметры ее деформации. Разработанный алгоритм экстраполяции точек поверхностей роговицы, реализованный с использованием программы TableCurve 3D, позволяет преодолеть ограничения приборных измерений (диаметр 11–11,5 мм) и создать полную модель роговицы диаметром до 12,8 мм с точностью аппроксимации 99,968%. Это обеспечивает реалистичное описание геометрии роговицы, включая ее периферические области, что критически важно для численного моделирования.

2. Метод конечных элементов, реализованный в COMSOL Multiphysics, является основным инструментом для решения задач биомеханики роговицы. Использование тетраэдрической сетки (53000–60000 элементов) с локальной адаптацией и оценкой качества (среднее значение 0,68) гарантирует высокую точность расчетов при умеренных вычислительных затратах. Формулировка Лагранжа, примененная для описания деформаций, позволяет учитывать большие деформации и неоднородность свойства материала роговицы, что обеспечивают адекватное моделирование ее механического поведения.

3. Модель гиперупругого материала роговицы, основанная на функции плотности энергии упругой деформации, была оптимизирована путем выбора модели

Йео, которая показала наименьшую погрешность (5–10%) при сопоставлении с экспериментальными данными пневмотонометрии. Эта модель учитывает изотропные и объемные составляющие деформации, что упрощает расчеты без значительной потери точности. Сравнительные вычислительные эксперименты подтвердили преимущество модели Йео перед моделями Муни-Ривлина, Огдена и Сторакерса для описания деформаций роговицы при кератоконусе.

3. Применение полиномов Цернике для аппроксимации расчетных данных о топографии и кривизне поверхности роговицы является важным инструментом для обеспечения соответствия численных результатов клиническим измерениям. Полиномы Цернике, будучи ортогональными на единичной окружности, эффективно описывают отклонения формы роговицы от стандартной сферы, что особенно важно для анализа аберраций при кератоконусе. Сравнительный анализ, проведенный на выборке из 50 пациентов, включая 15 случаев после кросслинкинга, показал, что использование полиномов 8-й и 10-й степени обеспечивает наилучшее согласование расчетных и экспериментальных карт кривизны с максимальным отклонением не более 5%. Это подтверждает целесообразность применения полиномов Цернике для сглаживания данных, фильтрации шумов и повышения точности диагностических выводов, что делает их неотъемлемой частью современной кератотопографии.

Таким образом, предложенные методы и соотношения формируют надежную основу для создания персонализированных моделей роговицы, пригодных для диагностики кератоконуса и прогнозирования биомеханических изменений.

Глава 3 РАЗРАБОТКА КОМПЬЮТЕРНОЙ МОДЕЛИ РОГОВИЦЫ В НОРМЕ И С КЕРАТОКОНУСОМ

3.1 Математическая модель роговицы в норме

3.1.1 Исходные данные для построения КЭ-модели

В состав исходных данных входят параметры, определенные на этапе клинического обследования пациента (рис. 3.1): максимальный диаметр роговицы $d_h^{\max}$, толщины роговицы в апексе $t_{\text{арех}}$, глубина передней камеры h_c . Регистрировались значения минимальной толщины роговицы $t_{\min}$, максимальной кривизны $K_{\max}$ передней и задней поверхностей роговицы и координаты (x_p, y_p, x_K, y_K) соответствующих точек.

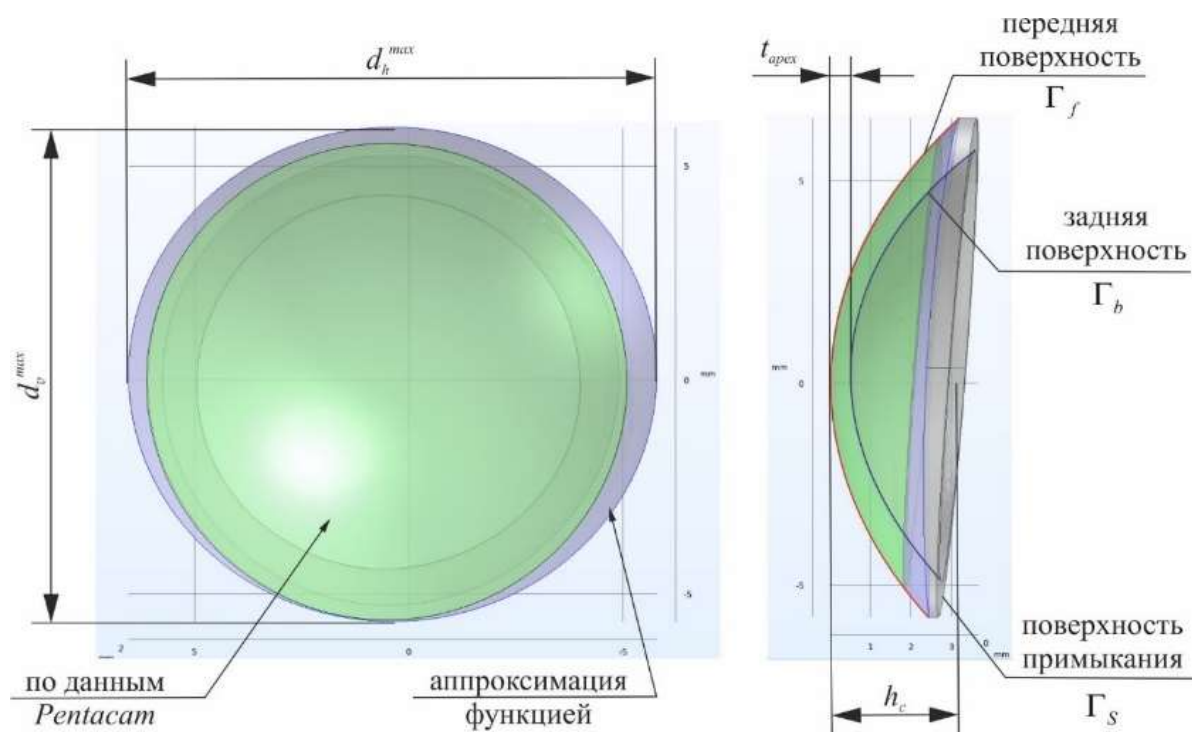


Рис. 3.1 — Общий вид и основные параметры геометрической модели роговицы

Прочие геометрические и топографические характеристики роговицы (определяемые картами толщинного распределения, тангенциальной и сагиттальной

кривизны) рассматривались как производные от координатных данных и применялись для проверки расчетной геометрии созданной объемной модели. Дополнительно устанавливалась величина ВГД давления p_{ior} на основе тонометрических данных пациента (с применением тонометра *Corvis ST*).

3.1.2 Постановка задачи. Основные уравнения и граничные условия

Основные уравнения механики деформационных процессов роговицы представляются в форме и символьных обозначениях, используемых в программной среде конечно-элементного анализа *Comsol Multiphysics*.

Уравнения квазистатического равновесия используются в виде (2.17):

$$\nabla \cdot (\mathbf{FS})^T + \mathbf{f}_V = 0.$$

Закон деформирования материала роговицы задается функцией плотности энергии упругой деформации W_s (согласно п. 2.4). При этом второй тензор напряжений Пиолы–Кирхгофа (2.15) связывается с W_s и тензором деформаций Грина–Лагранжа $\boldsymbol{\varepsilon}$ соотношением:

$$\mathbf{S} = \mathbf{S}_{ext} + \frac{\partial W_s}{\partial \boldsymbol{\varepsilon}}, \quad (3.1)$$

где $\mathbf{S}_{ext}$ — тензор внешних (дополнительных) напряжений.

Данные уравнения дополняются граничными условиями, заданными на соответствующих поверхностях Γ тела (рис. 3.1, 3.2):

1) отсутствие перемещений на поверхностях роговицы, примыкающей к склере Γ_s :

$$\mathbf{u} = 0, \quad \Gamma \in \Gamma_s; \quad (3.2)$$

2) нагружение задней поверхности Γ_b роговицы распределенной нагрузкой интенсивностью $\mathbf{q}_b$ (по направлению элементов вектора нормали $\mathbf{n}$), эквивалентной внутриглазному давлению пациента при решении прямой задачи или выступающей как балансирующая нагрузка для формирования недеформированной геометрии роговицы в ходе оптимизации поверхностной формы:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{q}_b, \quad \Gamma \in \Gamma_b; \quad (3.3)$$

3) нагружение передней поверхности Γ_f роговицы производится при моделировании пневмотонометрии и задается поверхностно-распределенным воздействием интенсивностью $\mathbf{q}_f$ с параметрами, эквивалентными характеристикам воздушного импульса тонометра *Corvis ST*:

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{q}_f, \quad \Gamma \in \Gamma_f. \quad (3.4)$$

Вид функций для $\mathbf{q}_b$ и $\mathbf{q}_f$ в условиях (3.3), (3.4), будет уточнен далее.

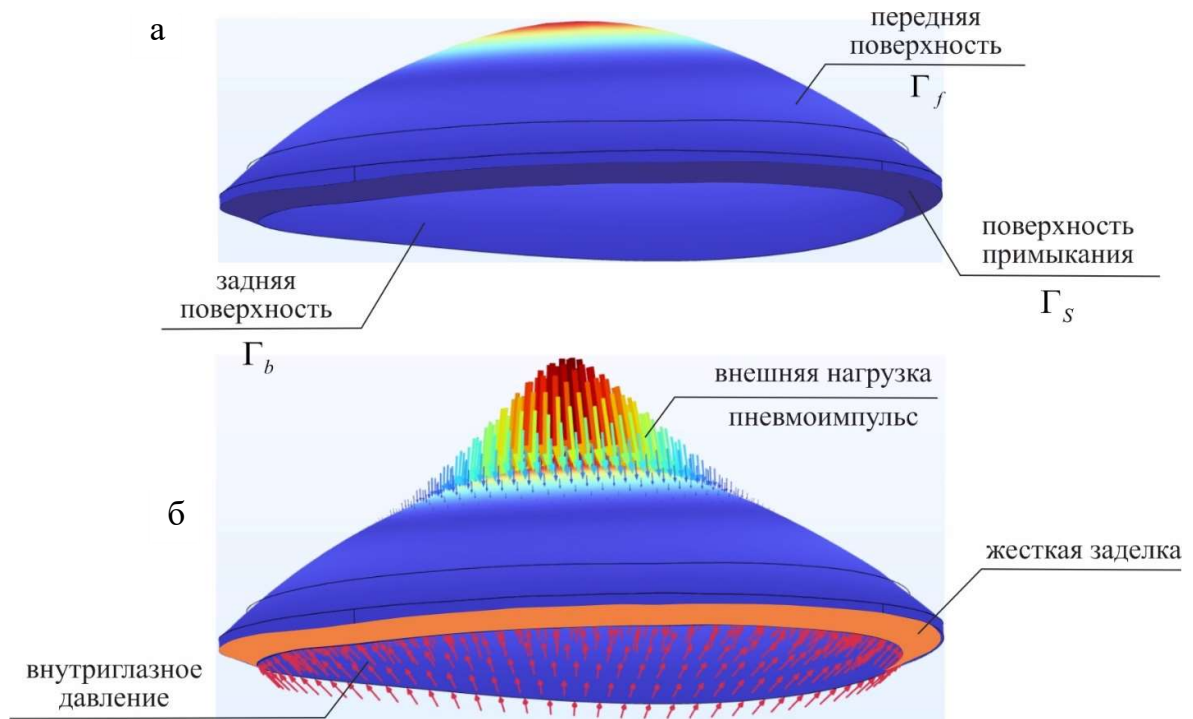


Рис. 3.2 — Общий вид геометрической модели роговицы (а) и схема нагрузок, действующих на роговицу (б)

3.1.3 Внутриглазное давление. Модель начальной формы роговицы.

Для определения актуального НДС роговичной ткани в физиологических условиях (прямая задача) к задней поверхности геометрической модели прикладывается поверхностная нагрузка (3.3), эквивалентная ВГД:

$$\mathbf{q}_b = -p_{ior} \cdot \mathbf{n}, \quad \Gamma \in \Gamma_b. \quad (3.5)$$

где p_{ior} — величина ВГД, установленная по данным *Corvis ST*.

Под действием p_{iop} модель приводится в состояние, аналогичное физиологическому, когда оболочка уже деформирована давлением. Полученная в результате такого нагружения геометрия роговицы сопоставляется с экспериментальными топографическими и томографическими данными (карты высот, толщин, кривизны передней и задней поверхностей; см. рис.3.3). Для верификации модели используются данные различных диагностических систем (например, кератотопографов *Pentacam* на рис. 3.3 (а, б) или *Sirius* на рис. 3.3 (в, г)), а также различные методы постобработки, включая аппроксимацию полиномами Цернике (рис. 3.3, е–з)

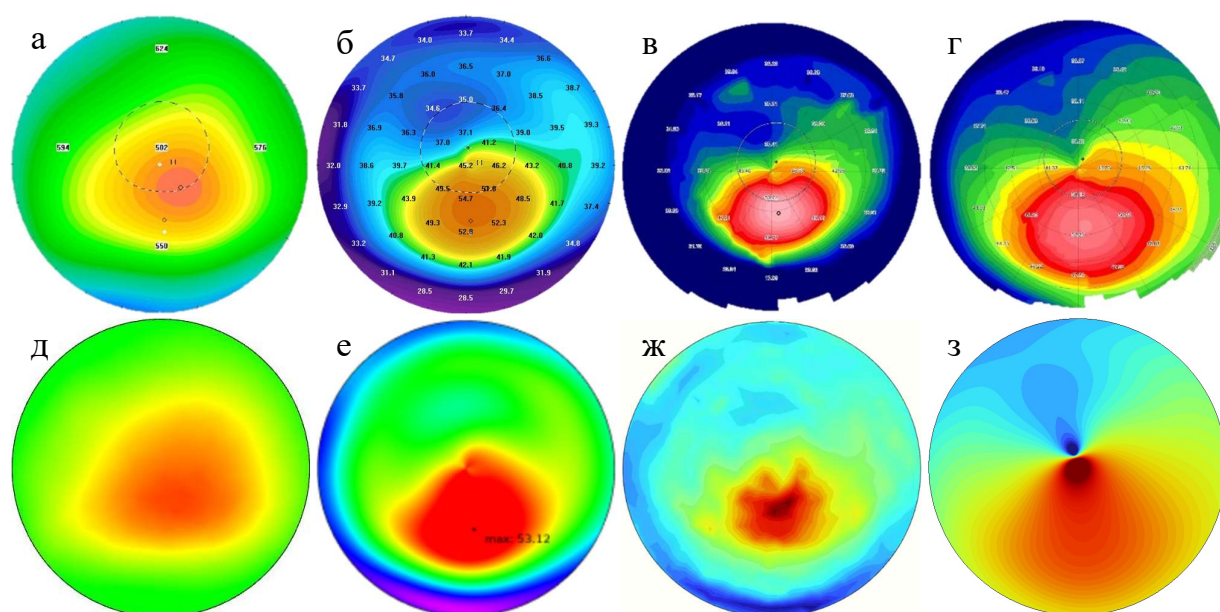


Рис. 3.3 — Экспериментальные (а÷г) и расчетные (д÷з) карты распределения толщины (а, д), тангенциальной (б, в, е, ж) и сагиттальной (г, з) кривизны передней поверхности роговицы с кератоконусом: а, б — *Pentacam*; в, г — *Sirius*; д, ж — без использования аппроксимации; е, з — после аппроксимации Цернике

Проблема начального состояния

Следует учитывать, что экспериментальные данные получаются *in vivo*, то есть для роговицы, уже находящейся под воздействием ВГД. Следовательно, зафиксированная топографом геометрия представляет собой деформированное состояние оболочки. Напрямую использовать эту конфигурацию в качестве исходной для конечно-элементной модели некорректно: повторное приложение ВГД вызовет

дополнительное перемещение узлов сетки, что исказит результаты. В то же время, исключение ВГД из модели при сохранении экспериментальной геометрии приведет к искусственному занижению уровня начальных напряжений.

Метод решения обратной задачи

Для восстановления ненагруженной (исходной) конфигурации роговицы применяется алгоритм IPOPT оптимизации геометрии (см. п.2.6.3) передней и задней поверхностей роговой оболочки (рис. 3.4) [117].

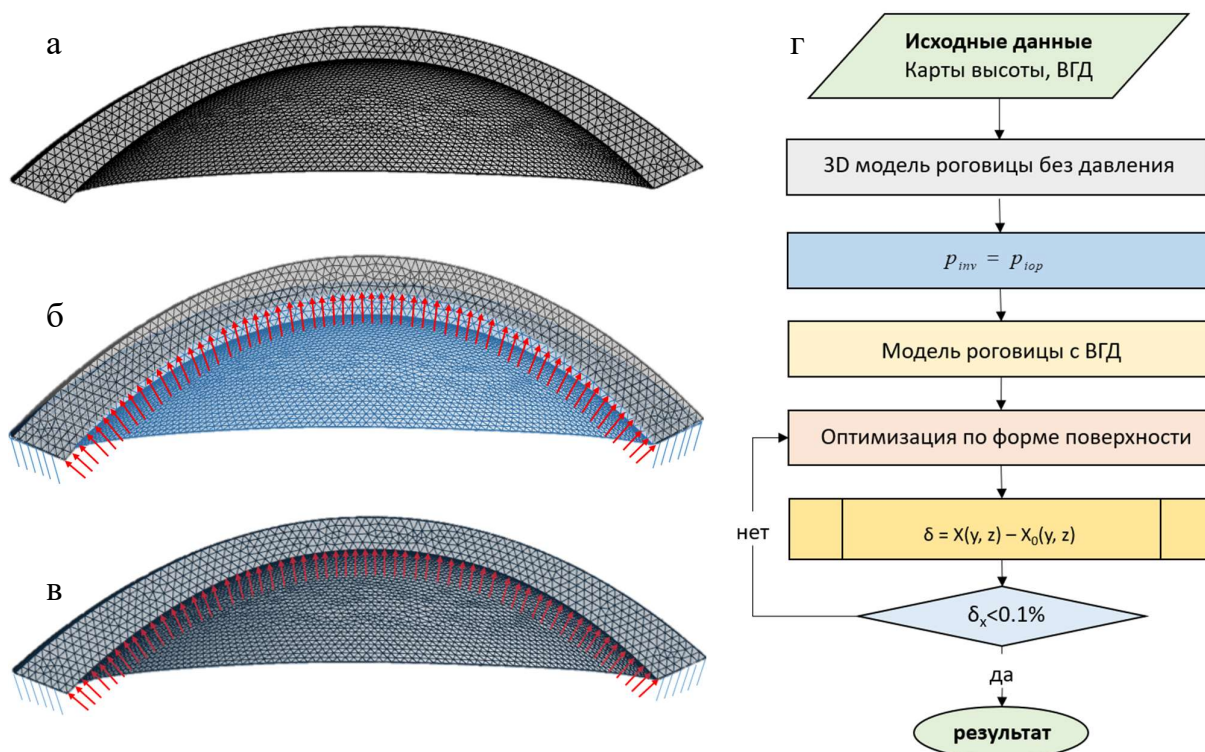


Рис. 3.4 — Нахождение исходной формы роговицы: а — модель роговицы без давления; б — модель под действием ВГД до оптимизации $\delta > 0.1\%$; в — после оптимизации $\delta < 0.1\%$ (в); г — схема определения начального состояния роговицы

В ходе геометрической оптимизации ищется такая ненагруженная форма роговицы, которая после приложения физиологического ВГД p_{ior} должна соответствовать топографии передней и задней поверхностей, зафиксированными прибором *Pentacam* при клиническом обследовании пациента. Критерием остановки

оптимизационного расчета является расхождение между расчетными (после нагружения ВГД) и экспериментальными поверхностями, которое при шаге сканирования 0,1 мм не должно превышать 0,2 мм для любой точки передней и задней поверхностей. Требуемая точность достигается за 48–56 итераций [117].

После завершения оптимизации все внутренние напряжения в модели обнуляются. Затем к полученной начальной (ненагруженной) геометрии прикладываются ВГД и решается прямая задача. В результате определяются актуальные напряжения в ткани и итоговая форма передней и задней поверхностей роговицы, соответствующая ее состоянию под нагрузкой.

3.1.4 Давление воздушного импульса при пневмотонометрии

Для численного моделирования бесконтактной тонометрии используются данные прибора *Corvis ST*, полученные в ходе клинических измерений биомеханических характеристик роговицы.

На переднюю поверхность накладывается граничное условие (3.4), описывающее воздействие нагрузок $\mathbf{q}_f$, эквивалентных давлению p_{air} воздушного импульса при обследовании на *Corvis ST*:

$$\mathbf{q}_f = -p_{air} \cdot \mathbf{n}, \quad \Gamma \in \Gamma_f. \quad (3.6)$$

Распределение давления $p_{air}(r, t)$ представляется в виде сочетания функции $f_s(r)$ радиальной координаты r передней поверхности и функции времени $f_t(t)$:

$$p_{air}(x, y, z, t) = p_{\max} \cdot f_s(r) \cdot f_t(t), \quad x \in \Gamma_f. \quad (3.7)$$

здесь $p_{\max}$ — максимальное давление в центре воздушного импульса, величина которого, также как вид и параметры функций $f_s(r)$ и $f_t(t)$ устанавливались по экспериментальным данным (замеры *Corvis ST*) и расчетным результатам работ [22, 32, 33, 117, 145, 147, 149, 154, 160], посвященных моделированию динамики взаимодействия воздушной струи и роговицы глаза (рис. 3.5, а).

Функция пространственного распределения давления $f_s(r)$ задается по круговой области на передней поверхности роговицы в виде (рис. 3.5, а):

$$f_s(r) = \exp\left[\theta_p \cdot r^2 / (d_{air}/2)^2\right]. \quad (3.8)$$

d_{air} — диаметр сопла прибора ($d_{air} = 2,4$ мм [56]); θ_p — коэффициент «сосредоточенности» (принимали $\theta_p = -0,75$).

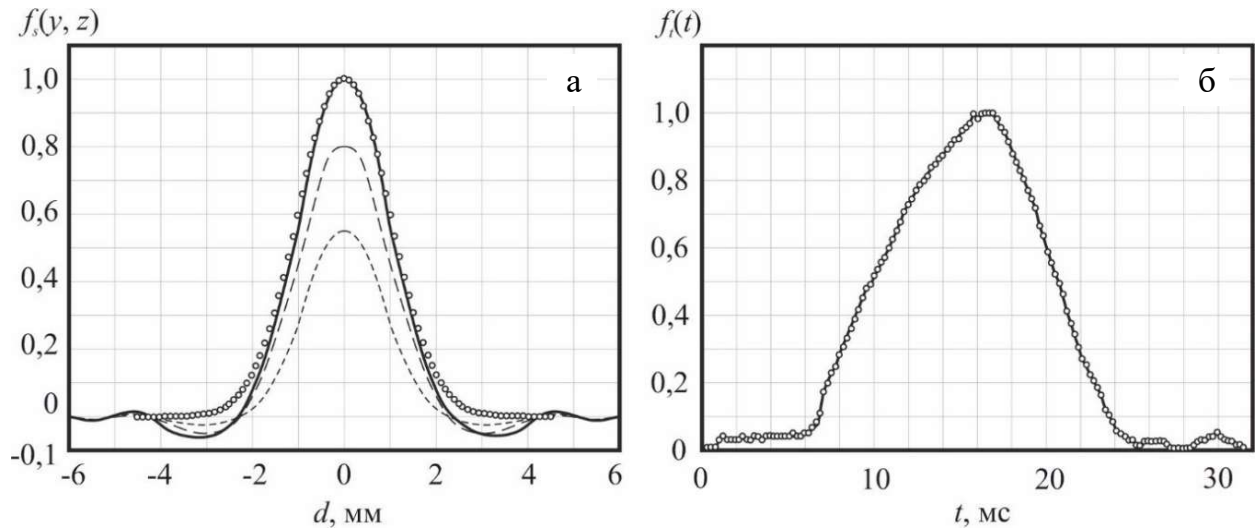


Рис. 3.5 — Картины распределения давления воздушной струи при бесконтактной тонометрии по диаметру d зоны воздействия (а) и изменения максимального давления по времени t импульса (б)

Временной профиль $f_t(t)$ давления струи задается путем прямой интерполяции приборных данных, фиксируемых *Corvis ST* в ходе пневмотонометрического теста для 140 точек исследуемого интервала времени (рис. 3.5, б).

3.1.5 Выбор модели материала здоровой роговицы

Поведение материала роговицы задается функцией плотности энергии упругой деформации W_s (см. п. 2.4). В общем виде W_s может включать несколько составляющих, отвечающих за различные механизмы деформации материала [103]:

$$W_s = W_{iso} + W_{vol} + W_{fib} + W_{vis}, \quad (3.9)$$

где W_{iso} — изотропная часть энергии, связанная с изменением формы при постоянном объеме; W_{vol} — энергия объемного упругого деформирования (см. п. 2.4);

W_{fib} — энергия деформации коллагеновых структур, учитывающая анизотропию;
 W_{vis} — диссипативная составляющая, описывающая вязкоупругие свойства.

Выполненные контрольные расчеты показали, что учет анизотропии W_{fib} и вязкоупругости W_{vis} обеспечивает повышение точности получаемых расчетных результатов на 5÷10 % при их сравнении с экспериментальными данными. Однако это сопровождается значительным увеличением продолжительности вычислений, что является критическим для разрабатываемых в данной работе алгоритмов. В связи с этим ограничимся первыми двумя компонентами (W_{iso} , W_{vol}) в соотношении (3.9), форма которых определяется далее.

Для составляющей энергии объемной упругой деформации W_{vol} используем соотношение (2.24), в котором модуль объемной упругости (κ) принимается постоянным — по данным [58,103] $\kappa = 2$ МПа. Это обусловлено тем, что роговица, как и большинство мягких биологических тканей, ведет себя как практически несжимаемый материал благодаря высокому содержанию воды, а энергия объемного деформирования на несколько порядков меньше энергии изменения формы. Выполненные предварительные расчеты подтвердили, что вариация (κ) в диапазоне от 0,1 до 100 МПа изменяет амплитуду деформаций роговицы менее чем на 0,5 %, что находится в пределах погрешности клинических измерений.

Выбор вида функции W_{iso} производился на основе анализа результатов серии сравнительных численных экспериментов, воспроизводящих пневмотонометрическое обследование пациента. При моделировании нагружения роговицы в ходе пневмотеста задавались граничные условия (3.3)–(3.6): на задней поверхности — ВГД согласно уравнениям (3.3), (3.5); на передней — переменное давление воздушного потока (3.4), (3.6).

Сравнивались пять наиболее распространенных моделей гиперупругости, применяемых для описания материала роговицы: Муни-Ривлина с 2 и 5 параметрами по выражениям (2.26) и (2.28) соответственно; Огдена (2.29); Стора-

керса (2.31); Йео (2.33). Сравнение проводилось по трем ключевым критериям, регистрируемым пневмотонометром *Corvis ST*: амплитуда деформаций, скорость деформирования и дистанция между максимумами (рис. 3.6) [22].

Для каждого критерия вычислялась (по выборке из 32 пациентов): среднеквадратическая ошибка ($RMSE$) между расчетной и экспериментальной кривой деформаций; средняя абсолютная ошибка (MAE) по 140 временным точкам пневмотеста; коэффициент детерминации (R^2) для оценки степени соответствия формы кривой. Результаты сравнения приведены в таблице 3.1.

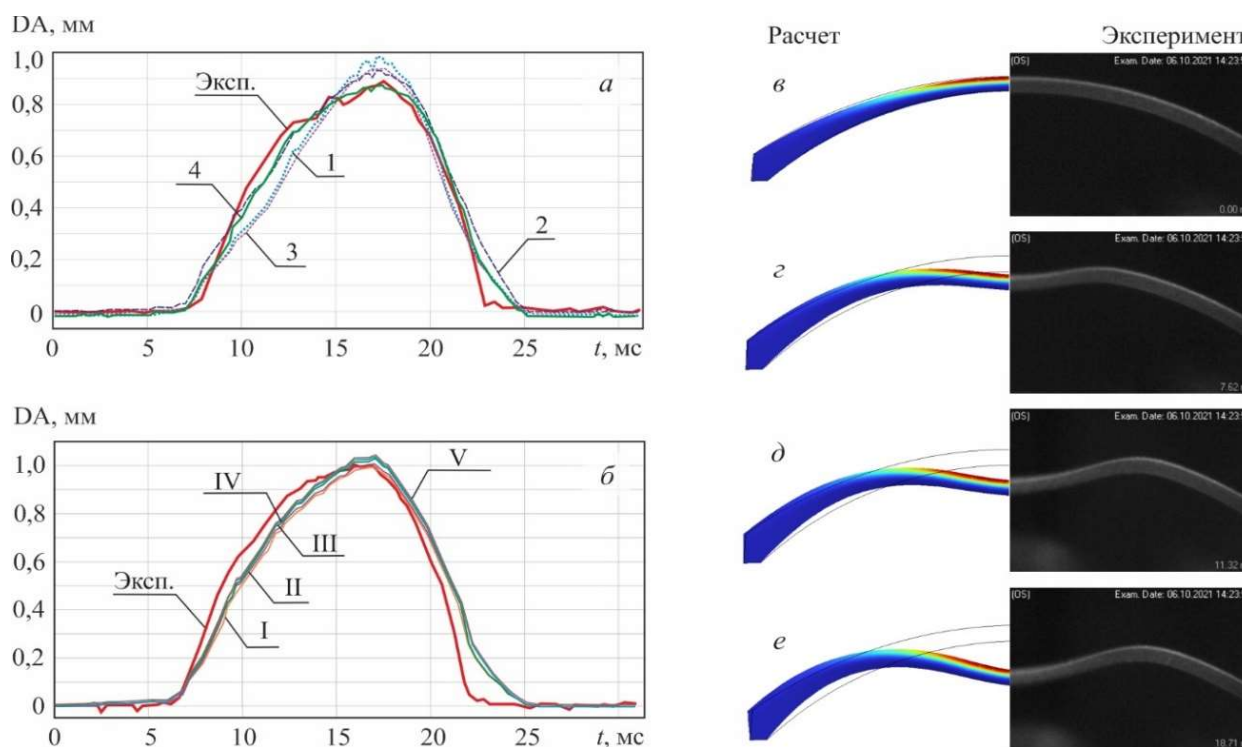


Рис. 3.6 — Сопоставление расчетных и экспериментальных данных по амплитуде деформаций роговицы при действии воздушного импульса: а — для различных моделей гиперупругости (1 — Муни-Ривлина с 2 параметрами; 2 — Муни-Ривлина с 5 параметрами; 3 — Огдена; 4 — Йео); в÷е — картины деформаций в назально-темпоральном сечении роговицы

Как видно из таблицы 3.1, модель Йео демонстрирует наилучшие показатели по всем метрикам:

– минимальная среднеквадратическая ошибка $RMSE = 0.024$ мм, а также минимальная средняя абсолютная ошибка $MAE = 0.018$ мм — оба показателя наименьшие среди всех пяти рассмотренных моделей;

– наивысший коэффициент детерминации ($R^2 = 0.982$), указывающий на хорошее соответствие формы расчетной кривой экспериментальной;

– наименьшие отклонения по производным характеристикам: отклонение скорости деформирования составляет 23.3%, а отклонение дистанции между пиками — 5.7%.

Таблица 3.1 — Количественная оценка точности различных моделей гиперупругости при моделировании пневмотонометрии (выборка $n=32$)

Модель материала	Число параметров	Амплитуда деформации DA			Отклонение скорости, %	Отклонение дистанции между пиками, %
		RMSE, мм	MAE, мм	R^2		
Муни-Ривлин (2 пар.)	2	0.068	0.052	0.932	26.5	12.3
Муни-Ривлин (5 пар.)	5	0.028	0.021	0.978	24.8	7.3
Огден	3	0.042	0.032	0.961	26.3	10.1
Сторакерс	4	0.035	0.027	0.970	26.1	11.8
Йео	3	0.024	0.018	0.982	23.3	5.7

Окончательно, для здоровой роговицы (или ее интактной части), в рамках модели Йео функция W_{iso} принимается в виде (2.33) [96]

$$W_{iso} = c_1 (\bar{I}_1 - 3) + c_2 (\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3 (\bar{I}_1 - 3)^3.$$

3.1.6 Модель материала в зоне кератоконуса

Для моделирования патомеханики кератоконуса в модели здоровой роговицы (2.33) вводится совокупность локальных областей Ω_i с пониженной механической жесткостью. Эти области центрируются в 19-ти характерных точках K_i , определяемых на основе топографических данных пациента (рис. 3.7) [22, 32, 117]: в 5-ти опорных — апексе (A_{rex}), минимальной пахиметрии (P_{min}), наибольшей задней элевации (e_{max}), максимальной интенсивности деформаций (ϵ_{max}), максимальной кривизны передней поверхности (K_{max}), а также в 14 промежуточных — равноудаленных от опорных (рис.3.7, б).

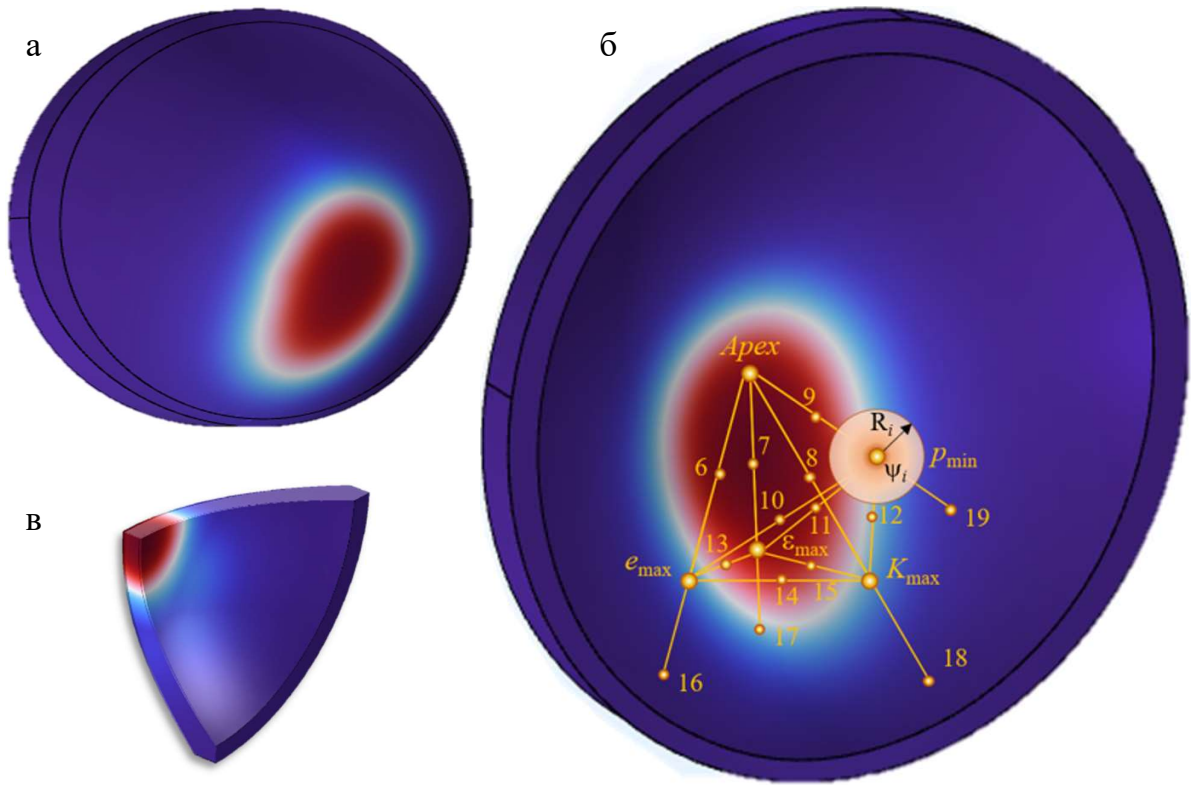


Рис. 3.7 — Зона пониженной жесткости в области кератоконуса в объеме геометрической модели по передней (а), задней (б) поверхностям и в сечениях по толщине (в) роговицы

Предполагается, что каждой из точек K_i соответствует локальный максимум уменьшения абсолютных значений коэффициентов «жесткости» c_1, c_2, c_3 в модели гиперупругого материала (2.33). По мере отдаления от центра i -й области K_i к краевым участкам устанавливается постепенное возрастание параметров c_1, c_2, c_3 посредством функции ψ_{kc} [23, 32, 117]:

$$\psi_{kc} = \sum_i \psi_i^{\max} \cdot \exp(-\theta_i \cdot \rho_i^2 / R_i^2), \quad (3.10)$$

где $\psi_i^{\max}$ — максимальное относительное снижение жесткости в центре очага (безразмерный коэффициент, принимающий значения от 0 для здоровой ткани до 1 при полной потере жесткости); ρ_i — расстояние от центра i -й зоны до исследуемой точки расчетной области; R_i — «эффективный» радиус до границы i -й зоны; θ_i — градиент изменения свойств вдоль радиуса ρ_i (принимали $\theta_i = 0.693$, что соответствует 50% снижению величины ψ_i на расстоянии R_i от центра i -й зоны).

Таким образом, в случае роговицы с кератоконусом выражение (2.33) для упругого потенциала с учетом функции (3.10) можно записать так [23, 32, 117]:

$$W_{iso}^k = (1 - \psi_{kc}) \cdot \left[c_1 (\bar{I}_1 - 3) + c_2 (\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3 (\bar{I}_1 - 3)^3 \right]. \quad (3.11)$$

3.2 Методика идентификации параметров материала

Большая часть параметров разработанной модели определяются в ходе клинического обследования конкретного пациента: геометрические параметры роговицы, параметры ее нагружения — ВГД, пространственно-временная конфигурация воздушного импульса.

Однако механические свойства материала роговицы и их трансформация при патологии остаются неизвестными для конкретного пациента и практически не поддаются прямому *in vivo* экспериментальному определению при современном уровне развития диагностики. Использование усредненных литературных данных противоречит принципам персонализированного подхода и зачастую неприемлемо из-за значительных индивидуальных различий. В связи с этим возникает необходимость в решении обратных задач по идентификации неизвестных параметров модели материала индивидуального пациента.

3.2.1 Целевые функции и алгоритмы оптимизации

Для установления неизвестных биомеханических характеристик материала решается комплекс обратных задач по поиску параметров модели для случаев:

- здоровой роговой оболочки (2.33);
- роговицы с кератоконусом (3.11).

Применяется алгоритм многопараметрической оптимизации (встроенный модуль системы *Comsol Multiphysics*), заключающийся в поиске минимума целевой функции $Z(c_1, c_2, c_3, \psi_{\max}, R_k)$, неявно включающей параметры материала роговой оболочки (рис.3.8):

- в неповрежденных областях (c_1, c_2, c_3) ;

– в зонах кератоконуса ($\psi_{\max}$ — максимальное снижение жесткости в зоне кератоконуса; R_k — эффективный радиус зоны кератоконуса от ее центра до наиболее удаленной точки на границе).

Целевая функция формируется как сумма квадратов расхождений между расчетными и экспериментальными значениями инструментально контролируемых параметров. На разных этапах решения в качестве таких характеристик могут выступать:

– амплитуда деформаций роговицы, регистрируемая $DA_j^{\exp}$ пневмотонометром *Corvis ST* для $n=140$ референсных точек, и ее расчетная величина DA_j^{FEM} для каждого j -го момента действия воздушного импульса

$$Z_b(c_1, c_2, c_3, \psi_i^{\max}, R_i) = \sum_{j=1}^n (DA_j^{FEM} - DA_j^{\exp})^2 \rightarrow \min, \quad (3.12)$$

– тангенциальная кривизна передней поверхности, определяемая для заданного множества $1 \leq \xi \leq N$ точек топографической карты расчетным Kt_{ξ}^{FEM} и экспериментальным $Kt_{\xi}^{\exp}$ путем

$$Z_t(c_1, c_2, c_3, \psi_i^{\max}, R_i) = \sum_{\xi=1}^N (Kt_{\xi}^{FEM} - Kt_{\xi}^{\exp})^2 \rightarrow \min. \quad (3.13)$$

В качестве предпочтительного алгоритма оптимизации целевой функции, руководствуясь результатами п. 2.6.4, для здоровых роговиц выбран алгоритм Левенберга-Марквардта, для роговиц с кератоконусом — подход Нелдера-Мида [117].

3.2.2 Идентификация параметров здоровой роговицы

Как следует из выражения (2.23), модель здоровой роговицы содержит четыре упругих константы: c_1 , c_2 , c_3 и κ . При этом модуль объемной упругости, как наиболее консервативный (малоизменяющийся) из четырех, принят постоянным для различных пациентов (роговиц) по данным [58, 103] $\kappa = 2$ МПа.

Методика определения параметров механической модели интактной роговицы (2.33) реализуется следующим способом (рис.3.8, блок А).

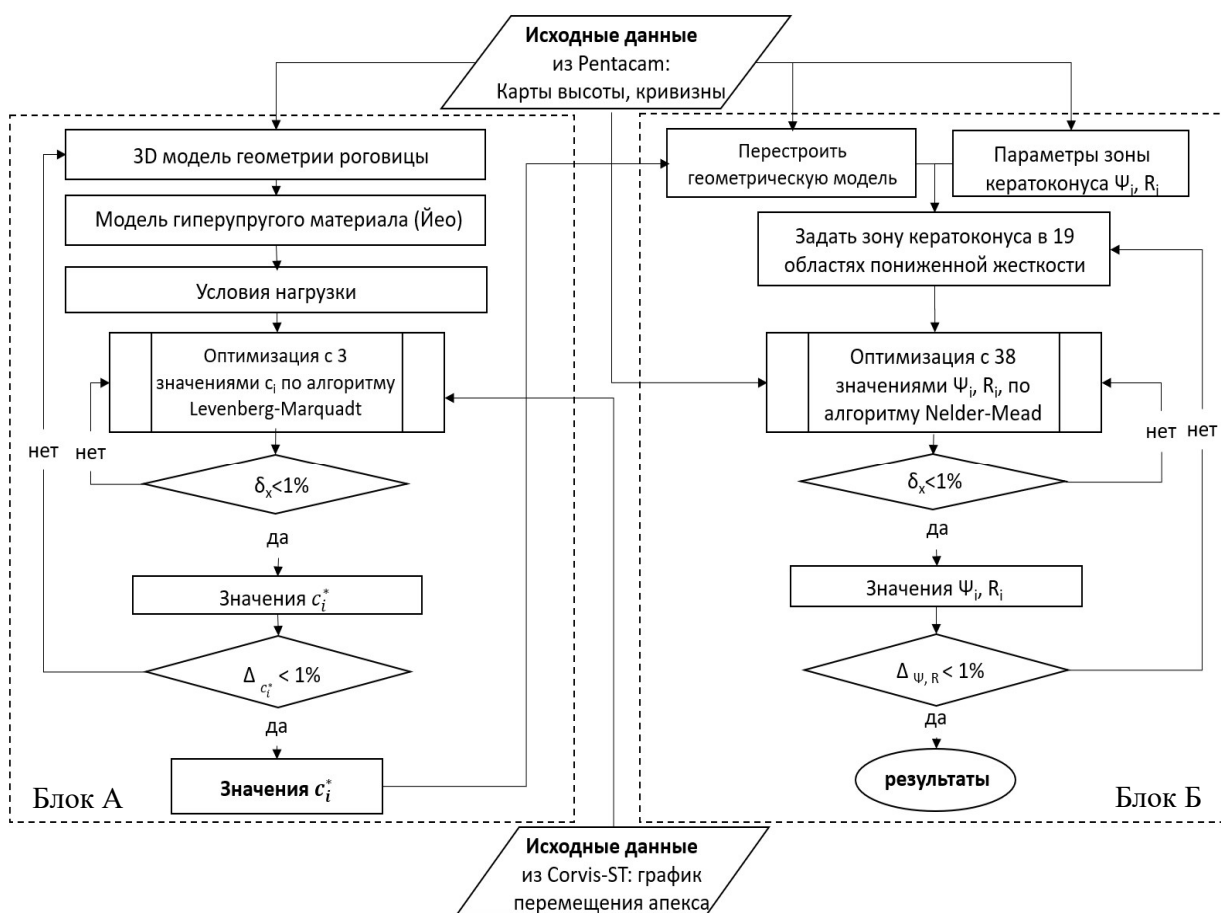


Рис. 3.8 — Схема алгоритм идентификации параметров материала роговицы в интактной части (блок А) и в зоне кератоконуса (блок Б)

1. Построение геометрии. На основе результатов кератотопографического исследования (*Pentacam AXL*) создается персонализированная 3D-модель роговицы (см. п.2.2, рис. 2.10).

2. Начальное приближение. Параметры модели материала (2.33) задаются как усредненные значения механических свойств для здоровых роговиц.

3. Нахождение ненагруженной формы (обратная задача). Выполняется оптимизация конфигурации поверхности алгоритмом IPOPT (см. п. 3.1.3). Полученное распределение напряжений обнуляется, новая геометрия принимается за исходную.

4. Роговица под действием ВГД (прямая задача). К ненагруженной геометрии прикладывается ВГД согласно (3.3), (3.5). Определяется конфигурация роговицы под нагрузкой и соответствующее НДС.

5. Сравнение с экспериментом. Расчетные координаты точек передней и задней поверхностей сопоставляются с данными Pentacam. Оценивается соответствие ключевых расчетных и экспериментальных топографических и томографических характеристик (толщины, тангенциальной и сагиттальной кривизны) (рис. 3.9).

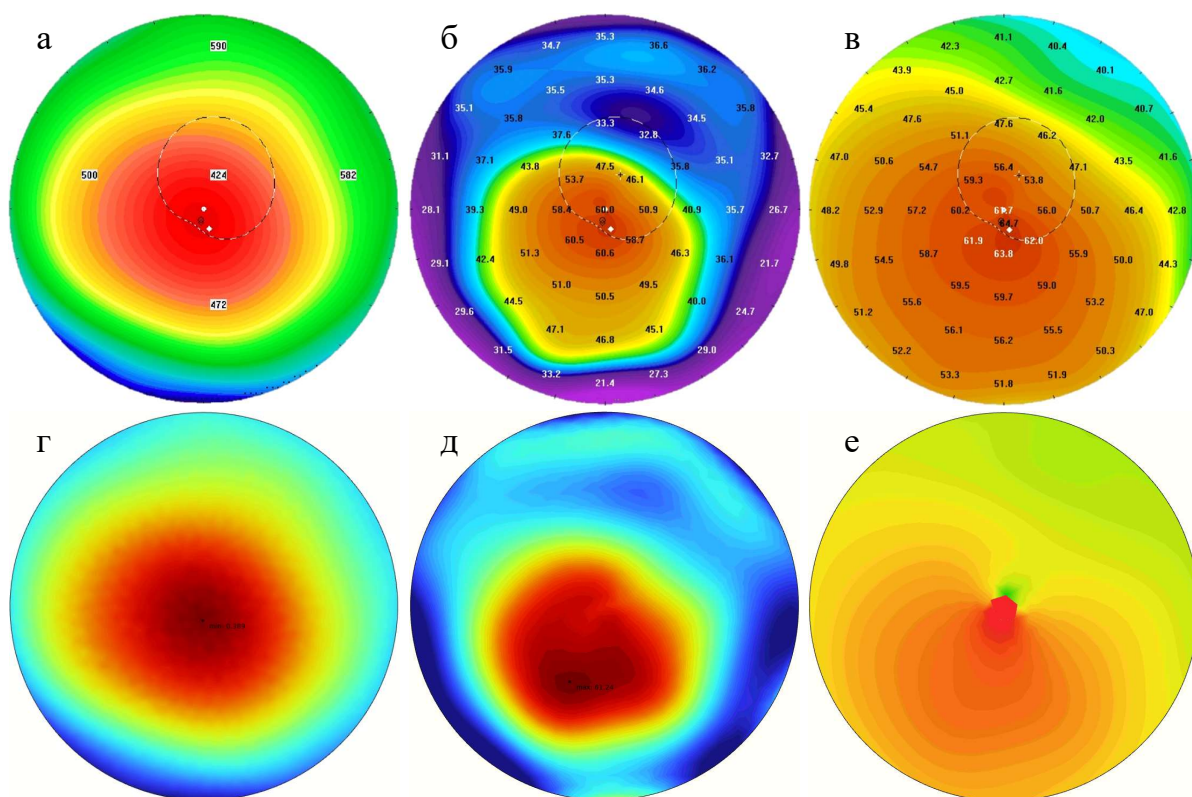


Рис. 3.9 — Экспериментальные (а–в) и расчетные (г–е) карты распределения толщины (а, б), тангенциального (в, г) и сагиттального (д, е) радиусов кривизны здоровой роговицы

6. Идентификация параметров интактной роговицы. Формулируется задача о деформациях роговицы при воздействии ВГД на задней поверхности (3.3), (3.5) и давления воздушной струи при тонометрии на передней (3.4), (3.6), (3.7). Данная задача решается, как обратная: определяется набор коэффициентов c_1 , c_2 , c_3 , обеспечивающих минимальное суммарное (для 140 точек) среднеквадратическое расхождение δ_x теоретической амплитуды деформаций от экспериментальной кривой

(рис. 3.6, а), полученной для конкретного пациента при исследовании на пневмометре *Corvis ST*. Используется метод Левенберга–Марквардта (рис.3.8).

7. Итерационное уточнение. При необходимости шаги 3–6 повторяются до достижения требуемой точности Δ_{c_i} установления коэффициентов c_1, c_2, c_3 по расхождению с соответствующими величинами в предыдущем приближении (рис.3.8).

В результате проведенных вычислительных экспериментов для роговиц с кератоконусом разных стадий, а также здоровых роговиц (общее количество пациентов всех групп — 78 чел.) были установлены значения упругих коэффициентов c_1, c_2, c_3 для моделей (2.33), (3.11) гиперупругого поведения материала роговицы вне зоны кератоконуса (рис. 3.10). Показаны средние значения каждого из коэффициентов (толстая линия), границы первого и третьего квартиля (прямоугольная область) и среднеквадратическое отклонение (тонкая линия с засечкой) [23, 32, 33].

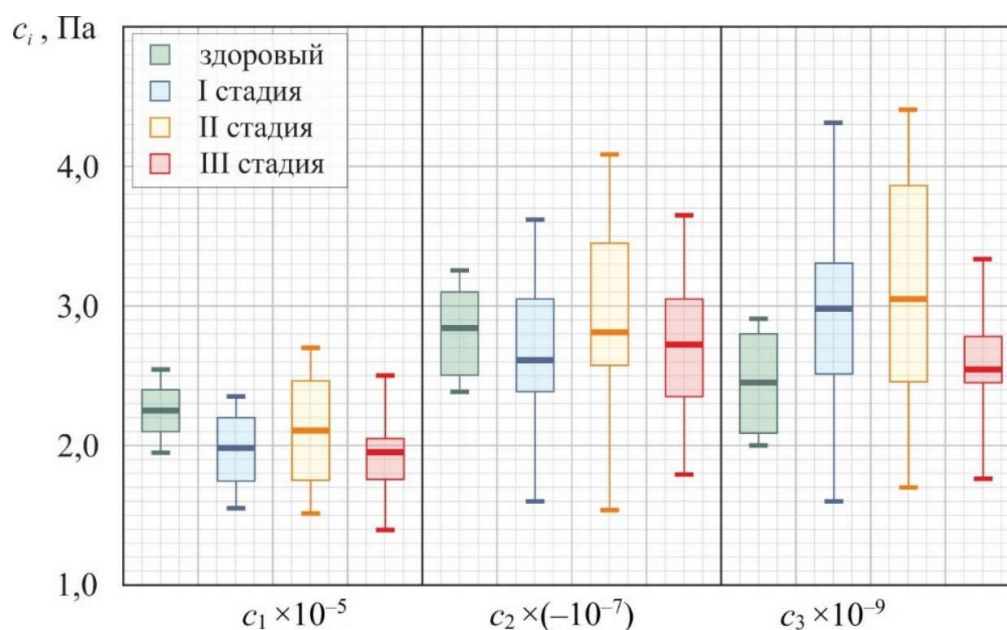


Рис. 3.10 — Значения упругих коэффициентов c_1, c_2, c_3 для модели гиперупругого поведения материала роговицы за пределами зоны кератоконуса

3.2.3 Идентификация параметров зоны кератоконуса

В случае кератоконуса процедура усложняется из-за увеличения числа варьируемых параметров целевой функции $Z(c_1, c_2, c_3, \psi_i^{\max}, R_i)$ в (3.12), (3.13). Решение осуществляется поэтапно (рис.3.8, блок Б).

1. Осредненная оценка. Методика из п. 3.2.2 применяется для определения «осредненных» параметров c_1^* , c_2^* , c_3^* эктатической роговицы в предположении однородного снижения жесткости по объему.

2. Локализация зоны кератоконуса. Вводится локальная круговая область кератоконуса эффективным радиусом R_k с пониженными кратно $\psi_{\max}$ коэффициентами c_1, c_2, c_3 . На удалении от этой зоны роговица считается неизменной.

Границы области предварительно определяются по пахиметрической карте (желтая зона по шкале Белина, *Pentacam*) (рис. 3.11) [33, 149].

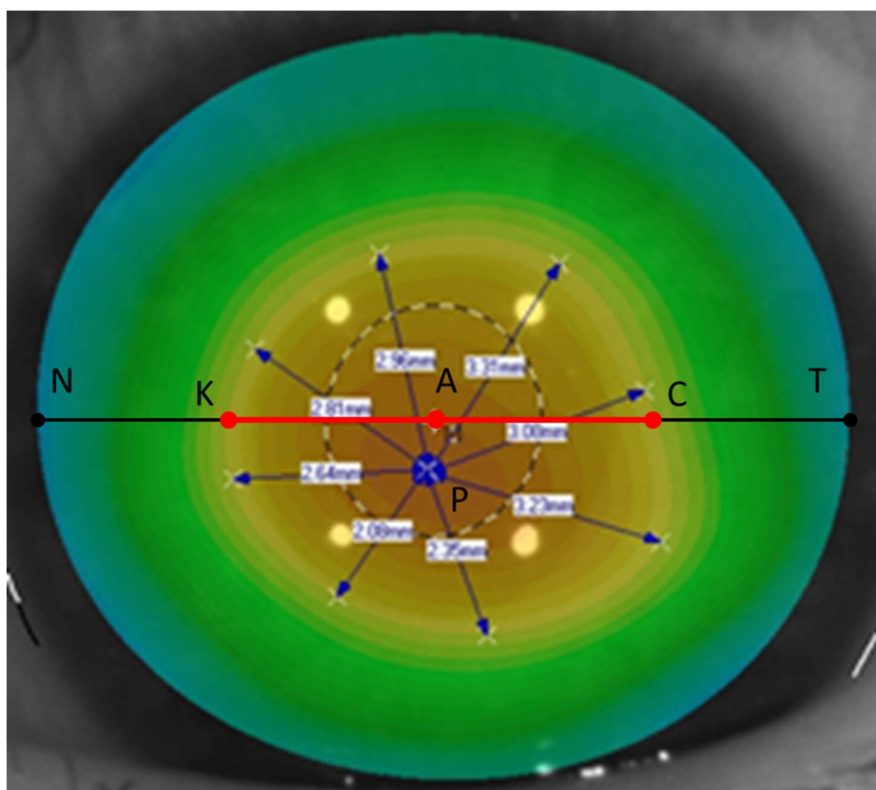


Рис. 3.11 — Схема определения размеров зоны кератоконуса и соотношения отрезков назально-темпоральной оси (NT) роговицы, приходящихся на области пониженной (KA , AC) и нормальной (NK , CT) жесткости

Начальная величина $\psi_{\max}$ задается в зависимости от стадии заболевания:
 I стадия — $\psi_{\max}^0 = 0,25$; II — $\psi_{\max}^0 = 0,5$; III — $\psi_{\max}^0 = 0,75$. Радиус R_k^0 принимается, как наибольший из отрезков KA или AC (рис. 3.7).

Тогда ориентировочные значения коэффициентов упругости c_1^0, c_2^0, c_3^0 роговицы за пределами зоны кератоконуса:

$$c_i^0 = c_i^* \cdot 2 \left\{ \left[\frac{NK}{NA} + \frac{CT}{AT} \right] + (1 - \psi_{\max}^0) \cdot \left[\frac{KA}{NA} + \frac{AC}{AT} \right] \right\}^{-1}. \quad (3.14)$$

3. Оптимизация параметров зоны конуса. Используя найденные значения $c_1^0, c_2^0, c_3^0, \psi_{\max}^0$ и R_k^0 в качестве начальных для роговицы с кератоконусом, решается обратная задача с целевой функцией $Z_b(c_1, c_2, c_3, \psi_{\max}, R_k)$ (3.12) для амплитуды деформаций (данные *Corvis ST*, рис. 3.6, а). Производится поиск пяти неизвестных параметров $c_1, c_2, c_3, \psi_{\max}, R_k$ (алгоритм Нелдера-Мида). В качестве центра зоны с пониженными свойствами выбирались точки: минимальной пахиметрии, максимальной задней элевации, максимальной кривизны передней поверхности.

4. Оптимизация по топографическим данным. В зоне кератоконуса вводится система из 19-ти локальных очагов пониженной жесткости (рис. 3.7, б). Для каждого очага определяются параметры $\psi_i^{\max}, R_i$ из условия (3.13) минимизации целевой функции $Z_t(\psi_i^{\max}, R_i)$ отклонения расчетной Kt^{FEM} и экспериментальной $Kt^{\exp}$ кривизны передней поверхности (данные *Pentacam AXL*, рис. 3.12). При этом коэффициенты жесткости здоровой части роговицы c_1, c_2, c_3 берутся из предыдущего этапа и считаются неизменными.

5. Итерационное уточнение. С уточненными параметрами зоны кератоконуса осуществляется новое приближение коэффициентов c_1, c_2, c_3 из условия (3.12) минимизации функции $Z_b(c_1, c_2, c_3)$ отклонения амплитуды деформаций. Значения $\psi_i^{\max}, R_i$ при этом фиксируются. Шаги 4 и 5 повторяются до сходимости в соседних итерациях с заданной точностью $\Delta_{\psi, R}$ определения параметров $\psi_i^{\max}, R_i$ и коэффициентов c_1, c_2, c_3 (рис. 3.7, б).

Результатом решения являются картины расположения зоны пониженной жесткости в области кератоконуса (рис.3.12) и величины параметров модели материала роговицы (рис. 3.13).

На рис 3.12 показано, как в ходе итерационной идентификации зоны кератоконуса происходит адаптация 19-точечного шаблона (рис. 3.7, б) под индивидуальную топографию роговицы конкретного пациента (алгоритм Нелдера-Мида).

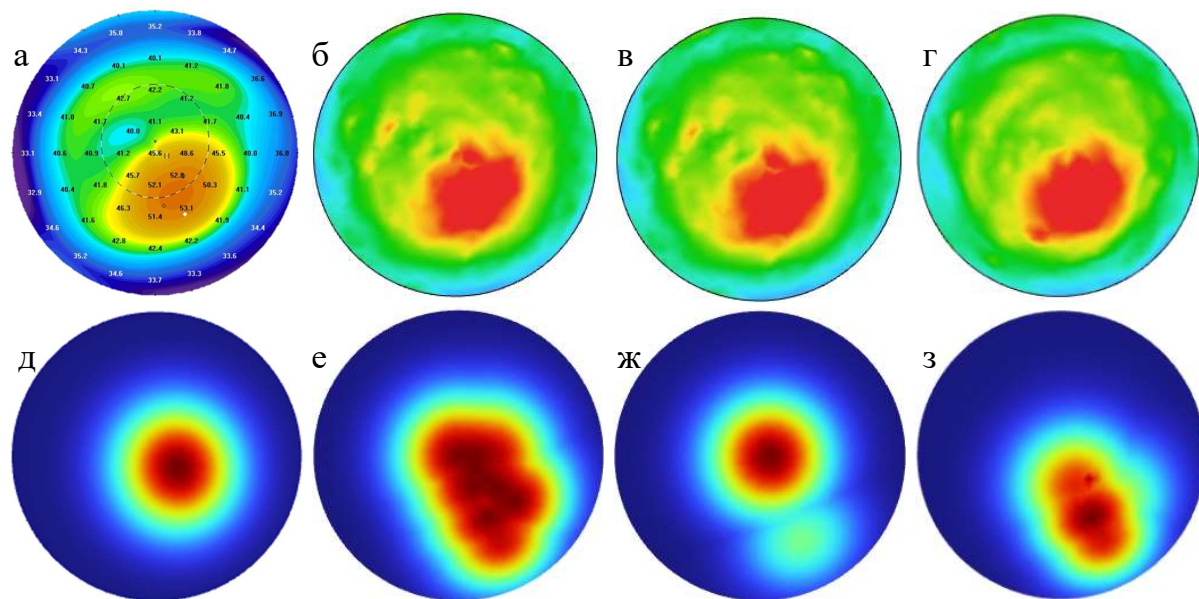


Рис. 3.12 — Этапы идентификации формы и размеров зоны пониженной жесткости в области кератоконуса на основе калибровки карт тангенциальной кривизны: а — передняя кривизна (данные *Pentacam*); б÷г — расчетные карты передней кривизны в ходе последовательных приближений; д÷е — трансформации зоны пониженной жесткости при оптимизации

На рис. 3.13 приведены расчетные данные о характеристиках зоны пониженной жесткости в зависимости от стадии заболевания — максимальное снижение жесткости $\psi_{\max} = \max(\psi_i^{\max})$, максимальный эффективный радиус R_k , а также отношение максимальной $\varepsilon_{\max}$ и минимальной $\varepsilon_{\min}$ интенсивности деформаций в роговице *MMSI*, как показатель механической нестабильности [22, 32, 33]:

$$MMSI = \varepsilon_{\max} / \varepsilon_{\min} . \quad (3.14)$$

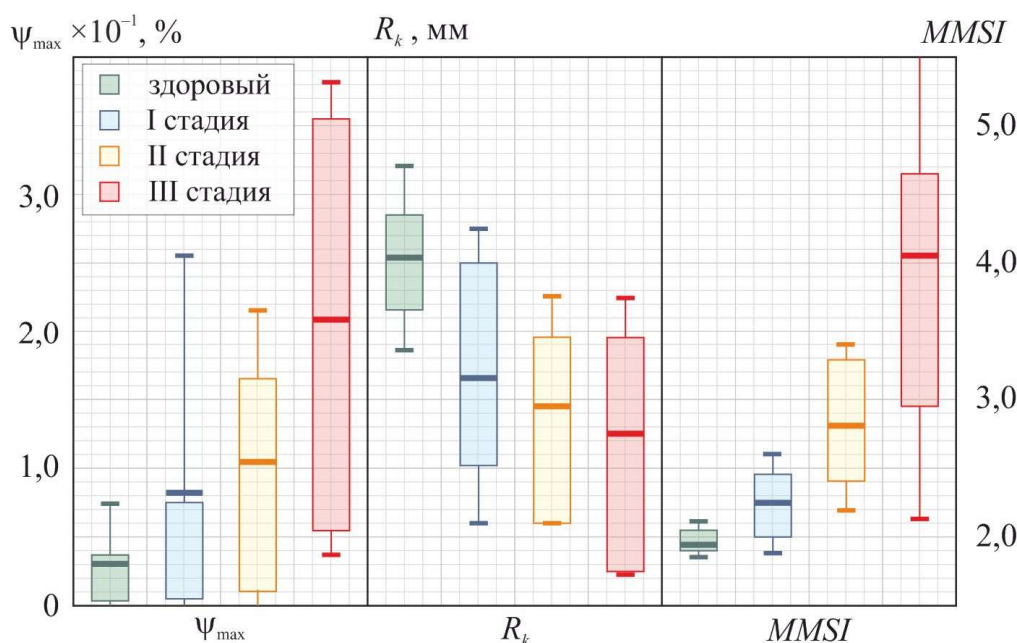


Рис. 3.13 — Значения характеристик зоны пониженной жесткости: коэффициент снижение жесткости $\Psi_{\max}$, эффективный радиус R_k , отношение максимальной и минимальной интенсивности деформаций $MMSI$ в роговице.

3.3. Расчетные результаты и их анализ

Анализ данных, приведенных на рис.3.10, 3.13, показывает, что за пределами зоны кератоконуса средние расчетные значения коэффициентов модели Йео (c_1, c_2, c_3) для различных стадий заболевания мало отличаются от характеристик здоровой роговицы, практически укладываясь в диапазон стандартного отклонения (рис. 3.10). Это свидетельствует о том, что патологические изменения при кератоконусе носят преимущественно локальный характер, не затрагивая глобальные механические свойства периферической ткани роговицы.

С развитием заболевания наблюдается устойчивый рост коэффициента падения жесткости $\Psi_{\max}$: I стадия — $\Psi_{\max}^{\text{cp}} \approx 8\%$; II стадия — $\Psi_{\max}^{\text{cp}} \approx 11\%$; III стадия — $\Psi_{\max}^{\text{cp}} \approx 21\%$ (рис.3.13). Также возрастает показатель механической нестабильности $MMSI$ (с 2.2 до 4.05), что указывает на усиление концентрации деформаций в патологической зоне. При этом эффективный радиус зоны R_k уменьшается: процессы максимальной деградации свойств и роста деформаций локализуются вокруг вер-

шины конуса. Повышенный разброс данных может объясняться как индивидуальными особенностями протекания заболевания (разбросом свойств) у различных пациентов, так и более высокой погрешностью экспериментальных данных при обследовании больных на поздних стадиях кератоконуса.

На рис.3.14, 3.15 приводятся данные об основных геометрических, топо- и томографических параметрах (рис.3.14) и характеристиках НДС (рис.3.15) роговицы под действием ВГД для различных клинических случаев.

На рис. 3.14 (а–в) показаны экспериментальные карты толщины роговицы, тангенциальной кривизны задней поверхности и задней элевации, полученные для конкретного пациента при помощи анализатора *Pentacam*. Для этого же пациента приводятся расчетные карты толщины, кривизны и перемещения точек задней поверхности (рис. 3.14, г–е), картины распределения интенсивности деформаций и напряжений под действием ВГД (рис. 3.14, ж, з), а также коэффициента снижения жесткости в области кератоконуса по задней поверхности роговицы (рис. 3.14, и).

Сопоставление расчетных картин интенсивности деформаций с полученными экспериментально (*Pentacam AXL*) пахиметрическими картами, картами задней элевации и кривизны показывает, что в локальной области роговицы с наименьшей толщиной (желтая область по шкале Белина; рис. 3.14, а; рис. 3.15, в, г), ее отличие (превышение) от минимальной составляет 20–25%. При этом на данную наиболее тонкую область роговицы приходятся наибольшие значения деформаций (50–100% от максимума; на рис. 3.14 (ж) и рис. 3.15 (а, б) — темно-красная область), тогда как остальная часть роговицы мало деформирована (0–50 % диапазона значений).

Точка максимальной интенсивности деформаций (точка $\varepsilon_{\max}$ на рис. 3.15) достаточно случайным образом может локализовываться вблизи любой из характерных точек роговицы — минимальной пахиметрии ($P_{\min}$), наибольшей элевации ($e_{\max}$), максимальной кривизны ($K_{\max}$) задней поверхности. Вероятно, ни одна из этих точек не может надежно ассоциироваться с центром области пониженных свойств роговицы с кератоконусом. Формирование зоны пониженной жесткости в области кератоконуса определяется двумя механизмами — уменьшением толщины роговицы (геометрическое разупрочнение) и снижением ее упругих и прочностных

свойств (физическое разупрочнение), при этом вершина конуса будет располагаться на промежутке между этими двумя точками [117].

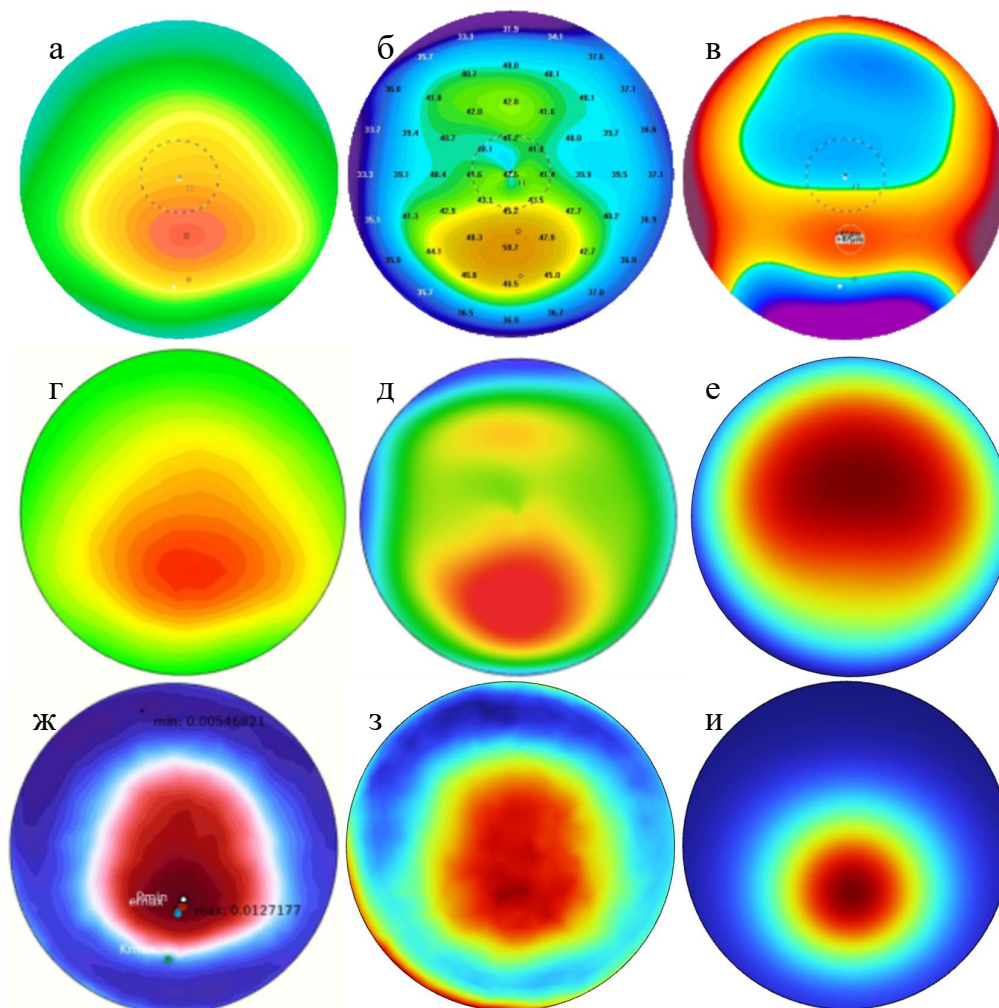


Рис. 3.14 — Сопоставление экспериментальных карт толщины (а), задней кривизны (б) и элевации (в) роговицы с расчетными картами толщины (г), задней кривизны (д), перемещений (е), интенсивности напряжений (ж), интенсивности деформаций (з) и функции снижения жесткости (и) точек задней поверхности роговицы с кератоконусом под действием ВГД

Центром развития первого механизма является точка минимальной пахиметрии ($P_{\min}$), центр снижения свойств остается неизвестным и достоверно практически не диагностируется современными приборными средствами. В этой связи существующие гипотезы о том или ином расположении центра наиболее ослабленной области — в зоне минимальной пахиметрии, максимальной задней элевации [87],

максимальной кривизны передней [87,119] или задней поверхностей требуют дальнейшего обсуждения и исследования.

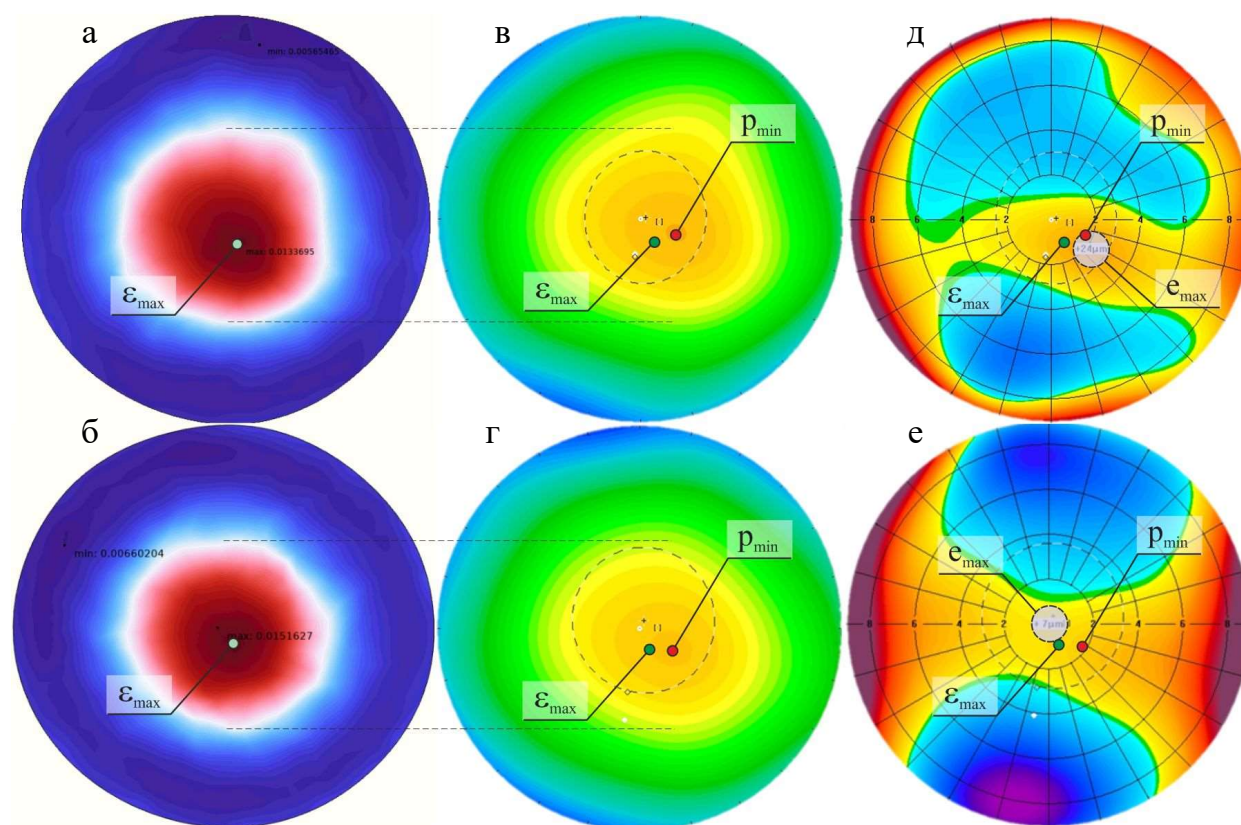


Рис. 3.15 — Сопоставление для двух различных пациентов (а, в, д — первый пациент; б, г, е — второй пациент) характерных расчетных картин интенсивности деформаций (а, б) в роговице под действием ВГД с картами пахиметрии (в, г) и задней элевации (д, е): $P_{\min}$ — точка минимальной пахиметрии, $e_{\max}$ — область наибольшей элевации, $\epsilon_{\max}$ — точка максимальной интенсивности деформации

Результаты математического моделирования показывают (рис. 3.16), что для роговицы с кератоконусом ранней стадии (когда снижение упругих свойств сравнительно невелико – не более 10–15 %) изменение положения области пониженных свойств принципиально не изменяет ни основные расчетные топографические и томографические параметры, ни распределение параметров НДС материала. В частности, на рис. 3.16 для одного и того же пациента построены расчетные карты тангенциальной кривизны (рис. 3.16, а–в) и интенсивности деформаций (рис. 3.16, г–е) задней поверхности для трех возможных случаев локализации зоны пониженной

жесткости — в точке минимальной пахиметрии (рис. 3.13, а, г), максимальной задней элевации (рис. 3.13, б, д) и максимальной кривизны задней поверхности (рис. 3.13, в, е). При этом максимальное взаимное отклонение параметров не превышает 5 % для каждого из указанных случаев. Аналогичные результаты получены при расчетах, проведенных при помощи различных алгоритмов оптимизации (*Nelder-Mead*, COBYLA и BOBYQA).

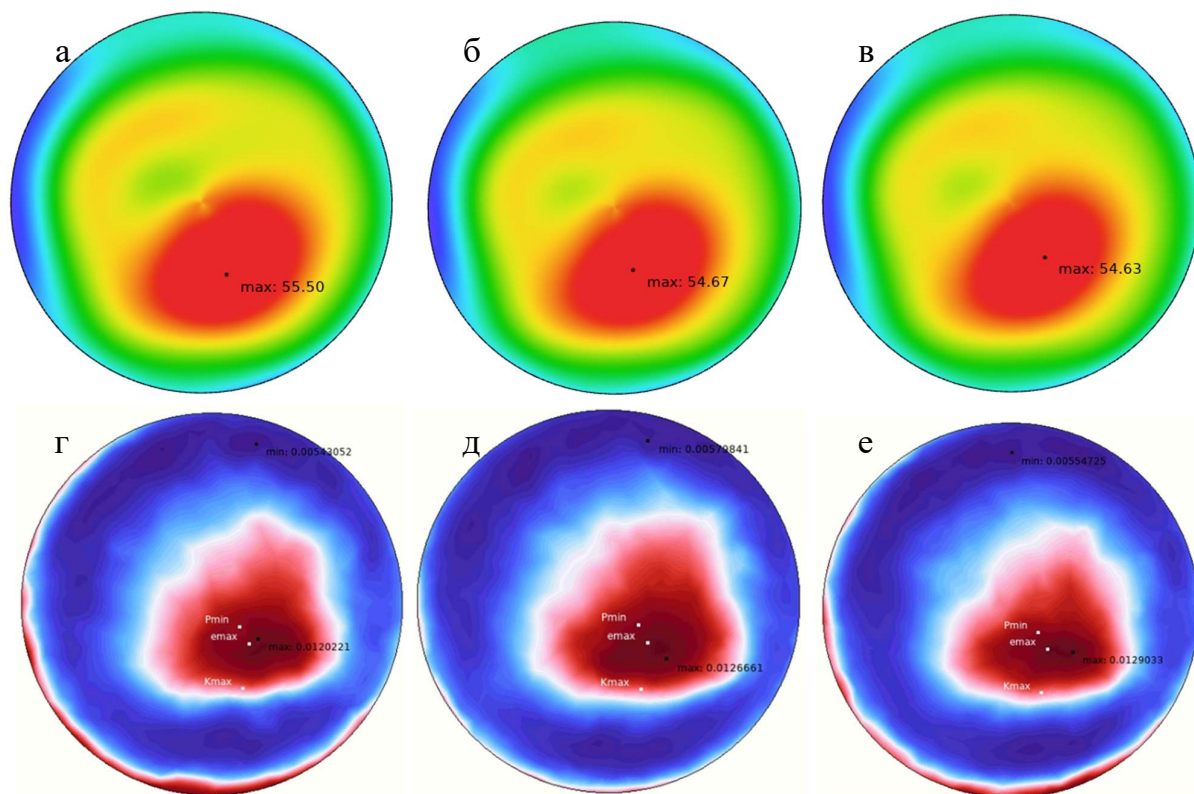


Рис. 3.16 — Расчетные карты кривизны задней поверхности (а–в) и интенсивности деформаций (г–е) роговицы под действием ВГД при помощи различных алгоритмов оптимизации: *Nelder-Mead* (а, г), COBYLA (б, д) и BOBYQA (в, е)

Представляется возможным в первом приближении в качестве центральной точки зоны снижения жесткости при кератоконусе выбирать точку минимальной пахиметрии роговицы, а при наличии соответствующих экспериментальных или расчетных данных — точку максимальной интенсивности деформаций. При этом зона пониженной жесткости, в которой реализуются оба механизма разупрочнения

(геометрический и физический), может быть установлена, как область с наименьшей толщиной, где локализуются наибольшие деформации (рис. 3.15).

В результате моделирования формируются расчетные картины основных кератотопографических и биомеханических параметров роговицы с кератоконусом — толщины, кривизны поверхностей, интенсивности деформаций, а также распределения по объему роговицы коэффициента снижения жесткости в зоне кератоконуса (рис. 3.17). На основе полученных данных выстраивается расчетно-экспериментальная методика диагностики кератоконуса на основе совместного анализа биомеханических и топографических особенностей роговицы пациента и вырабатывается индивидуализированная процедура лечения.

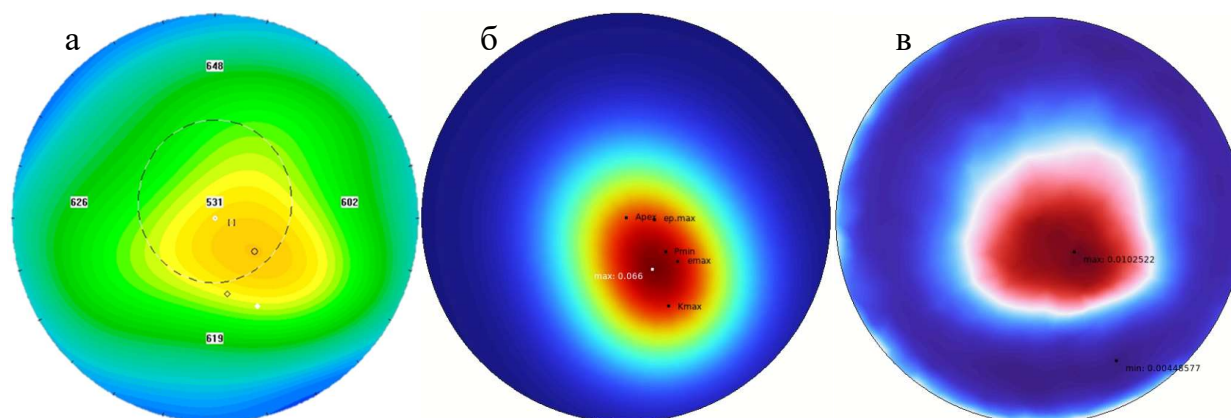


Рис. 3.17 — Экспериментальная карта толщины по данным *Pentacam* (а) и расчетные карты распределения коэффициента снижения жесткости (б) и интенсивности деформаций (в) задней поверхности роговицы в зоне кератоконуса

Выводы к 3-й главе

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Разработана биомеханическая модель зоны кератоконуса, в которой патологическая область представлена в виде суперпозиции 19 локальных очагов с пониженной жесткостью. Модель реализована путем введения функции распределения жесткости ψ_{kc} , модифицирующей упругий потенциал Йео в пространстве материала. Это позволило описать два сопряженных механизма разупрочнения роговицы: геометрический (локальное истончение, снижающее несущую способность) и физический (пространственная деградация гиперупругих свойств стромы). Такой подход обеспечивает адекватное воспроизведение патомеханики кератоконуса и неоднородного НДС, характерного для эктатической роговицы.

2. Решена задача геометрической персонализации модели роговицы. Показано, что прямое использование клинических данных кератотопографии (*Pentacam*), полученных *in vivo*, в КЭ модели приводит к ошибкам в оценке НДС, поскольку эти данные соответствуют деформированной под действием ВГД конфигурации. Применение алгоритма внутренней точки IPOPT позволило восстановить ненагруженную геометрию роговицы, минимизировав расхождения между расчетной и экспериментальной формами после приложения ВГД до 0,1%. В результате создана персонализированная геометрическая модель, корректно отражающая начальное состояние роговицы, что является необходимым условием для достоверного определения актуального НДС.

3. Разработана двухэтапная процедура решения обратной коэффициентной задачи для идентификации биомеханических параметров. На первом этапе по данным пневмотонометрии (*Corvis ST*) идентифицируются упругие константы неизменной стромы c_1, c_2, c_3 с использованием градиентного метода Левенберга–Марквардта, обеспечивающего быструю сходимость в задачах малой размерности. На втором этапе, при наличии 38 варьируемых параметров зоны конуса, применяется метод Нелдера–Мида, устойчивый к негладкости целевой функции, обусловленной шумами экспериментальных данных. Верификация модели выполнена путем сопо-

ставления расчетных и клинических карт кривизны (*Pentacam*) и амплитуд деформаций (*Corvis ST*), что подтвердило корректность идентификации индивидуальных биомеханических характеристик.

4. Установлены количественные закономерности изменения биомеханических параметров с прогрессированием кератоконуса. Показано, что упругие свойства ткани за пределами зоны конуса (c_1, c_2, c_3) остаются в пределах физиологической нормы, что подтверждает локальный характер патологии. С развитием заболевания выявлен устойчивый рост коэффициента падения жесткости $\psi_{\max}$ (с 0,08–0,10 на I стадии до 0,18–0,21 на III стадии) и отношения максимальной интенсивности деформаций к минимальной $MMSI$ (с 2,2 до 4,05), при одновременном уменьшении эффективного радиуса зоны R_k . Данные тенденции указывают на прогрессирующую концентрацию деформаций и локализацию деградации свойств вокруг вершины конуса, что является ключевым биомеханическим маркером механической нестабильности роговицы.

5. Предложен расчетный биомеханический показатель $MMSI$, характеризующий степень концентрации деформаций в зоне кератоконуса. Показано, что $MMSI$ коррелирует со стадией заболевания и может служить дополнительным критерием для оценки риска прогрессирования, а также для количественной оценки эффективности лечебных воздействий (например, кросслинкинга), направленных на повышение жесткости материала в патологической области.

Глава 4 МОДЕЛИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА МЕТОДОМ КРОССЛИНКИНГА

4.1 Метод кросслинкинга роговичного коллагена и исходные параметры для моделирования

Ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (УФ-КРК) является в настоящее время наиболее распространенным методом стабилизации кератоконуса, направленным на повышение механической жесткости стромы (рис.4.1). В основе метода лежит фотохимическая реакция, инициируемая ультрафиолетовым излучением типа А (УФ-А, длина волны 365 нм) в присутствии фотосенсибилизатора — рибофлавина. В результате образуются дополнительные ковалентные связи между коллагеновыми фибриллами, что приводит к увеличению характеристик упругости материала и снижению его деформативности.

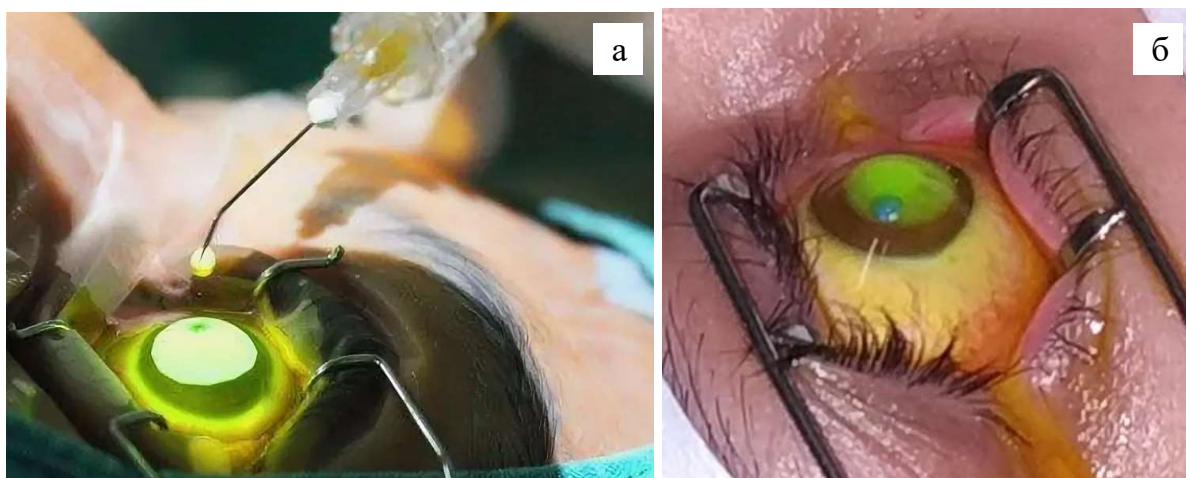


Рис. 4.1 — Общий вид роговицы пациента во время операции УФ-КРК:
а — инстилляція раствора рибофлавина; б — УФ-облучение

Стандартный (дрезденский) протокол. В современной клинической практике наиболее распространенным остается стандартный протокол УФ-КРК, который включает следующие этапы:

– механическая дезэпителизация в зоне диаметром 8,0–9,0 мм, центрированной по геометрическому центру роговицы (определяемому по рефлексу Пуркинье–Сансона);

– насыщение стромы 0,1% раствором рибофлавина на декстрате T500 в течение 30 минут (инстилляцией каждые 2 минуты);

– УФ-облучение с длиной волны 365 нм, интенсивностью 3,0 мВт/см² в течение 30 минут (суммарная доза 5,4 Дж/см²) с использованием прибора «UV-X версия 1000» (IROC AG, Швейцария), обеспечивающего равномерное распределение интенсивности по зоне диаметром 8 мм.

Модифицированные протоколы. В последние годы разрабатываются методики, предполагающие локальное воздействие с уменьшенным диаметром зоны дезэпителизации, возможным смещением центра зоны воздействия и использованием эксимерлазерной дезэпителизации. Такой подход позволяет снизить инвазивность, сократить время операции и адаптировать вмешательство к индивидуальным особенностям пациента.

Необходимость персонализированного моделирования. Применение стандартного протокола (фиксированный диаметр 8 мм, центрирование по геометрическому центру) не учитывает индивидуальных особенностей расположения и степени выраженности кератоконуса. Это может приводить к неоптимальным результатам: недостаточному уплотнению вершины конуса при смещенной эктазии или избыточному воздействию на здоровые участки роговицы. Развитие модифицированных методик требует обоснованного выбора хирургических параметров для каждого пациента. Персонализированное компьютерное моделирование позволяет на основе предоперационных данных (кератотопография *Pentacam*, биомеханика *Corvis ST*) прогнозировать результат вмешательства при различных вариантах воздействия и выбирать оптимальный протокол.

Исходные параметры для построения КЭ-модели. Для построения КЭ-модели, описывающей биомеханические эффекты кросслинкинга, необходимы следующие исходные данные, определяемые клиническим протоколом и предоперационным моделированием:

Диаметр зоны дезэпителизации D_{cxl} . В стандартном протоколе $D_{cxl} = 8$ мм; в локальных модификациях диаметр может варьироваться (в исследовании рассмотрены варианты от 2 до 8 мм). Этот параметр задает границы области, в которой происходит наибольшее повышение жесткости.

Положение центра зоны воздействия. В стандартном протоколе центр совпадает с апексом роговицы. В персонализированных подходах центр может быть смещен в одну из характерных точек, определяемых по результатам предоперационного обследования: точка минимальной пахиметрии (P_{min}), максимальной кривизны (K_{max}), максимальной задней элевации (e_{max}), максимальной интенсивности деформаций (ϵ_{max}) или максимального снижения жесткости (ψ_{max}).

Пространственное распределение интенсивности УФ-излучения в объеме роговицы. В стандартном протоколе используется равномерное распределение (рис. 4.2, а; кривая 1). В модифицированных методиках возможно применение источников с плавно спадающей к краям интенсивностью (кривая 3) для предотвращения резкого скачка свойств на границе облученной и необлученной зон.

Глубина проникновения УФ-излучения и диффузии рибофлавина. Экспериментально установлено, что эффективное проникновение УФ-излучения ограничено глубиной стромы 300 мкм. Для распределения рибофлавина после 30-минутного насыщения также характерна глубина проникновения порядка 200–300 мкм (рис. 4.2, б)

Коэффициент относительного увеличения жесткости Φ_{max} в центре зоны воздействия. Данный параметр определяется по результатам идентификации (п. 4.3) на основе данных пневмотонометрии *Corvis ST*, полученных после операции.

Наличие и параметры эксимерлазерной дезэпителизации (для модифицированных протоколов). В этом случае зона дезэпителизации формируется с высокой точностью в соответствии с рассчитанными координатами, что позволяет реализовать строго локальное воздействие.

Все перечисленные параметры могут быть вариативно заданы при моделировании, что позволяет прогнозировать исход операции при различных протоколах и выбирать оптимальный для конкретного пациента.

4.2 Моделирование изменения биомеханических свойств материала роговицы при кросслинкинге

4.2.1 Математическая модель упрочнения материала

При моделировании свойств материала после операции УФ-КРК полагается, что в результате операции происходит увеличение (по модулю) параметров жесткости C_1 , C_2 , C_3 материала роговицы в модели (2.33), (3.11) как в зоне кератоконуса, так и за ее пределами. Наибольший прирост характеристик соответствует центру зоны эксимерлазерной дезэпителизации, где интенсивность ультрафиолетового облучения и концентрация рибофлавина максимальны. Наименьшему воздействию подвержена перифокальная зона недеэпителизированной роговицы, где происходит трансэпителиальный УФ-КРК с поверхностным эффектом.

Современные источники УФ-излучения для лечения кератоконуса обеспечивают различные закономерности распределения интенсивности луча, [58]:

- равномерное, со снижением интенсивности вдоль радиуса пятна облучения около 10 % (рис. 4.2, а; кривая 1);
- с повышенной интенсивностью на периферии (рис. 4.2, а; кривая 2);
- с плавным снижением интенсивности от максимума в центре до нуля на границе зоны облучения (рис. 4.2, а; кривая 3) для предотвращения резкого скачка свойств на границе облученного и необлученного материала.

Снижение интенсивности УФ-излучения по глубине роговицы происходит по закону, близкому к экспоненциальной зависимости Бугера–Ламберта–Бера [58]. Распределение концентрации рибофлавина в объеме роговицы определяется диффузионным уравнением 2-го закона Фика и в первом приближении также может быть задано некоторой экспоненциальной зависимостью, что согласуется с известными расчетными и экспериментальными данными (рис. 4.2, б) [161].

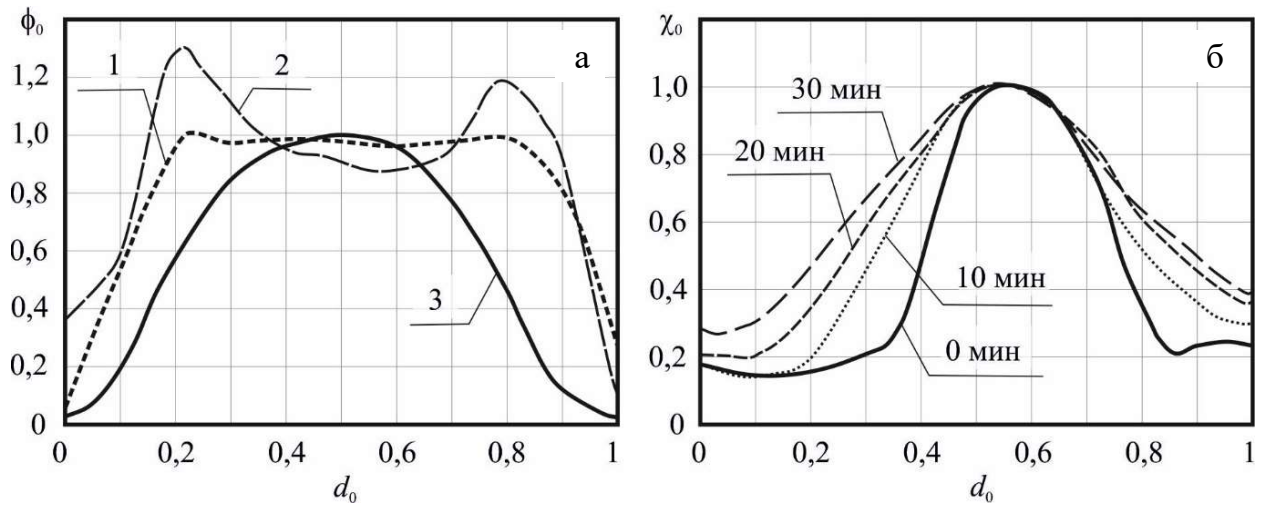


Рис. 4.2 — Экспериментальные данные [131, 186] о характерных распределениях интенсивности ϕ_0 ультрафиолетового излучения (а) и диффузии χ_0 рибофлавина при различном времени выдержки по диаметру d_0 зоны воздействия (б) (все параметры нормализованы по максимальным значениям)

Таким образом, увеличение коэффициентов c_1, c_2, c_3 в рассматриваемой точке роговицы (с координатами x_c, y_c, z_c , отсчитываемыми от центра зоны дезэпителизации, рис. 4.3, точка C_0), вызванное кросслинкингом, представим в виде:

$$\Phi_{cxl}(x_c, y_c, z_c) = \Phi_{\max} \cdot \exp \left[\theta_{c_x} x_c^2 / a_{c_x}^2 + \theta_{c_y} y_c^2 / a_{c_y}^2 + \theta_{c_z} z_c^2 / a_{c_z}^2 \right], \quad (4.1)$$

где $\Phi_{\max}$ — максимальное относительное увеличение параметров жесткости c_1, c_2, c_3 в центре зоны дезэпителизации в результате УФ-КРК; $\theta_{c_x}, \theta_{c_y}, \theta_{c_z}$ — параметры, устанавливающие градиент изменения свойств по рассматриваемой области (вдоль соответствующей оси); $a_{c_x}, a_{c_y}, a_{c_z}$ — параметры, устанавливающие размеры зоны кросслинкинга вдоль каждой из осей.

Параметры a_{c_y} и a_{c_z} принимаются равными радиусу зоны дезэпителизации $R_{cxl} = D_{cxl} / 2$. В рамках рассматриваемой методики локального кросслинкинга радиус R_{cxl} назначается исходя из максимального радиуса R_k области кератоконуса (т.е. $a_{c_y} = a_{c_z} = R_{cxl} = R_k$), полученного из совместного расчетно-экспериментального анализа пахиметрических и деформационных карт роговицы пациента.

Параметр a_{c_x} соответствует максимальной глубине проникновения ультрафиолетового излучения в роговичную оболочку и ограничивается величиной в 300 мкм ($a_{c_x} = 300$ мкм). Для коэффициентов θ_{c_x} , θ_{c_y} , θ_{c_z} установлены следующие значения: $\theta_{c_x} = -2,303$, $\theta_{c_y} = \theta_{c_z} = -0,693$.

Полная функция, устанавливающая закон гиперупругого деформирования материала роговицы, согласно модели Йео (2.33), с учетом деградации свойств в зоне кератоконуса (3.11) и повышения параметров жесткости материала после операции кросслинкинга роговичного коллагена (4.1) примет вид [32, 149]:

$$W_{iso}^{cxl} = (1 + \Phi_{cxl}) \cdot (1 - \psi_k) \cdot \left[c_1 (\bar{I}_1 - 3) + c_2 (\bar{I}_1 - 3)^2 + c_3 (\bar{I}_1 - 3)^3 \right]. \quad (4.2)$$

На рис. 4.3 иллюстрируется расчетное распределение параметра жесткости роговицы с кератоконусом после повышения модулей упругости операцией кросслинкинга в локальной области с центром в точке C_0 согласно (4.1), (4.2) [32].

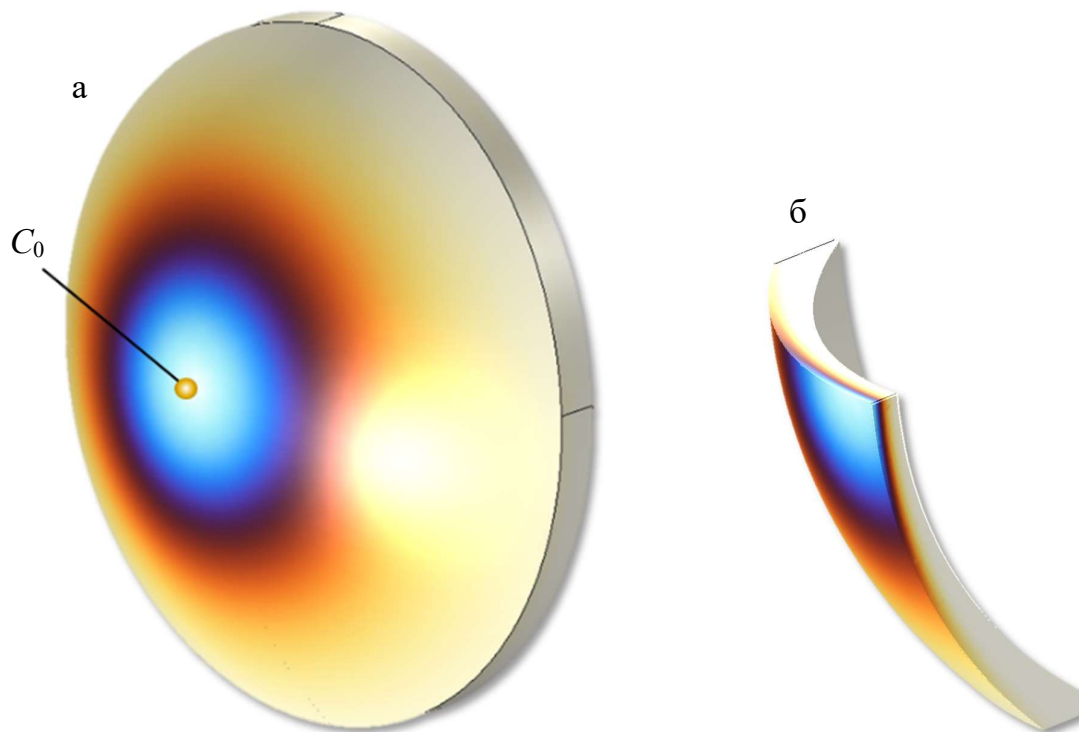


Рис. 4.3 — Зона повышенной жесткости в области кросслинкинга в объеме геометрической модели по передней поверхности (а) и в сечениях по толщине (б) роговицы

4.2.2 Идентификация параметров упрочнения при кросслинкинге на основе решения обратной задачи

Рассматриваемая модель кросслинкинга (4.1), (4.2) содержит неизвестный параметр $\Phi_{\max}$, характеризующий степень упрочнения ткани. Для его определения используется процедура многопараметрической оптимизации, состоящая в отыскании минимума целевой функции $Z(c_1, c_2, c_3, \psi_{\max}, R_k, \Phi_{\max})$, в неявном виде содержащей параметры материала роговицы в интактных областях (c_1, c_2, c_3), в зонах кератоконуса ($\psi_{\max}, R_k$) и кросслинкинга ($\Phi_{\max}$). Данная функция формируется в виде суммы квадратов отклонений расчетных амплитуд деформаций DA^{FEM} и измеренных на пневмотонометре *Corvis ST* действительных деформаций DA^{exp} роговицы пациента (см. п. 3.2) [32]

$$Z_b(c_1, c_2, c_3, \psi_i^{\max}, R_i, \Phi_{\max}) = \sum_{j=1}^n (DA_j^{FEM} - DA_j^{exp})^2 \rightarrow \min, \quad (4.3)$$

Для минимизации функции (4.3) используется алгоритм Нелдера-Мида

На основе описанных процедур устанавливаются значения коэффициента $\Phi_{\max}$ относительного увеличения жесткости материала роговицы для каждого из 15 пациентов тестовой группы, прошедших лечение по различным методикам кросслинкинга. В этом случае в (4.3) функция $Z(\Phi_{\max})$ зависит лишь от одного параметра $\Phi_{\max}$, остальные ($c_1, c_2, c_3, \psi_i^{\max}, R_i$) считаются известными и принимаются из решения обратных задач, описанных в параграфе 3.2.

По результатам расчетов устанавливается среднее значение коэффициента $\Phi_{\max}$ ($\Phi_{\max}^{cp} = 2.14$) в зоне кросслинкинга, которое используется на следующих этапах при прогнозировании кератотопографических и биомеханических параметров роговицы после лечения.

4.3. Предоперационное планирование и прогноз результатов

4.3.1 Схема вычислительного эксперимента

На следующем этапе проводили прогнозирование биомеханических параметров модели роговицы после кросслинкинга для различных вариантов расположения и размеров зоны воздействия при кросслинкинге (рис. 4.4, 4.5) и уточняли ее эффективный диаметр и положение центра. По результатам моделирования строили картины топографических, томографических и биомеханических параметров модели роговицы с кератоконусом после кросслинкинга. В качестве центра области кросслинкинга рассматривали пять характерных точек на поверхностях роговицы с кератоконусом — апекс, точки минимальной пахиметрии ($P_{\min}$), наибольшей задней элевации ($e_{\max}$), максимальной интенсивности деформаций ($\epsilon_{\max}$) и максимальной кривизны ($K_{\max}$) передней поверхности [33, 149].

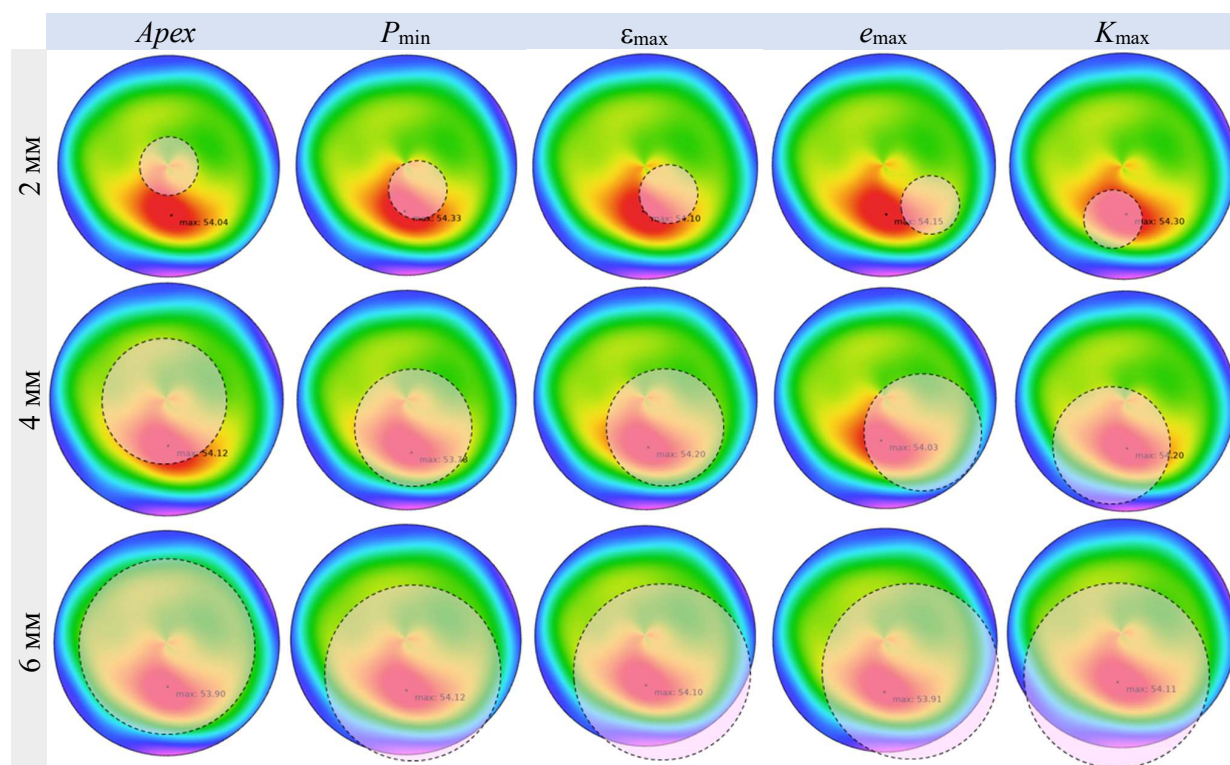


Рис. 4.4 — Расчетные карты тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы в зависимости от положения и диаметра зоны кросслинкинга

Диаметр зоны кросслинкинга варьировался в диапазоне от 1 до 8 мм с шагом 0,5 мм для каждой из точек. На рис. 4.4, 4.5 показаны карты передней кривизны и интенсивности деформаций для различных вариантов зоны воздействия для рассматриваемого пациента после операции кросслинкинга.

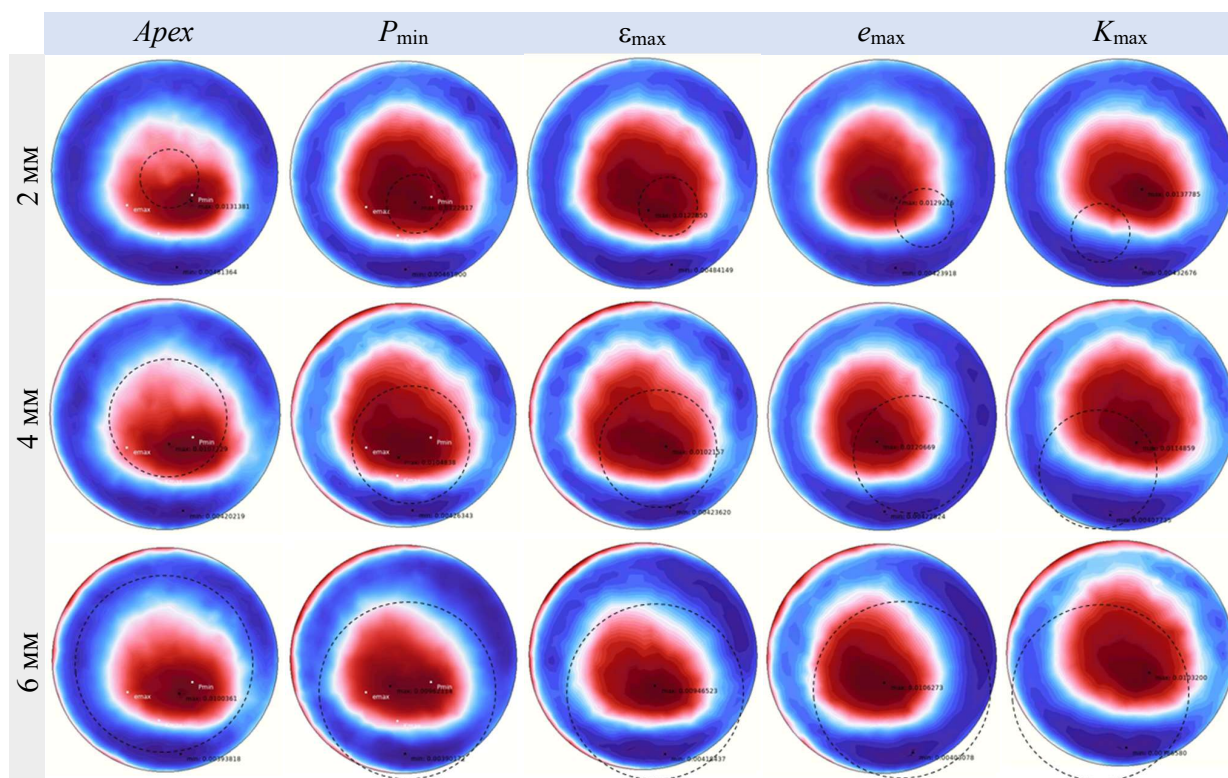


Рис. 4.5 — Расчетные карты интенсивности деформаций задней поверхности роговицы в зависимости от положения и диаметра зоны кросслинкинга

На основе полученных данных строились зависимости расчетных параметров модели роговицы от диаметра зоны кросслинкинга и вариантов расположения ее центра (рис. 4.6): максимальной амплитуды прогиба (DA_{max}) роговицы при пневмотесте, $MMSI$ и максимальной кривизны передней поверхности (K_{max}). Приведены абсолютные значения указанных параметров и их относительное отклонения от величин, соответствующих стандартной методике кросслинкинга (зона диаметром 8 мм с центром в апексе).

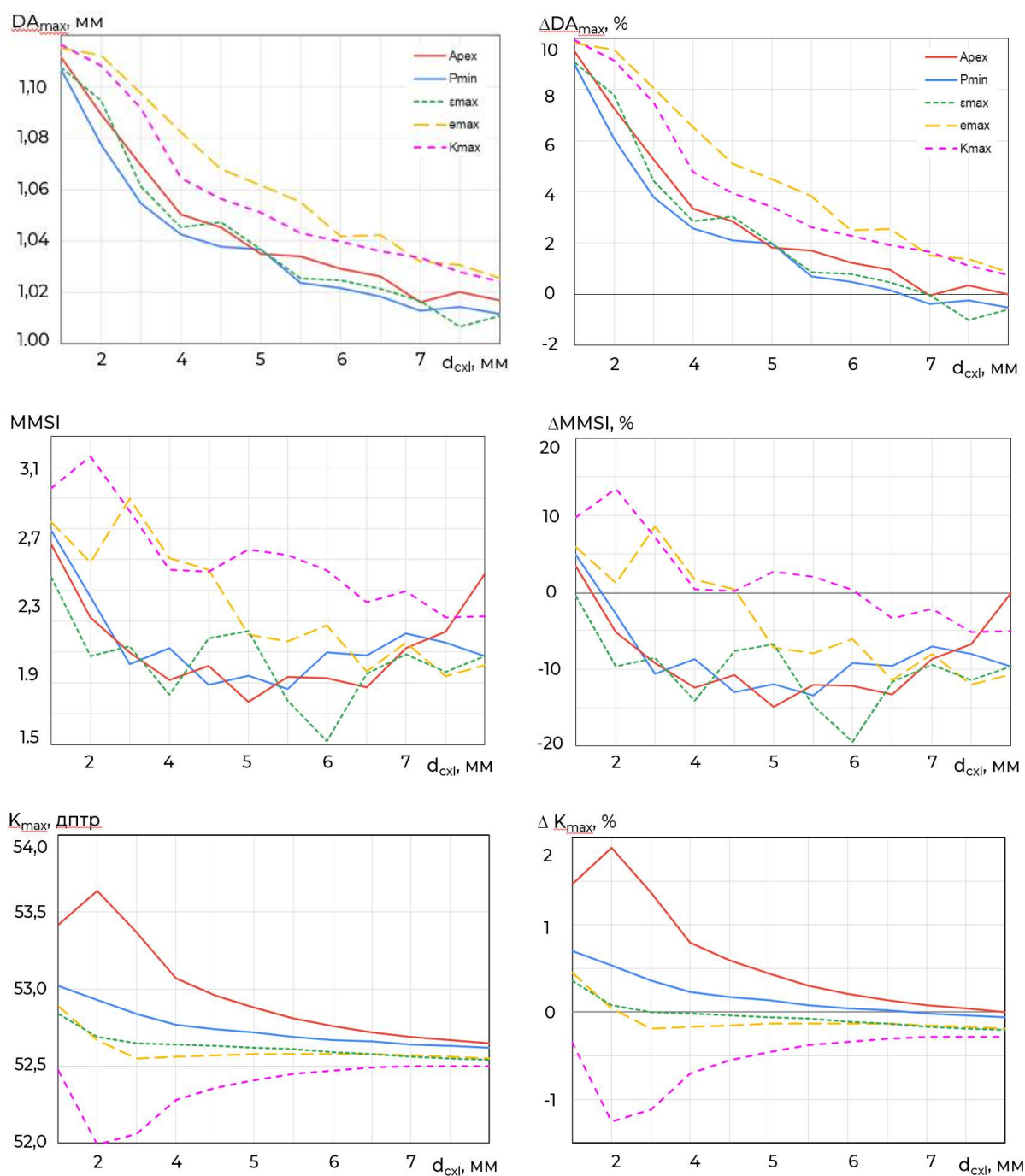


Рис. 4.6 — Зависимости максимальной амплитуды прогиба (а, б) роговицы при пневмотесте, индекса интенсивности деформаций (в, г) и максимальной кривизны передней поверхности (д, е) от диаметра зоны кросслинкинга и вариантов расположения ее центра: а, в, д — абсолютные значения параметров; б, г, е — относительные отклонения (от результатов стандартного протокола)

Показано, что вариация размеров и положения области воздействия при кросслинкинге приводит к изменению рассматриваемых биомеханических характеристик ($DA_{\max}$, $MMSI$) до 15–25 %, а максимальной кривизны — около 3–5 %. При локальном характере операции возможно получение наибольшего уплощения роговицы или минимального уровня неоднородности ее деформаций, однако эти эффекты достигаются, как правило, не одновременно, а при различных сочетаниях параметров воздействия.

Например, наибольшее снижение максимальной кривизны передней поверхности часто наблюдается при расположении центра зоны кросслинкинга малого диаметра (2–3 мм) вблизи точки $K_{\max}$ (рис. 4.6, д, е), при этом наименьшая интенсивность деформации $MMSI$ соответствует области диаметром 4,5–5 мм с центром в точке $P_{\min}$ (рис. 4.6, в, г). На основе полученных зависимостей появляется возможность сопоставительного анализа различных модифицированных методик кросслинкинга и выработки индивидуализированного протокола лечения для данного пациента.

4.3.2 Алгоритм прогноза индивидуальных результатов операции

Алгоритм прогнозирования результатов операции методом ультрафиолетового кросслинкинга базируется на сочетании биомеханического моделирования с анализом клинических данных до и после лечения. Основная цель алгоритма — выбор оптимальных параметров воздействия (диаметр зоны дезэпителизации и центр локализации) для конкретного пациента с учетом индивидуальной топографии и жесткости роговицы.

На начальном этапе формируются входные данные для конечно-элементной модели на основе предоперационных обследований. В качестве исходной информации используются карты пахиметрии (толщины) передней поверхности роговицы, полученные методом сканирующей оптической когерентной томографии с использованием кератотопографа *Pentacam AXL*. Для визуализации зон эктазии применяется шкала Белина, позволяющая выделить область патологического истончения (рис. 4.7, а).

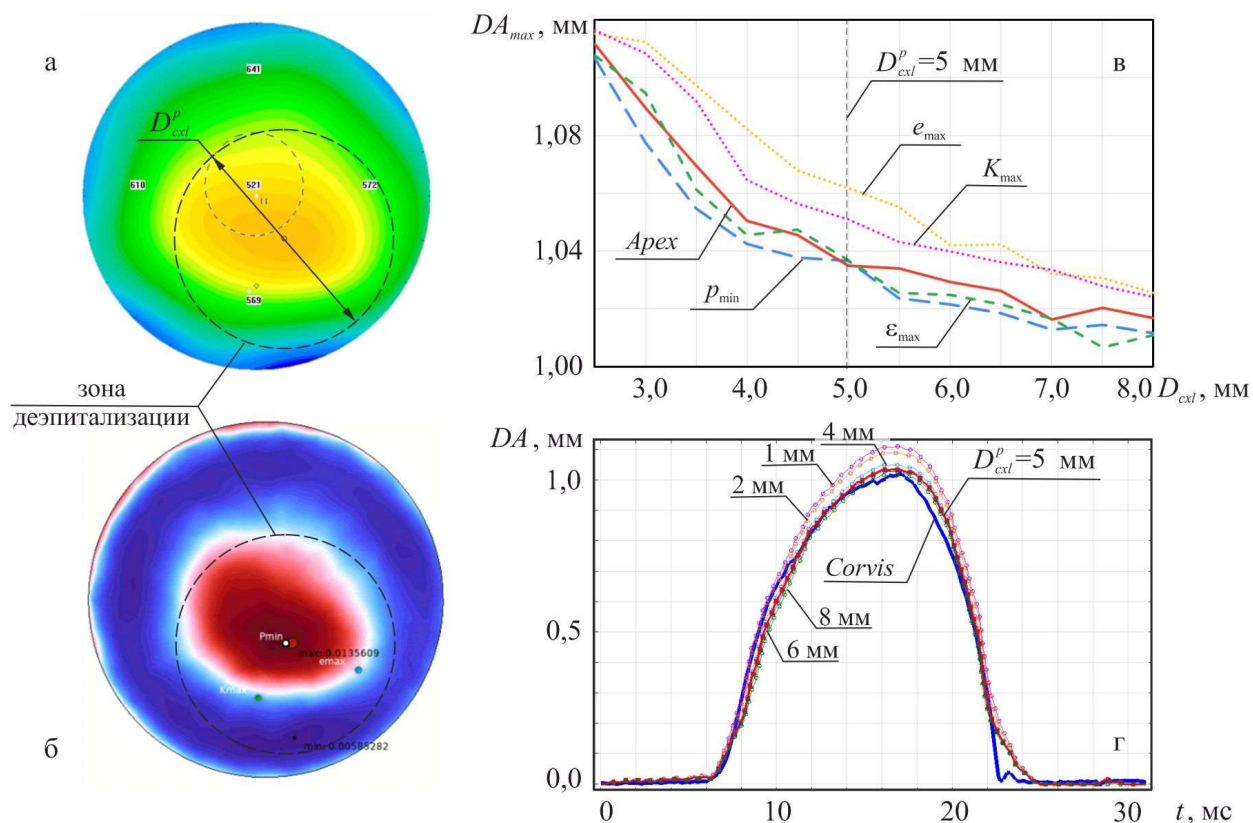


Рис 4.7 — Этапы расчетно-экспериментального анализа пациент-ориентированной методики кросслинкинга: а — карта пахиметрии до операции (шкала Белина, *Pentacam*); б — расчетная интенсивность деформаций роговицы с кератоконусом; в — зависимость максимальной амплитуды деформаций роговицы от диаметра и положения зоны кросслинкинга; г — сопоставление расчетных кривых деформации роговицы после кросслинкинга по различным вариантам и данных пневмотонометрии пациента

Параллельно формируется расчетная карта интенсивности деформаций роговицы под действием внутриглазного давления (рис. 4.7, б) и воздушного импульса пневмотонометра *Corvis ST* (рис. 4.7, г). Сопоставление карты пахиметрии (шкала Белина) с картой деформаций позволяет локализовать зону наиболее значительных механических напряжений и выбрать центр зоны хирургического воздействия C_0 (рис. 4.7, а, б). Исследования показывают, что для большинства пациентов центром зоны эффективного кросслинкинга является точка минимальной пахиметрии (P_{min}), однако возможны варианты смещения центра в точку максимальной elevации (e_{max}) или максимальной кривизны (K_{max}) в зависимости от формы конуса (раздел 3.1.6) (рис 4.7, в, г).

Диаметр зоны дезэпителизации D_{cxl} определяется исходя из требований стабилизации эктатической зоны при сохранении функционально здоровой ткани. Стандартный диаметр (8–9 мм) может быть избыточным для локальных форм кератоконуса. На рис. 4.7 (в) показана зависимость прогнозируемой максимальной амплитуды прогиба роговицы (DA_{max}) при пневмотесте от диаметра зоны кросслинкинга. Видно, что уменьшение диаметра до 4–5 мм снижает объем хирургического вмешательства, но требует точного совмещения зоны воздействия с областью максимальных деформаций [149].

Схема реализации предлагаемого подхода представлена на рис. 4.8.

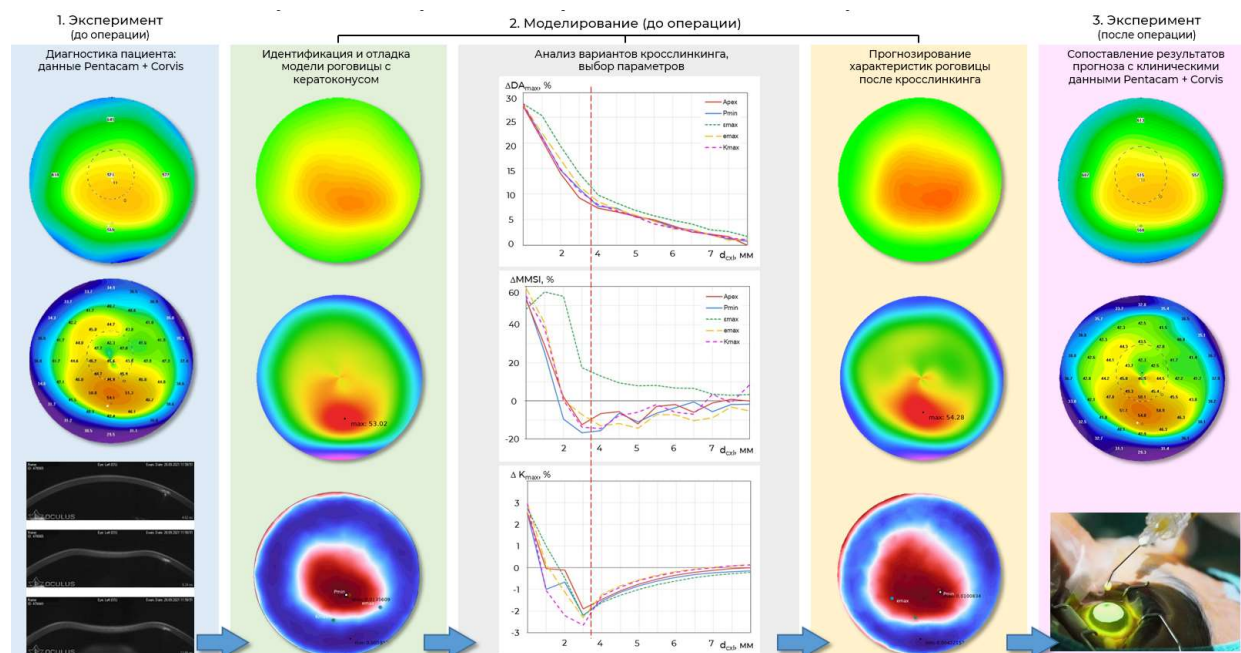


Рис 4.8 — Схема расчетного прогнозирования биомеханических и кератотопографических параметров роговицы по клиническим данным пациента

Выполняется следующая последовательность действий:

- сбор диагностических данных: получение топографических (*Pentacam*) и биомеханических (*Corvis ST*) карт роговицы (см. п. 2.1.1, 2.1.2);
- идентификация свойств роговицы: определение базовых упругих констант материала (c_1, c_2, c_3) и параметров зоны кератоконуса (ψ_{kc}, R_k) решением обратной задачи (метод Нелдера-Мида) (см. п. 3.2.2, 3.2.3);

- выбор зоны воздействия: анализ карт деформаций и выбор центра (C_0) и диаметра зоны кросслинкинга (D_{cxl}) для достижения целевого уровня упрочнения (снижения амплитуды деформаций) (см. п. 4.3.1);
- моделирование результата: расчет биомеханических характеристик роговицы с учетом введенной функции упрочнения $\Phi_{cxl}(x, y, z)$;
- валидация: сравнение расчетных прогнозных результатов с фактическими послеоперационными данными для оценки корректности работы алгоритма и, при необходимости, уточнения его параметров.

4.3.3 Хирургическая реализация и послеоперационная верификация прогноза

В качестве примера рассмотрим данные пациента К.: 33 года, жалобы на постепенное снижение остроты зрения левого глаза (OS) в течение пяти лет. Пациент использует очковую коррекцию. Было проведено полное офтальмологическое обследование пациента. Поставлен клинический диагноз «Кератоконус OS 2 стадии, рефракционная амблиопия слабой степени».

На основе разработанной методики предоперационного планирования (см. рис. 4.4–4.7) для пациента К. был выбран индивидуальный хирургический протокол (рис. 4.9), обеспечивающий баланс между уплощением роговицы и повышением ее биомеханической устойчивости — приняли диаметр зоны кросслинкинга (зоны дезэпителизации) $D_{cxl} = 5$ мм, центр — в точке минимальной пахиметрии P_{min} .

Пациенту было запланировано лечение кератоконуса OS и проведена операция по предлагаемому протоколу.

Ключевой задачей являлась точная реализация рассчитанных параметров (координаты центра, диаметр) на биологической ткани. Для этого была разработана последовательность действий, обеспечивающая трансфер цифрового плана в операционное поле.

Рассчитанные в ходе моделирования параметры — координаты центра зоны воздействия относительно центра зрачка и ее диаметр (D_{cxl}) — вносились в про-

граммное обеспечение эксимерлазерной системы, работающей по принципу «летающего пятна» (*Schwind Amaris*). Это обеспечивало пространственное соответствие между виртуальной моделью и реальной анатомией глаза пациента [33, 149].

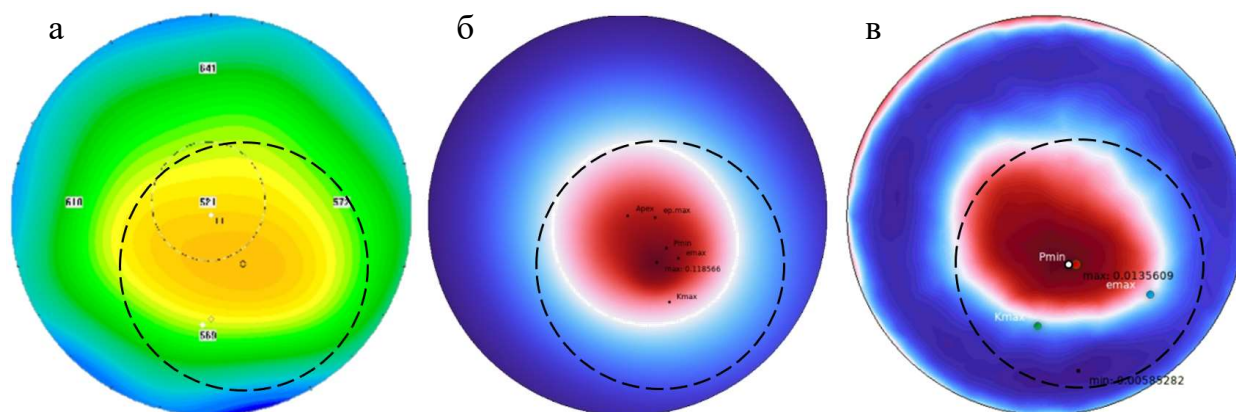


Рис. 4.9 — Положение зоны деэпителизации (пунктирная линия) при персонализированном кроссликинге относительно карты толщины (а) и расчетные карты распределения коэффициента снижения жесткости (б) и интенсивности деформаций (в) передней поверхности роговицы (пациент К.)

Для прецизионного обозначения границ зоны воздействия использовалась программируемая фототерапевтическая кератэктомия (ФТК). Ее выполнение на глубину, составляющую примерно $2/3$ толщины эпителиального слоя (в данном случае ~ 30 мкм), решало две задачи:

а) создание визуального контраста — частично удаленный эпителий в рассчитанной зоне формировал четко видимую метку на поверхности роговицы, контуры которой в точности повторяли запрограммированные границы, что позволяло хирургу визуально контролировать локализацию будущего воздействия;

б) компенсация неравномерности эпителия — учитывая вариабельность толщины эпителия при кератоконусе, полная деэпителизация, заданная фиксированной глубиной, могла привести к неконтролируемому повреждению боуменовой мембраны; частичное удаление лазером нивелировало этот риск, а оставшийся тонкий слой эпителия затем бережно удалялся механически в пределах обозначенных границ, обеспечивая равномерный доступ к строме для последующей фотосенсибилизации.

Насыщение стромы 0.1% раствором рибофлавина проводилось инстилляционно в течение 30 минут. Последующее облучение роговицы УФ-светом с длиной волны 365 нм (мощность 3.0 мВт/см²) осуществлялось в течение 30 минут. Центр светового пятна диаметром 7.0 мм позиционировался концентрично зоне дезэпителизации, обеспечивая комбинированный эффект: стандартный кросслинкинг в центральной зоне и поверхностный трансэпителиальный эффект в перифокальной области на недеэпителизированной роговице.

При послеоперационном наблюдении через 24 месяца после персонализированного кросслинкинга у пациента К. проведена детальная верификация разработанной прогностической модели. Сравнительная оценка проводилась по двум ключевым аспектам: статической топографии и динамической биомеханике (рис. 4.10).

На рис. 4.10 (а–г) представлено сопоставление клинических данных, полученных на *Pentacam AXL*, и расчетных карт, сгенерированных моделью «цифрового двойника» для постоперационного прогноза.

Модель достоверно воспроизводит послеоперационную пахиметрическую картину (рис. 4.10, а, б). Расчетное распределение толщины, включая положение и значение минимальной точки (483 и 499 мкм), демонстрирует высокую степень соответствия с клинической картой. Это подтверждает, что модель адекватно учитывает как исходную геометрию, так и эффект уплощения и перераспределения биомеханических напряжений после кросслинкинга.

Наблюдается удовлетворительное визуальное и количественное совпадение зон максимальной кривизны и общего паттерна (рис. 4.10, в, г). Модель корректно предсказала степень и локализацию уплощения задней поверхности в зоне воздействия, что является важным для оценки рефракционного исхода.

Сравнение расчетных карт интенсивности деформаций до и после операции (рис. 4.10, д, е) указывает на существенное изменение паттерна. До операции наблюдалась резко выраженная, компактная зона экстремальных деформаций (с максимумом ~1.35%), соответствующая вершине конуса. После персонализированного кросслинкинга эта зона трансформировалась в обширную область умеренных,

плавно распределенных деформаций. Размер области, вовлеченной в процесс деформирования, увеличился в 1.5–2 раза. Это свидетельствует о перераспределении механической нагрузки с небольшого ослабленного участка на большую площадь укрепленной после УФ-КРК стромы. Максимальное значение интенсивности деформаций снизилось более чем на 25% (с $\sim 1.35\%$ до $\sim 1.0\%$), что указывает на уменьшение локальной механической перегрузки в наиболее ослабленной точке.

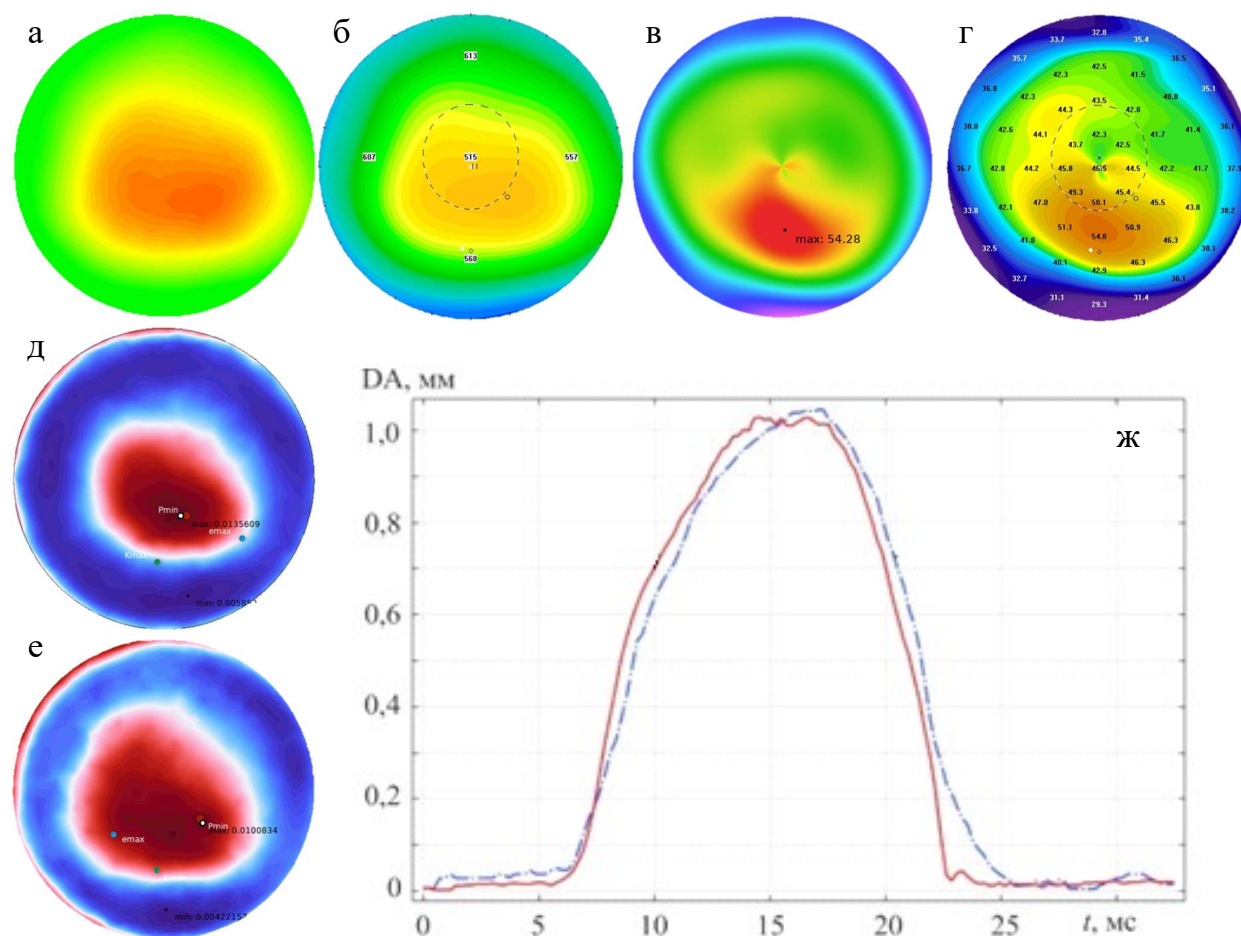


Рис. 4.10 — Сопоставление экспериментальных (а, в) и расчетных (б, г) карт толщины (а, б) и тангенциальной кривизны (в, г) передней поверхности роговицы; интенсивности деформаций до (д) и после (е) кросслинкинга, а также расчетных (синяя линия) и экспериментальных (красная линия) данных по амплитуде деформаций роговицы (ж) при действии воздушного импульса после операции (пациент К.)

Наложение прогнозной кривой (синяя линия), полученной в результате моделирования реакции «укрепленной» роговицы на импульс воздуха, и реальной кривой, зарегистрированной прибором *Corvis ST* (красная линия), также показывает удовлетворительное соответствие (рис. 4.10, ж).

Апробация разработанной методики моделирования биомеханических свойств материала роговицы при кросслинкинге была проведена на выборке из 52 пациентов (52 глаза) с верифицированным прогрессирующим кератоконусом I–II стадий по классификации *Amsler-Krumeich*. Для каждого пациента на основе комплекса предоперационных данных (кератотопография и пахиметрия на *Pentacam AXL*, биомеханические показатели на *Corvis ST*) был построен и верифицирован «цифровой двойник» роговицы. На основании полученных моделей был разработан персонализированный протокол операции (индивидуально подобранные диаметр зоны воздействия и положение её центра), после чего всем пациентам выполнена операция по модифицированной методике.

В послеоперационном периоде (срок наблюдения 12 месяцев) в основной группе (52 пациента) достигнуты статистически значимые улучшения результатов по сравнению с контрольной группой (18 пациентов), которая получала лечение по стандартному протоколу: максимальная кривизна передней поверхности ($K_{\max}$) снизилась в среднем на 2,8 диоптрий против 1,5 в контрольной группе, а индекс механической нестабильности *MMSI* уменьшился на 35 % против 18 % соответственно. Полученные данные подтверждают эффективность предложенного персонализированного подхода к планированию хирургического лечения кератоконуса [33, 149].

Выводы к 4-й главе

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Разработана конститутивная модель упрочнения материала роговицы после кросслинкинга, в которой впервые пространственное распределение прироста жесткости описывается функцией $\Phi_{cxl}(x, y, z)$, модифицирующей гиперупругий потенциал Йео. Модель учитывает три ключевых фактора: равномерное или градиентное распределение интенсивности УФ-излучения по поверхности роговицы, экспоненциальное затухание по глубине (закон Бугера–Ламберта–Бера) и диффузионное распределение рибофлавина. Это позволяет количественно описывать неоднородное поле упрочнения в объеме стромы и прогнозировать изменение НДС и формы роговицы после операции.

2. Решена задача идентификации параметра упрочнения $\Phi_{\max}$ материала роговицы после кросслинкинга. На основе решения обратной задачи с применением многопараметрической оптимизации (метод Нелдера–Мида) и данных пневмотонометрии *Corvis ST* установлены параметры гиперупругой модели роговицы для пациентов после УФ-КРК. Получено среднее (по группе из 52 пациентов) значение коэффициента относительного увеличения жесткости в зоне УФ-воздействия $\Phi_{\max}^{\text{ср}} = 2.14$. Эта величина является количественной характеристикой механического эффекта операции УФ-КРК и может служить базой для моделирования различных модифицированных протоколов.

3. Впервые проведен систематический вычислительный анализ и получены количественные закономерности влияния размера и положения зоны УФ-КРК на биомеханические параметры роговицы. Показано, что вариация диаметра зоны УФ-облучения и смещение ее центра в характерные точки позволяют изменять максимальную амплитуду деформаций $DA_{\max}$ и индекс $MMSI$ в диапазоне 15–25 %, а максимальную кривизну $K_{\max}$ — на 3–5 %. Например, максимальное снижение $K_{\max}$ достигается при локальном воздействии (диаметр 2–3 мм) с центром в точке максимальной кривизны, а минимальная неоднородность деформаций $MMSI$ — при диаметре 4.5–5 мм с центром в точке минимальной пахиметрии. Таким образом,

локальное упрочнение приводит к смещению области концентрации деформаций с вершины конуса на периферию, при этом площадь зоны, воспринимающей нагрузку, возрастает в 1,5–2 раза, что снижает напряжения в самой слабой точке.

4. Разработан алгоритм персонализированного предоперационного планирования УФ-КРК, объединяющий анализ клинических данных пациента (топографию, пахиметрию, динамическую биомеханику Corvis ST), КЭ моделирование биомеханических параметров роговицы (деформаций, напряжений, жесткости) и многокритериальную оптимизацию для выбора параметров процедуры лечения, обеспечивающих целевое перераспределение деформаций и повышение биомеханической стабильности.

Верификация алгоритма на выборке из 52 пациентов показала высокую прогностическую точность: расчетные послеоперационные карты толщины, кривизны и деформаций удовлетворительно совпадают с клиническими данными (погрешность не превышает 5–7 %).

Полученные результаты подтверждают, что персонализированное управление пространственным профилем упрочнения при УФ-КРК позволяет эффективно перераспределять компоненты НДС в объеме роговицы: снижать пиковые напряжения в зоне эктазии, выравнивать распределение деформаций (уменьшать индекс *MMSI*) и повышать общую биомеханическую стабильность (снижать амплитуду деформации $DA_{\max}$, увеличивать жесткостной параметр SP-A1). Это обеспечивает баланс между локальным уплощением патологической зоны (геометрическая коррекция) и целенаправленным повышением жесткости в вершине кератоконуса (механическая стабилизация).

Глава 5. МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ИМПЛАНТАЦИИ ИНТРАСТРОМАЛЬНЫХ СЕГМЕНТОВ ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ

Имплантация интрастромальных роговичных сегментов (ИСС) является эффективным методом хирургического лечения кератоконуса, позволяющим уменьшить кривизну центральной части роговицы, снизить астигматизм и отсрочить необходимость в сквозной кератопластике. Однако в 10–30% случаев результаты операции оказываются неудовлетворительными, что проявляется в отсутствии ожидаемого рефракционного эффекта, регрессии достигнутого уплощения и развитии осложнений, таких как миграция или экстррузия импланта. Во многом причина неблагоприятных исходов состоит в том, что стандартные номограммы и протоколы не учитывают индивидуальные геометрические и биомеханические особенности роговицы конкретного пациента. Перспективным для персонализации хирургического лечения является использование цифрового двойника роговицы. Персонализированная компьютерная модель позволяет виртуально смоделировать операцию до ее выполнения, количественно оценить ожидаемый результат, подобрать оптимальные параметры сегмента и его позиционирования, а также снизить риск неудовлетворительного исхода.

В данной главе представлена разработанная комплексная математическая модель процессов хирургического лечения кератоконуса имплантацией ИСС, включающая описание геометрии операционного воздействия, биомеханических свойств материалов, контактных взаимодействий и последовательности хирургических этапов.

5.1. Исходные данные для моделирования и особенности процессов имплантации интрастромальных сегментов

На первом этапе операции по имплантации ИСС в структуре роговицы фемтосекундным лазером выполняют кольцевой микроканал (тоннель) для последующего помещения туда импланта (рис. 5.1). Данная процедура выполняется на апплированной роговице с использованием сборного аспирационного кольца и аппланационной линзы.

Treatment Parameters

Corneal Ring	Outer Diameter	Inner Diameter	Depth	
	6.2 mm	5.0 mm	350 μm	
Incision	Platform Length	Platform Width	Incision Position	
	1.3 mm	1.3 mm	140°	
Pachymetry	Thinnest Pachymetry			
	--- μm			

Offsets	x-Offset		y-Offset	
	-0.1 mm		-0.4 mm	

Pulse Energy (measured)	Corneal Ring		Incision	
	1.40 (1.47) μJ		1.40 (1.47) μJ	
Laser Separations	Ring Spot	Ring Line	Incision Spot	Incision Line
	6.5 μm	6.5 μm	6.5 μm	3.0 μm

Treatment	Suction Time	Device Temp.	Progress	Breaks
	52.0 s	29.0 °C	100 %	0

Treatment Screenshot

Treatment image

Treatment Screenshot



Рис. 5.1 — Протокол операции формирования внутрироговичного тоннеля фемтосекундным лазером

В клинических примерах, рассматриваемых в данной работе, использовались кольцевые сегменты полуэллиптического сечения с внутренним диаметром 5 мм и шириной 0.5 мм (наружным диаметром 6 мм), при различной толщине (150–250 мкм) и длине дуги (160°–210°) для разных пациентов. При этом размеры канала, получаемого лазерной резекцией, во всех случаях устанавливались одинаковыми:

- внутренний диаметр: 5 мм
- внешний диаметр: 6,2 мм
- ширина канала: 600 мкм
- толщина реза: около 6,5 мкм (рис. 5.1).

Исходные данные, полученные по протоколу устройства создания внутриглазного канала *WaveLight® FS200*, включают: внутренний и внешний диаметр и глубину канала, толщину канала и положение входа сегмента.

В данном исследовании используется интрастромальные роговичные сегменты производства ООО НЭП «Микрохирургия глаза» (рис. 5.2, а, б). Этот тип сегмента имеет полуэллиптическую форму с внутренним и внешним диаметром 5 мм и 5,5 мм соответственно. Он также может варьироваться по высоте от 100, 150, 200, 250, 300, 350 мкм, а длина сегмента варьируется от 90°, 120°, 160° и 210°.

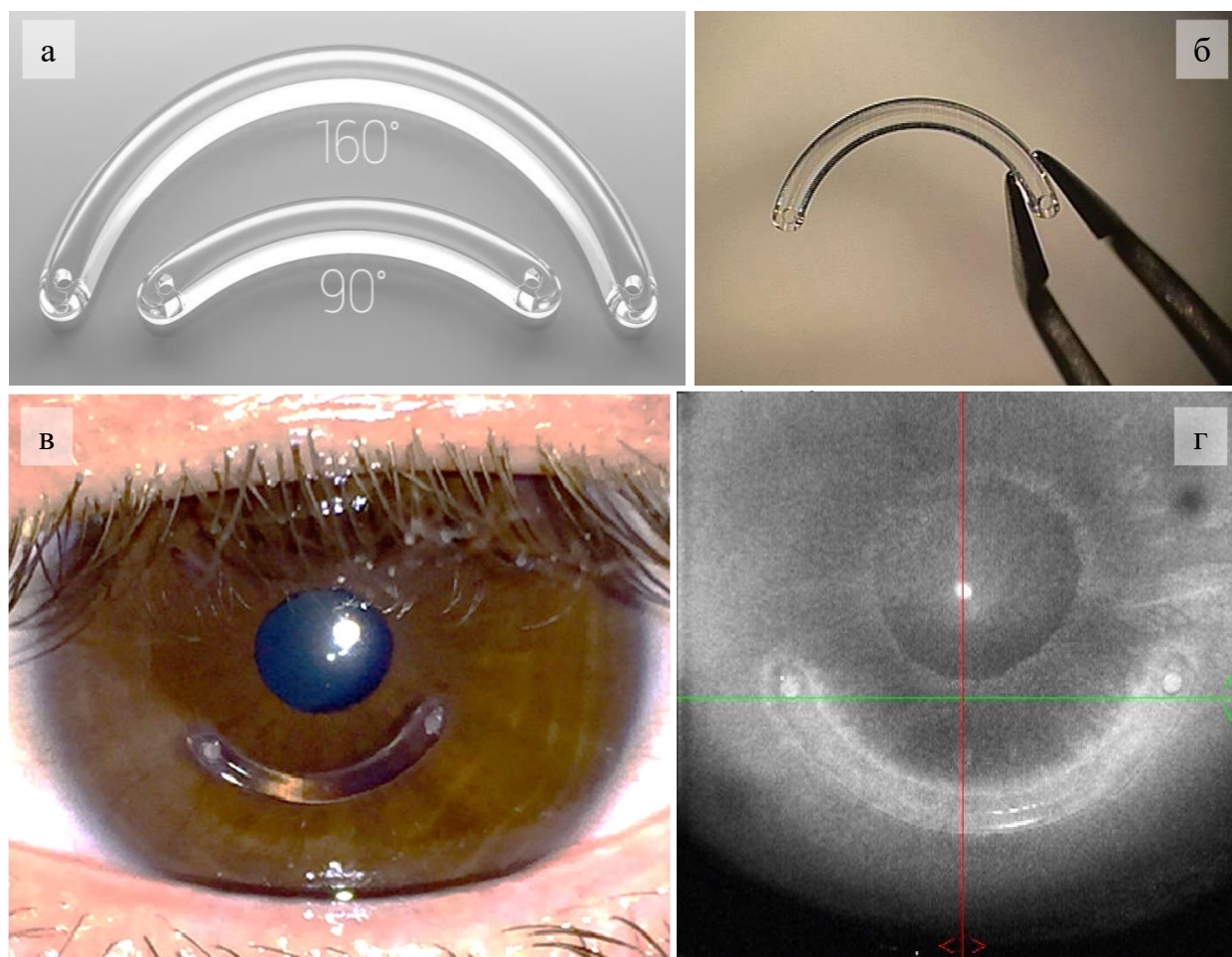


Рис. 5.2 — Имплантация интрастромальных сегментов: а, б — интрастромальные сегменты производства ООО НЭП «Микрохирургия глаза»; в — общий вид роговицы с сегментом; г — оптическая когерентная томография роговицы с ИСС

После выполнения канала роговица освобождается от действия аппланационной системы и возвращается в свое естественное состояние, при этом канал занимает новое пространственное положение и приобретает окончательные размеры.

В сформированный канал имплантируется сегмент (рис.5.2, в, г) с заданными геометрическими характеристиками — толщиной, длиной дуги и внутренним диаметром, соответствующими оптимальному сценарию моделирования.

В силу несовпадения размеров тоннеля (толщина реза около 6.5 мкм) и сегмента (высота 100–350 мкм) происходит существенная деформация роговицы, которая может сопровождаться ее расслоением вдоль плоскости канала в процессе внедрения и установки импланта (рис. 5.3). Такие межламеллярные разрывы наблюдаются как на снимках ОКТ, так и на гистологических срезах роговицы.

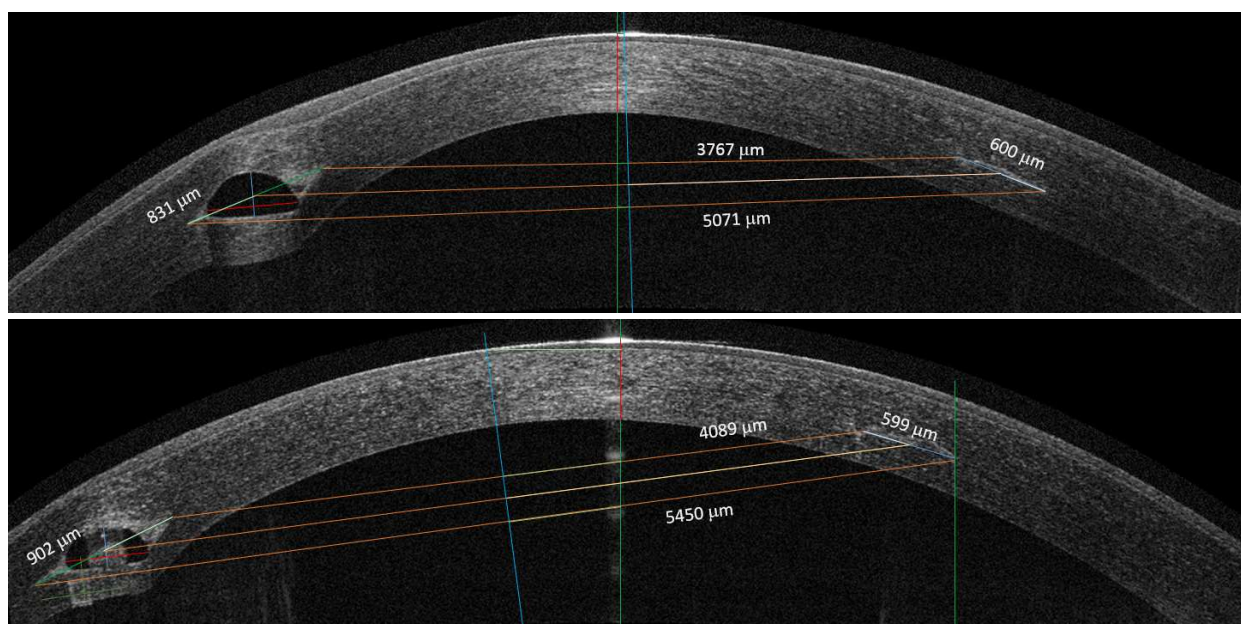


Рис. 5.3 — Размеры внутрироговичного канала, полученного фемтосекундным лазером, по данным ОКТ

Важной особенностью рассматриваемых процессов в роговице являются динамические изменения, происходящие в послеоперационный период, для большей части из которых крайне сложно построить адекватные математические модели ввиду индивидуального характера таких изменений, их зависимости от внешних условий. Эти изменения связаны как с вязкоупругими деформациями материала, так и с восстановлением тканей после операции, включая регенерацию и перераспределение эпителия, заживление и «ремоделирование» [17] стромы и т.д.

5.2. Моделирование этапов имплантации интрастромальных сегментов

Базовые соотношения и граничные условия пациент-ориентированной трехмерной КЭ модели биомеханических свойств и поведения роговицы с кератоконусом рассмотрены в разделах 3.1.2–3.1.6. Для моделирования хирургического лечения методом имплантации ИСС данная модель была дополнена рядом существенных элементов, учитывающих специфику оперативного вмешательства, включая геометрию внутрироговичного канала, условия адгезионного контакта, моделирование аппланации и взаимодействия импланта с тканью роговицы.

5.2.1 Область внутрироговичного канала и условия адгезии

На первом этапе для корректного описания биомеханических процессов формирования внутрироговичного канала и возможного расслоения стромы при раскрытии стенок во время имплантации сегмента, в исходной геометрической модели роговицы (см. рис. 3.1, 3.2) вводятся две специализированные области (рис. 5.4) [160]:

- кольцевой канал для размещения импланта;
- прилегающая зона потенциального надрыва роговицы.

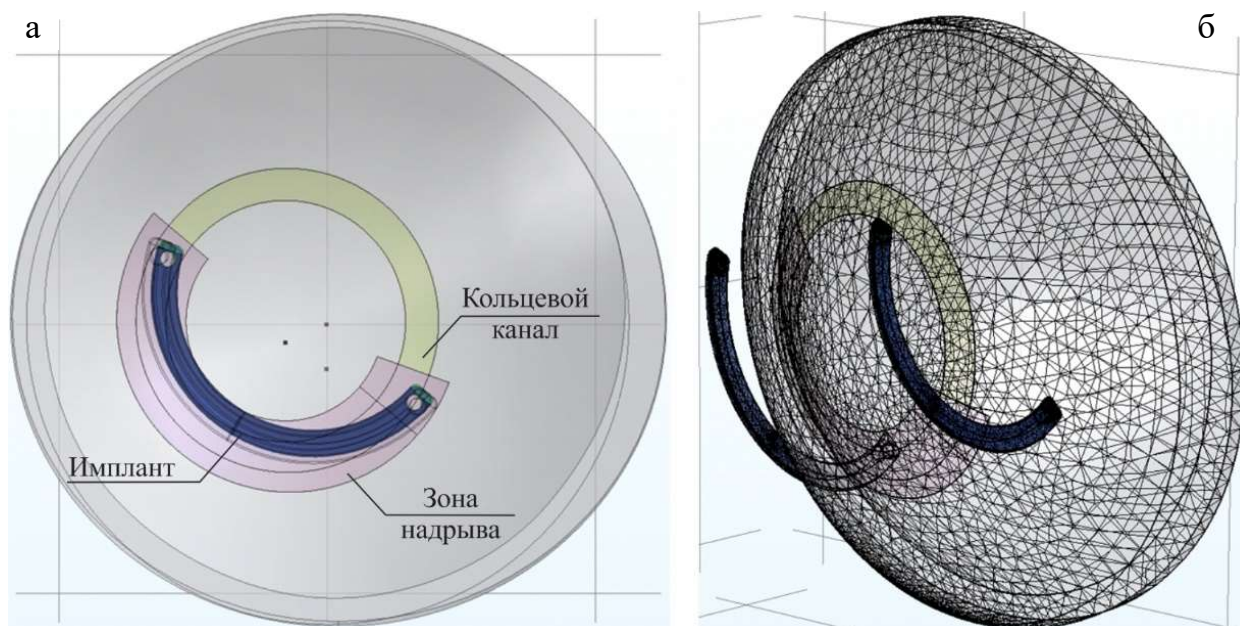


Рис. 5.4 — Общий вид геометрической модели роговицы (а) с внутрироговичным каналом, зоной возможного надрыва, имплантом и их КЭ дискретизация (б)

Размеры кольцевого канала устанавливаются согласно протоколу операции и принимаются одинаковыми для всех исследованных в данной работе пациентов: внутренний диаметр 5 мм, внешний — 6,2 мм, ширина канала 600 мкм, толщина реза — около 6,5 мкм (рис. 5.5). Зона расслоения задается в плоскости канала со-относительно ему, при этом ее ширина составляет 1,2 мм. Индивидуальными для каждого пациента являются параметры расположения канала в роговице — глубина установки, координаты центра, длина дуги и угол установки.

Внутренние поверхности противоположных стенок канала и зоны надрыва составляют контактную пару, для которой на начальном этапе задаются условия адгезионного контакта, обеспечивающие их совместное деформирование на предварительных этапах расчета.

Данные условия включают условия разрыва поля перемещений на противоположных стенках тоннеля на величину эффективного зазора g_n и вектора тангенциальных смещений $\mathbf{g}_t$ между ними, записанные в локальной системе координат, связанной со стенкой канала, в виде [160]:

$$\mathbf{u} = \{0, 0, \langle g_n \rangle\} + \mathbf{T}_b^{-T} \cdot \mathbf{g}_t, \quad (5.1)$$

где $\mathbf{T}_b^{-T}$ — матрица преобразований из глобальной системы координат в локальную; угловые скобки $\langle \bullet \rangle$ означают выделение положительной части переменной

$$\langle g_n \rangle = \begin{cases} g_n, & g_n \geq 0; \\ 0, & g_n < 0. \end{cases} \quad (5.2)$$

На контактирующих поверхностях задается вектор «адгезионных» напряжений $\mathbf{f}$, пропорциональных вектору скачка перемещений $\mathbf{u}$ между стенкам тоннеля [160]

$$\mathbf{f} = k \mathbf{u}, \quad (5.3)$$

где k — жесткость адгезионного соединения (слоя).

Для отрицательных значений эффективного зазора g_n нормальная составляющая вектора $\mathbf{f}$ обнуляется, а условия контакта приводятся к формулировкам метода штрафных функций.

5.2.2. Действие плоского штампа на поверхность роговицы

На втором этапе воспроизводится процедура аппланации роговицы, находящейся под действием ВГД, при помощи аппланационной линзы. Действие линзы задается, как действие на роговицу абсолютно жесткого штампа, перемещающегося на некоторую фиксированную величину, ограниченную при операции системой аспирационных колец. В ходе решения задачи на этом этапе в итерационном режиме уточняется расчетное положение внутрироговичного тоннеля, которое в аппланированном состоянии роговицы должно соответствовать заданному по протоколу операции. В этот же момент моделируется процесс образования тоннеля путем снижения коэффициента адгезии на внутренних поверхностях противоположных стенок канала, заранее сформированного в стенке геометрической модели роговицы. После этого штамп отводится в исходное положение, а роговица, освобождаясь от внешних перемещений, возвращается в ненагруженное естественное состояние с подготовленным каналом (рис. 5.5) [160].



Рис. 5.5 — Модель аппланации роговицы жестким штампом (аппланационной линзой): а — начальное положение; б — аппланированное состояние

Штамп принимается абсолютно жестким и для всех точек его объема Ω_{ap} задается перемещение в направлении вдоль оси роговицы (обозначенной, как ось Ox). Рассматривается три этапа процесса аппланации роговицы [160]:

1) перемещение штампа в течение заданного промежутка времени t_{st} на заданную величину аппланации u_x^{ap} , определяемую конечным положением аппланационной линзы при операции;

2) выдержка в аппланированном состоянии до момента t_{ap} ;

3) перемещение штампа в исходное состояние к моменту t_{in} :

$$u_x = \begin{cases} u_x^{ap} \cdot (t/t_{st}), & 0 \leq t \leq t_{st}; \\ u_x^{ap}, & t_{st} < t \leq t_{ap}; \\ u_x^{ap} \cdot ((t - t_{ap})/(t_{in} - t_{ap})), & t_{ap} < t \leq t_{in}. \end{cases} \quad (5.4)$$

В зоне контакта Γ_c передней поверхности роговицы с поверхностью аппланационной линзы действует поверхностно распределенная нагрузка интенсивностью q_f

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{q}_f, \quad \Gamma \in \Gamma_c, \quad (5.5)$$

величина которой соответствует возникающему здесь контактному давлению T_n

$$\mathbf{q}_f = -\mathbf{T}_c \cdot \mathbf{n}, \quad \Gamma \in \Gamma_c. \quad (5.6)$$

В качестве граничных условий контактного взаимодействия двух тел используются условия Герца–Синьорини (условия непроникновения контактирующих внешних поверхностей):

$$g_c \geq 0, \quad T_c \geq 0, \quad T_c \cdot g_c \geq 0, \quad (5.7)$$

где g_c — функция расстояния (зазор между главной и подчиненной поверхностями).

Для отыскания контактного давления T_c и области контакта Γ_c используется метод штрафных функций. В этом случае величина T_c задается соотношениями вида:

$$T_c = \begin{cases} -P_c \cdot g_c, & g_c < 0; \\ 0, & g_c \geq 0. \end{cases} \quad (5.8)$$

Здесь P_c — параметр штрафа, интерпретируемый, как жесткость условных нелинейно-упругих связей между контактирующими точками, создающих дополнительные (контактные) усилия в случаях нарушения условия непроникновения.

Условие нормального контакта на подчиненной поверхности записывается в интегральной форме, соответствующей виртуальной работе контактных сил:

$$\int_{\Gamma_c} T_c \delta g_c d\Gamma = 0. \quad (5.9)$$

На стадии выдержки роговицы в апплинированном состоянии в интервале времени $t_{st} < t \leq t_{ap}$ для моделирования процесса формирования кольцевого канала (рис. 5.4) на его противоположных стенках задаются условия декогезии, позволяющие разорвать ранее созданные здесь адгезионные связи (5.2), (5.3).

Согласно [160], условие декогезии изменяет вектор напряжений $\mathbf{f}$, заданный на границах с адгезионным контактом (5.3), при этом не добавляет явного новых слагаемых в виртуальную работу на сопряженных поверхностях. В таком случае на стенках кольцевого канала вектор напряжений $\mathbf{f}_c$ при декогезии задается так [160]

$$\mathbf{f}_c = (1 - d_c) \mathbf{k} \mathbf{u}, \quad (5.10)$$

где d_c — параметр повреждения, значение которого возрастает от нуля до единицы по мере раскрытия стенок, что приводит к снижению жесткости их сцепления и их полному отрыву при $d_c = 1$.

Величина параметра d_c в (5.10) задается при помощи функции накопления повреждений $F^{-1}(u_{m, \max})$, использующей в качестве критерия повреждения максимальные значения $u_{m, \max}$ взаимных перемещений сопряженных поверхностей в области декогезии [160]. Возможны различные формы представления функциональной зависимости $F^{-1}(u_{m, \max})$: экспоненциальная, полиномиальная, кусочно-линейная, а также линейная, используемая в данной работе.

5.2.3. Взаимодействие имплантата с роговицей

На третьем этапе моделируется процесс введения сегмента в канал с раскрытием его стенок и возможным расслоением ткани роговицы в плоскости канала. Взаимодействие имплантата со стенками канала задается двумя контактными парами, в которых два штампа (основной и вспомогательный) в форме имплантируемых сегментов перемещаются навстречу друг другу вступают в контакт с противоположными стенками канала (рис. 5.6) [160].

На начальном интервале времени $0 \leq t \leq t_1$ задаются перемещения u_x^{im} имплантата и вспомогательного штампа вдоль оси рога $0x$ одинаковые для всех точек объемов имплантата Ω_{im} и штампа Ω_{st} и направленные навстречу друг другу. Величина перемещений u_x^{im} соответствует моменту, когда стенки канала раздвигаются так, чтобы профиль имплантата целиком разместился в образовавшейся полости (рис. 5.6, г) [160].

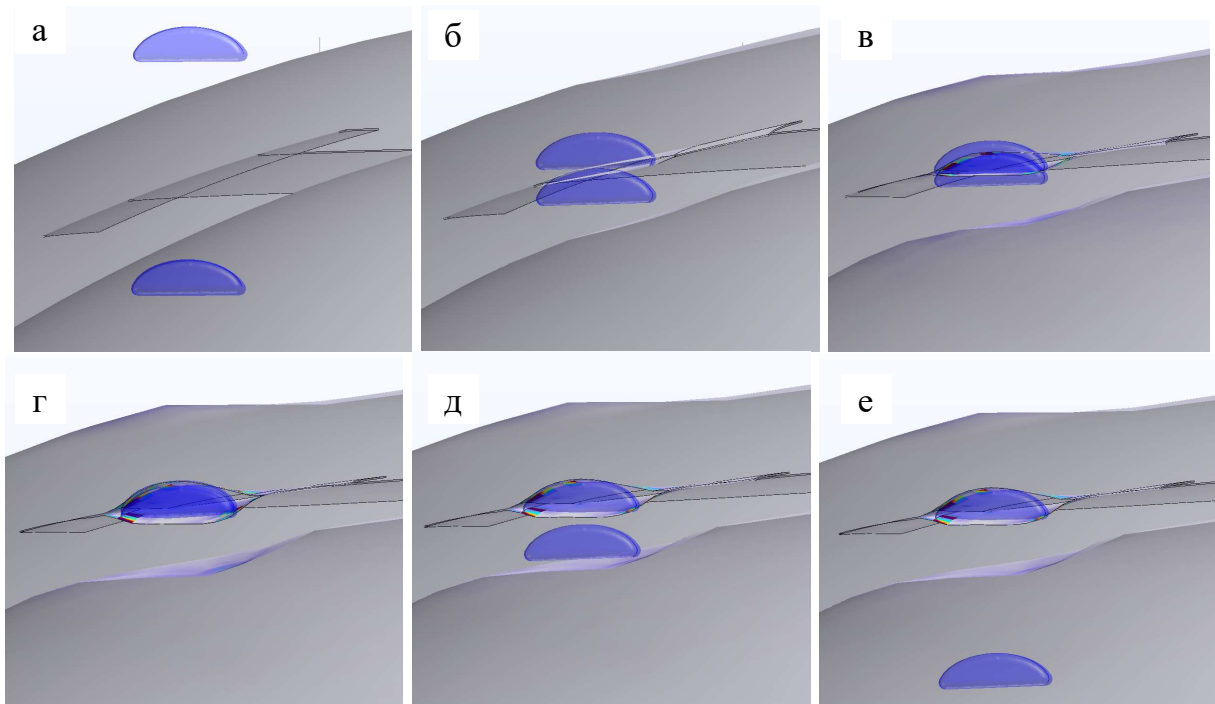


Рис. 5.6 — Модель раскрытия внутрироговичного канала при помощи двух штампов на различных этапах расчета: а, б — встречное движение штампов; в, г — раскрытие канала; д, е — полный контакт имплантата со стенками канала, удаление вспомогательного штампа

После размещения сегментов внутри канала (в интервале $t_1 < t \leq t_2$) вспомогательный штамп выводится из контакта, а основной — вступает контакт с обеими стенками канала, оставаясь неподвижным. Указанное сформулируем в виде:

$$u_x = \begin{cases} u_x^{im} \cdot (t/t_1), & \Omega \in \Omega_{im}, \quad 0 \leq t \leq t_1; \\ -u_x^{im} \cdot (t/t_1), & \Omega \in \Omega_{st}, \quad 0 \leq t \leq t_1; \\ u_x^{im}, & \Omega \in \Omega_{im}, \quad t_1 < t \leq t_2. \end{cases} \quad (5.11)$$

После момента $t > t_2$ система освобождается от кинематических граничных условий и приходит в равновесное состояние. Этому состоянию будут соответствовать конечное взаимное расположение внутрироговичного тоннеля и импланта в нем после операции, а также состояние ткани в области возможного расслоения (рис. 5.7) [160].

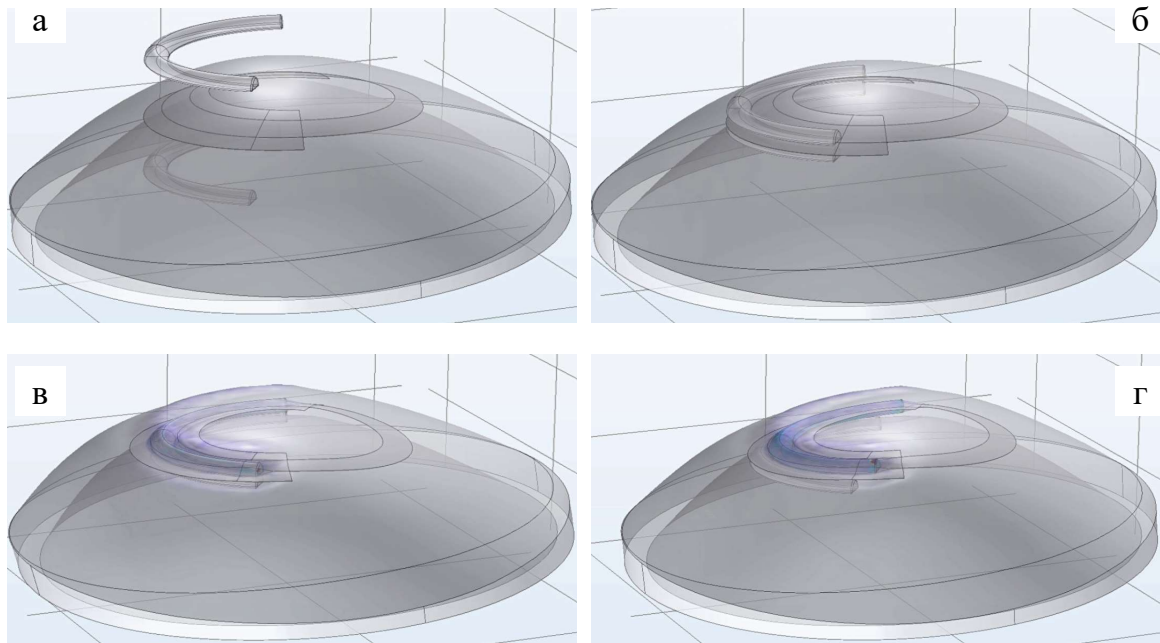


Рис. 5.7 — Модель имплантации интрастромальных сегментов на различных этапах расчета: а — встречное движение штампов; б — раскрытие канала; в — полный контакт импланта со стенками канала, выдержка; г — равновесное состояние

На поверхностях контакта импланта Γ_{im} и вспомогательного штампа Γ_{st} со стенками канала действует поверхностно распределенная нагрузка $\mathbf{q}_{im}$

$$\mathbf{S} \cdot \mathbf{n} = \mathbf{q}_{im}, \quad \Gamma \in \Gamma_{im} \cup \Gamma \in \Gamma_{st}, \quad (5.12)$$

соответствующая контактному давлению $\mathbf{T}_{im}$ (рис. 5.9)

$$\mathbf{q}_{im} = -\mathbf{T}_{im} \cdot \mathbf{n}. \quad (5.13)$$

Величина $\mathbf{T}_{im}$ определяется, как и в (5.6) – (5.9), с использованием метода штрафов через функцию g_{im} расстояния между контактирующими поверхностями и штрафной коэффициент P_{im} :

$$T_{im} = \begin{cases} -P_{im} \cdot g_{im}, & g_{im} < 0; \\ 0, & g_{im} \geq 0. \end{cases} \quad (5.14)$$

Условия непроникновения контактирующих внешних поверхностей, задаются аналогично (5.7):

$$g_{im} \geq 0, \quad T_{im} \geq 0, \quad T_{im} \cdot g_{im} \geq 0. \quad (5.15)$$

Для дополнительной расчетной области (описанной в разделе 5.2.1), моделирующей зону возможного расслоения (надрыва) роговицы при внедрении импланта (см. рис. 5.8), противоположные стенки которой находятся в адгезионном контакте друг с другом (5.3), на данном этапе задаются условия декогезии, как на предыдущем этапе это было сделано для кольцевого канала (5.10):

$$\mathbf{f}_{im} = (1 - d_{im}) \mathbf{k} \mathbf{u}. \quad (5.16)$$

При этом для данной зоны могут быть заданы собственные характеристики, определяющие значения параметра повреждаемости d_{im} и вектора напряжений $\mathbf{f}_{im}$, например, прочность роговицы в поперечном направлении на разрыв и сдвиг.

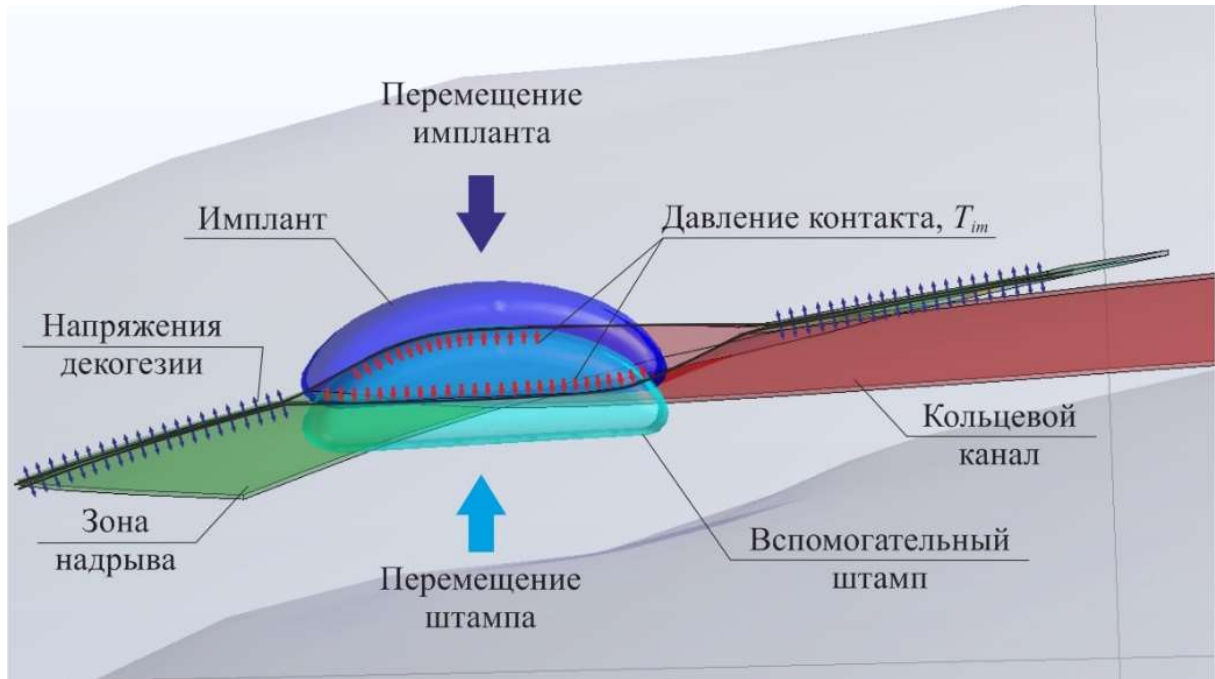


Рис. 5.8 — Модель аппланации роговицы жестким штампом

5.2.4 Модель материала имплантов (сегментов)

Материал сегментов принимался изотропным линейно-упругим со следующими значениями упругих коэффициентов, характерными для ПММА: модуль Юнга $E=3,28 \cdot 10^9$ Па, коэффициент Пуассона $\nu=0,345$, остальные характеристики материала берутся по данным библиотеки материалов *Comsol Multiphysics* для пластика ПММА. При этом в (3.1) плотность энергии упругой деформации для материала импланта будет задаваться выражением [160]:

$$W_s = \frac{1}{2} \varepsilon_{el} : (\sigma + \sigma_0) = \frac{1}{2} \varepsilon_{el} : (\mathbb{C} : \varepsilon_{el} + \sigma_0), \quad (5.1)$$

где ε_{el} — тензор упругих деформаций Грина-Лагранжа; σ_0 — тензор начальных напряжений Коши; « : » — символ двойного скалярного произведения (двойной свертки) тензоров; $\mathbb{C}$ — тензор упругих коэффициентов.

5.3. Результаты компьютерного моделирования: верификация модели и оптимизация параметров имплантации ИСС

5.3.1. Сопоставление расчетных и экспериментальных данных

На основе полученных соотношений производится моделирование основных топографических параметров роговицы, находящейся под действием ВГД, для пациентов с кератоконусом до и после имплантации интрастромальных сегментов.

На рис. 5.9 показаны карты толщин роговицы, полученные по результатам измерений при помощи *Pentacam* и расчетным путем на основе разработанной модели для трех пациентов (Д., Н., Т.) с кератоконусом до и после операции.

Аналогичные экспериментальные и расчетные картины получены и для других топографических и томографических параметров, например, для тангенциальной кривизны передней поверхности (рис. 5.10).

После имплантации наблюдается перераспределение толщины и кривизны роговицы: отмечается выраженное уплощение центральной зоны и снижение максимальной кривизны, тогда как в периферической зоне установки сегмента наблюдается локальное утолщение и искажение поверхности [145, 154, 160].

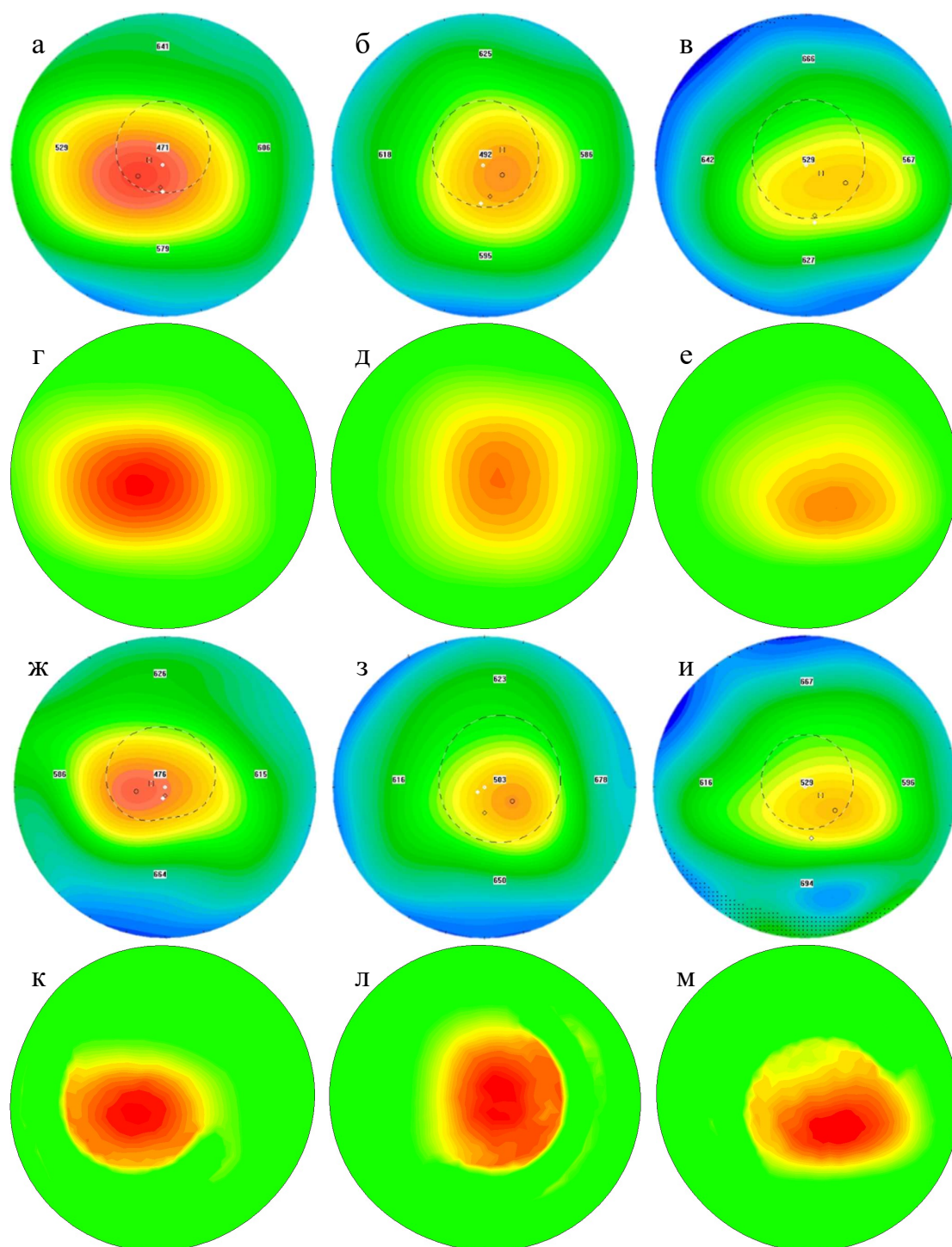


Рис. 5.9 — Экспериментальные (а–в, ж–и) и расчетные (г–е, к–м) распределения толщины роговицы для трех пациентов (а, г, ж, к — пациент Д; б, д, з, л — пациент Н; в, е, и, м — пациент Т) до операции (а–е) и после (ж–м) имплантации ИСС

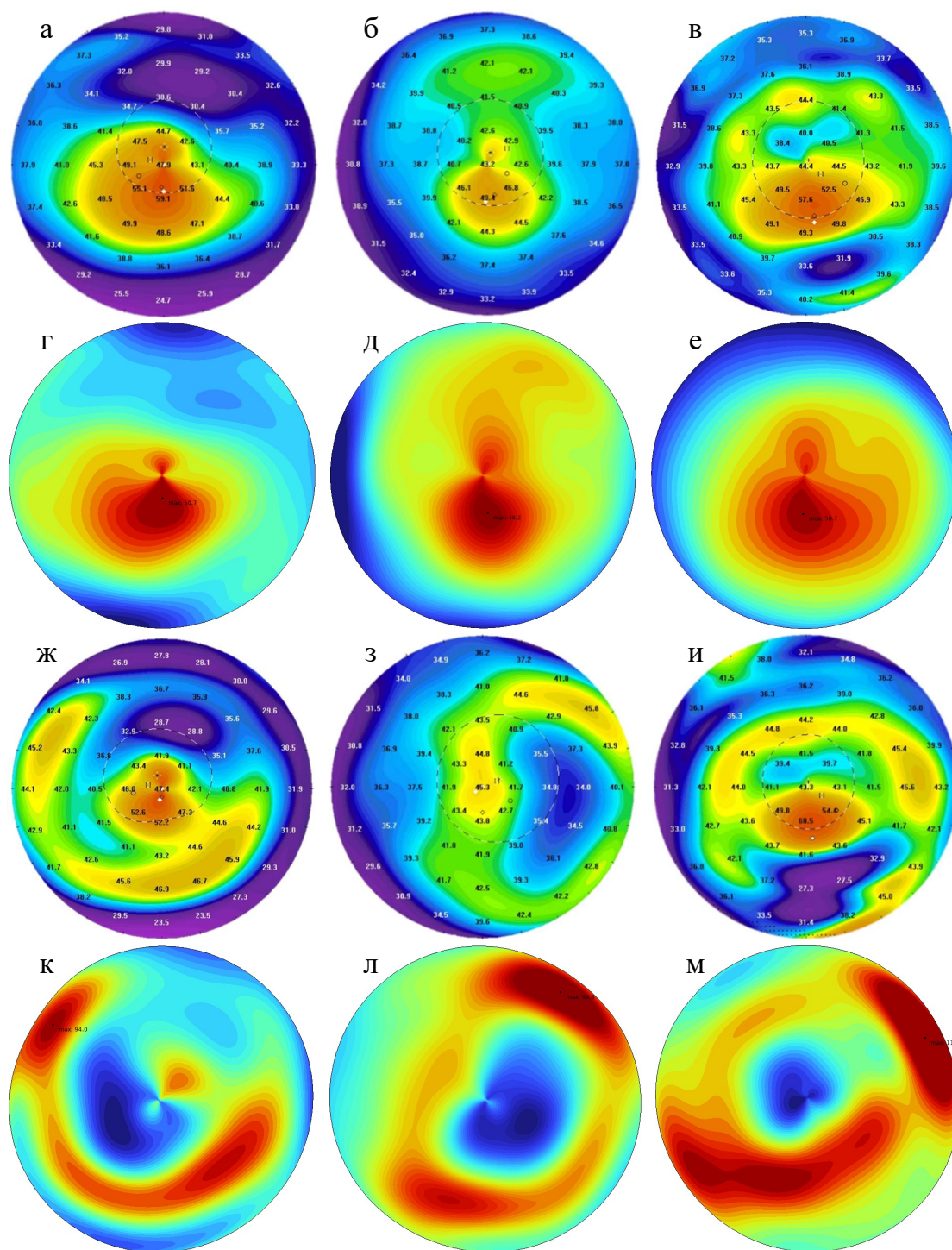


Рис. 5.10 — Экспериментальные (а–в, ж–и) и расчетные (г–е, к–м) распределения тангенциальной кривизны передней поверхности роговицы пациентов (а, г, ж, к — пациент Д; б, д, з, л — пациент Н; в, е, и, м — пациент Т) до (а–е) и после (ж–м) операции

Также сопоставлялись результаты оптической когерентной томографии в различных сечениях роговицы пациентов с установленными имплантами и соответствующие расчетные картины по сечениям модели (рис. 5.11).

Анализировались данные о соответствии формы роговицы, расположении сегментов, размерах канала и их изменении после внедрения сегмента. В частности, установлено, что имплант после установки в канале и при взаимодействии с роговицей получает заметные деформации, вызывающие его изгиб и депланацию. Показана необходимость учета изменения начальных размеров канала при внедрении импланта за счет разрыва ткани вдоль плоскости надреза, что наблюдается в приведенных опытных данных и подтверждается модельным представлением о расслоении канала при размещении сегмента в нем (рис. 5.11, 5.3).

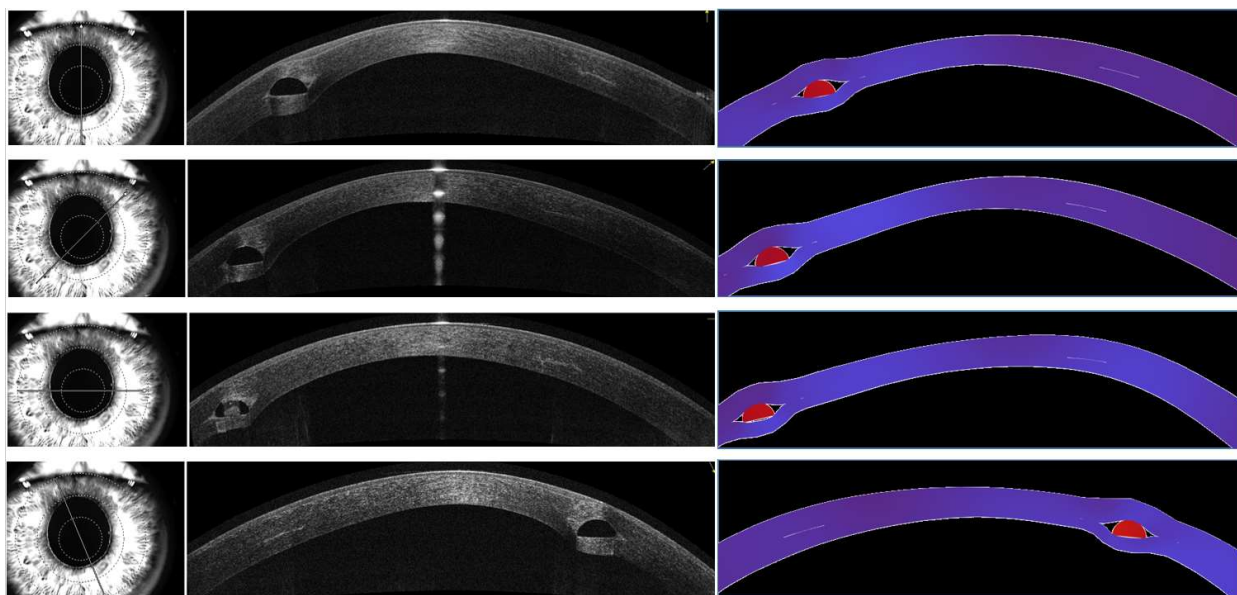


Рис. 5.11 — Сопоставление данных оптической когерентной томографии в различных сечениях роговицы с установленным имплантом (пациент Д) и соответствующие расчетные картины по сечениям модели

Приведенные данные указывают на достигнутое качественное соответствие результатов математического моделирования основных топографических параметров роговицы, изменения ее формы, конфигурации канала и импланта их экспериментальным распределениям [145, 154, 160].

Отметим, что на расчетных картах локальные изменения толщины и кривизны (утолщение в зоне имплантации, уплощение центральной области) выглядят более выраженными по сравнению с клиническими данными (рис. 5.11). Это объясняется, во-первых, тем, что разработанная КЭ модель не учитывает биорелаксационные процессы в роговичной ткани — вязкоупругую релаксацию напряжений, ремоделирование стромы и адаптивную гипертрофию эпителия, которые в реальном послеоперационном периоде смягчают первоначальную чисто механическую реакцию роговицы. Во-вторых, алгоритмы обработки данных кератотопографа *Pentacam* фильтруют локальные эффекты в окрестности канала (например, местное утолщение и выпучивание), вследствие чего эти детали слабо проявляются на экспериментальных картах.

Важную роль в формировании послеоперационного состояния роговицы играют процессы восстановления, регенерации тканей, сопровождающиеся ремоделированием корнеального интерфейса, адаптацией передней и задней поверхностей интрастромального пространства, за счет восстановления морфологии ткани, прогрессирующей регуляризации диаметра коллагеновых фибрилл и их пространственной реорганизации, а также локальной гипертрофии эпителия.

Указанные эффекты трудно формализуемы, носят существенно индивидуальный характер, зависящий не только от компенсаторно-приспособительных реакций ткани роговицы конкретного пациента, но и от эффективности медикаментозного сопровождения в послеоперационный период, образа жизни пациента, условий внешней среды и т.д., и поэтому практически не описываются в рамках современных биомеханических моделей роговицы.

Все это становится причиной возможного численного расхождения результатов математического моделирования и реальных клинических данных конкретных пациентов — в отдельных точках и сечениях роговицы (например, в непосредственной близости от импланта или в зоне максимальной кривизны) отклонение расчетных значений может достигать 50–100 %.

5.3.2. Прогностическое моделирование и оптимизация хирургического протокола имплантации ИСС

Для прогнозирования результатов операции разработана методика персонализированного подбора параметров имплантации ИСС на основе многовариантного КЭ моделирования. Данная методика включает анализ и оптимизацию ключевых геометрических параметров хирургического сегмента и канала (рис. 5.12):

- угловые параметры (длина) сегмента — моделировались сегменты с длиной дуги 90° , 120° , 160° и 210° , что охватывало широкий спектр возможностей регуляризации роговичной поверхности;

- толщина сегмента — исследовались характерные размеры в 150, 200, 250 и 300 мкм, что позволяет оценить влияние вариации толщины на рефракционный эффект и механическую стабильность структуры;

- позиционирование центра канала — положение канала определялось относительно вектора, соединяющего вершину роговицы ($A_{\text{рех}}$) и точку максимальной кривизны (K_{max}), в одной из шести координатных точек, равномерно распределенных на прямой $A_{\text{рех}}-K_{\text{max}}$, с учетом угловой ротации опорного вектора на $\pm 20^\circ$ относительно центра вращения в точке $A_{\text{рех}}$.

При комбинирования вышеуказанных параметров было смоделировано в общей сложности 192 виртуальных хирургических сценария, создающих комплексную матрицу данных для сравнительного анализа и выбора оптимального варианта.

По результатам моделирования строили картины топографических, томографических и биомеханических параметров модели роговицы с кератоконусом после лечения имплантацией ИСС. В качестве клинического примера, на рис. 5.13 (а), 5.14 (а) показаны карты передней кривизны и интенсивности деформаций для различных вариантов лечения конкретного пациента К.

На основе полученных результатов на рис. 5.13 (б), 5.14 (б) построены зависимости индекса биомеханической нестабильности ($MMSI$), максимальной (K_{max}) и средней (K_{cp}) кривизны передней поверхности в зонах диаметром 5 и 7 мм от координаты λ центра роговичного тоннеля при его парацентральной смещении вдоль различных треков (0° , $+20^\circ$, 20°) [145, 154, 160].

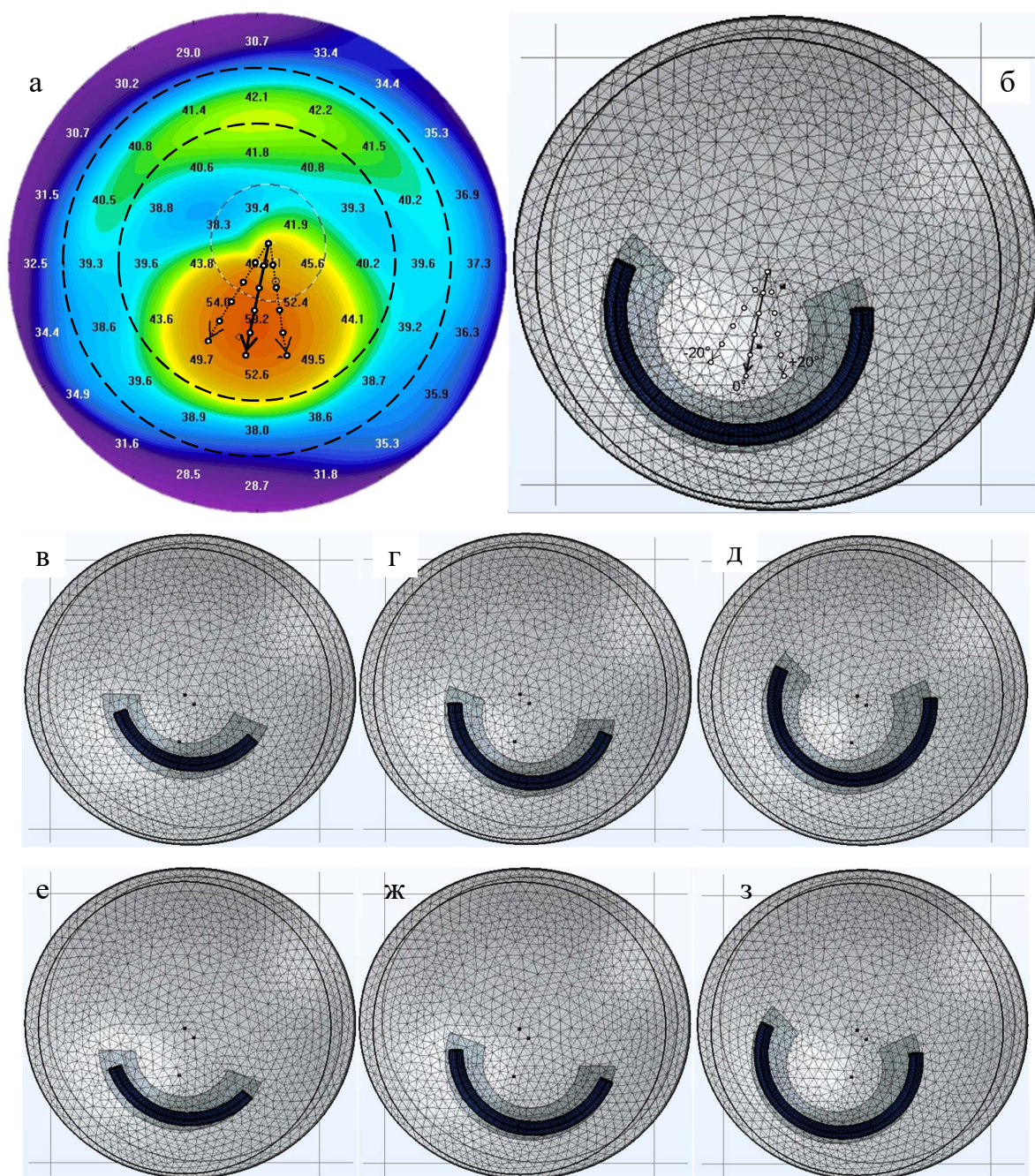


Рис. 5.12 — Схема вариантов имплантации ИСС: а — на карте тангенциальной кривизны; б — на 3D-модели; в, г, д, е, ж, з — варианты размеров сегмента и положения центра канала

Установлено, что вариация размеров и положения сегмента приводит к изменению средней кривизны $K_{\text{ср}}$ на 20–50 %, а индекса $MMSI$ в 5–10 раз. При этом наибольшее уплощение роговицы и минимальная неоднородность деформаций, как

правило, достигаются при различных сочетаниях параметров и не совпадают, что требует компромиссного выбора оптимального протокола.

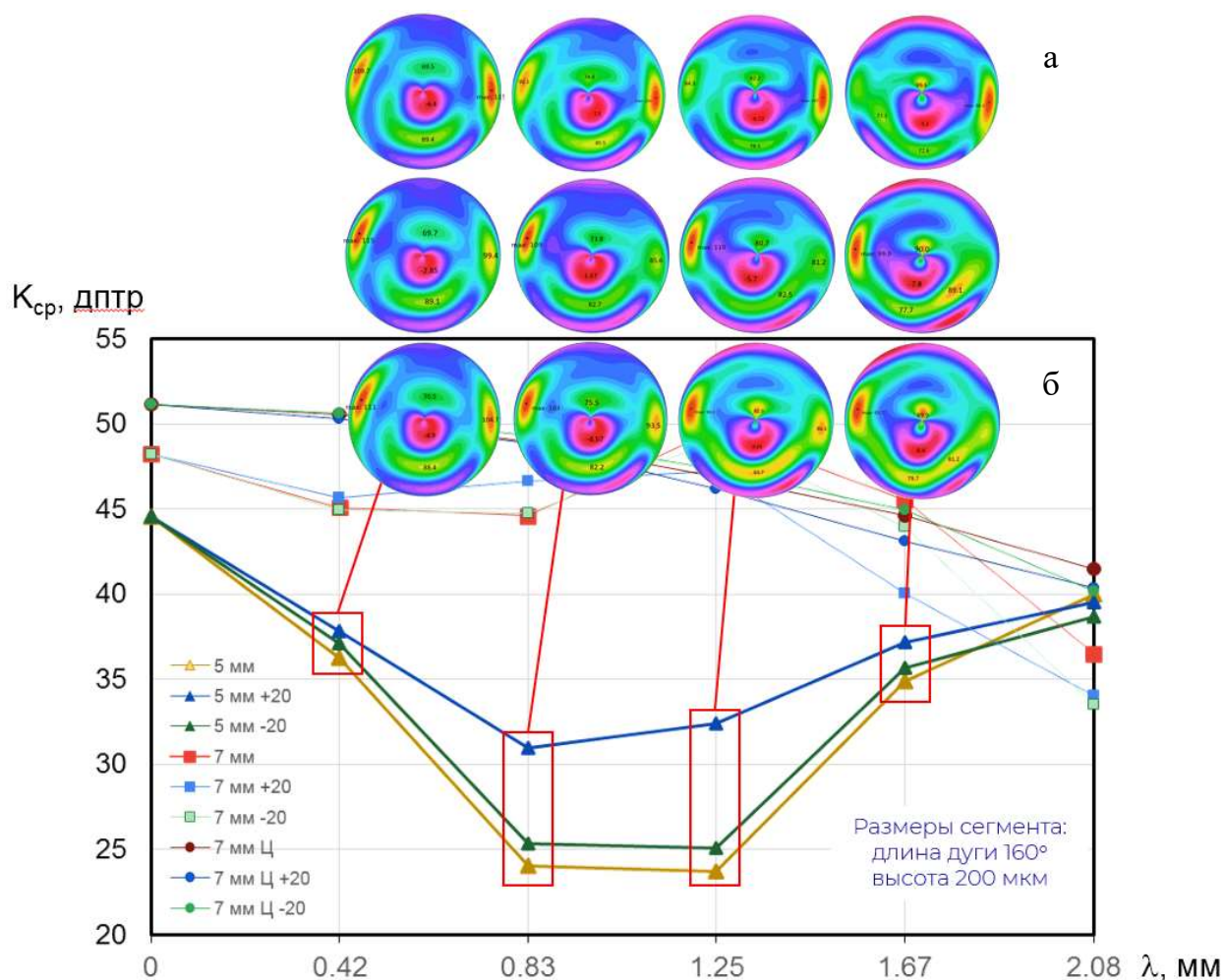


Рис. 5.13 — Прогнозирование кератотопографических параметров для различных вариантов операции (пациент К.): а — карты тангенциальной кривизны для различных положений сегмента (160°, 200 мкм); б — зависимость средней кривизны передней поверхности от положения сегмента (160°, 200 мкм)

Наибольшее снижение $K_{ср}$ часто наблюдается при расположении центра канала в середине линии $A_{рех}-K_{max}$ (рис.5.13, б), а интенсивность деформаций MMSI с увеличением длины сегментов до 160–210° (рис.5.14, б). Полученные зависимости позволяют проводить сопоставительный анализ различных модификаций методики и вырабатывать индивидуализированный протокол лечения для конкретного пациента [145, 154, 160].

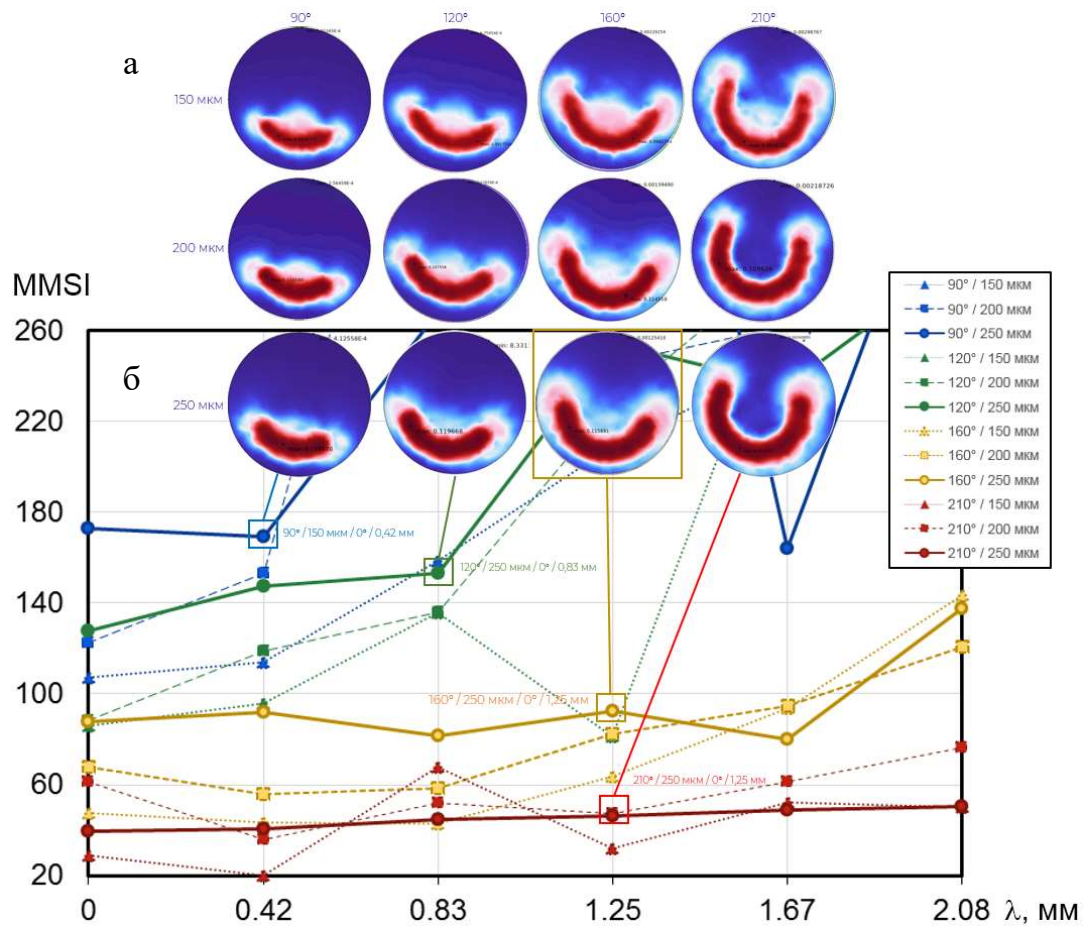


Рис. 5.14 — Прогнозирование биомеханических параметров при имплантации ИСС (пациент К.): а — карты интенсивности деформаций задней поверхности роговицы; б — зависимость индекса биомеханической нестабильности (MMSI) от координаты λ центра канала

Анализ зависимостей и атласа расчётных карт позволил определить наиболее благоприятную конфигурацию в рассматриваемом клиническом примере. Стабильные результаты прогнозируются для сегментов с длиной дуги 160°–210° и толщиной 200–250 мкм. Предпочтительное положение тоннеля соответствует смещению его центра на 0,85–1,25 мм вдоль оси, ориентированной в диапазоне 250–270°. По совокупности критериев (минимальная $K_{\text{ср}}$ и наименьший $MMSI$) в качестве рекомендуемого выбран вариант ИСС: длина дуги 160°, толщина 250 мкм, смещение центра канала на 1,25 мм от центра зрачка (середина линии Арех– K_{max}), ориентация центральной оси сегмента 259°, положение разреза 5° (рис. 5.15, а–в).

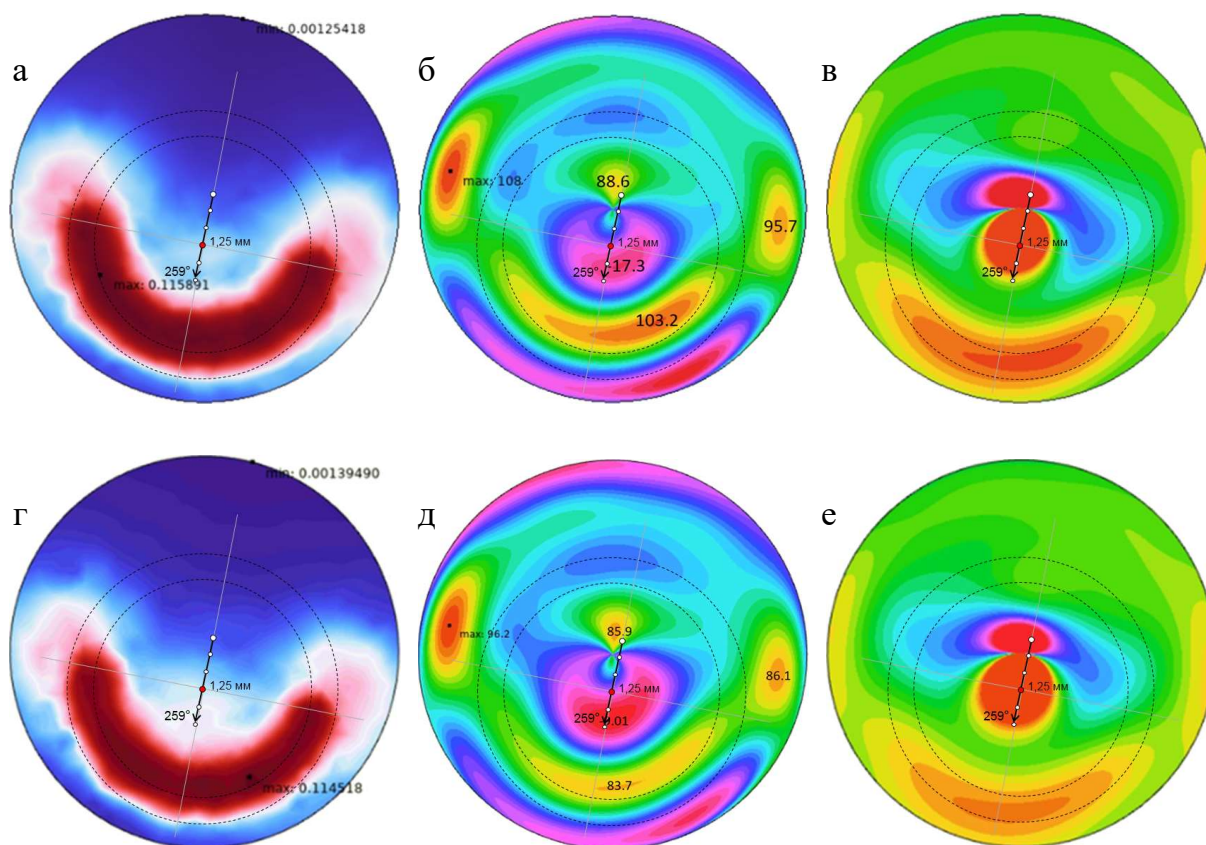


Рис. 5.15 — Расчетные варианты результатов операции (пациент К.) при имплантации ИСС толщиной 250 мкм (а–в) и 200 мкм (г–е) при первоначальном и уточненном прогнозе соответственно (а, г — интенсивность деформаций передней поверхности; б, д — тангенциальная кривизна передней поверхности; в, е — сагиттальная кривизна передней поверхности)

Для расширенного прогноза проведено планирование имплантации интрастромальных сегментов с помощью номограммы *Keraring*. По данным манифестной рефракции с учетом положения сильной оси роговичного астигматизма был рекомендован кольцевой сегмент с длиной дуги 160° и толщиной 150 мкм для имплантации в нижнем отделе.

По совокупности результатов для пациента К. окончательно был выбран следующий вариант интрастромального сегмента: длина дуги 160° , толщина 200 мкм, смещение относительно центра зрачка на 1,25 мм, положение центральной оси сегмента 263° , положение разреза — 5° (рис. 5.15, г–е) [145, 154, 160].

5.3.4 Постоперационный анализ. Верификация цифрового прогноза

После получения постоперационных клинических данных о состоянии роговицы пациента производится их сопоставительный анализ с результатами цифрового прогноза, полученными на расчетном этапе планирования операции на базе персонализированной компьютерной модели роговицы.

На рис. 5.16 приводятся экспериментальные (по результатам обследования на *Pentacam AXL* на 1-е сутки после операции) и расчетные карты тангенциальной и сагиттальной кривизны передней поверхности роговицы левого глаза пациента К. после имплантации ИСС.

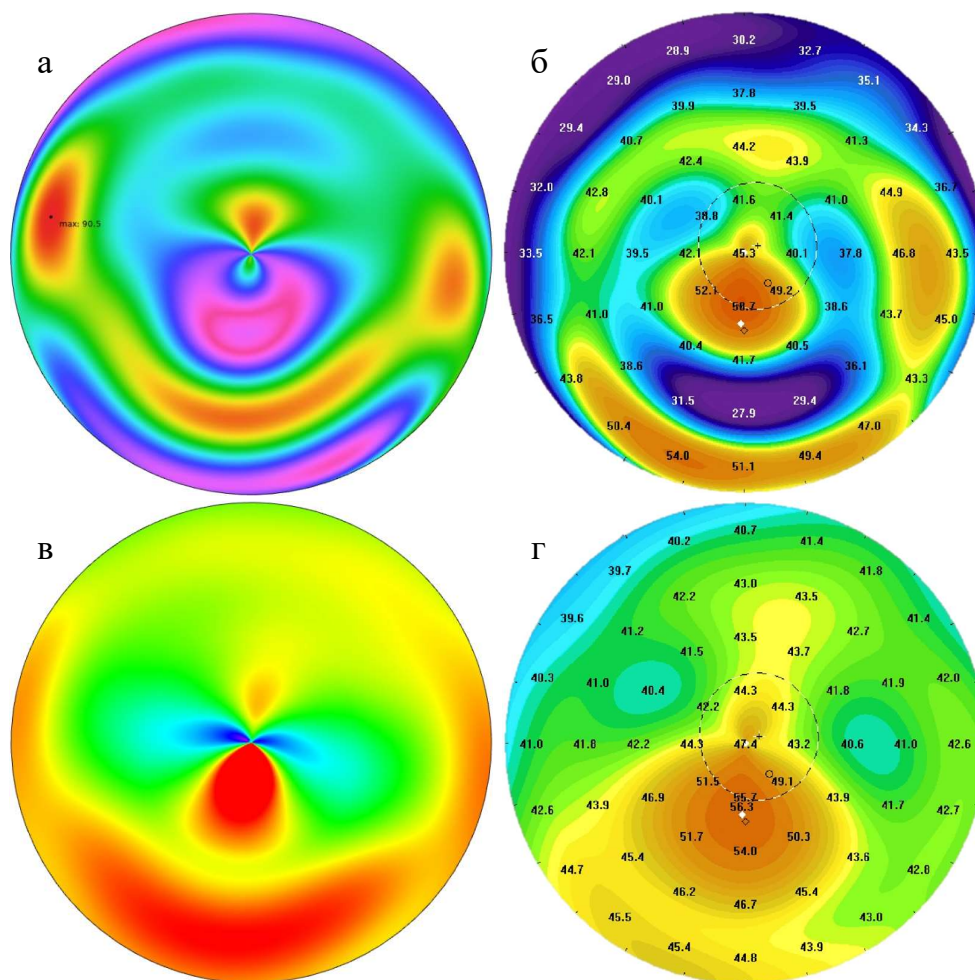


Рис. 5.16 — Сопоставление карт тангенциальной (а, б) и сагиттальной (в, г) кривизны по результатам предоперационного расчетного прогноза (а, б) и по данным *Pentacam AXL* (б, г) на 1 сутки после операции (пациент К.)

Расчетные карты тангенциальной и сагиттальной кривизны на рис. 5.16 (а, в) построены по данным предоперационного этапа (см. раздел 5.3.2) для ИСС с длиной дуги 160° и толщиной 200 мкм, установленного на глубине 370 мкм в модельном положении (смещение от центра зрачка на 1,25 мм, положение сегмента 259°). Как видим, спрогнозированные кератотопографические картины дают качественные описания основных трансформаций роговицы после операции, согласующиеся с реальными клиническими данными постоперационного обследования.

Наложение расчетных сечений цифровой модели роговицы на снимки ОКТ, полученные через 3 минуты после операции (показанные на рис. 5.17), наглядно иллюстрирует степень количественного отклонения данных предоперационного прогноза от реальных профилей роговицы. В некоторых сечениях их рассогласование достигает более 50 % от толщины (рис. 5.17) [145, 154, 160].

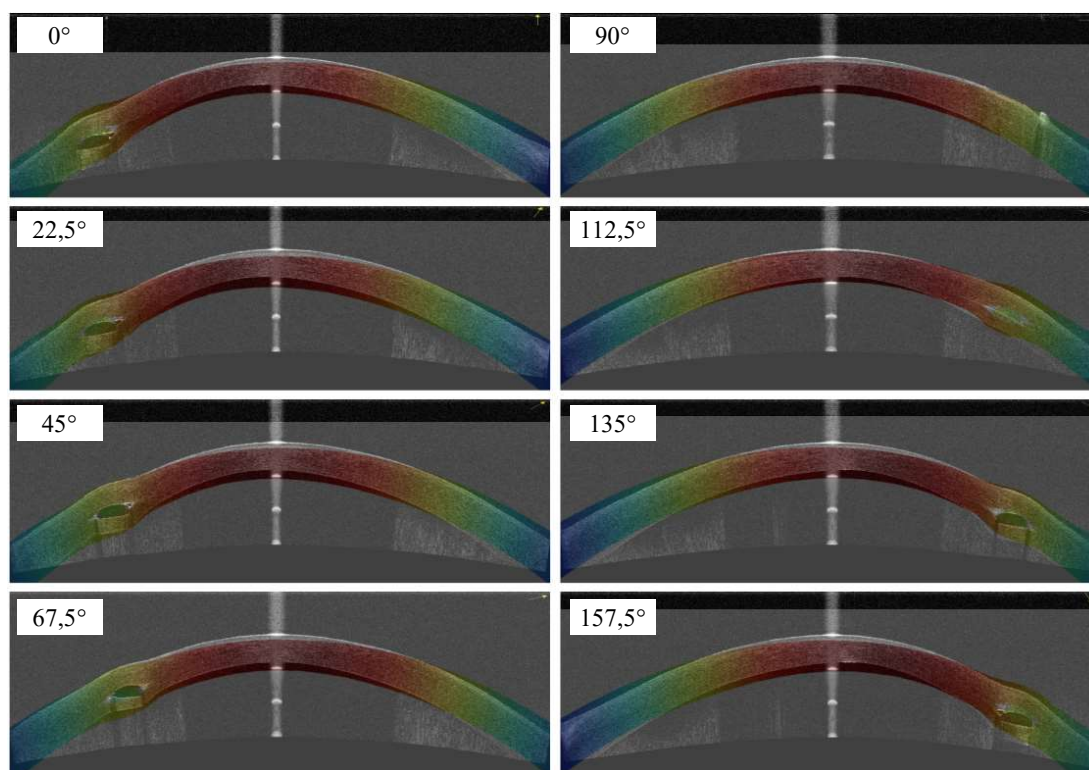


Рис. 5.17 — Сопоставление профилей роговицы по данным цифрового предоперационного прогноза (цветные карты) с результатами ОКТ (черно-белые карты) через 3 минуты после операции

Таким образом, анализ полученных результатов подтверждает высокую эффективность и перспективность практического применения цифрового компьютерного прогнозирования и планирования операций имплантации интрастромальных сегментов.

По результатам проведенного анализа показано удовлетворительное соответствие результатов расчетного прогнозирования биомеханических и кератотопографических параметров роговицы клиническим данным конкретных пациентов с кератоконусом, прошедших обследование до и после операции имплантации интрастромальных сегментов по модифицированной методике. Разработанная модель применялась для лечения 12 пациентов в Волгоградском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Федорова» [145, 154, 160].

Выводы к 5-й главе

По результатам проделанной работы можно сделать следующие выводы:

1. Впервые разработана комплексная трехмерная КЭ модель процесса имплантации ИСС, воспроизводящая полную последовательность хирургических этапов: аппланацию роговицы жёстким штампом, формирование внутрироговичного канала с учётом условий адгезии и декогезии противоположных стенок, внедрение импланта с моделированием межламеллярного расслоения стромы и нелинейное контактное взаимодействие импланта со стенками по условиям Герца–Синьорини. Модель учитывает пациент-специфичную геометрию, гиперупругие свойства роговицы и линейно-упругие характеристики материала сегментов (ПММА: $E=3,28$ ГПа, $\nu=0,345$), что обеспечивает физически корректное описание биомеханики операции и создаёт методологическую основу для перехода от эмпирического планирования к цифровому прогнозированию.

2. Проведена многоуровневая верификация модели на клинических данных (*Pentacam AXL*, ОКТ, *Corvis ST*), подтвердившая качественное соответствие расчётных и экспериментальных карт толщины, тангенциальной кривизны и пространственной конфигурации канала с имплантом. Научно обосновано, что локальные количественные расхождения расчётных и клинических параметров (до 50–100%

вблизи импланта или в зоне максимальной кривизны) обусловлены не погрешностью модели, а биорелаксационными и регенераторными процессами (вязкоупругая релаксация напряжений, ремоделирование стромы, адаптивная перестройка эпителия), которые в реальном послеоперационном периоде сглаживают первоначальный чисто механический эффект, а также алгоритмической фильтрацией высокочастотных локальных изменений в программном обеспечении Pentacam. Это знание чётко определяет границы применимости статических биомеханических моделей и задаёт вектор для их дальнейшего развития с учётом тканевой адаптации.

3. На основе серии вычислительных экспериментов с систематическим варьированием параметров лечения разработана система прогнозирования результатов имплантации интрастромальных сегментов. Построено и проанализировано 192 варианта лечения с изменением угловых параметров сегмента (90° , 120° , 160° , 210°), толщины (150, 200, 250 мкм) и позиционирования центра канала относительно линии $Apex-K_{max}$. Показано, что вариация размеров и положения области лечения приводит к изменению биомеханических характеристик (MMSI) на 22–35% и средней кривизны передней поверхности на 20–52%, что обеспечивает широкие возможности для оптимизации результатов лечения.

4. Продемонстрирована биомеханическая стабильность эффектов имплантации интрастромальных сегментов и разработан алгоритм индивидуализированного планирования лечения. Установлено, что изменение глубины расположения сегмента на 30–40% не приводит к значительным изменениям топографических характеристик, что свидетельствует о консервативности и устойчивости достигаемых терапевтических эффектов. Созданный алгоритм прогнозирования позволяет проводить сопоставительный анализ различных модификаций методики имплантации и вырабатывать индивидуализированные протоколы лечения с учетом особенностей строения роговицы конкретного пациента и характера протекания заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе решена актуальная научная задача разработки методологии персонализированного биомеханического моделирования роговицы при кератоконусе, позволяющей на основе клинических данных неинвазивно идентифицировать индивидуальные механические свойства ткани, прогнозировать изменение ее НДС при развитии патологии и после хирургических воздействий, а также оптимизировать параметры вмешательств по количественным механическим критериям. Основные результаты, сформулированные в соответствии с поставленными задачами, заключаются в следующем.

1. Разработана методика 3D-реконструкции роговицы по данным Шаймпфлюг-томографии с полиномиальной экстраполяцией периферических зон до 12,8 мм (точность 99,968 %) и параметризацией полиномами Цернике 8–10-го порядка (расхождение расчётных и экспериментальных карт кривизны <5 %).

Обеспечена полная геометрическая персонализация КЭ-модели, позволяющая корректно задать граничные условия и преодолеть аппаратные ограничения диагностики. Точное воспроизведение начальной конфигурации и пространственного распределения толщины критически важно для достоверного расчёта полей напряжений и деформаций под действием ВГД. Создана верифицированная геометрическая основа для биомеханических «цифровых двойников», готовая к интеграции в системы персонализированного предоперационного планирования.

2. Разработана расчетно-экспериментальная методика неинвазивной идентификации упругих констант (c_1, c_2, c_3) модели гиперупругости Йео по данным пневмотонометрии глаза. Предложена двухэтапная схема: сначала методом ПРОПТ восстанавливается ненагруженная конфигурация роговицы (с погрешностью менее 0,1 %), затем по кривым деформации апекса (*Corvis ST*) методом Левенберга–Марквардта определяются материальные параметры. Для выборки из 78 пациентов установлены статистически значимые диапазоны коэффициентов c_1, c_2, c_3 для нормы и патологии. Такая поэтапная процедура идентификации позволяет минимизировать взаимное влияние геометрических и материальных неопределённостей, что повышает устойчивость и точность решения обратной задачи для нелинейно-упругой биологической оболочки.

3. Патологическая зона при кератоконусе моделируется как суперпозиция множества локальных очагов с плавным радиальным градиентом снижения жёсткости, описываемым функцией ψ_{kc} . Параметры очагов (ψ_i , R_i) идентифицируются методом Нелдера–Мида по картам тангенциальной кривизны роговицы. Установлены количественные биомеханические маркеры прогрессирования кератоконуса — показано, что максимальный коэффициент снижения жёсткости $\psi_{\max}$ возрастает с 0,08 – 0,10 (I стадия) до 0,18 – 0,21 (III стадия); индекс механической нестабильности $MMSI$ — с 2,2 до 4,05; эффективный радиус зоны патологии R_k сокращается, что свидетельствует о концентрации деформаций в вершине конуса.

Новизна заключается в переходе к пространственно-неоднородному полю механических свойств, идентифицируемому решением многопараметрической обратной задачи. Модель воспроизводит локализацию деформаций в зоне эктазии и позволяет количественно оценивать биомеханическую нестабильность роговицы. Выявленные диапазоны $\psi_{\max}$ и $MMSI$ представляют собой объективные механические критерии стадии заболевания и риска прогрессирования, дополняющие традиционные топографические индексы.

4. Для моделирования кросслинкинга разработана модель упрочнения роговицы, в которой прирост жёсткости задаётся трёхмерной функцией $\Phi_{cxl}(x, y, z)$, учитывающей экспоненциальное затухание УФ-излучения по глубине (закон Бугера–Ламберта–Бера), радиальный профиль интенсивности луча и диффузионное распределение рибофлавина. На основе решения обратной задачи по данным *Corvis ST* идентифицирован средний коэффициент максимального упрочнения $\Phi_{\max} \approx 2,14$ (что соответствует двукратному увеличению коэффициентов упругости в центре зоны воздействия).

Биомеханически обоснована эффективность таргетного (локального) кросслинкинга и разработана процедура индивидуального подбора параметров воздействия на основе серии вычислительных экспериментов с варьированием диаметра (от 2 до 8 мм) и положения центра зоны упрочнения (характерные точки: Апекс, $P_{\min}$, $e_{\max}$, $K_{\max}$, $\varepsilon_{\max}$). Оптимальный вариант определяется по совокупности кератотопографических ($K_{\max}$, $K_{\text{ср}}$) и биомеханических ($MMSI$, амплитуда деформации DA) критериев. Установлено,

что персонифицированное локальное воздействие позволяет снизить пиковые деформации на 15–25% при сокращении площади дезэпителизации на 30–50% (диаметр зоны упрочнения может быть уменьшен до 4–5 мм со смещением зоны воздействия относительно геометрического центра роговицы в патологическую область).

С позиций биомеханики доказано, что стабилизирующий эффект определяется не абсолютным объёмом упрочнённой ткани, а целевым перераспределением напряжений с ослабленной вершины конуса на упрочнённую периферию, при этом площадь зоны, воспринимающей механическое воздействие, возрастает в 1,5–2,0 раза. Таким образом, критерием оптимальности протокола кросслинкинга является максимальное снижение деформаций в зоне эктазии при минимальной площади воздействия.

5. Впервые в единой нелинейной постановке математически описаны сопряжённые механические процессы: локальная декогезия стромы (расслоение ткани), адгезионное взаимодействие неповреждённых слоёв и нелинейное контактное обжатие инородного тела (сегмента) гиперупругой оболочкой. Разработанная на этой основе трёхмерная КЭ модель имплантации интрастромальных сегментов позволяет не только предсказывать итоговую геометрию роговицы после операции, но и количественно оценивать поля активных и остаточных напряжений и деформаций вокруг импланта.

На основе многовариантного анализа (до 192 сценариев для каждого пациента) установлены функциональные зависимости рефракционных ($K_{\max}$, $K_{\text{ср}}$) и биомеханических ($MMSI$, DA) параметров от геометрии и позиционирования имплантатов. Показано, что оптимальный клинический результат достигается при компромиссном выборе параметров, обеспечивающем баланс между целевым уплощением оптической зоны и минимизацией неоднородности деформаций (биомеханической стабильностью).

6. В работе создана и верифицирована на обширном клиническом материале (более 100 пациентов) методология персонализированного биомеханического моделирования роговицы, объединяющая три ключевых компонента: (i) геометрическую персонализацию по данным томографии; (ii) неинвазивную расчетно-экспериментальную идентификацию пространственно-неоднородных гиперупругих свойств ткани (в норме

и при кератоконусе) и (iii) прогностическое моделирование двух принципиально разных типов хирургических воздействий — локального упрочнения материала (кросслинкинг) и внедрения жёсткого включения (имплантация сегментов).

Количественно определены границы применимости квазистатических гиперупругих постановок для живой биологической оболочки. Показано, что локальные расхождения между расчётным (мгновенным механическим откликом) и отдалённым клиническим результатом (до 50–100% вблизи импланта) обусловлены неучитываемыми в статической постановке биорелаксационными процессами: вязкоупругой релаксацией напряжений, ремоделированием стромы и адаптивной перестройкой эпителия, а также особенностями цифровой фильтрации томографических данных.

Разработан алгоритмический подход к многокритериальной оптимизации хирургических протоколов (КРК и ИСС) и прогнозированию их результатов на основе анализа пространственного перераспределения компонент НДС. Предложенная методология обеспечивает минимизацию пиковых деформаций в вершине конуса, снижение градиентов напряжений на границе «имплант–строма» и повышение биомеханической устойчивости конструкции «роговица–сегмент». Клиническая апробация разработанных алгоритмов продемонстрировала снижение доли непредсказуемых исходов с 10–30 % до 5–8 %, повышение показателей остроты зрения после имплантации ИСС на 20–25% и биомеханической стабильности роговицы после КРК до 2 раз по сравнению с лечением по стандартным протоколам. Полученные результаты подтверждают практическую эффективность цифрового предоперационного планирования.

Таким образом, в диссертационной работе решена актуальная научно-практическая задача разработки методологии персонализированного биомеханического моделирования роговицы при кератоконусе. Предложенный комплекс методов, включающий геометрическую реконструкцию, решение обратных коэффициентных задач, виртуальное прототипирование хирургических воздействий и многокритериальную оптимизацию, формирует новый подход к количественному прогнозированию НДС мягких биологических оболочек.

Теоретическая значимость работы состоит в развитии фундаментальных основ офтальмобиомеханики, включая установление количественных зависимостей между

пространственной деградацией гиперупругих свойств ткани, конфигурацией полей напряжений под действием ВГД и биомеханическим откликом эктатической ткани на внешние физико-механические воздействия (при хирургических вмешательствах или диагностике).

Прикладной аспект состоит в создании воспроизводимого цифрового инструментария для прецизионного планирования операций, обеспечивающего переход от эмпирических методик к расчетно обоснованному управлению механической стабильностью роговицы. Достоверность полученных результатов подтверждена применением апробированных методов МДТТ, верификацией на независимых клинических данных и успешной апробацией в высокотехнологичной офтальмологической практике.

Перспективы дальнейших исследований включают учет временной эволюции биомеханических свойств роговицы (возрастные изменения, регресс хирургического эффекта, биодеградация коллагенового каркаса), что требует перехода к вязкоупругим и эволюционным моделям ремоделирования ткани; разработку гибридных подходов, объединяющих КЭ моделирование с машинным обучением для быстрой персонализации на основе синтетических данных цифровых двойников; а также распространение предложенной методологии на другие биомеханические задачи офтальмологии (включая рефракционную хирургию, глаукому, патологии склеры и др.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ariza-Gracia M.Á. et al.* Template-based methodology for the simulation of intracorneal segment ring implantation in human corneas // *Biomech Model Mechanobiol.* — 2018. — Vol. 17, № 4. — P. 923–938.
2. *Cavas-Martínez F. et al.* Geometrical Custom Modeling of Human Cornea In Vivo and Its Use for the Diagnosis of Corneal Ectasia // *PLoS ONE* / ed. Ljubimov A.V. — 2014. — Vol. 9, № 10. — P. e110249.
3. *Elsheikh A. et al.* Stress free configuration of the human eye // *Medical Engineering & Physics.* — 2013. — Vol. 35, № 2. — P. 211–216.
4. *Giraudet C. et al.* Multiscale mechanical model based on patient-specific geometry: application to early keratoconus development // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* — 2022. — Vol. 129. — DOI: 10.48550/arXiv.2111.12520.
5. *Борискина Л.Н., Солодкова Е.Г., Мелихова И.А.* Модификация кросслинкинга роговичного коллагена для лечения прогрессирующего кератоконуса // *Сибирский научный медицинский журнал.* — 2015. — Vol. 35, № 1. — P. 42–47.
6. *Гамидов Г.А., Мушкова И.А., Костенев С.В.* Модификации кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса. Обзор литературы // *Практическая медицина.* — 2018. — Vol. 114, № 3. — P. 52–56.
7. *Никитин И.С. и др.* Механико-математическая модель интрастромальной коррекции формы роговицы глаза при кератоконусе // *Российский журнал биомеханики.* — 2017. — Vol. 21, № 4. — P. 404–417.
8. *Рубашова Д.А.* Исследование влияния кератоконуса на результаты тонометрии по методу Маклакова // *Российский журнал биомеханики.* — 2013. — Vol. 17, № 2. — P. 84–92.
9. *Bagheri N.M. et al.* Effects of intracorneal ring segments implementation // *Scientific Reports.* — 2021. — № 11. — P. 390–409.
10. *Carvalho L.A. et al.* Keratoconus prediction using a finite element model of the cornea with local biomechanical properties // *Arq. Bras. Oftalmol.* — 2009. — Vol. 72, № 2. — P. 139–145.
11. *Coşkunseven E. et al.* Visual, refractive and topographic outcomes of progressive thickness intrastromal corneal ring segments for keratoconic eyes // *Int Ophthalmol.* 2020. Vol. 40, № 11. P. 2835–2844.
12. *Curatolo A. et al.* Multi-meridian corneal imaging of air-puff induced deformation for improved detection of biomechanical abnormalities // *Biomed. Opt. Express.* — 2020. — Vol. 11, № 11. — P. 6337–6355.
13. *D’Oria F. et al.* Refractive surgical correction and treatment of keratoconus // *Survey of Ophthalmology.* — 2024. — Vol. 69, № 1. — P. 122–139.
14. *Kaya H. et al.* Keratoconus Disease and Three-Dimensional Simulation of the Cornea throughout the Process of Cross-Linking Treatment // *Emerging Trends in Computational Biology, Bioinformatics, and Systems Biology, Elsevier.* — 2015. — P. 561–575.

15. **Kling S., Marcos S.** Finite-Element Modeling of Intrastromal Ring Segment Implantation into a Hyperelastic Cornea // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2013. — Vol. 54, № 1. — P. 881.
16. **Lyra J.M. et al.** Tomographic Findings After Implantation of Ferrara Intrastromal Corneal Ring Segments in Keratoconus // *J Refract Surg.* — 2017. — Vol. 33, № 2. — P. 110–115.
17. **Mas-Aixala E. et al.** The variability of corneal and anterior segment parameters in keratoconus // *Contact Lens and Anterior Eye.* — 2016. — Vol. 39, № 6. — P. 466–470.
18. **Oteyza G.D. Gonzalo et al.** Localized Refractive Changes Induced by Symmetric and Progressive Asymmetric Intracorneal Ring Segments Assessed with a 3D Finite-Element Model // *Bioengineering.* — 2023. — Vol. 10, № 9. — P. 1014.
19. **Pandolfi A., Simonini I., A. Ni Annaidh.** Numerical estimation of stress and refractive power maps in healthy and keratoconus eyes // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.* — 2022. — Vol. 131. — P. 105252.
20. **Roy A.S. et al.** Inverse computational analysis of in vivo corneal elastic modulus change after collagen crosslinking for keratoconus // *Experimental Eye Research.* — 2013. — Vol. 113. — P. 92–104.
21. **Roy A.S., Dupps W.J.** Patient-Specific Computational Modeling of Keratoconus Progression and Differential Responses to Collagen Cross-linking // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52, № 12. — P. 9174.
22. **Solodkova E. G., Zakharov I. N., Le V. H. et al.** Identification of the model parameters in cornea with keratoconus in terms of the numerical-experimental study of corneal geometry and mechanical behavior // *Russian journal of biomechanics.* — 2023. — Vol. 27, № 3. — P. 53–64.
23. **Velázquez J.S. et al.** Morphogeometric analysis for characterization of keratoconus considering the spatial localization and projection of apex and minimum corneal thickness point // *Journal of Advanced Research.* — 2020. — Vol. 24. — P. 261–271.
24. **Bagheri N.M. et al.** A Simple Numerical Approach to Mimic MyoRing Surgery in Keratoconus Corneas based on Optical Coherence Tomography // *EC Ophthalmology.* — 2019. — Vol. 10, № 5. — P. 345–356.
25. **Cavas-Martínez F. et al.** A new approach to keratoconus detection based on corneal morphogeometric analysis // *PLoS ONE / ed. Madigan M.* — 2017. — Vol. 12, № 9. — P. e0184569.
26. **Pandolfi A., Gizzi A., Vasta M.** A microstructural model of cross-link interaction between collagen fibrils in the human cornea // *Phil. Trans. R. Soc. A.* — 2019. — Vol. 377, № 2144. — P. 20180079.
27. **Pandolfi A., Manganiello F.** A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis // *Biomech Model Mechanobiol.* — 2006. — Vol. 5, № 4. — P. 237–246.
28. **Ostadian F. et al.** Accelerated versus Conventional Corneal Collagen Cross-Linking for Progressive Keratoconus // *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal.* — 2017. — Vol. 6, № 4. — P. 110–117.
29. **Pandolfi A. et al.** Numerical investigation on epi-off crosslinking effects on porcine corneas // *Mech Soft Mater.* — 2020. — Vol. 2, № 1. — P. 15.
30. **Roberts C.J., Dupps W.J.** Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments // *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* — 2014. — Vol. 40, № 6. — P. 991–998.

31. *Roy A.S., Seven I., Dupps W.J.* Patterned corneal collagen crosslinking for astigmatism: Computational modeling study // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. — 2014. — Vol. 40, № 6. — P. 943–953.
32. *Solodkova E. G., Zakharov I. N., Le V. H. et al.* Development of a complex of mathematical models of the cornea biomechanical parameters with diagnosed kerato-conus before and after treatment with corneal collagen crosslinking // *Russian Journal of Biomechanics*. — 2022. — Vol. 26, № 3. — P. 10-28.
33. *Solodkova E. G., Zakharov I. N., Le V. H. et al.* Analysis of the results of modified personalized topographically and tomographically oriented technique of ultraviolet corneal collagen crosslinking // *Vestn. oftal'mol.* — 2023. — Vol. 139, № 3. — P. 5.
34. *Нукитин А.Д. и др.* Математическая модель интрастромальной коррекции формы роговицы глаза // *труды XVIII Международной конференции. Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета*. — 2016. — Vol. 2. — P. 141–145.
35. *Нукитин И.С. и др.* Механико-математическая модель интрастромальной коррекции формы роговицы глаза // *Russian Journal of Biomechanics*. — 2017. — Vol. 20, № 4. — P. 404–417.
36. *Ariza-Gracia M.Á. et al.* Corneal Biomechanics After Intrastromal Ring Surgery: Optomechanical In Silico Assessment // *Trans. Vis. Sci. Tech.* — 2020. — Vol. 9, № 11. — P. 26.
37. *Bagheri N.M., Mosaddegh P., Kadkhodaei M.* Effects of intracorneal ring segments on the biomechanical response of the ectatic cornea to air-puff: A patient-specific numerical analysis // *Mathematics and Mechanics of Solids*. — 2022. — Vol. 27, № 3. — P. 390–409.
38. *Бауэр С.М., Карамшина Л.А., Качанов А.Б.* Механические модели измерения внутриглазного давления тонометрами Маклакова и Гольдмана после операций по коррекции зрения // *Российский журнал биомеханики*. — 2012. — Vol. 16, № 3. — P. 25–31.
39. *Alastrué V. et al.* Biomechanical Modeling of Refractive Corneal Surgery // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2006. — Vol. 128, № 1. — P. 150–160.
40. *d'Azy C.B. et al.* Efficacy of Different Procedures of Intra-Corneal Ring Segment Implantation in Keratoconus: a Systematic Review and Meta-Analysis // *Trans. Vis. Sci. Tech.* — 2019. — Vol. 8, № 3. — P. 38.
41. *Hameed Sayed A.A. et al.* Finite element models for computer simulation of intrastromal photorefractive keratectomy // *J. Mech. Med. Biol.* — 2011. — Vol. 11, № 05. — P. 1255–1270.
42. *Pandolfi A., Sánchez P., Moutsouris K.* Biomechanical and optical behavior of human corneas before and after photorefractive keratectomy // *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. — 2014. — Vol. 40, № 6. — P. 905–917.
43. *Pandolfi A., Simonini I.* Customized Finite Element Modelling of the Human Cornea // *PLoS ONE* / ed. Ljubimov A.V. — 2015. — Vol. 10, № 6. — P. e0130426.
44. *Roy A.S. et al.* In Vivo Prediction of Air-Puff Induced Corneal Deformation Using LASIK, SMILE, and PRK Finite Element Simulations // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2018. — Vol. 59, № 13. — P. 5320.
45. *Shih P.-J. et al.* Biomechanical Simulation of Stress Concentration and Intraocular Pressure in Corneas Subjected to Myopic Refractive Surgical Procedures // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7, № 1. — P. 13906.
46. *Ariza-Gracia M.Á. et al.* Fluid–structure simulation of a general non-contact tonometry. A required complexity? // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. — 2018. — Vol. 340. — P. 202–215.

47. **Kim J.R. et al.** Dynamics Modeling of Corneal Deformation under Air Puff with Linear and Nonlinear Viscoelastic Model // Research Square. — 2020. — P. 1-12.
48. **Abyaneh M.H. et al.** A hybrid approach to determining cornea mechanical properties in vivo using a combination of nano-indentation and inverse finite element analysis // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2013. — Vol. 27. — P. 239–248.
49. **Ariza-Gracia M.Á. et al.** Automatized Patient-Specific Methodology for Numerical Determination of Biomechanical Corneal Response // Ann Biomed Eng. — 2016. — Vol. 44, № 5. — P. 1753–1772.
50. **Eliasy A. et al.** Determination of Corneal Biomechanical Behavior in-vivo for Healthy Eyes Using CorVis ST Tonometry: Stress-Strain Index // Front. Bioeng. Biotechnol. — 2019. — Vol. 7. — P. 105.
51. **Jannesari M. et al.** Numerical and clinical investigation on the material model of the cornea in Corvis tonometry tests: differentiation between hyperelasticity and viscoelasticity // Mech Time-Depend Mater. — 2019. — Vol. 23, № 3. — P. 373–384.
52. **Lago M.A. et al.** A new methodology for the in vivo estimation of the elastic constants that characterize the patient-specific biomechanical behavior of the human cornea // Journal of Biomechanics. — 2015. — Vol. 48, № 1. — P. 38–43.
53. **Maklad O. et al.** Fluid-Structure Interaction Based Algorithms for IOP and Corneal Material Behavior // Front. Bioeng. Biotechnol. — 2020. — Vol. 8. — P. 970.
54. **Nejad T.M., Foster C., Gongal D.** Finite element modelling of cornea mechanics: a review // Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. — 2014. — Vol. 77, № 1. — P. 60–65.
55. **Nguyen B.A., Roberts C.J., Reilly M.A.** Biomechanical Impact of the Sclera on Corneal Deformation Response to an Air-Puff: A Finite-Element Study // Front. Bioeng. Biotechnol. — 2019. — Vol. 6. — P. 210.
56. **Pandolfi A., Simonini I., Angelillo M.** Theoretical and numerical analysis of the corneal air puff test // Journal of the Mechanics and Physics of Solids. — 2016. — Vol. 93. — P. 118–134.
57. **Rahmati S.M., Razaghi R., Karimi A.** Biomechanics of the keratoconic cornea: Theory, segmentation, pressure distribution, and coupled FE-optimization algorithm // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2021. — Vol. 113. — P. 104155.
58. **Roy A.S. et al.** Air-puff associated quantification of non-linear biomechanical properties of the human cornea in vivo // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2015. — Vol. 48. — P. 173–182.
59. **Roy A.S., Dupps W.J.** Patient-Specific Modeling of Corneal Refractive Surgery Outcomes and Inverse Estimation of Elastic Property Changes // Journal of Biomechanical Engineering. — 2011. — Vol. 133, № 1. — P. 011002.
60. **Whitford C. et al.** Biomechanical model of the human cornea: Considering shear stiffness and regional variation of collagen anisotropy and density // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2015. — Vol. 42. — P. 76–87.
61. **Иомдина Е.Н., Полоз М.В.** Биомеханическая модель глаза человека как основа для изучения его аккомодационной способности // Российский журнал биомеханики. — 2010. — Vol. 14, № 3. — P. 7–18.
62. **Иомдина Е.Н., Полоз М.В.** Биомеханическая модель глазного яблока человека: описание и верификация // Math.Biol.Bioinf. — 2014. — Vol. 9, № 1. — P. 286–295.
63. **Бауэр С.М.** Модель трансверсально-изотропного сферического слоя для расчета изменения внутриглазного давления // Российский журнал биомеханики. — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 43–49.

64. *Бауэр С.М. и др.* Оценка изменения напряженно-деформированного состояния глаза и показателей внутриглазного давления после рефракционной коррекции гиперметропии // РЖБ. — 2015. — Vol. 19, № 2. — P. 136–143.
65. *Бауэр С.М. и др.* Деформация корнеосклеральной оболочки глаза после имплантации интрастромальных колец // тезисы докладов. Ростов-на-Дону. — 2023. — P. 9.
66. *Бауэр С.М., Венатовская Л.А., Шалтегин Г.С.* Конечно-элементная модель измерения внутриглазного давления тонометром Шиотца // Российский журнал биомеханики. — 2019. — Vol. 23, № 2. — P. 197–203.
67. *Бауэр С.М. и др.* Статистическая оценка влияния некоторых параметров глазного яблока на тонометрическое внутриглазное давление // Российский журнал биомеханики. — 2018. — Vol. 22, № 4. — P. 527–536.
68. *Слесорайтите Е.* Статистический и численный анализ влияния толщины роговицы на показатели внутриглазного давления // Российский журнал биомеханики. — 2006. — Vol. 10, № 2. — P. 58–63.
69. *Liu X. et al.* A Mechanical Model of the Cornea Considering the Crimping Morphology of Collagen Fibrils // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2014. — Vol. 55, № 4. — P. 2739.
70. *Моисеева И., Любимов Г., Штейн А.* Исследование свойств двухкомпонентной механической модели глазного яблока и возможности ее использования при практической оценке механических свойств глаза человека // Механика жидкости и газа. — 2014. — № 6. — P. 5–16.
71. *Моисеева И., Штейн А.* Анализ зависимости давление – объем для глазного яблока, нагруженного плоским штампом, на основе двухсегментной упругой модели // Механика жидкости и газа. — 2011. — № 5. — P. 3–15.
72. *Моисеева И., Штейн А.* Математическое моделирование эластотонометрии по Маклакову в случае искусственно созданной неоднородности роговицы // Российский журнал биомеханики. — 2019. — Vol. 23, № 1. — P. 8–21.
73. *Моисеева И., Штейн А., Любимов Г.* Математическая модель роговицы глаза с учетом экспоненциальной нелинейности ее упругих свойств при условии геометрической малости деформаций // Российский журнал биомеханики. — 2019. — Vol. 23, № 3. — P. 375–390.
74. *Bekesi N. et al.* Material Properties from Air Puff Corneal Deformation by Numerical Simulations on Model Corneas // PLoS ONE / ed. Karamichos D. — 2016. — Vol. 11, № 10. — P. e0165669.
75. *Lanchares E. et al.* Finite element simulation of arcuates for astigmatism correction // Journal of Biomechanics. — 2008. — Vol. 41, № 4. — P. 797–805.
76. *Nguyen T.D., Boyce B.L.* An inverse finite element method for determining the anisotropic properties of the cornea // Biomech Model Mechanobiol. — 2011. — Vol. 10, № 3. — P. 323–337.
77. *Pandolfi A. et al.* Mechanical Characterization of Porcine Corneas // Journal of Biomechanical Engineering. — 2012. — Vol. 134, № 3. — P. 031003.
78. *Pandolfi A.* Cornea modelling // Eye and Vis. — 2020. — Vol. 7, № 1. — P. 2.
79. *Pandolfi A., Fotia G., Manganiello F.* Finite element simulations of laser refractive corneal surgery // Engineering with Computers. — 2009. — Vol. 25, № 1. — P. 15–24.
80. *Perez B.C. et al.* Finite element modeling of the viscoelastic responses of the eye during microvolumetric changes // JBiSE. — 2013. — Vol. 06, № 12. — P. 29–37.

81. **Roy A.S. et al.** Patient-specific finite element analysis of human corneal lenticles: An experimental and numerical study // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2023. — Vol. 147. — P. 106141.
82. **Studer H.P. et al.** Patient-specific finite-element simulation of the human cornea: A clinical validation study on cataract surgery // *Journal of Biomechanics*. — 2013. — Vol. 46, № 4. — P. 751–758.
83. **Xu M. et al.** Individualized Characterization of the Distribution of Collagen Fibril Dispersion Using Optical Aberrations of the Cornea for Biomechanical Models // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2020. — Vol. 61, № 10. — P. 54.
84. **Karimi A. et al.** Biomechanics of the Healthy and Keratoconic Corneas: A Combination of the Clinical Data, Finite Element Analysis, and Artificial Neural Network // *CPD*. — 2019. — Vol. 24, № 37. — P. 4474–4483.
85. **Roy A.S. et al.** Biomechanics of the Cornea Evaluated by Spectral Analysis of Waveforms from Ocular Response Analyzer and Corvis-ST // *PLoS ONE* / ed. Mohan R.R. — 2014. — Vol. 9, № 8. — P. e97591.
86. **Baraya M. et al.** Limitations of Reconstructing Pentacam Rabbit Corneal Topography by Zernike Polynomials // *Bioengineering*. — 2022. — Vol. 10, № 1. — P. 39.
87. **Caruso C. et al.** Customized Corneal Cross-Linking—A Mathematical Model // *Cornea*. — 2017. — Vol. 36, № 5. — P. 600–604.
88. **Schumacher S., Oeftiger L., Mrochen M.** Equivalence of Biomechanical Changes Induced by Rapid and Standard Corneal Cross-linking, Using Riboflavin and Ultraviolet Radiation // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2011. — Vol. 52, № 12. — P. 9048.
89. **Iqbal M. et al.** A novel Q-value-based nomogram for single intracorneal ring segment implantation versus standard manufacturer's nomogram combined with accelerated cross-linking for treatment of keratoconus: a randomized controlled trial // *Acta Ophthalmologica*. — 2021. — Vol. 99, № 4.
90. **Pashtae N.P., Pozdeeva N.A., Sinitsyn M.V.** A comparative analysis of long-term clinical and functional results of intrastromal segment and myring implantation using a femtosecond laser in patients with keratoconus // *Journal of Volgograd State Medical University*. — 2017. — Vol. 14, № 2. — P. 84–87.
91. **Piccinini A.L., Ghanem V.C., Ghanem R.C.** Late-onset corneal haze after intrastromal corneal ring implantation in an eye with previous topography-guided PRK // *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. — 2020. — Vol. 19. — P. 100820.
92. **Zhang Q., Wu Z.** A carrier removal method in Fourier transform profilometry with Zernike polynomials // *Optics and Lasers in Engineering*. — 2013. — Vol. 51, № 3. — P. 253–260.
93. **Ariza-Gracia M.Á. et al.** Coupled Biomechanical Response of the Cornea Assessed by Non-Contact Tonometry. A Simulation Study // *PLoS ONE* / ed. Gefen A. — 2015. — Vol. 10, № 3. — P. e0121486.
94. **Huang L. et al.** Inverse solution of corneal material parameters based on non-contact tonometry: A comparative study of different constitutive models // *Journal of Biomechanics*. — 2020. — Vol. 112. — P. 110055.
95. **Li H. et al.** Biomechanical Effects of Deep Anterior Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: A Finite Element Analysis // *Trans. Vis. Sci. Tech.* — 2021. — Vol. 10, № 9. — P. 15.
96. **Cui Y.-H. et al.** Study on establishment and mechanics application of finite element model of bovine eye // *BMC Ophthalmol.* — 2015. — Vol. 15, № 1. — P. 101.

97. *Glass D.H. et al.* A Viscoelastic Biomechanical Model of the Cornea Describing the Effect of Viscosity and Elasticity on Hysteresis // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2008. — Vol. 49, № 9. — P. 3919.
98. *Holzapfel G.A., Gasser T.C.* A viscoelastic model for fiber-reinforced composites at finite strains: Continuum basis, computational aspects and applications // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. — 2001. — № 190. — P. 4379–4403.
99. *Kling S. et al.* Corneal Viscoelastic Properties from Finite-Element Analysis of In Vivo Air-Puff Deformation // PLoS ONE / ed. Boote C. — 2014. — Vol. 9, № 8. — P. e104904.
100. *Liu T. et al.* Changes and quantitative characterization of hyper-viscoelastic biomechanical properties for young corneal stroma after standard corneal cross-linking treatment with different ultraviolet-A energies // Acta Biomaterialia. — 2020. — Vol. 113. — P. 438–451.
101. *Muñoz-Villaescusa C. et al.* Experimental Determination of Corneal Elastic Constants and Their Use in Biomechanical Modeling // Applied Sciences. — 2021. — Vol. 11, № 23. — P. 11292.
102. *Pandolfi A.* Computational Biomechanics of the Human Cornea // Computational Modeling in Biomechanics / ed. De S., Guilak F., Mofrad R. K. M. Dordrecht: Springer Netherlands. — 2010. — P. 435–466.
103. *Pandolfi A., Holzapfel G.A.* Three-Dimensional Modeling and Computational Analysis of the Human Cornea Considering Distributed Collagen Fibril Orientations // Journal of Biomechanical Engineering. — 2008. — Vol. 130, № 6. — P. 061006.
104. *Peña E. et al.* An anisotropic visco-hyperelastic model for ligaments at finite strains. Formulation and computational aspects // International Journal of Solids and Structures. — 2007. — Vol. 44, № 3–4. — P. 760–778.
105. *Roy A.S., Dupps W.J., Roberts C.J.* Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: Finite-element analysis // Journal of Cataract and Refractive Surgery. — 2014. — Vol. 40, № 6. — P. 971–980.
106. *Su P. et al.* Corneal Hyper-viscoelastic Model: Derivations, Experiments, and Simulations // Acta of Bioengineering and Biomechanics. — 2015. — Vol. 17, № 2. — DOI: 10.5277/ABB-00142-2014-03
107. *Wang Y.Z., Dai H.-H., Chen W.Q.* Kink and kink-like waves in pre-stretched Mooney-Rivlin viscoelastic rods // AIP Advances. — 2015. — Vol. 5, № 8. — P. 087167.
108. *Терещенко А.В., Демьяненко С.К., Вишнякова Е.Н.* Применение цифрового разметочного устройства при проведении фемтолазерной интрастромальной кератопластики с имплантацией интрастромальных сегментов // SSMJ. — 2019. — Vol. 39, № 3. — P. 60–65.
109. *Bao F. et al.* Development and clinical verification of numerical simulation for laser in situ keratomileusis // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2018. — Vol. 83. — P. 126–134.
110. *Boote C. et al.* Quantification of Collagen Organization in the Peripheral Human Cornea at Micron-Scale Resolution // Biophysical Journal. — 2011. — Vol. 101, № 1. — P. 33–42.
111. *Ertan A., Kamburoğlu G., Akgün Ü.* Comparison of outcomes of 2 channel sizes for intrastromal ring segment implantation with a femtosecond laser in eyes with keratoconus // Journal of Cataract and Refractive Surgery. — 2007. — Vol. 33, № 4. — P. 648–653.
112. *Kanellopoulos A.J. et al.* Corneal Collagen Cross-linking Combined With Simulation of Femtosecond Laser-Assisted Refractive Lens Extraction: An Ex Vivo Biomechanical Effect Evaluation // Cornea. — 2015. — Vol. 10, № 2. — P. 550–556.

113. *Kubaloglu A. et al.* Comparison of 2 intrastromal corneal ring segment models in the management of keratoconus // Journal of Cataract and Refractive Surgery. — 2010. — Vol. 36, № 6. — P. 978–985.
114. *Pashtaev N.P. et al.* Strength properties of rabbit cornea after femtosecond laser keratoplasty with and without different intracorneal implants // Vestn. oftal'mol. — 2018. — Vol. 134, № 1. — P. 18.
115. *Pashtaev N.P., Pozdeeva N.A., Sinitsyn M.V.* Comparative analysis of corneal aberrations after intrastromal segments and MyoRing implantation using femtosecond laser in patients with keratoconus // Vestn. oftal'mol. — 2017. — Vol. 133, № 3. — P. 3.
116. *Piñero D.P. et al.* Modeling the Intracorneal Ring Segment Effect in Keratoconus Using Refractive, Keratometric, and Corneal Aberrometric Data // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2010. — Vol. 51, № 11. — P. 5583.
117. *Лэ В. Х.* Особенности использования алгоритмов оптимизации для персонализации геометрических и биомеханических параметров модели роговицы // Журнал «Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Математика. Механика. Информатика». — 2026 — Т. 26, вып. 1. С. 56–67.
118. *Prisant O. et al.* Clinical Outcomes of an Asymmetric Model of Intrastromal Corneal Ring Segments for the Correction of Keratoconus // Cornea. — 2020. — Vol. 39, № 2. — P. 155–160.
119. *Roy A.S. et al.* Intracorneal Ring Segments Followed by Simultaneous Topography-Guided Removal of Epithelium and Stroma With Accelerated Collagen Cross-Linking For Keratoconus (I-TRESK/CXL) // Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. — 2021. — Vol. 10, № 2. — P. 152–160.
120. *Tereshchenko A.V., Demyanchenko S.K., Vishnyakova Y.N.* Femtolaser intrastromal implantation of corneal segments using a digital marking device in the surgical treatment of keratoconus // JOS. — 2022. — № 4. — P. 26–35.
131. *Gefen A. et al.* Biomechanical analysis of the keratoconic cornea // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. — 2009. — Vol. 2, № 3. — P. 224–236.
132. *Cañavate F.J.F. et al.* Analysis of the Accuracy of Reconstruction of a Human Cornea by Two Geometric Modelling Techniques: A Comparative Study // Advances on Mechanics, Design Engineering and Manufacturing III / ed. Roucoules L. et al. Cham: Springer International Publishing. — 2021. — P. 255–260.
133. *Bataille L. et al.* A Study for Parametric Morphogeometric Operators to Assist the Detection of Keratoconus // Symmetry. — 2017. — Vol. 9, № 12. — P. 302.
134. *Cavas-Martínez F. et al.* Study and characterization of morphogeometric parameters to assist diagnosis of keratoconus // BioMed Eng OnLine. — 2018. — Vol. 17, № S1. — P. 161.
135. *Katzengold R. et al.* Simulation of the biomechanical effects induced by laser in situ keratomileusis (LASIK) for different levels of ablation in normal corneas // Eye. — 2021. — Vol. 35, № 3. — P. 996–1001.
136. *Maklad O. et al.* Simulation of Air Puff Tonometry Test Using Arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) Deforming Mesh for Corneal Material Characterisation: preprint // IJERPH. — 2019. — Vol. 17, № 1. — P. 54.
137. *Maklad O. et al.* Simulation of Air Puff Tonometry Test Using Arbitrary Lagrangian-Eulerian (ALE) Deforming Mesh for Corneal Material Characterisation // IJERPH. — 2019. — Vol. 17, № 1. — P. 54.

138. *Issarti I., Koppen C., Rozema J.J.* Influence of the eye globe design on biomechanical analysis // *Computers in Biology and Medicine*. — 2021. — Vol. 135. — P. 104612.
139. *Khan S.N., Shiakolas P.S.* To study the effects of intrastromal corneal ring geometry and surgical conditions on the postsurgical outcomes through finite element analysis // *J. Mech. Med. Biol.* — 2016. — Vol. 16, № 07. — P. 1650101.
140. *Ariza-Gracia M.Á. et al.* A predictive tool for determining patient-specific mechanical properties of human corneal tissue // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. — 2017. — Vol. 317. — P. 226–247.
141. *Holzapfel G.A., Ogden R.W.* An arterial constitutive model accounting for collagen content and cross-linking // *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. — 2020. — Vol. 136. — P. 103682.
142. *Kok S., Botha N., Inglis H.M.* Calibrating corneal material model parameters using only inflation data: An ill-posed problem // *Numer Methods Biomed Eng.* — 2014. — Vol. 30, № 12. — P. 1460–1475.
143. *Lago M.A. et al.* Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2015. — Vol. 51. — P. 260–268.
145. *Солодкова Е. Г., Захаров И. Н., Лэ В. Х. и др.* Отдаленные результаты имплантации интрастромальных сегментов при использовании математической биомеханической модели роговицы // *Офтальмохирургия*. — 2026. — № S2(150). — С. 119–134.
146. *Yeoh O.H.* Some Forms of the Strain Energy Function for Rubber // *Rubber Chemistry and Technology*. — 1993. — Vol. 66, № 5. — P. 754–771.
147. *Solodkova E.G. et al.* Analysis of Corneal Biomechanical Properties in Different Keratotopographic Patterns of Keratoconus // *Journal of Current Ophthalmology*. — 2023. — Vol. 35, № 3. — P. 5–12.
148. *Pandolfi A., Simonini I.* The influence of intraocular pressure and air jet pressure on corneal contactless tonometry tests // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2016. — Vol. 58. — P. 75–89.
149. *Солодкова Е. Г., Захаров И. Н., Лэ В. Х. и др.* Опыт применения математического моделирования для прогноза результата лечения прогрессирующего кератоконуса // *Офтальмохирургия / Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. - 2024. - № 3 (141). - С. 61–73.
150. *Elsheikh A., Theofilis V.* Fluid Structure Interaction (FSI) Simulation Of the human eye under the air puff tonometry using Computational Fluid Dynamics (CFD) // *ICCFD10-2018-017*. — Barcelona, Spain. — 2018. — P. 1–14.
151. *Pandolfi A., Montanino A., Angelillo M.* A 3D fluid-solid interaction model of the air puff test in the human cornea // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. — 2019. — Vol. 94. — P. 22–31.
152. *de Pós-Graduação P.-R.* UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL Reitor: Prof. Carlos Alexandre Netto Vice-Reitor: Prof. Rui Vicente Oppermann. — 2013. — P. 79.
153. *Kaya I.* Mathematical And Computational Methods For Freeform Optical Shape Description // *Electronic Theses and Dissertations*. — (2013). — P. 561-575
154. *Солодкова Е. Г., Захаров И. Н., Лэ В. Х. и др.* Оптимизированный подход к имплантации роговичных сегментов на основе математического моделирования / Солодкова Е.Г., Захаров И.Н. Лэ В. Х. и др. // *Клиническая офтальмология*. - 2025;25(спецвыпуск):7-18.
155. *Dai G. et al.* Wavefront propagation from one plane to another with the use of Zernike polynomials and Taylor monomials // *Appl. Opt.* — 2009. — Vol. 48, № 3. — P. 477.

156. *Forbes G.W.* Shape specification for axially symmetric optical surfaces // Opt. Express. — 2007. — Vol. 15, № 8. — P. 5218.
157. *NYu, Ilyasova, et al.* Evaluation Of Aberrations In The Optical System Of The Human Eye Based On The Spatial Spectrum Of A Diagnostic Image // Collection of selected papers of the II International Conference on Information Technology and Nanotechnology. — 2016. — P. 39–48.
158. *Lakshminarayanan V., Fleck A.* Zernike polynomials: a guide // Journal of Modern Optics. — 2011. — Vol. 58, № 7. — P. 545–561.
159. *Pan B., Tang J.* Best-fitting sphere of aspheric surface based on spherical aberration // Opt Rev. — 2020. — Vol. 27, № 4. — P. 332–338.
160. *Solodkova E. G., Zakharov I. N., Le V. H. et al.* Modeling Biomechanics of the Corneal Column with Keratoconus During Implantation of Intrastromal Segments // Mechanics of Solids. — 2025. № 5
161. *Mohammadpour M. ed.* Diagnostics in Ocular Imaging: Cornea, Retina, Glaucoma and Orbit // Springer Nature. — 2020. — P. 752.
162. *Pandolfi A. et al.* Diffusion-based degeneration of the collagen reinforcement in the pathologic human cornea // J Eng Math. — 2021. — Vol. 127, № 1. — P. 3.
163. *Gerberich B.G. et al.* Computational modeling of corneal and scleral collagen photocrosslinking // Journal of Controlled Release. — 2022. — Vol. 347. — P. 314–329.
164. *Wang S., Chester S.A.* Multi-physics modeling and finite element formulation of corneal UV cross-linking // Biomech Model Mechanobiol. — 2021. — Vol. 20, № 4. — P. 1561–1578.
165. *Xiao X., Xiao C., Yin Y.* Effect of a Gradient Distribution of Cross-Links on the Deformation Behaviors of Corneal Stroma: Theoretical Model and Finite Element Simulation // Front. Mater. — 2022. — Vol. 9. — P. 870134.
166. *Daxer A.* Biomechanics of Corneal Ring Implants // Cornea. — 2015. — Vol. 34, № 11. — P. 1493–1498.
167. *Бауэр С.М. и др.* Способ расчета рефракционного эффекта при имплантации интрастромального кольца (патент): pat. RU 2801958 C1 USA. — 2023. — № Бюл. No 24. — P. 8.
168. *Kim N.-H.* Introduction to Nonlinear Finite Element Analysis // New York, NY: Springer US — 2015. — P. 495.
169. *McQuaid R.M.* Diffusion of Oxygen and Riboflavin during Corneal Cross-Linking (CXL): Thesis submitted in fulfilment of the requirements for the Degree of Doctor of Philosophy // University College Dublin, School of Physics. — 2017. — 140 p.
170. *D’Oria F. et al.* Incidence and Reasons for Intrastromal Corneal Ring Segment Explantation // American Journal of Ophthalmology. — 2021. — Vol. 222. — P. 351–358.
171. *Пожарицкий М.Д., Трубилин В.Н.* Эффективность применения фемтосекундного лазерного воздействия при формировании туннелей для имплантации интрастромальных роговичных сегментов // Офтальмология. — 2010. — Vol. 7, № 2. — P. 11–15.
172. *Izquierdo L. et al.* Modification of the Intrastromal Ring Position according to Postimplant Visual and Refractive Failure: Report of Two Cases // Case Reports in Ophthalmological Medicine. — 2019. — Vol. 2019. — P. 1–5.
173. *Colin J. et al.* Correcting keratoconus with intracorneal rings // Journal of Cataract and Refractive Surgery. — 2000. — Vol. 26, № 8. — P. 1117–1122.
174. *Monteiro T. et al.* Adjustment of Intrastromal Corneal Ring Segments After Unsuccessful Implantation in Keratoconic Eyes // Cornea. — 2018. — Vol. 37, № 2. — P. 182–188.