Лазерная коррекция формы биологических тканей. 1992-2009 .

Соболь Э.Н., Воробьева Н.Н., Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М., Свиридов А.П., Омельченко А.И., Шехтер А.Б., Баграташвили В.Н., Баум О.И., Гуллер А.Е, Захаркина О.Л., Цыпина С.И.

Открыто новое явление – релаксация напряжений в хрящевой ткани под действием неразрушающего лазерного нагрева. Это явление легло в основу нового направления медицинской физики: управляемого изменения формы биологических тканей. Исследованы физические процессы и механизмы лазеро-индуцированной релаксации напряжений. Разработаны фундаментальные основы для целого семейства новых применений лазеров в медицине: в отоларингологии - для коррекции формы хрящей перегородки носа и гортани, в косметологии - для коррекции формы уха и носа, в офтальмологии - для коррекции аномалий рефракции глаза. Технология лазерной коррекции хрящей перегородки носа сертифицирована Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ и начала применяться в клинической практике.

1. Введение.

С деформациями биологических тканей связаны различные заболевания, например, искривление перегородки носа, сколиоз позвоночника, миопия и астигматизм глаза. В оториноларингологии деформация перегородки носа и связанное с этим затруднение носового дыхания является одной из самых распространенных патологий по своему отрицательному влиянию на целый ряд органов и систем, имеющему негативные последствия, особенно для растущего организма. Долгое время существовал только один эффективный способ исправления деформаций перегородки носа - хирургический. Кровавая и травматичная операция характеризуется эмоционально - психологическим стрессом, риском рецидивов и осложнений, потерей трудоспособности на срок 5-10 дней. Для пациентов детского возраста большинство хирургов воздерживаются от операций на перегородке носа до полного прекращения роста и формирования черепа. Появление метода, позволяющего атравматично устранять деформацию перегородки, позволяет приблизиться к решению указанных проблем. Малоинвазивные методы изменения формы хрящевой ткани необходимы также для лечения стенозов трахеи, гортани, изменения формы ушной раковины, крыльев носа.

Хрящ в силу своего строения обладает внутренними напряжениями и свойством «памяти исходной формы». Добиться стабильного изменения формы хрящевой ткани без нарушения ее клеточных элементов и матрикса с помощью традиционных методов не удается. Однакого можно достичь с помощью контролируемого, кратковременного лазерного нагрева, при котором не успевают произойти денатурация и повреждения ткани, а механические напряжения значительно уменьшаются. Процесс лазерно-индуцированной релаксации напряжений приводит к управляемому изменению формы хряща. Явление релаксации напряжений в хрящевой ткани при неразрушающем лазерном нагреве было открыто сотрудником ИПЛИТ РАН д.ф.м.н. Соболем Э.Н. в 1992 году. С 1993 года группа ученых ИПЛИТ РАН выполнила цикл исследований, включающий:

- изучение физико-химических и биологических процессов в хрящевой ткани при неразрушающем лазерном воздействии;
- определение оптимальных режимов лазерного облучения хрящей, обеспечивающих долговременную устойчивость новой формы хрящей и не вызывающих нежелательного повреждения межклеточного матрикса;

▪ разработку контрольно-диагностических методов и экспериментального оборудования для управления процессами лазерного изменения формы хрящей перегородки носа. В работе активно участвуют врачи-оториноларингологи и биологи ММА им. Сеченова и МОНИКИ им Владимирского. Основные результаты этих исследований опубликованы в 52 научных работах.

2. Механические процессы: Релаксация напряжений в хряще.

Хрящ состоит из воды (70-80%), сети коллагеновых волокон и протеогликанов. Неоднородное распределение отрицательно заряженных групп в полимерных цепях протеогликанов обеспечивает электростатическое отталкивание между этим группами и определяет внутренние напряжения в хрящах. Перераспределение протеогликановых структур делает это распределение более однородным и тем самым вызывает релаксацию напряжения в хрящах. Нами выполнены измерения механических свойств хрящей при лазерном нагреве. Зависимость от времени относительного растяжения хряща и температуры его лицевой поверхности показана на рис.1. Вслед за некоторой стадией удлинения хряща, вызванного температурным расширением внутритканевой воды, при достижении температуры 70-75°C начинается стадия укорочения хряща. В этом диапазоне температур при продолжающемся подводе энергии лазерного излучения наблюдается определенная стабилизация температуры, характерная для фазового перехода 1-го рода. Статические механические испытания хрящей при лазерном нагреве показали, что значения модуля упругости, определенные из зависимостей деформаций от напряжений, имеют две характерные области. Первая область ограничена относительными деформациями ε от 0,01 до 0,05, при этом лазерное облучение приводит к значительному (почти в два раза) уменьшению модуля упругости. Вторая область соответствует ε в диапазоне от 0,05 до 0,4. В этой области деформаций уменьшение модуля упругости незначительно. Важно отметить, что после выдержки облученного хряща в изотоническом растворе его статические механические характеристики практически восстанавливаются. Модуль упругости хряща на сжатие более, чем на порядок превышает модуль упругости на растяжение. Величина модуля упругости на сжатие почти вдвое уменьшается при лазерном нагреве, а после остывания хряща восстанавливается до исходного значения. Известно, что при растягивающих нагрузках можно различить две характерных области упругого поведения хряща, так называемую ”низкую” и “высокую” жесткость хряща. Низкая жесткость соответствует относительным удлинениям менее 10%. Предполагается, что за нее отвечает протеогликановые агрегаты. Высокая жесткость соответствует большим деформациям (ε>10%), за нее отвечают натяжения коллагеновой сети.

Результаты наших исследований показали, что именно низкая жесткость резко меняется при лазерной релаксации напряжений в хрящах, в то время, как высокая жесткость практически не изменяется при лазерном нагреве, а также после его завершения. Отсюда следует важный вывод, что, именно, изменение протеогликановой подсистемы в хряще несет главную ответственность за процессы лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хрящевой ткани.

.

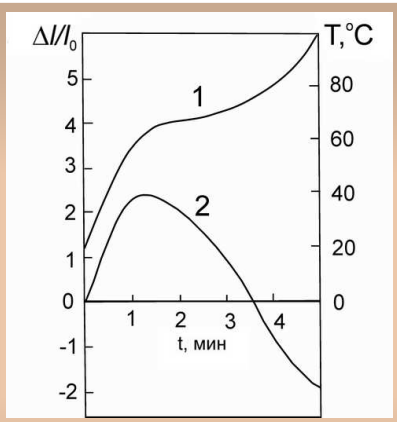

Рис.1. Зависимость температуры (кривая 1) и относительного удлинения (кривая 2) хряща от времени облучения CO_2 – лазером в условиях растяжения нагрузкой 10 Г.

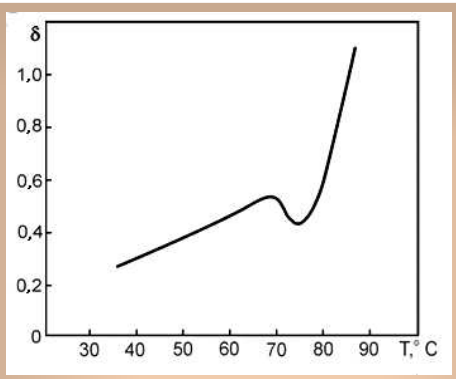

Рис.2 .Температурная зависимость декремента затухания свободных колебаний хрящевой пластины при нагреве излучением CO_2-лазера.

В динамических измерениях механические напряжения и внутреннее трение в хрящах исследовались с помощью методов свободных и вынужденных колебаний. Экспериментальные данные, полученные с помощью обоих динамических методов, на основе модели осциллятора с затуханием позволяют определить значения модуля упругости и коэффициента внутреннего трения. Рис.2 демонстрирует температурную зависимость декремента затухания δ***(T)*** хрящевой консоли, полученную из динамических испытаний в режиме свободных колебаний хряща при различных интенсивностях лазерного излучения. Декремент затухания линейно растет с температурой (и увеличивается примерно в два раза) при нагреве образца от 35 до 65°С. Вблизи ***T***=70°С зависимость δ ***(T)*** имеет максимум и минимум. Наличие максимума на температурной зависимости внутреннего трения соответствует фазовому переходу, происходящему при лазеро-индуцированной релаксации напряжений вблизи 70°С. После охлаждения облученной хрящевой пластины и выдержки ее при комнатной температуре в изотоническом растворе в течение 10 минут декремент затухания восстанавливается до своего первоначального значения, что свидетельствует об обратимом характере фазового перехода. Исследования методом вынужденных колебаний показали на амплитудно-частотной характеристике наличие основного резонансного и двух сопутствующих пиков. При лазерной обработке хряща происходит сдвиг резонансного пика. Как только температура хряща начинает возрастать, положение частоты пика смещается в сторону более низких частот. С ростом температуры наблюдался сдвиг частоты резонанса, соответствующий температуре хряща 70-75°С. Температурная зависимость резонанса вынужденных колебаний может быть использована на практике для контроля процесса изменения формы хрящевой ткани под действием лазерного излучения.

Результаты исследования механических свойств хрящевой ткани показывают что: 1) в результате лазерного нагрева хряща до 70°С происходит кратковременное уменьшение величины модуля упругости, что позволяет изменить форму хрящевого образца. После охлаждении хряща и восстановления исходного количества воды, механические свойства хрящевой ткани возвращаются к

исходным величинам. То есть процесс лазерного изменения формы хряща не приводит к ухудшению его прочностных характеристик; 2) температурная зависимость внутреннего трения при лазерном нагреве и колебаниях хрящевой пластины имеет максимум вблизи 70°С, причем, величина и положение максимума хорошо согласуются с соответствующими параметрами фазового перехода хрящевой воды из «связанного» в «свободное» состояние.

Импульсный или импульсно-периодический лазерный нагрев хряща вызывает формирование акустической волны (оптико-акустический эффект), которая распространяется по хрящевой ткани и может регистрироваться акустическими приемниками как в области лазерного воздействия, так и вне неё. Регистрируя оптико-акустический (ОА) сигнал можно получать важную информацию как о состоянии и свойствах биоткани (например, о наличии определенной патологии), так и о процессах взаимодействия лазерного излучения с биотканью. В наших исследованиях ОА диагностика хрящевой ткани при лазерном нагреве осуществлялась с целью создания контрольной системы с обратной связью, необходимой для строгого дозирования лазерного излучения в процессе достижении условий необратимой релаксации напряжений в хряще. При лазерном облучении хряща амплитуда и форма ОА сигнала изменяются с ростом температуры и, одновременно, увеличивается затухание. Изменяется и характер акустического отклика, который становится экспоненциальным в конце облучения, когда происходит переход ткани от упругого к пластическому состоянию. Форма сигнала отдельного ОА отклика отражает особенности термоупругой релаксации напряжений в поверхностном слое толщиной ~ $1/\alpha$ (где α -показатель оптического поглощения хрящевой ткани на длине волны лазерного излучения).

3. Оптические процессы.

Изменения внутренней структуры и механических свойств ткани сопровождаются изменениями ее оптических свойств. В эксперименте хрящ носовой перегородки механически изгибался, и область максимальных напряжений облучалась гольмиевым лазером с длиной волны 2.09 мкм. В процессе облучения регистрировались температура внутри хрящевой пластины, динамика механических свойств и пропускание лазерного излучения. Релаксация напряжений начиналась, когда температура достигала 70°С, при этом интенсивность прошедшего излучения становилась минимальной (рис.3). Эксперименты по измерению света, рассеянного назад от облучаемого лазером хряща, продемонстрировали прямую корреляцию процессов релаксации напряжений (или изменения формы хряща) и обратного рассеяния света. Пик интегральной интенсивности рассеянного назад зондирующего излучения совпадал по времени с началом релаксации напряжения. Данные измерений пространственного распределения рассеянного лазерного излучения, прошедшего через образец, использовались для изучения динамики структурных изменений ткани в процессе лазерного воздействия. Этот подход позволил экспериментально установить пороги денатурации для хрящевой ткани и роговицы в зависимости от длины волны лазерного излучения.

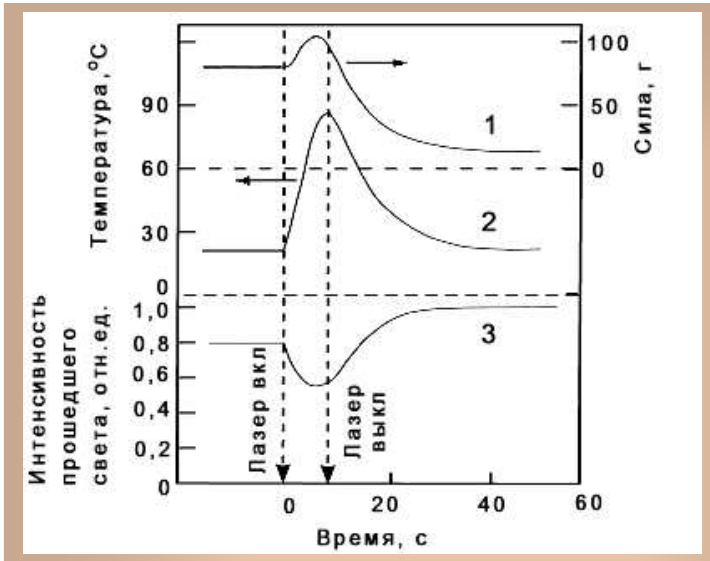

Рис.3. Изменение со временем силы, возвращающей деформированный хрящ в исходное состояние (1), температуры (2) и интенсивности прошедшего света (3).

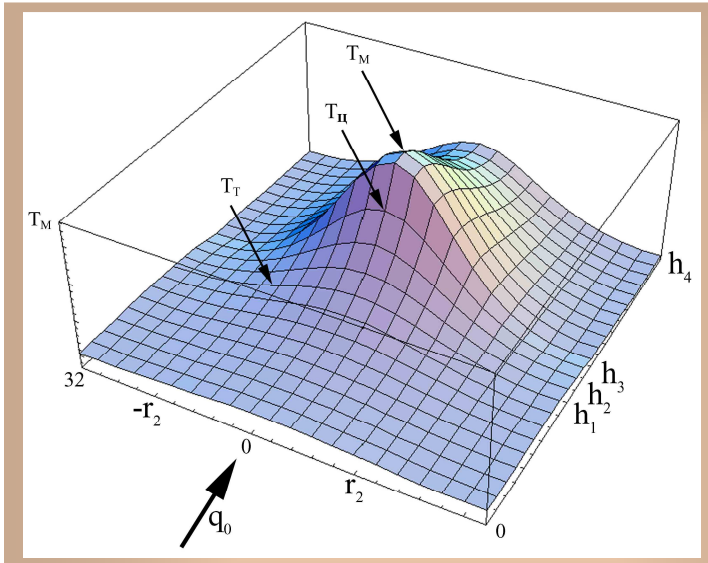

Рис.4. Характерное распределение температурного поля: ТМ - максимальная температура в глубине хряща, ТЦ-температура в центре пятна на поверхности слизистой оболочки, ТТ – температура термопары,
r_2 - радиус сапфирового наконечника контактора.

С помощью метода светорассеяния исследовались энергетические пороги структурных изменений при нагреве хряща излучением лазера на свободных электронах (ЛСЭ) с изменяемой длиной волны излучения в диапазоне от 2,2 до 8,5 мкм.

В эксперименте с помощью многоканального анализатора регистрировались интенсивность и угловое распределения излучения диодного лазера (λ=630нм), прошедшего через образцы хряща носовой перегородки свиньи толщиной 1,3мм, нагреваемые излучением ЛСЭ. В исследованиях методом ИК Фурье спектроскопии была детально исследована кинетика термодиффузии воды в хряще. Временная зависимость светорассеяния в хряще носовой перегородки и роговице определялась для оценки кинетики структурных изменений как функции длины волны и плотности энергии лазерного излучения. Результаты показывают, что порог структурных изменений несколько ниже для роговицы, чем для хряща, но зависит от длины волны лазерного излучения для обеих тканей. Величина порога структурных изменений обратно пропорциональна коэффициенту поглощения для многих длин волн; однако, для линий поглощения воды вблизи 3 и 6 мкм (для которых коэффициент поглощения слишком высок) порог структурных изменений определяется кинетикой нагрева ткани.

4. Тепловые процессы в хряще при лазерном воздействии.

Для моделирования процесса релаксации напряжений в облучаемой лазером хрящевой ткани были построены теоретические модели: (1) описывающие температурное поле в хрящевой пластине и в приближении к реальной ситуации лазерной коррекции формы перегородки носа с учетом многослойной структуры, включающей хрящ, слизистую оболочку, сапфировый наконечник специального инструмента-контактора, контактирующего с биологической тканью; (2) модель термических напряжений в хрящевой ткани и (3) модель, описывающая динамику релаксации напряжений как диффузионно-лимитированный процесс взаимного перемещения структурных составляющих хрящевого матрикса.
Расчеты профиля температуры позволяют сделать следующие выводы. 1) Максимум температуры T_m находится не на облучаемой поверхности, а в глубине на некотором расстоянии от поверхности хряща. Это обусловлено потерями тепла на облучаемой поверхности, которые связаны (а) с испарением воды (в модельных экспериментах без контактора) и (б) с теплооотводом в сапфировый наконечник контактора в ситуации реальной операции по лазерной коррекции формы перегородки носа. Поэтому контроль процесса лазерного нагрева биоткани путем измерения только поверхностной температуры не может дать адекватной информации об уровне нагрева и структурных изменениях в толще хряща. 2) Мощность излучения, время воздействия и пространственное распределение интенсивности лазерного излучения являются основными параметрами, влияющими на соотношение измеряемых термопарой значений температуры $T_т$, максимальной температуры $T_м$, определяющей эффективность нагрева, и значений температуры в центре облучаемого пятна ($T_ц$), определяющей отсутствие повреждений слизисиой оболочки носовой перегородки, то есть безопасность воздействия (рис.4). Важным результатом теоретической модели термических напряжений, возникающих при лазерном воздействии, является возможность предсказания условий релаксации напряжений. Впервые показано, что условия пластической деформации в хрящевых тканях соответствуют известному из материаловедения критерию Мизеса, а расчитанные с помощью этого критерия температуры релаксации напряжений 60-75°C хорошо соответствуют экспериментально найденным температурам начала пластической релаксации хрящевой ткани.

5. Фазовые переходы и химические процессы в процессе лазерного облучения хрящевой ткани.

Фазовые трансформации и химические процессы в хрящевой ткани под действием лазерного излучения могут происходить многостадийно. Первой стадией лазерной модификации структуры и механических свойств хрящевой ткани является изменение состояния и структуры внутритканевой воды за счет последовательного разрыва и образования связей между молекулами воды и протеогликанами. В зависимости от мощности и продолжительности лазерного нагрева, последующими стадиями лазеро-индуцированной релаксации напряжений в хрящевой ткани могут быть различные процессы, такие как изменения в коллагеновой и протеогликановой подсистемах, локальная минерализация, локальное плавление и образование микропор в хрящевом матриксе.
Испарение воды при лазерном облучении изучалось теоретически и экспериментально методами радиометрии и ИК Фурье-спектроскопии. Исследования микроструктуры с помощью микроскопа атомных сил позволили обнаружить микрокристаллы в зоне лазерного облучения.

Хрящевой матрикс характеризуется основной, вторичной и третичной структурами входящих в него макромолекул коллагена и протеогликанов. Для образцов носовой перегородки, подвергавшихся лазерной коррекции формы, исследование методом спектроскопии комбинационного рассеяния не выявило новых спектральных полос. Результаты ЭПР-спектроскопии свидетельствуют, что при облучении хрящевой ткани и ее компонент (коллаген и гликозаминогликаны) лазерным излучением с длиной волны 1.56мкм в доабляционном режиме (до 40 Вт/см^2) свободные радикалы не образуются. Это означает, что в результате лазеро-индуцированного изменения формы хряща разрыва ковалентных связей белковых структур матрикса не происходит .
Протеогликаны являются термостабилизаторами хрящевой ткани, и третичная (трехспиральная) структура коллагена II типа в хряще носовой перегородки остается стабильной до 100ºС. При калориметрических, гистологических и ферментативных иссследованиях была выявлена частичная денатурация коллагена. Эти измерения говорят о значительной денатурации коллагена (около 15.5%) только при достаточно длительном нагреве. Доля деградированного коллагена в образцах после лазеро-индуцированного изменения их формы остается на том же уровне, что и в необлученных образцах. Эти наблюдения согласуются с результатами гистологических исследований, которые также свидетельствуют об отсутствии изменения структуры матрикса после лазерного коррекции формы хрящей. Тем не менее, в более поздних работах по изучению структуры хрящевого матрикса были обнаружены некоторые изменения микроструктуры хряща в результате лазерного воздействия. Микроскопически обнаруживается обезвоживание и фибриллизация матрикса в облученных образцах суставного хряща. Присутствуют некоторые косвенные подтверждения модификации коллагеновых волокон. Например, объем монослоя воды и энтальпия денатурации коллагена снижаются после лазерного воздействия. Эти данные свидетельствуют о частичном локальном плавлении коллагеновых волокон. Также наблюдалось некоторое разрыхление коллагеновой структуры вследствие увеличения диаметра коллагеновых волокон при лазерном облучении. Неабляционное лазерное воздействие длительностью более 10 сек разрушает регулярную структуру коллагеновах волокон при температуре выше 70ºС. Исследования микроструктуры хряща с использованием микроскопии атомных сил показали, что структура коллагена не меняется при лазерном облучении в режимах, используемых для изменения формы хряща носовой перегородки. В отличие от гиалинового хряща, коллаген II типа в пульпозном ядре межпозвонковых дисков денатурировал при температуре 75ºС, наблюдалась частичная деструкция третичной (трехспиральной) структуры коллагена после лазерного облучения. При неабляционном лазерном облучении хряща происходят изменения в подсистеме протеогликанов. Снижается молекулярная масса гликозамингликанов. Гистохимический анализ обнаруживает разрушение протеогликанов и их агрегатов.

6. Структурные изменения под действием ЛИ. Оптимальные режимы лазерного воздействия.

Исследования изменений структуры хрящевой ткани после процедуры лазерного изменения формы выполнялись с использованием излучения CO_2, Ho и Er-glass лазеров с длинами волн 10.6мкм, 2.09 мкм и 1.56 мкм соответственно. Коэффициенты поглощения излучения этих длин волн хрящевой тканью отличаются на два порядка величины. Поэтому при облучении CO_2 лазером перегрев и повреждение поверхностного слоя неизбежно, в то время как гольмиевый лазер дает более равномерный прогрев хряща. При использовании излучения эрбиевого волоконного лазера, для которого поглощение происходит в еще более глубоких слоях (толщиной около 1 мм), прогревание хрящевой пластины происходит еще более равномерно, что

позволяет практически исключить повреждения хрящевого матрикса. Таким образом, для обеспечения оптимальных условий при воздействии лазерного излучения на хрящ с целью изменения его формы, необходимо, чтобы глубина проникновения излучения в ткань была порядка толщины обрабатываемого материала. Как показали исследования, применение волоконного лазера на 1,56 мкм весьма эффективно для обеспечения быстрого однородного нагрева хрящей толщиной 1-3мм (включая слизистую оболочку и надхрящницу, если речь идет об операции *in vivo*).

Результаты исследования структуры хрящевой ткани при варьировании параметров лазерного воздействия (длины волны излучения, мощности, диаметра пятна, длительности импульса и частоты их повторения, общей продолжительности лазерного нагрева) позволили определить оптимальные режимы лазерной релаксации напряжений хрящевой ткани, при которых происходит изменение формы хряща без существенного повреждения элементов его структуры. На рис.5 показаны три различных области режимов лазерного воздействия на хрящ перегородки носа в координатах: время лазерного нагрева/температура ткани.

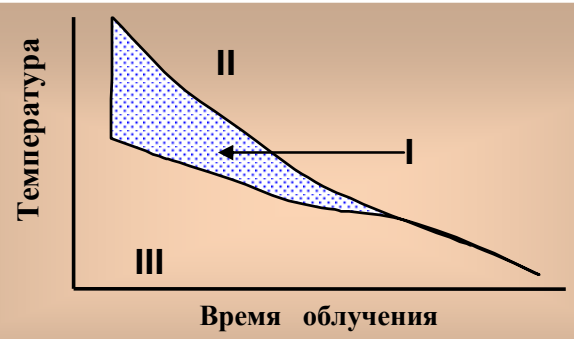

Рис. 5. Область допустимых режимов лазерного изменения формы хряща.

В области II всегда происходит нежелательное разрушение ткани. В области III нежелательного разрушения ткани не происходит, но и желаемый эффект релаксации напряжений также не достигается. В области I нагрев хряща может привести к релаксации механических напряжений, не вызывая при этом сколько-нибудь значительного нежелательного повреждения матрикса хряща. Чем дольше продолжается нагрев, тем меньше терапевтический диапазон проведения процедуры. При времени нагрева больше определенной величины невозможно обеспечить релаксацию механических напряжений без значительного термо-разрушения хряща.

Приведенные на схеме рисунка.5 области режимов лазерного воздействия на перегородку носа относятся к хрящевой пластине заданной толщины, и количественные характеристики области допустимых температур зависят от толщины хрящевой пластины, длины волны и условий облучения. Из приведенной диаграммы следует, что процесс нагрева хряща носовой перегородки следует проводить достаточно быстро (реально - в течение 3-8 секунд). Более быстрый нагрев является трудно-управляемым, а более медленный – сужает терапевтический диапазон, что делает невозможным осуществление релаксации напряжений без серьезного

термического разрушения хряща. Верхняя и нижняя границы терапевтического диапазона зависят не только от времени (скорости) нагрева, но и от конкретного образца хрящевой ткани, имеющего определенную толщину и неоднородность по толщине, определенное содержание коллагена, протеогликанов, воды, определяющих термическую стабильность хряща.

7. Механизмы управляемого изменения формы хрящевой ткани.

В наших работах было высказано и развивается предположение о том, что основным механизмом процесса (или, по крайней мере, первой стадией) лазеро-индуцированной релаксации напряжений в хрящах является переход воды из «связанного» состояния в «свободное», который сопровождается следующими процессами:
I. Локальная минерализация биологической ткани за счет нейтрализации анионных групп протеогликанов ионами Na^+ и Ca^+ без каких-либо изменений структуры коллагена и протеогликанов;
II. Локальная деполимеризация протеогликановых агрегатов при кратковременном лазерном нагреве до 70°С с последующим формированием в хрящевом матриксе новой протеогликановой структуры;
III. Кратковременные разрывы связей между коллагеновой и протеогликановой подсистемами, приводящие к уменьшению напряжений в хряще и некоторым изменениям в пространственной структуре протеогликанов. Полученные экспериментальные результаты могут быть объяснены существованием в хрящевом матриксе относительно прочных областей (доменов), разделенных менее прочными прослойками. Разрушение (плавление) этих прослоек и придает подвижность одним доменам относительно других. Такой механизм связан с адекватными энергетическими затратами и может обеспечить долговременную стабильность формы хрящей.
IV. Образование микропор в хрящевом матриксе. Образование пор и связанное с ними образование новых поверхностей раздела фаз является одним из известных механизмов релаксации напряженеий в кристаллических материалах. В наших работах этот механизм был впервые обнаружен при лазерном воздействии на хрящевые ткани. Экспериментальные данные о формировании микропор в хрящевом матриксе полученны с помощью микроскопа атомных сил, оптической когерентной томографии и рамановской спектроскопии. В работе разработана теоретическая модель образования пор при нагреве биополимеров с учетом пространственно неоднородного распределения термомеханических свойств в матриксе хряща.
Математическая модель адекватно описывает основные наблюдаемые закономерности при лазерно-индуцированной релаксации напряжений и изменении формы хрящевой ткани и позволяет оптимизировать этот процесс.
V. Новым механизмом релаксации напряжений в хрящевой ткани является полигонизация - изменение организации структуры хондронов при неразрушающем лазерном воздействии. Выстраивание хондронов приводит к уменьшению упругой энергии системы и может осуществлятся при умеренном нагреве ткани без денатурации хрящевого матрикса.

8. Экспериментальные иссследования на животных.

Для изучения механизма моделирования формы хряща, определения оптимальных параметров и режимов лазерного воздействия был проведен комплекс экспериментов в условиях *in vitro* на хрящах перегородки носа человека и домашних животных (свинья, корова), а также *in vivo* на хрящах ушной раковины кролика и свиньи. Исследования показали, что стабильная форма хряща в

условиях *in vivo* достигается при нагреве ее до температуры примерно 70º С. Исследование морфологии и гистологии хрящевой ткани, обработанной лазерным излучением *in vivo* в режиме оптимального формообразования, показало, что в этом режиме хрящевой матрикс не разрушается, и хондроциты, благодаря кратковременности нагрева, сохраняют жизнеспособность.
Для практического применения нового метода в медицине было необходимо всесторонне изучить долговременные изменения в обработанном лазерным излучением хряще *in vivo*. Если рассматривать эксперименты *in vivo* как этап на пути к клинической практике, то наболее подходящим объектом для исследований является свинья. Хрящ ушной раковины поросенка 2-4 месячного возраста по толщине и оптическим свойствам близок к ушной раковине человека. В исследованиях с использованием гольмиевого лазера с длиной волны излучения 2.09 мкм основными вопросами, требующими изучения, являлись стабильность новой формы, морфология и гистология ткани. Были опробованы три различные методики проведения операции по изменению формы ушной раковины поросенка, отличающиеся способом ввода излучения под кожу - это частичная сепарация кожи и непосредственное облучение хряща, введение под кожу световода с боковым выходом излучения лазера через канал, предварительно создаваемый с помощью иглы диаметром 2,0 мм, и введение световода через кожу до поверхности хряща при работе лазера в режиме абляции. Последняя методика оказалась наиболее простой в исполнении. С ее помощью также удалось получить стабильную заданную форму ушной раковины поросенка. Показано, что стабильность новой формы может быть кратковременной и долговременной. Определены параметры облучения, приводящие к различной степени стабильности. Гистологическое исследование позволило выявить оптимальные дозы лазерной энергии, при которых происходят запланированные изменения формы хряща при отсутствии повреждений внутренних структур ткани. Если повреждение хондроцитов и матрикса все же происходит, оно носит временный обратимый характер и не меняет свойства хряща в целом. Проведенные исследования позволили разработать оптимальную методику лазерного формообразования хряща, при которой сведены к минимуму травматичность и кровоточивость тканей, а также трудоемкость подготовки и проведения самой операции. Основа данной методики использована была в дальнейшем при клинической апробации технологии.

9. Лазерная септохондрокоррекция: Физические основы технологии и оборудования.

Явление лазерно-индуцированной релаксации напряжений в хрящевой ткани лежит в основе ***«Лазерной Септохондрокоррекции»*** - нового малоинвазивного метода коррекции формы перегородки носа. Лечебный эффект достигается путем создания пространственно-временных неоднородностей температуры и механических напряжений в хрящевой ткани путем ее нагрева лазерным излучением, модулированным в пространстве и во времени. Кратковременное облучение хрящевой перегородки позволяет придавать ей заданную форму без повреждения слизистой оболочки, надхрящницы и самого хряща носа. После окончания лазерного воздействия, которое продолжается несколько секунд, хрящ приобретает исходную упругость, сохраняя новую форму. Процедура является амбулаторной, проводится без наркоза, не имеет возрастных ограничений, проста в исполнении. Метод лазерной септохондпрокоррекции предусматривает следующие основные этапы проведения процедуры (рис.6.):►определение области деформации, подлежащей исправлению;►проведение местной аппликационной анестезии в области деформации;► механическое выпрямление хряща носовой перегородки с помощью специального инструмента;►подведение лазерного излучения к деформированной части носовой перегородки;►лазерное облучение хряща с

целью достижения релаксации напряжений с одновременной диагностикой состояния хрящевой ткани (контроль температуры) в зоне воздействия; автоматическое отключение излучения по показаниям контрольной системы при достижении релаксации напряжений в зоне воздействия.

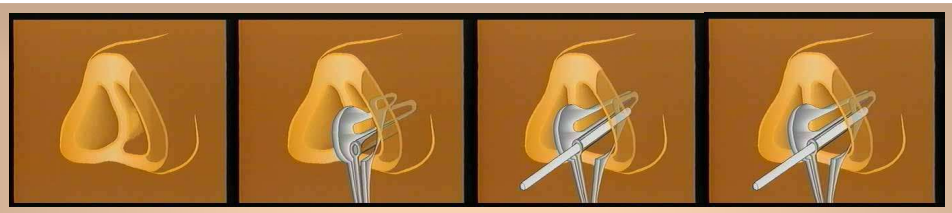

Рис.6. Схема процедуры лазерной септохондрокоррекции.
а. Исходная деформация хряща носовой перегородки; б. Придание деформированному хрящу заданной формы путем механического воздействия; в.Введение контактора; г. Лазерное воздействие.

Первые операции по коррекции формы перегородки носа были проведены проф. Э.Хелидонисом в ЛОР клинике университетского госпиталя Крита, Греция в 1992-1993 гг. Клиническая апробация технологии лазерной септокоррекции была проведена академиком РАМН ЮМ Овчинниковым и проф. ВМ Свистушкиным в ЛОР клинике ММА им.Сеченова (Москва) с использованием гольмиевго лазера. Результаты операций показали высокую эффективность нового метода.

Для более эффективного и безопасного выполнения процедур лазерной септохондрокоррекции был разработан экспериментальный образец лазерного оборудования на основе Er-glass лазера (рис.7).
Оборудование включает:
1) эрбиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 1,56 мкм;
2) оптоволоконный инструмент (контактор) и оптоволоконный кабель для передачи излучения к месту воздействия и контактного облучения носовой перегородки;
3) специализированный инструмент для выпрямления носовой перегородки;
4) контрольную систему с обратной связью для контроля температуры в зоне воздействия и автоматического отключения излучения при достижении заданных условий, что обеспечивает эффективность и безопасность лазерной процедуры.
Оборудование оснащено компьютерной системой управления с программным обеспечением, которая позволяет: ввод данных о пациенте, выбор операционных режимов, мониторинг температуры облучаемой поверхности в процессе лазерного воздействия, автоматическое отключение излучения при достижении заданной температуры в зоне облучения (рис. 8.).
Процесс лазерного облучения хрящевой ткани контролируется и управляется с помощью специальной контрольно-диагностической системы с обратной связью. Она основана на регистрации температурных сигналов термопарных датчиков,

Рис. 7. Блок-схема оборудования для лазерной септохондрокоррекции.

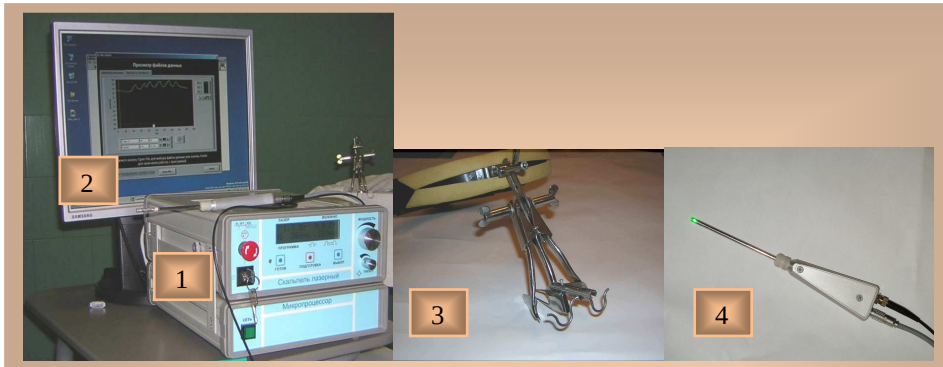

Рис.8. 1 - Эрбиевый волоконный лазер; 2 - Компьютерная программа управления процедурой «Лазерная септохондрокоррекция»; 3 - специализированный инструмент для механического выпрямления хряща перегородки носа; 4 - оптотермомеханический контактор.

встроенных в контактор и регистрирующих температуру в зоне лазерного воздействия. Сигналы контрольно – диагностической системы обеспечивают управление параметрами лазерного излучения в процессе воздействия, что гарантирует эффективный результат и безопасность процедуры.

10. Заключение.

Управляемые релаксация напряжений и изменение формы при неразрушающем лазерном воздействии на структуру и поля температур и термомеханических напряжений в биологических тканях представляют собой новое направление медицинской физики, создающее физические основы для целого семейства новых применеий лазеров в медицине: в отоларингологии - для коррекции формы хрящей перегородки носа и гортани, в косметологии - осциллятордля коррекции формы уха и носа, в офтальмологии - для коррекции аномалий рефракции глаза, а также в ортопедии - для лечения заболеваний суставов и позвоночника.

Разработанная технология лазерной коррекции формы носа (септохондрокоррекции) позволяет заменить травматическую для пациентов хирургическую операцию на бескровную и безболезненную амбулаторную процедуру. Клинические испытания метода лазерной септохондрокоррекции проводились в клинике уха, горла, носа Московской медицинской академии им. Сеченова и в Университетском госпитале Крита, Греция. Результаты испытаний показали, что: 1) выпрямление носовой перегородки происходит у всех пациентов сразу же после процедуры; 2) у большинства пациентов (96%) достигается долговременное улучшение носового дыхания 3) отсутствуют побочные эффекты и осложнения. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности нового метода коррекции формы хрящей носа. Технология и оборудование для лазерной септохондрокоррекции сертифицированы Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Э.Хелидонису, Г.Н.Никифоровой, С.В.Аверкиеву, С.А.Баранову, Н.Ю. Игнатьевой, В.В.Лунину, М.С.Китаю, И.А.Овчинникову, А.В.Афанасьевской, В.А.Каменскому, А.В.Баскову, И.А.Борщенко, В.А.Баскову, А.В.Большунову, В.И.Сипливому, И.Наумиди, Д.Велигракису, Н.Джонесу, Т.Милнеру, Б.Вонгу, Г.Эдварсу, С.Хардингу, В.Помпе, М.Мертигу, С.Мордону – за участие в проведении экспериментов и плодотворное обсужение результатов; Ю.Заворотному, Б.М.Клименко, С.К.Вартапетову, В.Ю.Сандлеру за участие в технической реализации метода и изготовление отдельных элементов специализированного инструмента и оборудования, а также РФФИ, АФГИР, ИНТАС, Фонду содействия развитию малых предприятий в научной сфере, МНТЦ, Корпорации “Аркюо Медикал Инк.” за финансовую поддержку работы.

Основные публикации.

1. Sobol E.N.. *Phase Transformations and Ablation in Laser-Treated Solids*, John Wiley & Sons Inc., New York, 1995.
2. *Лазерная инженерия хрящей* /Под ред. Баграташвили В.Н., Соболя Э.Н., Шехтера А.Б. М: ФИЗМАТЛИТ, 2006, 488 с.
3. Helidonis E, Sobol E, Kavvalos G, Bizakis J, Christodoulou P, Velegrakis G, Segas J, Bagratashvili V. *Laser shaping of composite cartilage grafts*. Am J Otolaryngol. 1993 Nov-Dec; 14(6):410-2.
4. Омельченко АИ, Соболь ЭН, Свиридов АП, Хардинг СЕ, Джюмель К, Уолкер Р, Джонс Н. *Опто-акустический мониторинг лазерной коррекции формы уха*. Квантовая электроника 2000; 30(11):1031-33.
5. Sobol E, Sviridov A, Kitai M, Gilligan JM, Tolk NH, Edwards GS. *Time-resolved, light scattering measurements of cartilage and cornea denaturation due to free electron laser radiation.* J. Biomed. Opt. 8, 216 (2003).
6. Bagratashvili VN, Sobol EN, Sviridov AP, Popov VK, Omel'chenko AI, Howdle SM . *Thermal and diffusion processes in laser-induced stress relaxation and reshaping of cartilage*. J Biomech 1997 Aug; 30(8):813-817.
7. Sviridov A.P., Sobol E.N., Jones N., Lowe J. *Effect of Holmium laser radianion on stress, temperature and structure in cartilage*. Lasers in Medical Science 1998; 13: 73-78.
8. Sobol E.N., Milner T.E., Shekhter A.B., Baum O.I., Guller A.E., Ignatieva N.Y., Omelchenko A.I., Zakharkina O.L.**.** *Laser reshaping and regeneration of cartilage***.** Laser Physics Letters 2007; 4(7):488-502.
9. Sobol EN, Sviridov AP, Omel'chenko AI, Bagratashvili VN, Kitai MS, Harding SE, Jones NS, Jumel K, Mertig M, Pompe W, Ovchinnikov YM, Shekhter AB, Svistushkin V. *Laser reshaping of cartilage.* Biotechnol & Gen Eng Rev 2000; 17: 539-564.
10. Sobol EN, Kitai MS, Jones N, Sviridov AP, Milner TE, Wong B. *Heating and structural alterations in cartilage under laser radiation.* IEEE J Quant El 1999; 35(4):532-539.
11. Sobol EN, Sviridov AP, Kitai MS, Edwards GS. *Temperature alterations of infrared light absorption by cartilage and cornea under free-electron laser radiation*. Appl Opt. 2003 May 1; 42(13):2443-9.
12. Sobol EN, Omel'chenko AI, Mertig M, Pompe W. *Scanning force microscopy of the fine structure of cartilage irradiated with a CO2 laser*. Lasers Med Sci 2000; 15(1):15-23.
13. Игнатьева НЮ, Соболь ЭН, Аверкиев СВ, Лунин ВВ, Гроховская ТЕ, Баграташвили ВН, Янцен ЕС. *Термическая стабильность коллагена II в хряще.* Доклады РАН. Биохимия и биофизика 2004; 395:96-8.

14. Овчинников ЮМ, Гамов ВР, Шехтер АБ, Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Соболь ЭН, Баграташвили ВН, Омельченко АИ, Свиридов АП. *Возможности применения излучения хирургических лазеров с целью произвольного формирования хрящевой ткани в пластической ЛОР-хирургии.* Вестник оториноларингологии 1996; (3):21-22
15. Sobol E.N. , Bagratashvili V.N. ,Sviridov A.P. , Omelchenko FI, Kitai MS, Shechter AB. *Study of cartilage reshaping with holmium laser.* Proc. SPIE. 1996.V.2623. P.544.
16. Sobol EN, Sviridov AP, Kitai MS, Gilligan J, Edwards GS. *Alterations of absorption coefficient of tissue water as a result of the heating under the IR-FEL radiation with different wavelengths*. Proc. SPIE 2000; 3925:78-88.
17. Jones N, Sviridov AP, Sobol EN, Omel'chenko AI, Lowe J. *A prospective randomised study of laser reshaping of cartilage in vivo.* Lasers Med Sci 2001; 16(4):284-290.
18. Соболь ЭН, Омельченко АИ, Мертиг М, Помпе В. *Изменения тонкой структуры хрящевой ткани при неразрушающем воздействии CO2-лазера*. Известия РАН. Серия физическая 1999; 63(10):2072-2076.
19. Shnirel'man AI, Sobol' EN, Bagratashvili VN. *A new mechanism for stress relaxation in cartilaginous tissue upon laser heating*. Laser Physics 2004; 14(3):404–8.
20. Ignatieva N., Zakharkina O., Leroy G., Sobol E., Vorobieva N., Mordon S. *Molecular processes and structural alterations in laser reshaping of cartilage*. Laser Phys Lett.2007; 4(10):749–753.
21. Ovchinnikov Y, Sobol E, Svistushkin V, Shekhter A, Bagratashvili V, Sviridov A. *Laser septochondrocorrectio*n. Arch Facial Plast Surg 2002 Jul-Sep; 4 (3):180-5.
22. Овчинников ЮМ, Свистушкин ВМ, Шехтер АБ, Шинаев АН, Соболь ЭН, Баграташвили ВН, Свиридов АП, Омельченко АИ. *Возможности и перспективы применения гольмиевого лазера в хондрологии*. Вестник РАМН 2000; (7):36-39.
23. Овчинников ЮМ, Свистушкин ВМ, Шехтер АБ, Шинаев АН, Никифорова ГН, Соболь ЭН, Баграташвили ВН, Свиридов АП, Омельченко АИ. *Восстановление носового дыхания с помощью излучения гольмиевого лазера при искривлении перегородки носа в хрящевом отделе*. Вестн оториноларингол 2000; (6):16-20.
24. Bourolias Constantinos, Hajiioannou Jiannis, Sobo Emil, Velegrakis George and Helidonis Emmanuel. *Epiglottis reshaping using CO^2 laser: a minimally invasive technique and its potent applications*. Head & Face Medicine 2008, 4:15.
25. Воробьева Н.Н., Соболь Э.Н., Овчинников Ю.М., Свистушкин В.М.. *Лазерная септохондрокоррекция: оборудование и клинические испытания*. Альманах клинической медицины. Т. XVII. Часть 2. М.: МОНИКИ. – 2008; стр. 165-169.
26. Sobol, E., E Helidonis., Yu. Ovchinnikov, V Svistushkin V., G Velegrakis G., C.Bourolias., and N.Vorobieva. *Nasal septal cartilage reshaping using an Erbium doped glass fiber Laser.* ENT News 16 (2008): 57-59.
27. Bourolias C, Prokopakis E, Sobol E, Moschandreas J, Velegrakis GA, Helidonis E. *Septal cartilage reshaping with the use of an Erbium doped glass fiber laser.Preliminary results*. Rhinology. 2008 Mar; 46(1):62-5.
28. Баум О.И., Соболь Э.Н., Кондюрин А.В. *Трехмерная модель температурного поля при лазерной коррекции формы перегородки носа человека.* Труды VIII межвузовской научной школы молодых специалистов «Концентрированные потоки энергии в космической технике, электронике, экологии и медицине», 19-20 ноября 2007, Москва, Россия. Изд. МГУ, с. 181-184.