На правах рукописи

Семчишен Антон Владимирович

ЛАЗЕРНО-ИНДУЦИРОВАННОЕ УПРАВЛЕНИЕ ОПТИЧЕСКИМИ И МЕХАНИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ РОГОВИЦЫ ГЛАЗА

Специальность 05.27.03 – квантовая электроника

ΑΒΤΟΡΕΦΕΡΑΤ

диссертации на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук

Шатура - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте проблем лазерных и информационных технологий Российской академии наук

Научный руководитель:	доктор физико-математических наук
	Попов Владимир Карпович
Официальные оппоненты:	доктор физико-математических наук,
	профессор Гончуков Сергеи Александрович (Национальный
	исследовательский ядерный университет "МИФИ"», профессор)
	доктор физико-математических наук, профессор Зимняков Дмитрий
	Александрович (Саратовский государственный технический университет
	имени Гагарина Ю.А., ведущий научный сотрудник)
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии
	наук, Центр физического приборостроения

Защита диссертации состоится "03" декабря 2015 г. в 11 часов 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 002.126.01 на базе Института проблем лазерных и информационных технологий РАН (ИПЛИТ РАН) по адресу:140700, Московская обл., г. Шатура, ул. Святоозерская, д. 1. Круглый зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИПЛИТ РАН, а также на сайте института www.laser.ru

Автореферат разослан " " _____2015 г.

Отзывы и замечания по автореферату в двух экземплярах, заверенные печатью, просьба высылать по вышеуказанному адресу на имя ученого секретаря диссертационного Совета.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 002.126.01:

Кандидат физико-математических наук

Дубров В.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Методы коррекции зрения с использованием излучения эксимерных лазеров (эксимерлазерная коррекция) развиваются и активно применяются в клинической практике на протяжении последних 25 лет. Сегодня они практически вытеснили ранее широко применявшиеся методы радиальных и тангенциальных разрезов роговицы (кератотомия), а также термокератопластику. Использование процесса фотоабляции поверхности роговицы излучением эксимерного лазера позволило изменять ее кривизну с высокой точностью, минимально нарушая ее внутреннюю структуру. Однако, несмотря на то, что методы эксимерлазерной коррекции зрения дают прогнозируемую остроту зрения в пределах ± 0.3 диоптрии, совокупность ряда характерных для них неконтролируемых факторов может негативно влиять на качество послеоперационного зрения. К ним, в частности, относятся увеличение коэффициента преломления аблированной поверхности роговицы, светорассеяние на шероховатостях зоны абляции и биомеханический отклик тканей роговицы, во многом определяющий конечную форму ее передней поверхности. Все это может приводить к разбросу в результатах операций, недостаточной или избыточной коррекции, снижению контрастной чувствительности зрения, ухудшению сумеречного зрения по сравнению с очковой коррекцией после операций. Поэтому изучение этих факторов, а также разработка методов оценки и учета их влияния в конкретных алгоритмах операций, являются одними из важнейших задач современной рефрактивной хирургии - области офтальмологии, занимающейся оперативным лечением нарушений рефракции глаза человека и животных.

В результате УФ лазерной абляции роговицы составляющие ее макромолекулы диссоциируют с образованием микро- и нанометровых фрагментов. Этот процесс может индуцироваться как фото-, так и термохимическими реакциями, сопровождающимися механическими напряжениями в объеме роговицы под воздействием лазерных импульсов. При этом глубина рельефа аблированной лазерным излучением поверхности роговицы будет зависеть от ее динамического (с учетом процессов затемнения-просветления) коэффициента поглощения на выбранной длине волны излучения и однородности распределения интенсивности по сечению лазерного пучка. На протяжении всего времени развития метода эксимерлазерной коррекции зрения предпринимаются попытки создания сложных оптико-механических систем для гомогенизации лазерного пучка. Однако эти системы не получили широкого распространения, поскольку, не смотря на то, что они становились все более сложными, громоздкими и дорогими (требуя трудоемкого обслуживания и калибровки), результаты операций от этого не становились лучше. После многочисленных, но неудачных попыток получить полноапертурный гомогенный пучок, следующим шагом в борьбе за качество аблированной поверхности роговицы стало значительное (до 1мм) уменьшение диаметра зоны воздействия. Такой подход потребовал применения высокоточной механики, сканирующих систем с применением движущихся зеркал, что существенно увеличило время операции и в свою очередь потребовало разработки сложных систем слежения за движениями оперируемого глаза. Но, и в этом случае, аблированная поверхность роговицы имела неудовлетворительное качество. Поэтому задача формирования импульсного УФ излучения эксимерных лазеров с заданным распределением энергии по сечению пучка по-прежнему остается чрезвычайно важной и актуальной.

Точность коррекции зрения после лазерных рефрактивных операций. непосредственно зависит от разницы между прогнозируемой формой поверхности (определяемой выбранным алгоритмом абляции), роговицы И реальной ee послеоперационной формой. Несмотря на то, что современные алгоритмы весьма эффективны для коррекции основных нарушений рефракции, послеоперационное часто далеко от прогнозируемых результатов, особенно качество зрения ДЛЯ низкоконтрастных условий. До сих пор нет общих рекомендаций при выработке алгоритмов абляции, учитывающих асферичность передней поверхности исходной роговицы, первоначальный радиус кривизны роговицы, а также целый ряд других факторов, влияющих на конечную форму роговицы. К их числу следует отнести: энергетические потери на отражение света от поверхности роговицы при не перпендикулярном падении излучения, биомеханический (кератотопографический) отклик роговицы при абляции, неоднородность распределения энергии по сечению пучка лазера и непосредственно процессы заживления. Учет ошибок в прогнозировании свойств роговицы при лазерной абляции является в настоящее время основной задачей исследований в рефрактивной хирургии, определяющих успех разработок и создания имеющего оптимальное высокоэффективного оборудования, И контролируемое распределение интенсивности импульсного УФ излучения по сечению лазерных пучков.

Роговица, являясь частью роговично-склеральной оболочки, отвечает как за формирование изображения на сетчатке (поскольку обладает наибольшей оптической силой в оптической системе глаза), так и за механическую стабильность всей оболочки. Изменения структурной целостности роговицы при любой эксимерлазерной коррекции нарушений рефракции глаза приводит к изменению кривизны ее передней поверхности и, следовательно, ее оптических свойств. Однако даже в современных подходах рефракционной хирургии роговицу глаза рассматривают как однородное твердое тело, а любые отклонения результата коррекции от расчетных значений учитываются в операционных алгоритмах лишь эмпирически, с помощью различных поправочных коэффициентов. При этом специалисты едины во мнении, что механические свойства и внутренняя структура роговицы являются основой для понимания ее поведения в рефрактивной хирургии. Вопрос, как биомеханика роговицы может быть учтена в различных алгоритмах абляции, по-прежнему остается открытым. Здесь знание лишь одного или двух параметров (например, толщины и кривизны роговицы) является явно недостаточным. Имея сложное внутреннее строение и обладая нелинейными упругими свойствами, роговица непрогнозируемым образом меняет форму своей передней поверхности при нарушениях структурной стабильности, индуцированной хирургическим вмешательством. Поэтому вклад биомеханического отклика роговицы в качество зрения после лазерной коррекции до сих пор, как правило, относят к побочным эффектам операции.

Биомеханический отклик – не единственный не учитываемый сегодня фактор. Клинические наблюдения и данные экспериментальных исследований показывают, что после лазерных операций коррекции нарушений рефракции в случаях, когда аберрации высших порядков не превышают дооперационный уровень, а острота зрения равна 1, контрастная чувствительность зрения (особенно в условиях низкой освещенности и контраста) оказывается ниже, чем была до операции с коррекцией очками или контактными линзами. При этом послеоперационное восстановление контрастной чувствительности часто не достигает своего базового дооперационного уровня. Вероятная причина такого явления – это рассеяние света на шероховатостях операционной зоны. Поэтому определение влияния параметров шероховатостей рельефа в зоне абляции на качество послеоперационного зрения также является актуальной задачей.

Одним из осложнений после коррекции миопии высокой степени является развитие ятрогенной кератэктазии - дегенеративного процесса, приводящего к спонтанному изменению кривизны передней поверхности роговицы. Это обстоятельство инициировало поиск и развитие новых неинвазивных методов воздействия на роговицу, способных безопасно и эффективно стабилизировать дегенеративный процесс, повысить остроту зрения и улучшить качество жизни пациентов без хирургических вмешательств. В последнее время для повышения механической прочности послеоперационной роговицы широкое распространение получила техника кросс-линкинга, основанная на фотополимеризации стромального коллагена путем воздействия ультрафиолетового излучения (365 нм) на рибофлавин (Витамин В₂), которым насыщают строму роговицы перед облучением и который выступает в качестве инициатора фотополимеризации. Одним из недостатков процедуры кросс-линкинга является продолжительное время операции. По существующему Дрезденскому протоколу общее время один час, включая закапывание в течение 30 минут (1 капля каждые 3 минуты) 0.1% раствора рибофлавина для получения желаемого распределение рибофлавина в роговице.

Существующие сегодня теоретические модели для оптимизации этого протокола (направленные, прежде всего, на сокращение длительности облучения) являются неточными и неполными. Они, например, не описывают наблюдаемый в эксперименте пороговый характер упрочнения роговицы - наличие упрочнения при низких и отсутствие такового при высоких интенсивностях облучения. Поэтому оптимизация процесса УФ/рибофлавин механического упрочнения (кросс-линкинга) роговицы является весьма актуальной задачей.

Диссертационная работа направлена на решение комплекса актуальных задач современной рефрактивной хирургии, связанных с использованием ArF эксимерного лазера. Разброс в результатах операций, недостаточная или избыточная коррекция, снижение контрастной чувствительности зрения, ухудшение после операций сумеречного зрения по сравнению с очковой коррекцией – все это является результатом несовершенства применяемых сегодня в клинической практике алгоритмов и техники.

Цель и основные задачи исследования

Целями работы являлись разработка систем формирования полноапертурного излучения эксимерных лазеров с оптимальным для рефрактивной хирургии распределением интенсивности по сечению луча и исследование особенностей их применения для эффективной коррекции рефрактивных дефектов зрения.

Для достижения поставленных целей были решены следующие задачи:

1. Формирование гомогенных пучков излучения эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению и апертурой близкой к физиологической для человеческого глаза (6 - 7 мм).

2. Изучение влияния шероховатостей зоны лазерной абляции и процессов заживления на оптическое качество роговицы глаза после лазерных операций коррекции рефрактивных дефектов зрения.

3. Определение вклада процесса абляции в оптическое качество аблированной поверхности роговицы в зависимости от длины волны лазерного излучения.

4. Изучение изменения формы передней поверхности роговицы при абляции полноапертурным гауссовым пучком эксимерного лазера с учетом ее начальной асферичности и биомеханического отклика.

5. Разработка математической модели упрочнения роговицы глаза, основанной на механизме радикальной фотополимеризации коллагена стромы в присутствии рибофлавина в качестве инициатора. Определение порога фотоупрочнения роговицы.

Научная новизна

- 1. Разработаны и созданы оптические системы формирования полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка для коррекции рефрактивных дефектов зрения (миопия, астигматизм, гиперметропия, пресбиопия, кератоконус).
- 2. На основе теории рассеяния света при прохождении шероховатой границы двух сред с разными показателями преломления получено аналитическое выражение для отношения интенсивностей направленной *I*_{dir} и диффузной *I*_{dif} компонент рассеянного света в дальней зоне. Впервые показано, что, с учетом экспериментально измеренного в работе увеличения коэффициента преломления аблированной поверхности роговицы,

значения глубин шероховатостей ее рельефа, при которых $I_{dir} = I_{dif}$, составляют 3 - 4 микрона.

- 3. Предложен, разработан, экспериментально и клинически подтвержден способ управления формой передней поверхности роговицы глаза путем создания псевдомембраны в зоне абляции полноапертурным гауссовым пучком ArF эксимерного лазера.
- 4. Показано, что применение полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка для коррекции высоких степеней миопии позволяет снизить влияние сферических аберраций, связанных с изменениями асферичности роговицы в процессе лазерной коррекции рефрактивных дефектов зрения.
- 5. На основе механизма радикальной фотополимеризации коллагена стромы роговицы в присутствии рибофлавина в качестве фотоинициатора и результатов расчетов с определен пороговый уровень использованием теории перколяции степени полимеризации, превышение которого должно вести к упрочнению роговицы благодаря формированию связанной трехмерной неупорядоченной сетки дополнительных поперечных сшивок.

Научно-практическое значение

- 1. Получен практический значимый критерий максимально допустимой глубины поверхностного рельефа аблированной роговицы (не более 3-4 мкм), определяющий требования к разрабатываемому медицинскому оборудованию и алгоритмам его использования.
- 2. Способ лазерного микролифтинга роговицы с помощью полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера с гауссовым распределением энергии в пучке позволяет проводить:
 - коррекцию высоких степеней миопии с меньшими (по сравнению с традиционно используемыми в клиниках методиками) количествами удаляемой ткани роговицы и величинами индуцированных сферических аберраций;
 - коррекцию высоких степеней астигматизма и гиперметропии, оставляя нетронутым (интактным) оптический центр глаза;
 - коррекцию пресбиопии, а также изменение формы передней поверхности роговицы в случаях нерегулярного астигматизма и кератоконуса.
- На основе разработанной математической модели упрочнения роговицы глаза, показана возможность значительного сокращения операционного времени по сравнению с существующим протоколом при оптимизации параметров процесса кросслинкинга (УФ/рибофлавин упрочнения) роговицы глаза.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. Оптические системы формирования полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера на основе кварцевой пластинки с нанесенной на одну сторону крупномасштабной шероховатостью с гауссовой статистикой наклонов, фокусирующей линзы и диафрагмы обеспечивают гауссово распределение плотности энергии по сечению пучка и позволяют проводить эффективную коррекцию рефрактивных дефектов зрения.
- 2. При прохождении света через шероховатую границу сред с отличающимися коэффициентами преломления, критические значения глубин рельефа аблированной поверхности роговицы, начиная с которых интенсивность диффузной составляющей в прошедшем через поверхность световом потоке сравнивается с интенсивностью направленной составляющей, формирующей изображение на сетчатке глаза, зависят от коэффициента преломления послеоперационной зоны лазерной абляции.

- 3. Послеоперационная форма передней поверхности роговицы в лазерных операциях коррекции зрения определяется не только формой аблированной поверхности, но и биомеханическим откликом роговицы.
- 4. Вклад биомеханического отклика зависит от размера и формы зоны абляции, а также расстояния от центра зоны абляции до центра роговицы.
- 5. Увеличение жесткости роговицы глаза в процессе кросс-линкинга начинается, когда степень конверсии коллагена ее стромы в полимер превысит пороговое значение: $\alpha_{pol} = b_{th} = 0.16$.

Личный вклад автора

Автор лично участвовал в проведении всех экспериментальных исследований и разработке математической модели фотоиндуцированного упрочнения роговицы глаза, в обработке, анализе и обсуждении полученных результатов, а также в написании научных статей и апробации результатов, изложенных в диссертации, на различных семинарах, конференциях и симпозиумах.

Достоверность научных результатов

Достоверность научных результатов подтверждается воспроизводимостью и надежностью использованных экспериментальных методов исследования и обусловлена клинической апробацией предложенных способов коррекции зрения в российских клиниках.

Апробация работы

Основные результаты работы были опубликованы в тезисах и трудах и представлены на международных и российских конференциях, в том числе: XXVI Congress of the ESCRS (Berlin, 2008); 18th International Laser Workshop (Barcelona, 2009); III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии (Москва, 2010); Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ – 3,5,6) (Троицк, 2008, 2012, 2014); ICONO/LAT (Kazan, 2010); V и VI Российский общенациональный офтальмологический форум (Москва, 2012, 2013); Международная конференция «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул в лазерных, плазменных и нанотехнологиях» (Звенигород, Ершово 2008, 2012); FLAMN-13 (S-Petersburg, 2013); Конференция Биомеханика (С-Петербург 2012, Москва 2014); XI конференция «Лазеры и лазерно-информационные технологии: фундаментальные проблемы и применения» (Шатура, 2014).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ (из них 9 статей в рецензируемых изданиях, входящих в список ВАК, 1 статья в коллективной монографии), а также получено два патента РФ.

Конкурсная поддержка работы. Значительная часть работ выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 183 ссылки, и 3 приложений. Общий объем – 162 страницы, в том числе 1 таблица и 75 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** к диссертации определена актуальность исследуемой проблемы, сформулированы цели и задачи работы, изложена научная новизна и практическая значимость полученных результатов. Введение завершается формулировкой защищаемых положений.

В первой главе приведен подробный обзор и критический анализ литературных данных оптических систем формирования пучка эксимерного лазера для коррекции зрения. Дан анализ методов эксимерлазерной и термпластической коррекции зрения. Определены основные оптические факторы, влияющие на качество зрения после лазерной коррекции. Сформулирована важность учета биомеханического отклика роговицы на конечную форму ее передней поверхности при выработке алгоритмов абляции. Определено влияние светорассеяния на шероховатостях зоны абляции на качество послеоперационного зрения.

Вторая глава посвящена разработке оптической системы формирования излучения эксимерного лазера для фоторефракционной хирургии.

При коррекции миопии (близорукости) радиус кривизны наружной центральной части роговицы R_1 должен быть увеличен до величины $R_2 > R_1$. При этом роговица становится более плоской. Это достигается удалением части стромальной ткани роговицы в виде лоскута выпукло-вогнутой формы. Толщина лоскута максимальна в центре зоны абляции и близка к нулю на краю зоны абляции. При этом глубина z(r), на которую уменьшается толщина роговицы, зависит как квадрат расстояния от центра глаза ($r < R_1$,

R₂):
$$z(r) = z_0 - \frac{1}{2} \left(\frac{1}{R_1} - \frac{1}{R_2} \right) r^2$$
, $r \le r_0$, где z_0 - глубина удаляемой ткани в центре глаза,

 r_0 радиус зоны абляции, определяемый из условия $z(r_0) = 0$. Поскольку скорость абляции z(F) (глубина в микронах, удаляемая за один лазерный импульс) для плотностей энергии меньше некоторого порогового значения F_{th} равна нулю, выше порога это линейная логарифмическая функция с коэффициентом наклона $1/\alpha_{eff}$, то функция F(r) должна быть такой, чтобы после логарифмирования получилась величина пропорциональная r^2 . Такая функция хорошо известна - это функция распределения Гаусса: $F(r) = F_0 e^{-\frac{2r^2}{w^2}}$, где

функция хорошо известна - это функция распределения Гаусса: $F(r) = F_0 e^{-\frac{2r}{w^2}}$, где F_0 - плотность энергии в центре пучка, w – гауссов радиус пучка.

Для гауссовой гомогенизации излучения эксимерного лазера была использована кварцевая пластинка, на одну из сторон которой была нанесена крупномасштабная шероховатость с гауссовой (нормальной) статистикой наклонов поверхностного рельефа. Процесс гомогенизации перпендикулярно падающего на пластинку светового пучка с произвольным распределением плотности энергии в поперечном сечении состоит в следующем. В результате френелевского преломления света на наклонных поверхностного микроплощадках рельефа порождается множество световых микропучков, распространяющихся в различных направлениях, описываемых законом Снеллиуса. Микропучки, сформированные всей освещенной площадью шероховатой пластинки, но распространяющиеся в одном направлении, фокусируются линзой в одной и той же «точке» фокальной плоскости линзы. Поэтому вид распределения плотности энергии в фокальной плоскости линзы не зависит от вида распределения поля в поперечном сечении падающего на пластинку пучка и определяется лишь статистикой наклонов шероховатой поверхности. В работе [1] теоретически и экспериментально показано, что для достижения гауссовой гомогенизации светового пучка с произвольным

$$\left(\frac{2\pi}{\lambda}\right)^{2} \left(n_{q}-1\right)^{2} h^{2} \gg \left\{ \ln\left(\frac{S_{b}}{2\pi\ell_{c}^{2}}\right) + \ln\left[\left(\frac{2\pi}{\lambda}\right)^{2} \left(n_{q}-1\right)^{2} h^{2}\right] \right\},$$
(1)

$$\sigma^{2} \ll \frac{1}{4\left(n_{q}-1\right)^{2}}, \ \sigma^{2} \ll \frac{1}{4\left(n_{q}^{2}-1\right)},$$
(2)

где n_q – показатель преломления кварцевой пластинки на длине волны λ , $h^2 = \langle f^2(x, y) \rangle$ – квадрат среднеквадратичной глубины шероховатостей поверхностного рельефа, $\sigma^2 = \langle (\partial f(x, y) / \partial x)^2 \rangle = \langle (\partial f(x, y) / \partial x)^2 \rangle$ - квадрат среднеквадратичного наклона шероховатостей, $h = \sigma \ell_c$, S_b - удвоенная площадь поперечного сечения пучка, падающего на шероховатую пластинку. Условие (1) необходимо для того, чтобы можно было пренебречь направленной компонентой рассеяния по сравнению с диффузной компонентой при прохождении света через пластину. При выполнении неравенств (2) достигается гауссова гомогенизация пучка, при этом распределение плотности энергии в фокальной плоскости линзы имеет вид:

$$F_{f}(r) = \frac{E_{i}\Phi^{2}(0)}{2\pi(n_{q}-1)^{2}\sigma^{2}f^{2}}\exp\left[-\frac{r^{2}}{2(n_{q}-1)^{2}\sigma^{2}f^{2}}\right],$$
(3)

где f - фокусное расстояние линзы, E_i – энергия импульса негомогенизированного пучка, падающего на шероховатую пластинку, $\Phi(0)$ - френелевский энергетический коэффициент пропускания при нормальном падении световой волны на плоскую кварцевую поверхность, $w = 2(n_a - 1)\sigma f$.

В наших экспериментах для гауссовой гомогенизации излучения ArF лазера была создана установка, схема которой показана на рис. 1. Для получения гомогенизированного пучка эксимерного лазера были изготовлены пластинки с размерами шероховатостей $\sigma = 0.03$, $\ell_c \approx 100$ мкм. Тогда в каждой точке распределения энергии в фокальной плоскости линзы для пучка эксимерного лазера с размерами на пластине 8x20мм² будут суммироваться порядка $5x10^3$ рассеянных пластинкой лучей, что позволило достичь высокой степени однородности распределения энергии в пучке.



Рис. 1. Оптическая схема установки коррекции зрения с использованием излучения полноапертурного ArF эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка. Размер зоны абляции на глазу задается диафрагмой.

Изображение диафрагмы (в плоскости которой излучение гомогенизировано) отображается на поверхность аблируемой поверхности роговицы второй линзой с тем же фокусным расстоянием, что и у первой линзы. Диаметр диафрагмы и фокусное расстояние линзы подбирается таким образом, чтобы на краях диафрагмы плотность энергии гомогенизированного пучка F(r) равнялась бы пороговой F_{th} , а размер соответствовал выбранной зоне абляции (6,5-7,0 мм). Фокусное расстояние линзы в нашем случае составляло f = 147,7 мм. Это позволило исключить нагрев роговицы глаза за счет

поглощения энергии крыльев распределения, обеспечить плавный бесступенчатый переход от не аблируемой области роговицы к зоне абляции и снизить уровень индуцируемых аберраций высших порядков при коррекции высоких степеней миопии. На рис.2. приведено распределение плотности энергии в пучке ArF эксимерного лазера.



Рис. 2. Двумерное (слева) и трехмерное (справа) распределение плотности энергии в лазерном пучке (горизонтальная линия соответствует порогу абляции роговицы 60 мДж/см²).

В работе рассчитаны профили абляции роговицы с радиусом кривизны R при облучении полноаппертурным гауссовым пучком (размер пучка сравним с зоной абляции) ArF эксимерного лазера. На рис.3 показаны расчетные зависимости поправочного множителя *k*(*r*) пороговой плотности энергии пучка для достижения абляции в зависимости от положения лазерного пучка на поверхности роговицы глаза разной степени кривизны R. На рис. 4 приведен профиль абляции плоской поверхности пластинки из полиметилметакрилата (ПММА), которая имеет порог абляции близкий по значению аналогичному параметру для роговицы глаза (сплошная кривая). Измерения проводились с помощью оптического бесконтактного профилометра фирмы UBM. Для формирования этого профиля использовалось излучение эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии, параметры которого приведены на рис. 2. Из рис. 2 видно, что зона абляции имеет диаметр 7,5 – 8.0 мм, что соответствует порогу абляции $F_{th}^{(in)}(0) = 60$ мДж/см². Глубина абляции зависит от плотности энергии импульса и количества лазерных импульсов. На рис. 4 представлен профиль аблированной плоской поверхности ПММА, измеренный профилометром UBM. Пунктиром показан расчетный профиль аблированной поверхности с радиусом кривизны R=6.5 мм. Расчетный профиль для плоской поверхности отмечен кружками.



Рис. 3. Зависимость поправочного множителя k(r) пороговой плотности энергии от расстояния до центра роговицы разной степени кривизны с учетом потерь энергии при падении излучения на кривую поверхность.

Из рисунка видно, что диаметр зоны абляции уменьшается до 6,7 мм, что почти на 2 миллиметра меньше, чем для плоской поверхности. Чем дальше зона абляции от центра роговицы, тем больше отличие профиля абляции от параболы и тем значительнее уменьшение размера реальной зоны абляции.



Рис. 4. Профиль аблированной плоской поверхности ПММА, измеренный профилометром UBM. Пунктиром показан расчетный профиль аблированной поверхности с радиусом кривизны R=6.5 мм. Расчетный профиль для плоской поверхности отмечен кружками.

На рис. 5 приведены рассчитанные зависимости формы рельефа абляции при смещении области облучения относительно центра роговицы на $r_1 = 3,25$ мм для R = 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 9,0 мм (кривые 2, 3, 4, 5, соответственно). Профиль абляции в этом случае несимметричен относительно оси падающего излучения. На этом же рисунке для сравнения приведен профиль абляции плоской поверхности (кривая 1). При этом форма и длина профиля аблированной поверхности зависит от кривизны роговицы. Чем больше кривизна роговицы, тем сильнее искажения рельефа абляции. Влияние кривизны на скорость абляции зависит от плотности падающей энергии. Поэтому наиболее сильные изменения профиля абляции наблюдаются в области $r > r_1$, когда $k_1(r)$ стремится к нулю.



Рис. 5. Зависимости формы рельефа абляции при смещении области облучения относительно центра роговицы на $r_1 = 3,25$ мм для R = 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 9,0 мм (кривые 2, 3, 4, 5, соответственно). Для всех R за ноль принимается поверхность роговицы до абляции. Точка с координатами (0,0) является вершиной роговицы.

Форма поверхности реального человеческого глаза, как правило, обладает асферичностью со средним значением *p*-фактора равным 0.75, что соответствует значению параметра асферичности Q = (p-1) = -0.25. Известно, что асферичность роговицы растет в пределах зоны абляции после стандартных лазерных рефрактивных операций коррекции миопии. Это приводит к значительному росту послеоперационных сферических аберраций, определяющих качество зрения. Передняя поверхность роговицы

человеческого глаза в центральной ее части имеет больший радиус кривизны, чем на периферии, что позволяет оптической системе глаза фокусировать в одной точке на сетчатке свет, проходящий через центр и периферию роговицы. Мы поставили цель изучить изменение формы передней поверхности роговицы с учетом ее асферичности при коррекции миопии излучением ArF эксимерного лазера с предварительно сформированным гауссовым распределением плотности энергии в полноапертурном пучке. Как показали расчеты, подтвержденные клиническими исследованиями, использование таких пучков приводит к значительному уменьшению изменений асферичности роговицы в процессе коррекции миопии по сравнению с обычными классическими алгоритмами, используемыми в клинической практике. Дополнительная абляция в парацентральной зоне роговицы, которая необходима для сохранения значения асферичности, осуществляется в этом случае автоматически.

Третья глава посвящена исследованиям рассеяния света при прохождении статистически шероховатой границы сред с разным коэффициентом преломления после лазерных операций коррекции зрения.

Снижение контрастной чувствительности после процедуры лазерной коррекции зрения наблюдается в той или иной степени практически у всех пациентов и не связано ни с хирургическими осложнениями, ни с индуцированием аберраций высших порядков. Это значит, что существуют и другие факторы, влияющие на контрастную чувствительность зрения, одним из которых, вероятно, являются шероховатости поверхности операционной зоны или, как сейчас принято говорить в офтальмологии, интерфейса. Такие шероховатости являются результатом действия механического микрокератома или излучения фемтосекундного лазера, используемых для формирования роговичного лоскута, а также излучения эксимерного лазера, формирующего необходимый для коррекции аномалий рефракции профиль абляции роговицы.

Нами рассмотрено рассеяние света вперед при прохождении статистически шероховатой границы двух сред с разными показателями преломления. Самым строгим из существующих на данный момент аналитических методов, позволяющих исследовать рассеяние света на поверхностях не только с мелким ($h \ll \lambda$), но и с глубоким ($h \gg \lambda$) поверхностным рельефом, является метод Кирхгофа, основанный на замене реальной шероховатой поверхности в каждой отдельно взятой точке касательной к ней плоскостью. При этом полагается, что преломление и отражение падающей волны от этой касательной плоскости происходит в соответствии с законами Снеллиуса и Френеля. Метод применим для поверхностей с крупномасштабной шероховатостью ($l_c >> \lambda$), у которых $\sigma << l_c/\lambda$, где $\sigma = h/l_c$ - среднеквадратичный наклон, а h - среднеквадратичная глубина поверхностных шероховатостей, λ - длина волны падающего излучения в вакууме, l_c - длина корреляции, определяющая характерный размер шероховатостей вдоль границы радела. С его помощью можно рассчитать критические значения параметров возможных размеров рельефа, начиная с которых интенсивность диффузной (рассеянной) составляющей в прошедшем через границу раздела сред с разными показателями преломления световом потоке становится больше интенсивности направленной составляющей, формирующей изображение на сетчатке глаза. При наличии шероховатостей на поверхностях раздела сред с разными показателями преломления часть световой энергии рассеивается, понижая контраст изображения. Для расчетов достаточно использовать редуцированную оптическую схему человеческого глаза, когда роговица и внутриглазная линза заменяются одной линзой с фокусным расстоянием порядка 17 мм. Будем полагать, что шероховатая поверхность является пространственно-однородной и статистически изотропной. При этом плотность вероятности распределения наклонов поверхностей шероховатостей носит характер и следует нормальному распределению (закону Гаусса). случайный Представленные ниже оценки сделаны для радиуса зрачка 2 мм, когда аберрации высших порядков еще не играют значительной роли в распределении световой энергии на сетчатке. Для решения поставленной задачи достаточно вычислить интенсивность света в центре сетчатки. То есть вычислить энергию, проходящую в единицу времени через единичную площадку в окрестности произвольной точки x = 0, y = 0 плоскости $z = z_p =$ const, расположенной в дальней зоне за шероховатой границей раздела сред. Распределение энергии в дальней зоне соответствует распределению энергии в фокальной плоскости линзы. Микропучки, рассеянные в одном направлении, собираются глазом в определенной точке на сетчатке. В нашей схеме - в фокальной плоскости собирающей линзы. Следовательно, освещенность этой точки сетчатки есть результат совместного действия микропучков, рассеянных в одном направлении от всех областей освещенной нерегулярной поверхности.

Аналитические выражения для отношения интенсивностей направленной I_{dir}^{\max} компоненты прошедшего света к диффузной I_{dif}^{\max} в центре пучка с координатами x = 0, y = 0 на сетчатке глаза для шероховатостей с размерами $h \leq \lambda$ и для шероховатостей с размерами $h \geq \lambda$ можно представить в виде:

$$\frac{I_{dir}^{\max}}{I_{dif}^{\max}} = \frac{1}{8\pi^2 (n_1 - n_2)^2} \left(\frac{r_0}{l_c}\right)^2 \left(\frac{h}{\lambda}\right)^{-2}$$
(4)

$$\frac{I_{dir}^{\max}}{I_{dif}^{\max}} = \frac{2\pi^2 (n_1 - n_2)^2 e^{-4\pi^2 (n_1 - n_2)^2 \left(\frac{h}{\lambda}\right)^2}}{1 - e^{-4\pi^2 (n_1 - n_2)^2 \left(\frac{h}{\lambda}\right)^2}} \left(\frac{r_0}{l_c}\right)^2 \left(\frac{h}{\lambda}\right)^2$$
(5)

соответственно, где h и l_c характерные размеры профиля шероховатостей, r_0 радиус зрачка, n_1 - показатель преломления поверхности роговицы до абляции, n_2 – после абляции. На основании формул (4) и (5) построена, представленная на рис. 6, зависимость отношения максимума интенсивности света направленной компоненты I_{dir} к максимуму интенсивности рассеянной на шероховатостях диффузной компоненты I_{dif} на сетчатке глаза от отношения h/λ . Пересечения с горизонтальной линией на выделенном фрагменте обозначают значения h/λ ., где эти интенсивности сравниваются. Зависимости приведены для двух значений Δn : 0,04 и 0,08. Выбор значений Δn связан с увеличением показателя преломления аблированной излучением эксимерного лазера поверхности роговицы. Из представленных на рис. 6 зависимостей видно, что при размере шероховатостей более 5 - 10 длин волн ($h \ge 5\lambda = 2,5 \ MKM$), практически вся энергия падающего излучения может быть сосредоточена в диффузной составляющей. Для реального глаза качество изображения на сетчатке определяется не дифракцией проходящего света на его зрачке, а характерными аберрациями оптической системы глаза.



Рис.6. Зависимости отношения максимума света направленной интенсивности I_{dir}^{\max} компоненты максимуму К рассеянной интенсивности на шероховатостях зоны интефейса I_{dif}^{\max} в дальней зоне от h/λ , построенные по формулам (4) и (5) при $r_0 = 2$ мм, $l_c = 100$ мкм, $\Delta n = 0.04$ – кривая 1 и 0.08 – кривая 2. На вставке дан фрагмент зависимостей в увеличенном масштабе. Горизонтальная линия соответствует $I_{dir}^{\max} / I_{dif}^{\max} = 1.$

Шероховатости аблированной лазерным излучением поверхности роговицы складываются из неоднородностей, связанных непосредственно с процессом абляции и из нерегулярностей в распределении энергии по сечению лазерного пучка. Если вклад неоднородностей лазерного излучения тем сильней, чем больше флуктуации энергии в пучке, то качество поверхности, определяемое механизмом абляции, существенным образом зависит от величины эффективного коэффициента поглощения роговицы. Под термином эффективное поглощение понимается коэффициент поглощения роговицы с учетом возникающих в процессе абляции эффектов просветления или затемнения. Зависимость глубины абляции от плотности энергии импульса может быть

аппроксимирована функцией $d = d(F) = \frac{1}{\alpha_{eff}} \ln \left(\frac{F}{F_{th}}\right)$, где α_{eff} – эффективный

коэффициент поглощения, F – плотность энергии лазерного импульса в Дж/см², F_{th} – пороговая плотность энергии лазерного импульса. Абляция является пороговым процессом и реализуется лишь в случае F >Fth. Роговица глаза состоит из коллагена II типа и воды в соотношении 22:78 [2]. В УФ диапазоне, в области длин волн $\lambda \ge 190 \div 200$ нм, поглощение, в основном, обусловлено органической компонентой роговицы, и поглощение воды можно не учитывать. В ближнем ИК диапазоне поглощение роговицы определяется спектром поглощения воды, с максимумом в области 3 мкм, связанным с валентными колебаниями О-Н групп. На рис.7 приведен спектр поглощения роговицы глаза в УФ и ИК областях спектра, а ниже указаны длины волн наиболее известных лазеров, излучающих в этом диапазоне длин волн. Так как неоднородности рельефа аблированной поверхности обратно пропорциональны эффективному коэффициенту поглощения, то, исходя из спектра поглощения роговицы, наименьший размер шероховатостей возможен при абляции излучением эксимерного ArF лазера ($\lambda = 190$ нм) или ErYAG лазера ($\lambda = 2940$ нм). Однако, для ИК диапазона коэффициент поглощения уменьшается с ростом плотности энергии *F* из-за распада межмолекулярных водородных связей, которые, в основном, и определяют величину коэффициента поглощения воды. В то же время, для УФ диапазона он увеличивается, так как сечение поглощения продуктов фотохимического воздействия УФ излучения, образовавшихся на месте разрыва макромолекулы, заметно больше, чем у исходной макромолекулы. В этом и заключается принципиальная разница применения УФ и ИК излучения для абляции роговицы.

Исходя из термомеханического характера процесса абляции, качество аблированной поверхности роговицы с размерами неоднородностей менее 2 мкм может обеспечить только излучение ArF эксимерного лазера. Поэтому основным источником шероховатостей, который влияет на качество послеоперационного зрения, будут являться неоднородности распределения энергии в лазерном пучке.



Рис. 7. Спектр поглощения роговицы глаза. Шкала справа показывает глубину проникновения излучения. Пунктиром обозначен спектр эффективного поглощения роговицы при абляции излучением ArF эксимерного лазера ($\lambda = 0.193$ мкм, затемнение) и Er:YAG лазером ($\lambda = 2.94$ мкм, просветление). Внизу представлен УФ-ИК спектр и указаны длины волн наиболее известных лазеров.

После лазерной абляции поверхности роговицы в процессе ее заживления происходит регенерация предварительно удаленного эпителия. Согласно нашей гипотезе, в результате реэпителизации происходит выглаживание поверхности роговицы и, соответственно, повышается оптическое качество границы раздела эпителия и слезной пленки. Наша модель реэпителизации послеоперационной шероховатой поверхности стромы роговицы глаза основана на предположении о том, что локальная толщина эпителия в равновесных условиях зависит от крутизны (градиента) поверхности, на которой растет эпителий. В равновесии скорости пролиферации, миграции и исхода клеток постоянны и поэтому становится возможным описать эти процессы математически с помощью дифференциальных уравнений отдельно для каждого процесса и получить аналитическое решение распределения толщины эпителия по поверхности роговицы. Уравнение для толщины эпителия запишем в виде: $r = r_0 + s^2 \varphi \Delta h$, где r_0 – равновесная толщина эпителия без учета миграции клеток равна отношению скорости роста а к b, a s = $\sqrt{\frac{\varphi}{h}}$ - константа скорости эпителиального слущивания (ухода клеток) выглаживания или миграционная длина, имеющая размерность длины и определяемая балансом между миграционной способностью φ и скоростью эпителиального слущивания, Δh - Лапласиан высоты поверхности.

На рис. 8 показан элемент рельефа поверхности роговицы без учета и с учетом миграции эпителиальных клеток.

14



Рис. 8. Элемент рельефа поверхности роговицы без учета (черная кривая) и с учетом (зеленая кривая) миграции клеток эпителия. Толщина наросшего эпителия становится больше во впадинах (на рисунке разница выделена розовым цветом) и меньше на вершинах рельефа (выделено голубым). Расчет рельефа поверхности выполнен для s = 0,5 мм.

Четвертая глава посвящена развитию метода контроля кривизны передней поверхности роговицы при нецентральной абляции излучением полноапертурного излучния ArF эксимерного лазера с гауссовым пучком.

Нами проведено исследование *ex vivo* на свиных глазах влияния биомеханического отклика роговицы на форму ее передней поверхности при абляции стромального коллагена вне оптической зоны полноапертурным излучением эксимерного лазера с гауссовым распределением плотности энергии по сечению пучка. В шестидесяти свиных глазах индуцировали астигматизм 5 ± 1.25 диоптрии с помощью специализированной кюветы-держателя и диафрагмы овальной формы, и аблировали две области роговицы диаметром 3.5 мм вне оптической зоны вдоль слабой оси астигматизма. На рис. 9 зоны абляции отмечены красными кругами на топограмме роговицы.



Рис. 9 Типичная топограмма глаза с индуцированным астигматизиом. Красными кругами выделены области абляции передней роговицы поверхности вдоль слабой оси астигматизма. Необлучаемая оптическая зона находится между краями (ближними к центру) симметричных относительно центра роговицы кругов. Каждая пара симметричных областей абляции соответствует выбранным оптическим зонам: 1, 2, 3 и 4 мм. Диаметр области абляции составлял 3.5 мм.

Изменения формы передней поверхности роговицы регистрировалось в четырех группах глаз в зависимости от диаметра оптической зоны. На рис.10 показаны результаты аппроксимации (методом наименьших квадратов функцией d = bx) зависимостей

фактической коррекции индуцированного астигматизма от его ожидаемой величины для каждой интактной оптической зоны.



Рис.10. Зависимость фактической коррекции индуцированного астигматизма ожидаемой от его величины для различных диаметров интактных оптических 30H: лля оптической зоны 1 мм (синяя прямая); для 2 мм зоны (зеленая прямая); для 3 мм зоны (красная прямая) и для 4 мм зоны (черная прямая).

Коэффициент *b* приводится со стандартной статистической среднеквадратичной ошибкой. Получено: для оптической зоны диаметром 1 мм – $d = (0.14\pm0.037)x$; для 2 мм зоны – $d = (1.10\pm0.036)x$; для 3 мм зоны – $d = (1.04\pm0.020)x$ и для 4 мм зоны – $d = (0.55\pm0.04)x$. Полная коррекция астигматизма достигалась при абляции стромы вне 3 мм оптической зоны. Кривизна роговицы вдоль оси действия лазера увеличивается в зависимости от длины и глубины профиля абляции. Изменение формы передней поверхности в этом случае происходит не только за счет удаления стромальной части роговицы вне оптической зоны, но и за счет биомеханического отклика роговицы, который является следствием механических деформаций при образовании плотной псевдомембраны в области абляции. Мы предполагаем, что образование в зоне абляции предней поверхности роговицы. По формуле Лоренц-Лоренца плотность ρ и показатель преломления *n* диэлектрических материалов связаны соотношением $C\rho = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2}$, где *C* -

размерный коэффициент пропорциональности. Увеличение показателя преломления стромы роговицы после абляции приводит к изменению не только плотности псевдомембраны, но и ее геометрических размеров. При этом, как показано в нашей работе, изменение длины профиля ℓ составляет величину

$$\Delta \ell = \ell \left(\sqrt[3]{(n_2^2 - 1)(n_1^2 + 2)} / (n_1^2 - 1)(n_2^2 + 2)} - 1 \right) = K \ell , \text{ где } K = 0.02335 \text{ при увеличении}$$

коэффициента преломления стромы $(n_2 - n_1) = 0.03$.

Биомеханический отклик роговицы определяется упругими свойствами материала и внутренней структурной организацией фибрилл. Авторами работы [3] показано, что модуль упругости роговицы в направлении толщины оболочки (деформации смещения) практически на три порядка меньше тангенциального модуля упругости (деформации растяжения). Поэтому деформации, вызванные созданием псевдомембраны вне оптического центра роговицы, приводят к наблюдаемому биомеханическому отклику и увеличению кривизны роговицы в центре. Метод микролифтинга роговицы позволяет управлять формой передней поверхности роговицы, а значит влиять на качество изображения на сетчатке. Для получения устойчивого результата необходимо не только формировать профиль абляции, сохранять но И целостность поверхности псевдомембраны, что достигается при использовании полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера, который аблирует всю зону интерфейса каждым импульсом.

На рис.11 приведены распределение плотности энергии в лазерном пучке и профили аблированной поверхности при воздействии излучением эксимерного лазера с гауссовым распределения плотности энергии в пучке вне оптического центра роговицы.



Рис.11. (а) Распределение плотности энергии в лазерном пучке. Плотность энергии В максимуме 100 мДж/см², горизонтальная линия соответствует порогу абляции 60 мДж/см², гауссов радиус w = 5.0 мм. (б) Профили аблированной поверхности при действии излучением эксимерного лазера с гауссовым распределения плотности энергии в оптического центра роговицы. пучке вне Профиль абляции плоской поверхности выделен черным, профиль абляции поверхности с R = 8.0 мм выделен сиреневым. За ноль оси ординат принимается поверхность роговицы до абляции $\Delta z = 0$. Точка с координатами (0, вершиной 0) является роговицы. Вертикальные линии соответствуют диафрагме 3,5 мм.

На рис.12а показан исходный профиль поверхности роговицы $\Delta z(r) = 0$ вдоль слабой оси астигматизма. Рис.12б, 12в и 12г иллюстрируют поверхность роговицы после абляции в двух областях вне оптической зоны (диаметр оптической зоны 1 мм – рис.13г; 3 мм – рис.13в и 4 мм – рис.12б) без учета биомеханического отклика (синие линии) и с учетом биомеханического отклика по данным кератотопограмм (красные линии).



Рис.12. а) расчетная зависимость Δz вдоль слабой оси астигматизма от r исходной поверхности роговицы ($\Delta z = 0$) и поверхности после коррекции 5 дптр (пунктирная кривая); б) то же после абляции поверхности роговицы излучением эксимерного лазера без учета биомеханического отклика (выделено синим) учетом И с экспериментальных данных топографии (выделено красным) для диаметра оптической зона 4 мм; в) то же для диаметра 3 мм; г) то же для диаметра 1 MM.

Пунктиром проведена желаемая форма профиля послеоперационной поверхности роговицы. Создание зон абляции с образованием сплошной псевдомембраны приводит к подтяжке центральной части роговицы, при этом степень изменения формы поверхности в центре зависит от места, геометрических размеров области абляции, а также от дозы (количества импульсов) облучения. Из анализа зависимостей видно, что при размерах оптической зоны менее 2 мм деформация роговицы проявляется в уплощении центра. При этом оптическая сила и сильной и слабой оси астигматизма уменьшается. Оптимальной для максимального изменения формы центральной части роговицы является оптическая зона 2.5-3.0 мм. При этих значениях происходит увеличение кривизны только вдоль оси, на которой расположены области абляции.

В пятой главе приводится математическая модель оптимизации процесса УФ/рибофлавин упрочнения (кросс-линкинга) роговицы.

При коррекции высоких степеней миопии с использованием лазерного излучения происходит уменьшение жесткости роговицы и возможно развитие дегенеративных процессов, ведущих к потере зрения. Это обстоятельство побудило исследователей к поиску и разработке новых неинвазивных методов воздействия на роговицу, способных безопасно и эффективно подавлять развитие таких дегенеративных процессов, а также повысить остроту зрения, улучшить качество жизни пациентов с указанными патологиями без хирургических вмешательств.

Нами предложена и развита математическая модель упрочнения роговицы глаза, основанная на механизме радикальной УФ полимеризации коллагена стромы в присутствии рибофлавина, выступающего в качестве фотоинициатора. Исходя из результатов, полученных с помощью теории перколяции, введен пороговый уровень степени конверсии коллагена в полимер, превышение которого ведет к упрочнению роговицы и, соответственно, увеличению модуля Юнга благодаря формированию связанной трехмерной неупорядоченной решетки, пронизывающей весь макроскопический объем, занимаемый цепочками полимеризованного коллагена. Показано, что при заданной дозе УФ облучения упрочнение роговицы происходит лишь при малых интенсивностях излучения и отсутствует при интенсивностях выше некоторой пороговой.

В условиях квазистационарности процесса радикальной полимеризации получено аналитическое выражение для пространственно-временной зависимости степени конверсии мономера в полимер:

$$\alpha_{\text{pol}}(z,t) = 1 - \frac{M(z,t)}{M_0} = 1 - \exp\left\{-\sqrt{\frac{G_0}{I(z)}} \left[1 - \exp\left(-\frac{fa_c I(z)t}{2}\right)\right]\right\}, G_0 = \frac{4k_p^2 C_{00}}{k_t fa_c} \quad (6)$$

где G_0 – параметр, имеющий размерность интенсивности, I - интенсивность света, k_p и k_t – константы скорости роста и обрыва полимерных цепей, C_{00} – начальная концентрация фотоинициатора и a_c - коэффициент поглощения фотоинициатора, f – квантовый выход радикалов инициатора.

На основе этой модели дано теоретическое объяснение экспериментальным результатам работы [4], где показано, что при высоких интенсивностях и малых временах облучения нарушается закон Бунзена-Роско (закон взаимозаместимости интенсивности и времени облучения). Мы полагаем, что упрочнения роговицы следует ожидать, когда степень конверсии в полимер превысит некоторое пороговое значение: $\alpha_{pol} = b_{th}$. На основе теории перколяции (связывания) показано, что упрочнение роговицы глаза происходит только тогда, когда объемная доля полимера *b* становится больше порогового значения b_{th} . При этом, если объемная доля полимера равна $b_{th} = 0,16$, то с вероятностью близкой к единице формируется цепочка из связанных поперечными сшивками мономеров, принадлежащих различным цепочкам полимера. Причем эта цепочка имеет макроскопическую длину. Она пронизывает весь объем, в котором $b_{th} = 0,16$ (рис.13а).

При увеличении объемной доли полимера (b > $b_{th} = 0,16$) возрастает число связанных поперечными сшивками мономерных цепочек (рис. 13б). Эффект перколяции носит геометрико-статистический характер. Для его реализации не требуется взаимодействия между мономерами, входящими в состав различных полимерных цепочек. При наличии взаимодействия (например, за счет сил Ван-дер-Ваальса) осуществляется формирование связанной системы полимерных цепочек.



Рис.13. Цепочка связанных поперечными сшивками мономеров (кружки), принадлежащих разным полимерным цепочкам (кривые линии). Кружочками с точкой обозначены мономеры полимерных цепочек, не лежащих в плоскости рисунка.

На рис.14 представлены зависимости предельной степени конверсии на поверхности z = 0 и дне роговицы $z = z_0 = 0,05$ см от интенсивности I_0 падающего излучения. Пересечение штриховой линии $\alpha_{pol}(I) = b_{th} = 0,16$ со сплошными кривыми определяет пороговые интенсивности упрочнения на поверхности и дне роговицы.



Рис. 14. Зависимости степени конверсии α_{pol} от интенсивности (при $fa_c I(z)t/2 \gg 1$), построенные по формуле (1) при $G_0 = 0,11 \text{ мBT/см}^2$ и суммарном поглощении роговицы и рибофлавина $\mu = 52,7 \text{ см}^{-1}$: $z = z_0$ - верхняя кривая; z = 0- нижняя кривая.

Из рисунка видно, что заметное упрочнение приповерхностного слоя роговицы при $fa_c I(z)t/2 \gg 1$ следует ожидать при интенсивностях $I_0 < 3,6$ мВт/см². Зависимости времени t_b от отношения (I_0/G_0) при $z = z_0$ для случаев b = 0,16, b = 0,2 и b = 0,25 приведены на рис. 15. Достижению порога упрочнения соответствует кривая 1 рис. 16. Из рисунка видно, что для каждого заданного значения степени конверсии b существует минимальная длительность $[t_b]_{min}$. Условие, при котором этот минимум реализуется, находится из уравнения $dt_b/dI(z) = 0$.



Рис.15. Зависимости времени t_b от нормированной интенсивности I_0/G_0 , при $a_c = 3 \cdot 10^{-17} \text{ см}^2$, $G_0 = 0.11 \text{ мBT/см}^2$ ($G_0 = 2 \cdot 10^{14} \text{ фот/см}^2 \cdot \text{сек}$), $a_c G_0 = 6 \cdot 10^{-3} \text{сеk}^{-1}$, f = 0.5, $\mu = 52.7 \text{ см}^{-1}$, $z = z_0 = 0.05 \text{ см}$. Кривая 1 - b = 0.16; кривая 2 - b = 0.2; кривая 3 - b = 0.25. Таким образом, при заданной дозе облучения упрочнение роговицы происходит при малых интенсивностях и отсутствует при интенсивностях выше пороговой. Из нашей модели следует, что существует оптимальная интенсивность, при которой длительность светового облучения, необходимая для упрочнения роговицы, может быть значительно уменьшена - с 30 минут (по стандартному протоколу) до 70÷80 секунд.

Диссертация содержит три приложения.

В приложении 1 приводятся результаты клинического применения разработанных способов коррекции аномалий рефракции с использованием полноапертурного гауссового пучка ArF эксимерного лазера.

В приложении 2 дано описание разработанного оптоволоконного корнеорефрактометра. В приложении 3 приводится описание разработанного измерителя фотоупругости прозрачных сред.

В конце диссертационной работы сформулированы Выводы:

- 1. Оптические системы формирования полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера на основе кварцевой пластинки с нанесенной на одну сторону крупномасштабной шероховатостью с гауссовой статистикой наклонов, фокусирующей линзы и диафрагмы, обеспечивают гауссово распределение плотности энергии по сечению пучка и позволяют проводить эффективную коррекцию рефрактивных дефектов зрения.
- 2. Качество аблированной УФ лазерным излучением поверхности роговицы зависит от эффективного (с учетом затемнения/просветления) коэффициента поглощения роговицы на длине волны излучения.
- 3. В результате УФ лазерной абляции коэффициент преломления роговицы увеличивается на величину 0,03-0,04.
- 4. Глубина рельефа аблированной поверхности роговицы, при которой интенсивность диффузной составляющей в прошедшем через зону абляции световом потоке сравнивается с интенсивностью направленной составляющей, формирующей изображение на сетчатке глаза, с учетом увеличения коэффициента преломления послеоперационной зоны, составляет 3 - 4 микрона.
- 5. Профиль аблированной поверхности роговицы зависит от радиуса кривизны ее поверхности и от расстояния между центром зоны абляции и центром роговицы.
- 6. Применение полноапертурного излучения ArF эксимерного лазера с гауссовым распределением интенсивности для коррекции высоких степеней миопии позволяет уменьшить влияние сферических аберраций, связанных с изменениями асферичности роговицы в процессе лазерной коррекции, по сравнению с классическими (по Муннерлину) алгоритмами абляции.
- 7. Максимальное изменение формы центральной части роговицы происходит при абляции в парацентральной области роговицы гауссовым пучком полноапертурного ArF эксимерного лазера. Интактная оптическая зона при этом составляет 2.5-3.0 мм.
- 8. Упрочнение роговицы глаза в процессе кросслинкинга происходит при превышении степени конверсии порогового значения: $\alpha_{pol} = b_{th} = 0,16$.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Семчишен, А.В. Роль роговичных шероховатостей в контрастной чувствительности зрения после фоторефрактивных операций / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов, В.А. Семчишен // Альманах клинической медицины. – 2008. – Т.17,№2. - С.133-138.

- 2. Семчишен, А.В. Измерения фотоупругости роговицы глаза. Астигматизм и аномалии внутренних напряжений роговицы / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен // Альманах клинической медицины. 2008. Т.17,№2. С.128-132.
- 3. Семчишен, А.В. Рассеяние света при прохождении через статистически шероховатую границу сред с разными показателями преломления после лазерной коррекции зрения / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов, В.А. Семчишен // Квантовая электроника, 2012. Т.42,№4. С.345–349.
- Семчишен, А.В. Контрастная острота зрения после фоторефракционных операций по коррекции аметропий. Сравнение методов ЛАСИК И ФРК (клинико-математическая модель) / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен // Российский офтальмологический журнал. - 2013. – Т.6,№1. - С.43-49.
- 5. Семчишен, А.В. Оптическая система формирования излучения эксимерного лазера для фоторефракционной хирургии / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов // Перспективные материалы. 2013. Т.14. С.190-198.
- 6. Семчишен, А.В. Контролируемое изменение формы передней поверхности роговицы при абляции вне оптической зоны излучением полноапертурного ArF эксимерного лазера с гауссовым пучком / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен // Российский офтальмологический журнал. 2013. Т.6,№4. С.76-83.
- 7. Semchishen, A.V. Controlled reshaping of the front surface of the cornea through its fullarea ablation outside of the optical zone with a Gaussian ArF excimer laser beam / A.V. Semchishen, V.A. Semchishen // Laser Physics Letters. – 2014.- V.11,№1.- 015603.
- Семчишен, В.А. Преимущества использования полноапертурной абляции передней поверхности роговицы излучением ArFэксимерного лазера с гауссовым пучком для коррекции зрения / В.А. Семчишен, А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов // Современные лазерно информационные технологии. Коллективная монография под ред. академика В.Я. Панченко и профессора Ф.В. Лебедева. - М.: Интерконтакт Наука. – 2015. - С. 660-689.
- Semchishen, A. Model for Optimization of the UV-A/Riboflavin Strengthening (Cross-Linking) of the Cornea: Percolation Threshold / A. Semchishen, M. Mrochen, V. Semchishen // Photochemistry and Photobiology. - 2015. - DOI: 10.1111/php.12498.
- 10. Китай М.С. Влияние длины волны лазерного излучения и процесса реэпителизации на оптическое качество роговицы глаза после лазерной коррекции зрения / М.С. Китай, **А.В. Семчишен**, В.А. Семчишен // Квантовая электроника, 2015.- Т. 45,№10. С. 927-932.

Патенты РФ:

- Пат. 2504354 Российская Федерация, МПК А61F9/007. Способ контролируемого изменения формы передней поверхности роговицы глаза, путем создания псевдомембраны в зоне абляции / Семчишен В.А., Семчишен А.В. : заявитель и патентообладатель ФГБУН Ин-т проблем лазерных и информационных технологий РАН. - №2012121453/14; заявл. 25.05.12 ; опуб. 20.01.2014, Бюл. № 2.
- Пат. на полез. модель 119596 Российская Федерация, МПК А61В3/103. Оптоволоконный корнеорефрактометр / Баграташвили В. Н., Коновалов А.Н., Семчишен А.В., Семчишен В. А., Юсупов В.И. : заявитель и патентообладатель ФГБУН Ин-т проблем лазерных и информационных технологий РАН. -№2011146581/14; заявл.16.11.11 ; опуб. : 27.08.2012, Бюл. № 24.

Тезисы докладов и статьи в сборниках конференций:

13. Семчишен, А.В. Особенности формирования ретинального изображения после коррекции зрения по методу лазерного in situ кератомилеза (ЛАСИК) / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов, В.А. Семчишен // сборник докладов XII Международной научной конференции «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул в лазерных, плазменных и нанотехнологиях». - Звенигород (Ершово), 2008. - С. 272-276

- 14. Семчишен, А.В. Биомеханический отклик роговицы глаза на лазерную абляцию в парацентральной зоне / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен // сборник докладов XII Международной научной конференции «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул в лазерных, плазменных и нанотехнологиях». -Звенигород (Ершово),2008. – С.277-282.
- 15. Semchishen, A. Role of corneal surface roughnesses for the quality of vision after photorefractive surgery / A. Semchishen, V. Semchishen, M. Mrochen // XXVI Congress of the ESCRS : Book of abstracts. Berlin, 2008. P.291.
- Semchishen, A. Corneal biomechanic response on laser local ablation / A. Semchishen, V. Semchishen // 18th International Laser Workshop : Book of abstracts. Barcelona, 2009. P.208.
- 17. Semchishen, A. Role of corneal surface roughnesses for contrast sensitivities after photorefractive surgery / A. Semchishen, V. Seminogov, M. Mrochen // 18th International Laser Workshop : Book of abstracts. Barcelona, 2009. P.235.
- Семчишен, А.В. Влияние реэпителизации на качество зрения после фоторефракционных операций ФРК и ЛАСИК / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов // III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии: Сборник материалов. -Москва, 2010. - С.59-60.
- 19. Семчишен, А.В. Управляемый биомеханический отклик роговицы: коррекция пресбиопии и нерегулярного астигматизма (кератоконуса) методом лазерной парацентральной абляции / А.В. Семчишен, А.Д. Ромащенко, В.А. Семчишен // III Евразийский конгресс по медицинской физике и инженерии : Сборник материалов. -Москва, 2010. - С.120-123.
- Semchishen, A. Healing Process Influence on Forward Light Scattering after Laser Refractive Surgery / A. Semchishen, V. Seminogov // Technical digest ICONO/LAT. -Kazan, 2010. - LThN13.
- Semchishen, A. Controlled Biomechanical Response of Human Cornea by Excimer Laser / A. Semchishen, V. Seminogov, A. Romashenko // Technical digest ICONO/LAT. - Kazan, 2010. - LThN4.
- 22. Семчишен, А.В. Эксимерлазерная кератопластика при формировании псевдомембраны вне оптической зоны / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен, W. Huetz // V Троицкая конференция «Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ – 5) : Сборник тезисов. – Троицк,2012. - С.192-193.
- 23. Семчишен, А.В. Оптическая система формирования излучения эксимерного лазера для коррекции зрения методом микролифтинга роговицы / А.В. Семчишен, В.Н. Семиногов // Сборник докладов XIV Международной научной конференции. «Физико-химические процессы при селекции атомов и молекул в лазерных, плазменных и нанотехнологиях». - Звенигород (Ершово), 2012.
- 24. Семчишен, В.А. Лазерный «микролифтинг» роговицы: коррекция пресбиопии и нерегулярного астигматизма (кератоконуса) / В.А. Семчишен, А.В. Семчишен, Н. Opel, W. Huetz, P. Ostanaeva // V Российский общенациональный офтальмологический форум : Сборник трудов. – Москва, 2012. - Т.1. - С.193-195.
- 25. Semchishen, A. Laser cornea microlifting / A. Semchishen, V. Semchishen // FLAMN-13 : Book of abstracts. St-Petersburg,2013. C.160.
- 26. Семчишен, А.В. Новая концепция лазерной коррекция зрения: микроподтяжка роговицы при использовании полноапертурной абляции излучением ArF эксимерного лазера с гауссовым пучком / А.В. Семчишен, В.А. Семчишен // VI Российский общенациональный офтальмологический форум : Сборник трудов. – Москва, 2013. -С.303-307.
- 27. Семчишен, В.А. Кросс-линкинг роговицы глаза. Перколяционный порог / В.А. Семчишен, В.Н. Семиногов, **А.В. Семчишен** // VI Троицкая конференция

«Медицинская физика и инновации в медицине» (ТКМФ - 6): сборник трудов. – Троицк,2014. - С.106-108.

28. Китай, М.С. Зависимость размера шероховатостей аблированной поверхности роговицы глаза от длины волны лазерного излучения и влияние процесса реэпителизации на оптическое качество роговицы после лазерной коррекции зрения / М.С. Китай, А.В. Семчишен // XI конференция «Лазеры и лазерно-информационные технологии: фундаментальные проблемы и применения». – Шатура, 2014. - С. 14-15.

Список цитированной литературы

1. Seminogov, V.N. Scattering of Light Beams Propagating through a Dielectric Surface with a Large-Scale Roughness: II. Gaussian and Non-Gaussian Homogenization of Scattered Beams / V.N. Seminogov, V.A. Semchishen, V.Ya. Panchenko, T. Seiler, M. Mrochen // Laser Physics. - 2002. - V.12, No11. - P.1333-1348.

2. Trokel, S.L. Excimer laser surgery of cornea / S.L. Trokel, R. Shrinivasan, B. Braren // Am. J.Ophthalmol. - 1983. - V.96, №6. - P.710 - 715.

3. Petsche S.J. Depth-dependent transverse shear properties of the human corneal stroma./ S.J. Petsche, D. Chernyak, J. Martiz, M.E. Levenston, P.M. Pinsky // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2012. – V.53,№2. – C.873-880.

4. Wernli J. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. / J. Wernli, S. Schumacher, E. Spoerl, M. Mrochen // Invest Ophthalmol Vis Sci. -2013. - V.54, No2 - P.1176-1180.