

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ИЗЛУЧЕНИЯ 193 НМ И 223 НМ ЭКСИМЕРНЫХ ЛАЗЕРОВ НА РОГОВИЦУ ГЛАЗА ЧЕЛОВЕКА В РЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ

© 2009 г. А. М. Ражев*, доктор физ.-мат. наук; В. В. Черных**, доктор мед. наук;
А. А. Жутиков*, канд. техн. наук; С. В. Костенев**, канд. мед. наук; Д. С. Чуркин*

* Институт лазерной физики СО РАН, Новосибирск

** МНТК “Микрохирургия глаза” имени академика С.Н. Федорова Росмедтехнологии,
Новосибирск

E-mail: razhev@laser.nsc.ru

Проведено исследование оптических свойств компонентов стромы роговицы человека в диапазоне длин волн 190–250 нм. Показано, что поглощение излучения 223 нм жидкостью роговицы в 20 раз меньше, чем излучения 193 нм. За счет этого эффекта скорость и эффективность абляции роговицы примерно в 2 раза выше для лазерного излучения с длиной волны 223 нм, чем для излучения 193 нм. Измерена температура на поверхности роговицы при воздействии на нее излучения с длинами волн 193 и 223 нм. Получено, что относительный рост температуры на поверхности роговицы при абляции длиной волны 193 нм составил 11 °С, а при абляции 223 нм – только 5 °С при одинаковых параметрах операции и лазерного излучения. Показано, что излучение длиной волны 223 нм предпочтительнее для проведения рефракционных операций как имеющее ряд преимуществ над традиционно используемым излучением 193 нм.

Коды OCIS: 140.2180, 170.4470

Поступила в редакцию 28.10.2008.

Введение

Известно, что наиболее широко используемым способом коррекции аномалий рефракции глаза (близорукость, дальнозоркость и астигматизм) в рефракционной хирургии является перепрофилирование внешней поверхности роговицы глаза излучением эксимерного ArF-лазера с длиной волны 193 нм [1, 2]. В настоящее время созданы различные системы на основе этого лазера, разработаны методики лечения, такие как фоторефракционная кератектомия (ФРК) и лазерный кератомиез (ЛАСИК), выполнено большое количество операций [3, 4].

Однако при этом способе коррекции существует вероятность возникновения послеоперационных осложнений, таких как нарушение прозрачности роговицы (*haze*) и снижение остроты зрения, связанных как с проведением процедуры (срез и снятие клапана, удаление эпителия) так и с параметрами лазерного излучения (плотность энергии, частота следования импульсов). Одной из основных причин возникновения таких осложнений является термическое поражение поверхности роговицы за счет ее нагрева лазерным излучением длиной волны 193 нм во время проведения операции [5–7]. При этом повышение температуры поверхности роговицы может

доходить до 8 °С, а превышение температуры 39 °С может привести к нарушению естественных свойств (денатурации) коллагена и, как следствие, к возникновению осложнений [6, 7].

Для снижения риска возникновения послеоперационных осложнений за счет нагрева роговицы во время лазерной абляции авторы работы [8] предлагают охлаждать ее поверхность холодным физиологическим раствором, что позволяет практически избежать нагрева роговицы в течение процедуры и по результатам наблюдений через 1, 3 и 12 месяцев приводит к отсутствию возникновения помутнений.

Другим способом снижения риска возникновения осложнений является использование другой длины волны лазерного излучения, пригодного для использования в рефракционной хирургии. Важным условием возможности использования лазерного излучения в рефракционной хирургии является полное поглощение его в строме роговицы. В ранних экспериментах авторов настоящей работы по изучению взаимодействия лазерного излучения с тканями роговицы было показано, что полностью в роговице поглощается излучение с длиной волны короче 230 нм [9]. Кроме длины волны 193 нм этому условию удовлетворяют также длины волн 213 нм твердотельного Nd:YAG-лазера (5-я гармоника) и

223 нм эксимерного KrCl-лазера. Коэффициенты поглощения излучения роговицей глаза человека в ультрафиолетовой (УФ) области спектра (193–210 нм) были определены в работе [10]. Для длин волн 193 нм и 210 нм они были почти одинаковы и составили 2340 см^{-1} и 2320 см^{-1} соответственно. Причем для 193 нм значение было близко к 2700 см^{-1} , полученному ранее [11]. Для 223 нм по оценке, вытекающей из результатов работы [10], коэффициент поглощения только на 10% меньше, чем для 193 нм.

Результаты исследований по возможности применения длины волны 213 нм в рефракционной хирургии описаны в [12–17]. Исследования включали в себя изучение взаимодействия излучения 213 нм с роговицей глаза [12–14], первые попытки выполнения ФРК на роговице кролика [15], определение мутагенного эффекта и термического поражения тканей роговицы [16]. Все результаты сравнивались с результатами, полученными для длины волны 193 нм. Было показано, что эта длина волны может быть использована в рефракционной хирургии. На основе этих результатов создана офтальмологическая лазерная система PulZar Z1 на основе твердотельного лазера и выполнены операции по коррекции рефракции глаза [17].

Авторы данной работы предлагают длину волны 223 нм эксимерного газоразрядного лазера для использования в рефракционной хирургии. Первые эксперименты по изучению взаимодействия УФ излучения эксимерных лазеров (193 нм, 223 нм и 248 нм) с роговицей глаза человека показали, что длина волны 223 нм может быть использована при коррекции аномалий рефракции глаза [9, 18]. После подтверждения биологической безопасности (мутагенности и травматичности) воздействия мощного короткоимпульсного излучения эксимерных лазеров на роговицу человека [19] были созданы лазерные офтальмологические системы МедилексTM на основе эксимерных ArF (193 нм) и KrCl (223 нм) лазеров [20]. Далее, с использованием этих систем были проведены клинические испытания и проведены операции по коррекции аномалий рефракции глаза и лечения вируса герпеса на поверхности роговицы [21, 22].

Результаты клинических испытаний и операций показали, что использование длины волны 223 нм имеет ряд медицинских, технических и экономических преимуществ по сравнению с традиционно используемой длиной волны 193 нм [21]. С медицинской точки зрения при использовании длины волны 223 нм повышается точность

проведения операций и предсказуемость результатов, а также снижается риск возникновения послеоперационных осложнений при проведении рефракционных операций (ФРК, ЛАСИК). Более того, эта длина волны является эффективнее длины волны 193 нм для лечения вируса герпеса на поверхности роговицы (герпетического кератита) [22]. С технической точки зрения в составе активной среды эксимерного KrCl-лазера не используется ядовитый компонент – фтор. Кроме того, пропускание оптических элементов системы формирования и доставки излучения выше для длины волны 223 нм, чем для 193 нм, что снижает потери излучения в них, увеличивая срок эксплуатации, а также полные потери излучения в оптической системе. С экономической точки зрения система на 223 нм позволяет не только проводить операции по коррекции аномалий рефракции, но и эффективно лечить вирус герпеса на поверхности роговицы с высоким лечебным эффектом и сохранением прозрачности роговицы [22].

Важным условием повышения точности проведения операции и прогнозируемости конечного результата при использовании длины волны 223 нм в рефракционной хирургии является более высокая скорость абляции ткани роговицы, чем для 193 нм [9]. На рис. 1а приведены зависимости толщины удаленного слоя стромы роговицы человека для 193 и 223 нм в широком диапазоне плотностей энергии, полученной в работе [9].

Из рисунка следует, что толщина удаленного слоя стромы роговицы для 223 нм почти в два раза выше, чем для 193 нм при одинаковой плотности энергии лазерного излучения. Рабочим диапазоном плотностей энергии излучения для длины волны 193 нм, при которых проводятся рефракционные операции, является диапазон $150\text{--}200 \text{ мДж/см}^2$. На рис. 1б приведены более детальные зависимости толщины удаленного слоя стромы роговицы человека от плотности энергии лазерного излучения в диапазоне $50\text{--}300 \text{ мДж/см}^2$. Из этих зависимостей также видно, что в рабочем диапазоне плотностей энергии скорость абляции для излучения 223 нм тоже примерно в два раза выше, чем для излучения 193 нм.

Оценка эффективности абляции для двух длин волн, выполненная как в работе [13], показала, что она выше для длины волны 223 нм примерно в два раза (рис. 2.) при одинаковой плотности энергии лазерного излучения. Под эффективностью абляции в данной работе понимается

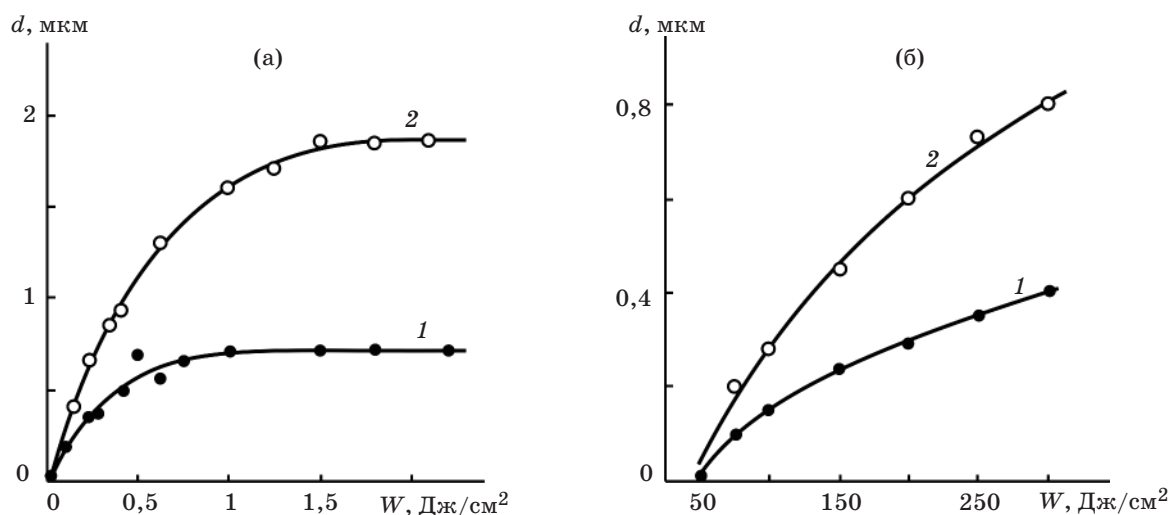


Рис. 1. Зависимости толщины удаленного слоя стромы роговицы человека d – от плотности энергии лазерного излучения W (а) [9] и ее детальный вид в диапазоне 50–300 мДж/см² (б). 1 – для излучения с длиной волны 193 нм, 2 – 223 нм.

отношение толщины удаленного слоя стромы к плотности энергии лазерного излучения.

Разница в значении эффективности абляции обозначает, что при воздействии на строму роговицы излучением 193 нм часть поглощенной энергии не участвует в процессе лазерной абляции. Как было указано выше, коэффициент поглощения излучения стромы роговицы примерно одинаков в диапазоне длин волн 190–230 нм [10]. Таким образом, существует дополнительный сильный поглотитель на этой длине волны излучения. В работе [14] было показано, что этим поглотителем излучения 193 нм является жидкость роговицы, составляющая примерно 30% стромы роговицы [1]. Коэффициент поглощения жидкости роговицы, по составу близкой к составу физиологического раствора, примерно в 20 раз больше для длины волны 193 нм, чем для 213 нм [14]. Из всего сказанного выше следует, что часть энергии падающего излучения 193 нм поглощается жидкостью роговицы и идет на нагрев окружающей ткани, что в конечном итоге может привести к термическому поражению роговицы и возникновению медицинских осложнений (помутнению). Данных по поглощению излучения 223 нм жидкостью роговицы нет, хотя можно сделать предположение, что оно будет еще меньше, чем для излучения 213 нм и, тем более, чем для 193 нм.

Поэтому целью данной работы являлось изучение оптических свойств компонентов стромы роговицы (жидкости) в диапазоне длин волн 190–250 нм и измерение температуры на поверх-

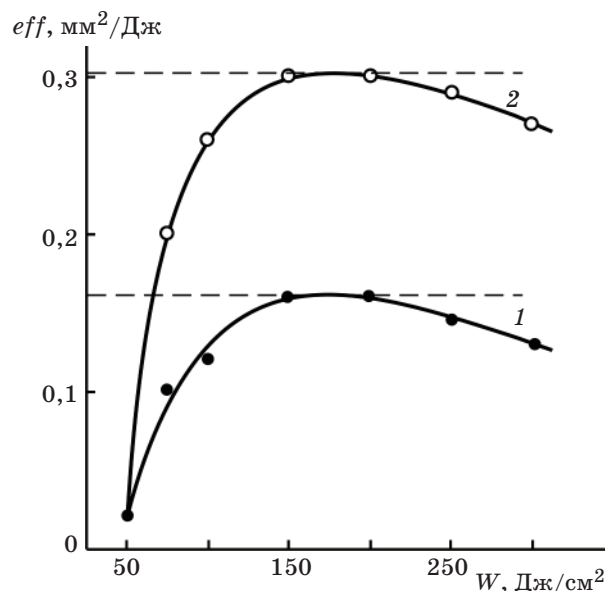


Рис. 2. Зависимости эффективности абляции стромы роговицы eff от плотности энергии лазерного излучения W . 1 – для излучения с длиной волны 193 нм, 2 – 223 нм.

ности роговицы при воздействии на нее (абляции) излучением с длинами волн 193 и 223 нм.

Материалы и методы исследований

Исследования состояли из двух частей: изучения оптических свойств жидкости роговицы в диапазоне 190–250 нм, а также измерения температуры на поверхности роговицы во время про-

ведения лазерной абляции двумя длинами волн лазерного излучения (193 и 223 нм).

Для изучения спектров пропускания жидкости роговицы использовался стандартный двулучевой спектрофотометр *Schimadzu*. При проведении экспериментов дистиллированная вода или физиологический раствор помещались в кварцевую кювету и устанавливались в одно плечо спектрофотометра, другое плечо использовалось для получения опорного сигнала. Кварцевая кювета толщиной 1 см пропускала примерно 70% излучения длиной волны 190 нм (рис. 3). По своему химическому составу физиологический раствор близок к составу жидкости роговицы, поэтому он был использован авторами в экспериментах по изучению оптических свойств жидкости роговицы (пропускания излучения) в УФ диапазоне спектра (190–250 нм). Используемый в экспериментах физиологический раствор состоял из солей (в основном NaCl, KCl, CaCl, MgCl и проч.), растворенных в дистиллированной воде. Для получения спектров дистиллированной воды или физиологического раствора из соответствующих спектров вычитался спектр кварцевой кюветы.

При проведении экспериментов по измерению температуры на поверхности роговицы в качестве источников излучения использовались эксимерлазерные системы Медилекс™, разработанные для рефракционной хирургии [20]. Одна из систем была построена на основе эксимерного ArF (193 нм) лазера, а другая – на основе эксимерного KrCl (223 нм) лазера. Следует отметить, что оба лазера имели примерно одинаковые параметры излучения, такие как энергия излучения (порядка 300 мДж/имп.), частота следования импульсов – до 10 Гц и длительность импульса излучения на полувысоте – 15 ± 2 нс. Кроме того, обе системы имели одинаковые оптические системы доставки излучения и одинаковый способ абляции поверхности роговицы. В обоих случаях для формирования требуемого профиля на поверхности роговицы использовались двух- и шестилепестковые вращающиеся маски со специально разработанным профилем лепестков [20]. Плотность энергии на поверхности роговицы для обеих систем могла изменяться в диапазоне 100–250 мДж/см².

Для измерения температуры на поверхности роговицы использовался тепловизор СВИТ-101 [23]. Измерения проводились в инфракрасном диапазоне спектра (2,65–3,1 мкм) с записью термограмм в режиме реального времени. Рабочий диапазон измеряемых температур

составил 18–41 °С при точности измерения – 0,02 °С.

Для сравнительной оценки изменения температуры на поверхности роговицы при абляции двумя длинами волн (193 и 223 нм) был использован донорский материал. Условия окружающей среды были идентичные. Измерения проводились при температуре 21 °С и влажности 25%. В обоих случаях системы настраивались на коррекцию близорукости (–5,0 D) маской диаметром 5,0 мм. Перед измерением температуры на поверхности роговицы с помощью микрокератома проводился срез клапана толщиной 160 мкм, затем срез промывался физиологическим раствором, как и при проведении стандартной операции ЛАСИК. При абляции роговицы параметры лазерного излучения были одинаковыми для обеих длин волн и составили: плотность энергии на поверхности роговицы 150 мДж/см² при частоте следования импульсов 5 Гц.

Результаты и их обсуждение

Исследование оптических свойств жидкости роговицы

На рис. 3 показаны спектры пропускания дистиллированной воды (1) и физиологического раствора (2) в диапазоне 190–400 нм. Как видно из рис. 3 дистиллированная вода имеет пропускание порядка 80% на длине волны 193 нм, а физиологический раствор практически полностью поглощает это излучение на толщине 1,0 см. В работе [14] приведены значения коэффициентов поглощения для воды и физиологического раствора

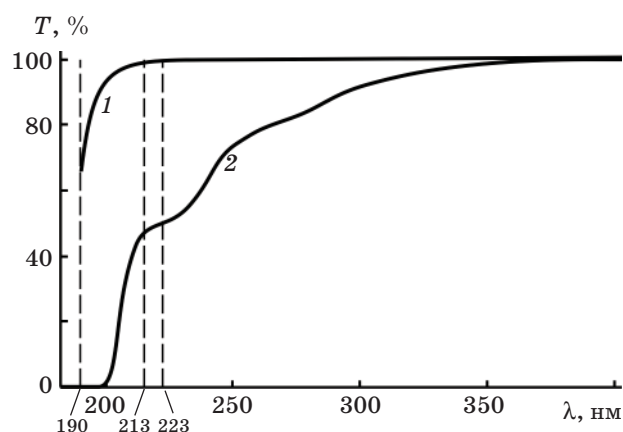


Рис. 3. Спектры пропускания дистиллированной воды (1) и физиологического раствора (2) в диапазоне 190–400 нм.

на длине волны 193 нм, которые соответственно были 140 см^{-1} и $0,12 \text{ см}^{-1}$.

На длине волны 223 нм пропускание для дистиллированной воды почти 97% и порядка 50% для физиологического раствора (рис. 3). Разница в пропускании на длинах волн 223 и 213 нм несущественна для дистиллированной воды и составляет примерно 5,0% (выше на 223 нм) для физиологического раствора. Сравнивая эти результаты с результатами работы [14], где коэффициенты поглощения для воды и физиологического раствора на длине волны 213 нм составили $0,04 \text{ см}^{-1}$ и $6,9 \text{ см}^{-1}$, можно оценить коэффициент поглощения физиологическим раствором излучения 223 нм, который может быть порядка $6,6 \text{ см}^{-1}$. Отсюда можно сделать вывод, что поглощение жидкостью роговицы длины волны 223 нм почти такое же, как и на длине волны 213 нм и в 20 раз меньше, чем на длине волны 193 нм.

Таким образом, жидкость роговицы не является препятствием для лазерного излучения длиной волны 223 нм при проведении операций по коррекции аномалий рефракции, что повышает скорость проведения операции за счет большей скорости абляции, точность и прогнозируемость результатов. Более того, присутствие жидкости и минимальное поглощение падающего лазерного излучения во время операции позволяет работать на “мокром поле”, а также может снизить нагрев поверхности роговицы и вероятность появления послеоперационных осложнений за счет термического поражения.

Измерения температуры на поверхности роговицы

На рис. 4 приведены результаты измерения температуры (термограммы) на поверхности роговицы до процесса абляции (а) и максимальная температура во время абляции (б) излучением с длиной волны 193 нм. Как видно из рис. 4а температура на поверхности роговицы в центре до абляции была $20,98 \text{ }^\circ\text{C}$. В процессе абляции максимальная температура на поверхности роговицы достигает $31,92 \text{ }^\circ\text{C}$, а в области, где нет абляции, температура остается практически неизменной и равной $20,65 \text{ }^\circ\text{C}$.

На рис. 5 приведены результаты измерения температуры (термограммы) на поверхности роговицы (в центре и на периферии) до процесса абляции (а) и максимальная температура во время процесса абляции (б) излучением с длиной волны 223 нм. При абляции излучением длиной волны 223 нм температура в центре до процесса абляции составляла $21,68 \text{ }^\circ\text{C}$, а максимальная температура составляла $26,98 \text{ }^\circ\text{C}$.

Таким образом, из полученных результатов можно сделать вывод, что относительное увеличение температуры поверхности роговицы при абляции излучением длиной волны 193 нм составило $11 \text{ }^\circ\text{C}$, а при абляции излучением 223 нм оно составило только $5,0 \text{ }^\circ\text{C}$. Это означает, что при проведении рефракционной операции на живом глазе с температурой роговицы порядка $30 \text{ }^\circ\text{C}$ использование излучения длиной волны

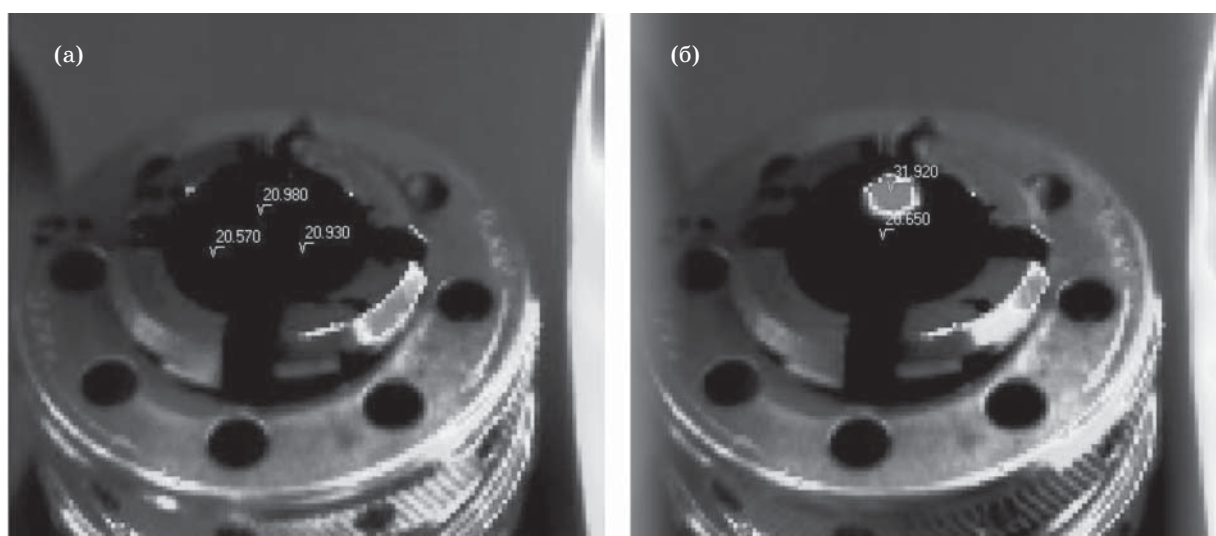


Рис. 4. Термограммы поверхности роговицы (в центре и на периферии) до процесса абляции (а) и максимальная температура во время абляции (б) излучением с длиной волны 193 нм.

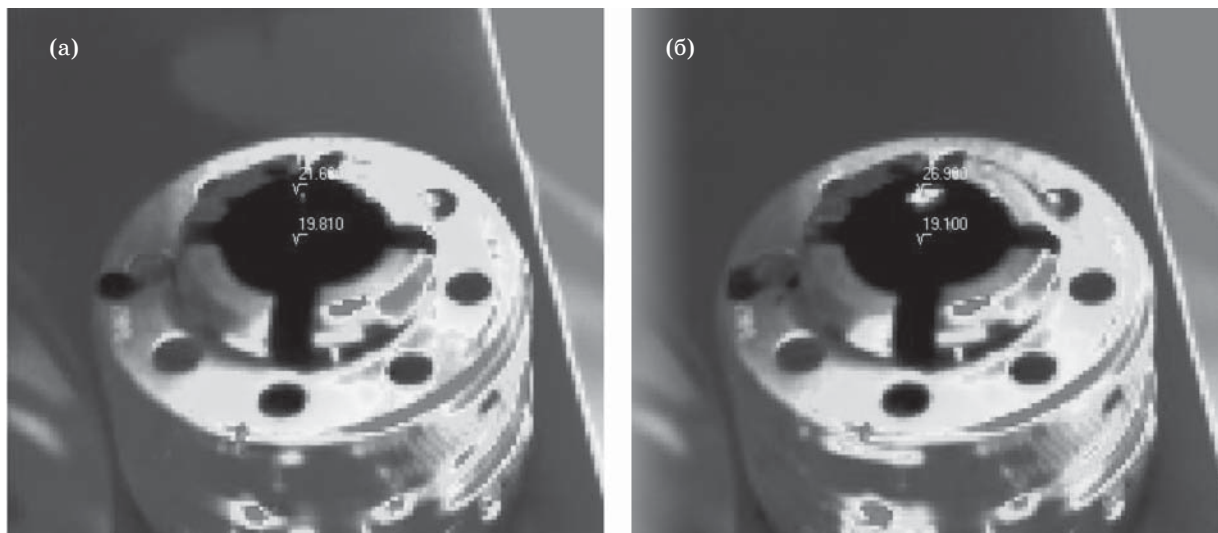


Рис. 5. Термограммы поверхности роговицы (в центре и на периферии) до процесса абляции (а) и максимальная температура во время абляции (б) излучением с длиной волны 223 нм.

223 нм снижает риск возникновения послеоперационных осложнений за счет термического поражения тканей роговицы.

Выводы

Проведено исследование оптических свойств компонентов стромы роговицы (жидкости) человека и измерена температура на поверхности роговицы при воздействии на нее (абляции) излучений с длинами волн 193 и 223 нм. Показано, что поглощение излучения 223 нм жидкостью роговицы в 20 раз меньше, чем излучения 193 нм. За счет этого эффекта скорость абляции роговицы и ее эффективность в 2 раза выше для лазерного излучения с длиной волны 223 нм, чем для 193 нм, что повышает скорость проведения операции, а также точность и прогнозируемость результатов операции. При этом относительный рост температуры на поверхности роговицы при абляции длиной волны 193 нм составил 11 °С, а при абляции 223 нм – только 5°С при практически одинаковых параметрах лазерного излучения, что снижает риск возникновения послеоперационных осложнений за счет термического поражения тканей роговицы. Результаты работы показали, что излучение длиной волны 223 нм предпочтительнее для проведения рефракционных операций как имеющее ряд преимуществ над традиционно используемым излучением 193 нм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Krauss J.M., Puliafito C.A. Lasers in Ophthalmology // Lasers in Surgery and Medicine. 1995. V. 17. № 2. P. 102–159.
2. Wheeler M.D. Vision correction for the masses // Photonics Spectra. 1999. V. 8. № 1. P. 76–78.
3. Robinson K. Improvements sought in lasik, photorefractive keratectomy // Biophotonics. 2001. V. 5. № 1. P. 54–55.
4. Тахчиди Х.П., Черных В.В., Костенев С.В., Ражев А.М., Трунов А.Н. Клинико-патологический анализ применения эксимерных лазеров с длинами волн 193 и 223 нм в рефракционной хирургии // Офтальмохирургия. 2006. № 1. С. 9–13.
5. Bende T., Seiler T., Wollensak J. Side effects in excimer laser corneal surgery. Corneal thermal gradient // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1988. V. 226. № 3. P. 277–280.
6. Betney S., Morgan P.B., Doyle S.J., Efron N. Corneal temperature changes during photorefractive keratectomy // Cornea. 1997. V.16. №5. P. 158–161.
7. Maldonado-Codina C., Morgan P.B., Efron N. Thermal consequences of photorefractive keratectomy // Cornea. 2001. V. 20. № 5. P. 509–515.
8. Stein H.A, Salim A.G., Stein R.M., Cheskes A. Corneal cooling and rehydration during photorefractive keratectomy to reduce postoperative corneal haze // Journal Refractive Surgery. 1999. V. 15. № 2. P. 232–233.
9. Лантух В.В., Пятин М.М., Субботин В.М., Ищенко В.Н., Кочубей С.А., Ражев А.М., Чеботав В.П. Использование УФ излучения эксимер-

- ных лазеров в микрохирургии глаза // *Опт. и спектр.* 1987. Т. 63. № 5. С. 1132–1138.
10. *Lembares A., Hu Xin-Hua, Kalmus G.W.* Absorption spectra of corneas in the far ultraviolet region // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997. V. 38. № 6. P. 1283–1287.
 11. *Puliafita C.A., Steinert R.F., Deutsch T.F., Hillenkamp F., Dehm E.J., Adler C.M.* Excimer laser ablation of the cornea and lens // *Ophthalmol.* 1985. V. 92. № 6. P. 741–748.
 12. *Petit G.B., Ediger M.N.* Corneal tissue absorption coefficients for 193- and 213-nm ultraviolet radiation // *Appl. Opt.* 1995. V. 35. № 18. P. 338–3391.
 13. *Dair G.T., Pelouch W.S., van Saarloos P.P., Lloyd D.T., Paz Linarez S.M., Reinholz F.* Investigation of corneal ablation efficiency using ultraviolet 213-nm solid-state laser pulses // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999. V. 40. № 11. P. 2752–2756.
 14. *Dair G.T., Ashman R.A., Eikelboom R.H., van Saarloos P.P.* Absorption of 193- and 213-nm laser wavelengths in sodium chloride solution and balanced salt solution // *Arch. of Ophthalmol.* 2001. V. 119. № 4. P. 533–537.
 15. *Ren Q., Simon G., Legeais J.M., Parel J.M., Culbertson W., Shen J., Tak Y., Savoldelli M.* Ultraviolet solid-state laser (213-nm) photorefractive keratectomy. In vivo study // *Ophthalmol.* 1994. V. 101. № 5. P. 883–889.
 16. *Kaido T.J., Kash R.L., Sasnett M.S., Twa M., Marcelino G., Schanzlin D.* Cytotoxic and mutagenic action of 193-nm and 213-nm laser radiation // *J. of Refract. Surg.* 2002. V. 18. № 9. P. 529–534.
 17. www.customvis.com
 18. *Chebotaev V.P., Ishchenko V.N., Iskakov I.A., Kochbei S.A., Lantukh V.V., Pyatin M.M., Razhev A.M.* UV Excimer Lasers in Eye Microsurgery // *Lasers in the Life Sciences.* 1988. V. 2. № 4. P. 271–284.
 19. *Лебедева Л.И., Ахмаметьева Е.М., Ражев А.М., Кочубей С.А., Рыданных О.В.* Цитогенетические эффекты УФ лазерных излучений с длинами волн 248, 223 и 193 нм на клетки млекопитающих // *Радиобиология.* 1990. Т. 30. № 6. P. 821–826.
 20. *Bagayev S.N., Razhev A.M., Zhupikov A.A.* Excimer laser ophthalmic devices for eye microsurgery // *Laser Physics.* 1998. V. 8. № 3. P. 794–798.
 21. *Bagayev S.N., Razhev A.M., Chernikh V.V., Zhupikov A.A.* The perspectives of using the wavelength of 223 nm of the KrCl excimer laser for refractive surgery and for treatment of some eye's diseases // *Proc. SPIE.* 2000. V. 3908. P. 138–145.
 22. *Bagayev S.N., Razhev A.M., Chernikh V.V., Trunov A.N., Zhupikov A.A., Kargapoltsev E.S.* The choice of the laser wavelength for a herpetic keratitis treatment // *Proc. SPIE.* 2002. V. 4611. P. 86–93.
 23. <http://teplovisor.com>