

ВОЛОКОННЫЕ СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ИЗЛУЧЕНИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ЛАЗЕРОВ СРЕДНЕГО ИК ДИАПАЗОНА: ТРЕБОВАНИЯ И ПАРАМЕТРЫ

Н. А. Калинцева, В. А. Серебряков

АО «ГОИ им. С. И. Вавилова», г. Санкт-Петербург

Введение

Применение хирургических лазеров активно продвигается в офтальмологии (глаукома, пролиферативная ретинопатия, дегенерация макулы, отслойка и разрывы сетчатки, катаракта), в области онкологических заболеваний. Отдельно стоит отметить ситуацию в области сердечно-сосудистой хирургии (удаление атеросклеротических бляшек), где не поощряется использование существующего лазерного хирургического оборудования, что связано с серьезными побочными эффектами, недостаточно отработанными методиками лазерного лечения, в том числе и из-за сложности доставки излучения посредством ангиокатетера к месту проведения хирургического вмешательства.

Ограничивающим фактором в использовании лазеров среднего ИК диапазона для клинических применений является сложность в подборе гибкого оптического тракта для подведения и фокусировки излучения на биообъект, для диапазона 6–8 мкм, который является перспективным для офтальмо- и ангиохирургии, коммерчески доступных и прошедших клинические испытания световодов нет.

Вырисовывается двойственная проблема: с одной стороны ведутся разработки, направленные на внедренных в медицинскую практику серийных лазеров с плавной перестройкой длины волны области 6–8 мкм, а соответственно, разработка систем доставки излучения для диапазона 6–8 мкм является актуальной параллельной задачей, требующей решения.

ИК лазеры для хирургических применений, лазер 6–8 мкм

Наиболее исследовано и используется в клинической практике излучение с длинами волн 2–3 мкм, т. к. один из основных компонентов ткани – вода – имеет высокое поглощение в этой области спектра с пиком около 3 мкм. Для лазерной хирургии мягких и твердых тканей (абляции) используются прецизионные эрбиевые Er:YSSG ($\lambda = 2,79$ мкм) и Er:YAG ($\lambda = 2,94$ мкм), Ho:YAG ($\lambda = 2,1$ мкм), а так же CO₂ ($\lambda = 10,6$ мкм) лазеры. Применение выше перечисленных типов лазеров 2–3 мкм и 10 мкм диапазона часто сопровождается коллатеральными термо – и механическими повреждениями, что вносит ограничение на их использование.

Более перспективным является 6–8 мкм диапазон спектра: здесь поглощают вода (второй пик поглощения 6,1 мкм) и белки (6,1 мкм – амидогруппа Амид I и 6,45 мкм – Амид II; 7,7 мкм – Амид III) что активно используется, например, в спектроскопии (рис. 1) [1].

При воздействии 6–8 мкм излучением уменьшается структурная целостность ткани, что позволяет удалять ткань с меньшими коллатеральными повреждениями. Рядом с ИК полосой поглощения белков на длине волны $\lambda = 5,75$ мкм находится селективная полоса поглощения холестеринных эфиров жирных кислот (входят в состав атеросклеротических бляшек, при этом сама сосудистая стенка не поглощает), появляется возможность своевременно проводить малоинвазивные внутрисосудистые операции (опосредованное лечение и профилактика ишемической болезни сердца) [2–4].

Наиболее значимыми, но не идеальными решениями для генерации в диапазоне 6–8 мкм нужно выделить: лазер на свободных электронах, лазер на парах металлов, квантово-каскадный лазер и твердотельные лазеры с параметрическим преобразованием частоты.

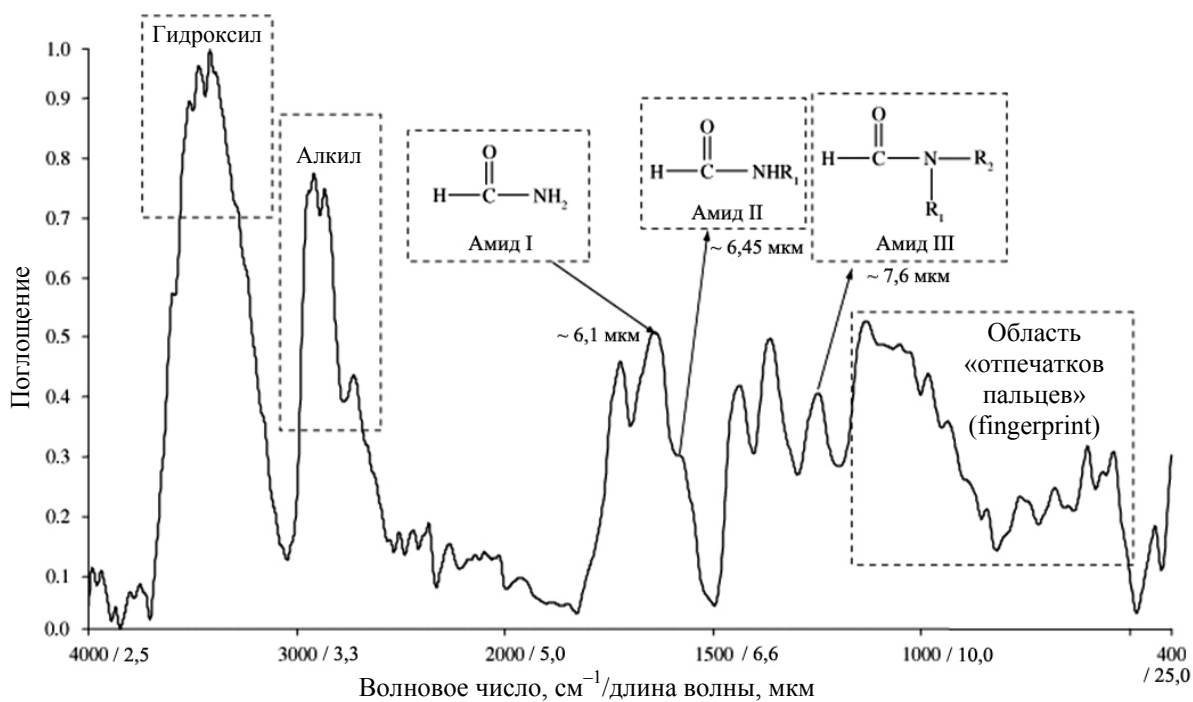


Рис. 1. ИК-спектр чистого рекомбинантного белка МРВ70

FEL лазер (лазер на свободных электронах) представляет собой дискретно перестраиваемый импульсный источник излучения среднего ИК диапазона от 2 до 22 мкм. FEL успешно использовался в экспериментально-практической нейрохирургии на длине волны 6,1 мкм и ангиопластике (5,75 мкм), частота повторения импульсов 30 Гц, длительность импульса 5 мкс, средняя мощность 1 Вт. При данных частотных режимах происходит охлаждение ткани за счет термодиффузии, кроме того лазер громоздкий, отсутствует возможность плавной перестройки длин волн, высокая цена самого аппарата и операций [5–7].

Лазер на парах металлов с генерацией набора длин волн 3 мкм; 2,7 мкм; 2,9 мкм (энергия импульса 0,1 мДж, средняя мощность 1 Вт), 3,06 мкм и 6,46 мкм (энергия импульса 0,3 мДж, средняя мощность 4 Вт), 15 кГц. Недостатки: частотный режим вызывает коллатеральные термopовреждения из-за аккумуляции тепла тканью.

Квантово-каскадный лазер (QCL лазер): полупроводниковый лазер малых габаритов, излучающий в среднем ИК диапазоне, для нейрохирургии длина волны 5,6 – 6,9 мкм с пиком 5,76; частота 1–1000 кГц; длительности импульса 20–500 нс, средняя мощность 0,5÷1,0 Вт. Недостатки: низкая энергия в импульсе ≤ 1,0 мкДж, вызывает коллатеральные термopовреждения [8].

MIRSURG [9] – проект на базе твердотельного лазера для минимально инвазивной хирургии, реализованный к 2012 году совместно различными исследовательскими институтами Европейского Союза, создавался как более удобная в эксплуатации и менее дорогая альтернатива лазеру на свободных электронах. Наиболее удачные реализации представляли собой ПГС на нелинейных кристалле CdSiP₂ (RISTRA) с микронной накачкой [10] и RISTRA ZnGeP₂ ПГС в волоконной накачке (Tm лазер – Ho:LLF) [11]. Было получено излучение 6,45 мкм, частотные режимы 100 Гц и 200 Гц со средней мощностью до 0,95 Вт и энергии в импульсе 4,76 мДж, что с учетом потерь на доставку излучения к зоне воздействия является недостаточным для эффективной абляции.

С 2014 года в АО «ГОИ» им. С. И. Вавилов на основе накопленного опыта [12, 13] ведется разработка твердотельного лазера с плавной перестройкой в диапазоне 5,75–6,45 мкм и 7,4–8 мкм с частотой следования импульсов 100–500 Гц, длительностью импульса 20 нс, энергии в импульсе 2–10 мДж.

Сопоставляя данные для экспериментально измеренного порога абляции на 6,45 мкм ~1 Дж/см² [9] при диаметре пятна облучения – 500 мкм ($S = 1 \text{ мм}^2$), основным требованием к пара-

метрам излучения для эффективной абляции на выходе гибкого волновода (считая пропускание около 50 %) энергия излучения должна составлять $3\div 5$ мДж в зависимости от длины волны. Необходимо провести анализ существующих реализаций систем доставки лазерного излучения для среднего ИК диапазона и оценить их возможности применения к лазеру с плавной перестройкой длины волны излучения в диапазоне $6,1\div 6,45$ мкм (5,75 мкм для ангиопластики) при энергии излучения не ниже 10 мДж на частоте следования импульсов $100\div 500$ Гц, что обеспечит 3–5 кратный порог абляции и проведение манипуляций в режиме теплового удержания [14].

Параметры ИК волокон для потенциального использования в системах доставки излучения

Говоря про инфракрасную волоконную оптику, в основном подразумевают оптические волокна и волноводы для трансляции излучения в диапазоне 2–20 мкм, которые по своим физико-химическим свойствам подразделяют три основные группы: стекловолокна (Glass fiber), кристаллические волокна (Crystalline) и полые волноводы (Hollow Waveguide, HWG), которые в свою очередь можно классифицировать по материалу и (или) структуре (рис. 2), а также по потерям пропускания (рис. 3).

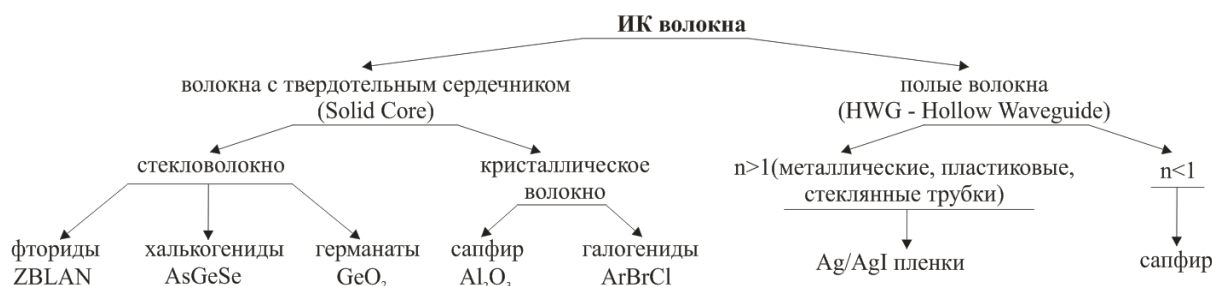


Рис. 2 Типы оптических волокон для среднего ИК диапазона

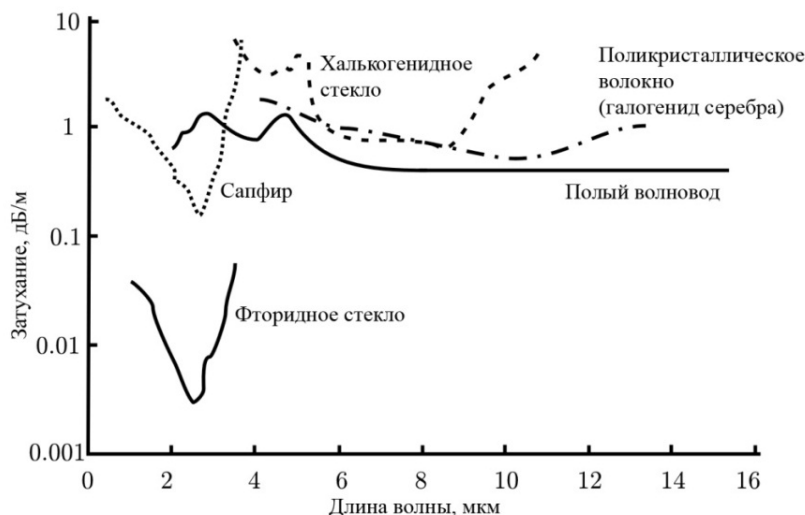


Рис. 3. Сравнение потерь в различных ИК волноводах

В качестве волоконных световодов в медицинской практике используются, например, для Ег лазеров стекла из фторидов тяжелых металлов – фтористый цирконий и фтористый барий. В диапазоне длин волн 2–4 мкм теоретически достижимые затухания составляют менее 0,01 дБ/км. Однако из-за наличия примесей и, в первую очередь, группы ОН они имеют затухание 0,5–1,0 дБ/м и прак-

тически ограничивают этим диапазоном хирургические применения многих лазеров до 2 мкм, в частности, при абляции в жидкой среде. Аналогичная ситуация со световодами для CO₂ лазера на соответствующей длине волны. Кристаллические ИК волокна, пропускающие в диапазоне 3–8 мкм: (сапфир, фториды тяжелых металлов, халькогениды с низким молекулярным весом (As₂S₃, As₂Se₃), галогениды серебра (AgCl, AgBr). Большинство из них имеют существенные недостатки, такие, как недостаточно широкую полосу прозрачности (сапфир, ZBLAN, As₂S₃), низкие пороги лазерных повреждений (AgCl, AgBr, As₂Se₃), токсичны (As₂S₃ и As₂Se₃), недостаточные механические характеристики (AgCl, AgBr), сложная и дорогостоящая технология производства.

Определенный успех достигнут при разработке гибких полых волноводов (HWG), состоящих из металлического (Ag) и диэлектрического покрытий (AgI), осажженных внутри кварцевой трубы (диаметр отверстия от 300 до 1000 мкм). К их достоинствам можно отнести высокую лучевую стойкость (десятки Вт). К недостаткам HWG необходимо отнести существенные потери на пропускание при уменьшении диаметра отверстия: целесообразное соотношение внутренний диаметр волновода – длина волновода составляет для 1,5–2 м порядка 500 мкм. Пропускание HWG обратно пропорционально радиусу изгиба и третьей степени диаметра отверстия, что создает ограничение при использовании в гибких офтальмоэндоскопах и ангиокатетерах (диаметр отверстия должен быть < 200 мкм при наружном диаметре HWG < 500 мкм). Так же потери зависят от природы и числа распространяющихся мод и существенно возрастают для мод высокого порядка. Таким образом HWG обычно востребован при трансляции мод низкого порядка (при фокусировке в волновод Гауссова пучка имеем гибриды HE_{1,m}, кроме того нужно учитывать сложность эффективного ввода излучения в оптоволокно за счет малой апертуры самого волокна) [15]. Достаточно длинный HWG (>1 м) требует заполнения внутренней полости проточным азотом (уменьшение потерь на поглощение воздухом и одновременно охлаждение). Другая проблема HWG связана с необходимостью закрывать (герметизировать) его дистальный конец от попадания в его внутреннее отверстие жидкости или продуктов абляции во время проведения внутриполостных операций [16].

Второй тип оптических волокон, привлекательный для использования в системах доставки излучения для хирургических лазеров – волокна на основе галогенидов серебра (AgCl, AgBr), их диапазон пропускания лежит в пределах 4–18 мкм, в диапазоне 5–8 мкм составляют порядка 25 %. Несмотря на относительно низкую лучевую прочность, мягкость, пятнаемость, сложные условия работы (AgCl и AgBr взаимодействуют со многими металлами, что нужно учитывать при заделке концов оптоволокон, гигроскопичность, светочувствительность) данный тип оптоволокон потенциально может быть использован в системах доставки.

Основные требования к ИК оптоволоконкам для потенциального использования в системах доставки излучения

Для прецизионной хирургии доставку лазерного излучения в диапазоне 3–8 мкм необходимо осуществлять через волноводы, которые можно вводить в офтальмоэндоскоп и ангиокатетер. Второй существенный момент – это система фокусировки излучения в пятно малого диаметра, которая должна обеспечивать прецизионное, селективное рассеяние тканей с разрешением порядка 10 мкм.

Общие требования: волокно и оптические материалы должны быть нетоксичны; оптические материалы для защитных насадок и линз должны быть прозрачны в диапазоне 5,75–8 мкм (ZnSe, ZnS, CaF₂, алмаз, флюорит). Просветляющие покрытия, контактирующие с биотканью, должны быть устойчивы к воздействию лазерного излучения и внешних биохимических факторов; оптическое волокно должно обладать пропусканием не менее 50 % в диапазоне 5–8 мкм (табл. 1).

Потенциально могут быть использованы волноводы на основе галогенида серебра, а также полый волновод. Основные коммерчески доступные волноводы и их соответствие требованиям для системы доставки представлены в табл. 2.

Из наиболее интересных решений можно назвать прототип «лазерного скальпеля» – Er:YAG лазера (2,94 мкм, 75 мкс, 5 Гц, 0,02–1,0 мДж) для контактной абляции с размером кратера 15–50 мкм для прецизионного иссечения эпиретинальной макулярной мембраны без повреждения сетчат-

ки [17, 18]. Реализация представляла собой комбинацию германидного 2 м волокна с диаметром сердцевины 50 мкм (2,94 мкм @ 0,7 дБ/м) и HWG длиной 30 мм, (2,94 мкм @ 2 дБ/м), в который была помещена цепочка 300–350 мкм сапфировых микросфер для осуществления фокусировки на биообъект. Такая геометрия позволяла работать на контакте с тканью при незначительных коллатеральных повреждениях, наконечник с полым волноводом представлял собой прототип «скальпеля» с внешним диаметром 0,75 мм (рис. 4).

Таблица 1

Характеристики коммерчески доступных ИК волокон

Производитель (серия)	Thorlabs (HMFG)	CeramOptec (Optran® MIR) Art Photonics (PIR)	NRL IRF-S/IRF-Se	Polymicro Technologies	OmniGuide Inc (BeamPath)
Диапазон, мкм	0,35–5,5	3–18	1–6/2–11	2,9–12/7–14	10,6
Среда		Dry	Dry/wet	Dry/wet	Dry
Возможность стерилизации, защитная насадка		Да при соответствующей защите дистального конца (насадка, окно и т. д.)			Одноразовое использование
Минимальный радиус изгиба	10–40 мм	100*диаметр волокна			
Гигроскопичность	Да	Да	Нет	Нет	Нет
Фоточувствительность		Да			Нет
Токсичность	Нет	Нет	Да для IRF-S	Нет	Нет



Рис. 4. Прототип 2,94 мкм «лазерного скальпеля» с использованием фокусирующих микросфер

Интересен вариант для FEL лазера (6,45 мкм, 10 Гц, 5 мкс) в котором использовался 2 м HWG с внутренним диаметром 530 мкм (заполнен N₂), к волокну стыковалась насадка (держатель) с одноразовым игольным наконечником с внешним диаметром 0,9 мм, внутренним 0,6 мм (20 Гэйдж) со встроенным защитным окном-линзой из CaF₂ ($f=2$ мм). В эксперименте такая система хорошо себя показала для работы на расстоянии 1–2 мм от обрабатываемой поверхности (офтальмохирургия, абляция сетчатки), коллатеральные повреждения отсутствовали [19]. Различные варианты создавались для MIR DFG laser (Nd:YAG-Cr:forsterite-ArGaS₂) [14], QCL [20, 21], однако сами режимы лазерной генерации недостаточно адекватны для осуществления хирургическим манипуляций из-за термоколлатеральных повреждений (вплоть до карбонизации тканей).

Нужно учитывать, что все выше перечисленные варианты были апробированы *ex vivo* или *in vitro*, в качестве материала использовались мягкие ткани, ткани глаза, препараты аорты (здоровые, с гиперхолестеринимией) для оценки коллатеральных повреждений использовались гистологические срезы.

Технические характеристики коммерчески доступных ИК волноводов

	Параметр				
	Сапфировые	Флюоритовые	Галогенидные	Халькогенидные	Полюые волноводы (HWG)
Применяются			CO ₂ , CO	Er: YAG, CO ₂ QCL, ПГС	Er: YAG, CO ₂ CO ₂
Материал	Al ₂ O ₃	ZBLAN (ZrF ₄ , InF ₃)	AgCl:ArBr	As ₂ S ₃	Слои As ₂ Se ₃ + полимер
Диапазон прозрачности, мкм	0,5–3,1	0,35–5,5	3–18	1–6 / 2–11	0,6
Показатель преломления сердцевин	1,71	~1,5	2,1	2,5	2,74 / 1,52
Диаметр сердцевин, мкм	150–425	0–410	200/400/600/860	100/150/200	320
Диаметр оболочки, мкм		125–500	300/500/700/1000	170/250/250	
Защитная оболочка, мкм	400–750	80/600	400/700/900/1300 + PEEK – до 3,7 мм		750/850/1200/1600 акрилатная оболочка
Стандартные потери λ мкм @ дБ/м	2,5 @ < 0,5	2,5 @ 0,1	(7,5–12) @ < 0,1 5 @ > 1,0	6,0 @ 0,58 3,9 @ 0,17 2,5 @ 0,32	(1–2) @ 2,94 (0,5–2) @ 10,6
Числовая апертура, NA	0,12	0,19–0,26	0,13–0,25	0,2–0,4	
Порог повреждения			10–12 кВт/см ² (CO ₂ CW)	1,1 ГВт/см ²	1 кВт/см ² (CO ₂ CW)
Производитель (серия)		Thorlabs (HMF3)	CeramOptec (Optran® MIR) Art Photonics (PIR)	NRL IRF-S / IRF-Se	Polymicro Technologies OmniGuide Inc (BeamPath)

Заключение

Рассмотрена проблема внедрения в медицинскую практику серийных лазеров с системами доставки излучения к биообъекту с акцентом на 6–8 мкм диапазон спектра. Определены основные параметры и характеристики световодов, проведен анализ коммерчески доступных световодов и существующих решений по доставке и фокусировке излучения. Проблема является нетривиальной по причине лазерных режимов для обеспечения эффективной абляции, в том числе возможны проявления нелинейных процессов в волокнах при воздействии импульсным излучением с высокой плотностью мощности.

Разработка систем доставки излучения для медицинских лазеров среднего ИК диапазона является актуальной задачей, не имеющей на данный момент однозначного решения.

Настоящая работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (соглашение № 14.579.21.0015).

Список литературы

1. Тарасевич Б. Н. ИК спектры основных классов органических соединений, Справочные материалы, 2012, МГУ им. М. В. Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, с. 55.
2. Hutchens T. C., Darafsheh A., Fardad A., Antoszyk A. N., Ying H. S., Astratov V. N., Fried N. M. Detachable microsphere scalpel tips for potential use in ophthalmic surgery with the erbium:YAG laser // *J. Biomedical Optics*. 2014. Vol. 19, N 1. P. 018003-1–8.
3. Nakajima Y., Iwatsuki K., Ishii K., Suzuki S., Fujinaka T., Yoshimine T., Awazu K. Medical application of an infrared free-electron laser: selective removal of cholesterol ester in carotid artery atheromatous plaques // *J. Neurosurg*. 2006. Vol. 104, N 3. P. 426–428.
4. Suzuki-Yoshihashi S., Yamada S., Sato I., Awazu K. A novel laser angioplasty using hollow fiber – guided mid infrared laser // 2006, Proc. of SPIE Vol. 6083 60830I-1.
5. Серебряков В. А., Бойко Э. В., Петрищев Н. Н., Ян А. В. Медицинское применение лазеров среднего инфракрасного диапазона. Проблемы и перспективы // *Оптический журнал*. 2010, 77, 1. С. 9–23.
6. Edwards G. S., Allen S. J., Haglund R. F., Nemanich R. J., Redlich B., Simon J. D., Yang W. C., Applications of Free-Electron Lasers in the Biological Material Sciences Photochemistry and Photobiology // 2005, 81. P. 711–735.
7. Haglund R. F. Application of Free Electron Lasers in biological sciences, medical and material science // Springer. 2006. P. 577–644.
8. Hashimura K., Ishii K., Akikusa N., Edamura T., Yoshida H., Awazu K. Coagulation and ablation of biological soft tissue by quantum cascade laser with peak wavelength of 5.7 μm // *J. Innovative Optical Health Sciences*. 2014. Vol. 7, N 3. P. 1450029-1-9.
9. Mid-Infrared Solid-State Laser Systems for Minimally Invasive Surgery // www.mirsurg.eu
10. Marcheva G., Tyazheva A., Stöppler G., Eichhorn M., Schunemann P., Petrov V. Comparison of linear and RISTRA cavities for a 1064 nm pumped CdSiP2 OPO, 2012 Proc. of SPIE Vol. 8240, 82400E-1-7.
11. Stoepler G., Schellhorn M., Eichhorn M. Enhanced beam quality for medical applications at 6.45 μm by using a RISTRA ZGP OPO // Proc. SPIE. 2013. Vol. 8604. P. 86040I-1–7.
12. Kalintsev A. G., Katsev U. V., Kornev A. F., Narivonchik A. S., Oborotov D. O., Pavlova A. L., Pokrovsky V. P., Serebryakov V. A., Stupnikov V. K. 100 mJ/100 Hz mid-IR laser source // Intern. Conf. «Laser Optics 2014», 2014. St. Petersburg. Paper ThR1-23. P. 35.
13. Kornev A. F., Narivonchik A. S., Pavlova A. L., Serebryakov V. A. High-efficiency 50 mJ/1000 Hz Ho:YLF MOPA with multipass amplifier // Intern. Conf. “Laser Optics 2014”, 2014. St. Petersburg. Paper WeR1-p10. P. 30.
14. Awazu K. A., Ishii K., Hazama H. Infrared laser therapy using IR absorption of biomolecules // *J. Physics: Conference Series* 276. 2011. P. 012011-1–9.

15. Pratisto H. S., Uhlhorn S. R., Duco J. E. Beam Delivery of the Vanderbilt Free Electron Laser with Hollow Wave Guides: Effect on Temporal and Spatial Pulse Propagation // *Fiber and Integrated Optics*. 2001. Vol. 20. I. 1. P. 83–94.
16. Shen J. H., Harrington J. A., Edwards G. S., Joos K. M. Hollow-glass waveguide delivery of an infrared free-electron laser for microsurgical applications // *APPLIED OPTICS*. 2001. Vol. 40, N 4. P. 583–587.
17. Hutchens T. C., Darafsheh A., Fardad A., Antoszyk A. N., Ying H. S., Astratov V. N., Fried N. M. Characterization of novel microsphere chain fiber optic tips for potential use in ophthalmic laser surgery // *J Biomed Opt*, 2012, 17(6): 068004-1-7.
18. Hutchens T. C., Darafsheh A., Fardad A., Antoszyk A. N.; Ying H. S., Astratov V. N. Fried N. M. Detachable microsphere scalpel tips for potential use in ophthalmic surgery with the erbium:YAG laser // *Journal of Biomedical Optics* 19(1), 018003-1-8.
19. Shen J. H., Harrington J. A., Edwards G. S., Joos K. M. Hollow-glass waveguide delivery of an infrared free-electron laser for microsurgical applications // *Appl Opt*. 2001,40, N 4. P. 583–587.
20. Hashimura K., Ishii K., Akikusa N., Edamura T., Yoshida H., Awazu K. Selective ablation of WHHLMI rabbit atherosclerotic plaque by quantum cascade laser in the 5.7 μm wavelength range for less-invasive laser angioplasty // 2013, Proc. SPIE 8803, Medical Laser Applications and Laser-Tissue Interactions VI, 88030H.
21. Hashimura K., Ishii K., Akikusa N., Edamura T., Yoshida H., Awazu K. Coagulation and ablation of biological soft tissue by quantum cascade laser with peak wavelength of 5.7 μm // *J. Innovative Optical Health Sciences*. 2014. Vol. 7, N 3. P. 1450029-1-9.