

УДК 615.235

ИНФОРМАЦИОННО – ИЗМЕРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА МОНИТОРИНГА СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА ПО СПЕКТРАМ ЭКСТИНКЦИИ В УФ – ОБЛАСТИ СПЕКТРА

А. М. Василевский,

канд. техн. наук, доцент

Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет (ЛЭТИ)

Описана информационно-измерительная система, базирующаяся на спектрофотометрическом методе, для мониторинга процессов лечения методами экстракорпоральной детоксикации, в частности, гемодиализа. Приводятся основные характеристики многоканального спектроанализатора и блока обработки. Показана возможность применения разработанной системы для мониторинга и коррекции лечения диализными методами по спектрам экстинкции диализата в области длин волн 200–400 нм.

Information and measuring system is described that is based on spectrophotometric method to monitor processes of extracorporeal detoxification methods treatment, in particular, hemodialysis; main characteristics of multi-channel spectroanalyzer and procession block are given. A possibility to apply the elaborated system to monitor and correct treatment by dialysis methods according to dialyzate extinction spectra in 200–400 nm waves length.

В современной медицине широкое распространение получили лечебные мероприятия, в ходе которых жидкие биологические среды организма подвергаются специальной обработке (экстракорпорально или интрокорпорально) с целью коррекции их состава и удаления токсинов. В число подобных лечебных мероприятий входит гемодиализ — один из методов лечения хронической почечной недостаточности для поддержания нормальной работы организма. Основной целью процесса гемодиализа является выведение продуктов метаболизма, задерживающихся в организме из-за тяжелых заболеваний почек [1].

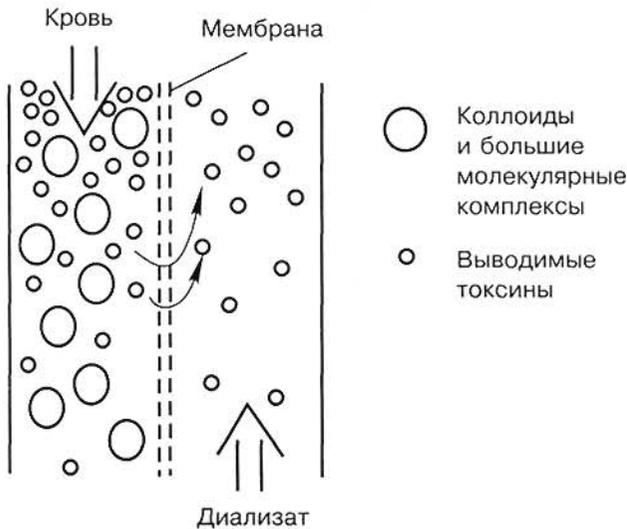
Почка при нормальной деятельности выполняет эту функцию путем фильтрации и диализа в клубочках и специфической работы клеток канальцев. Искусственная почка заменяет функцию клубочков за счет выведения скопившихся в крови токсических веществ путем фильтрации и диализа через полупроницаемую мембрану (рис. 1).

Поскольку мембрана непроницаема для коллоидов крови и больших молекулярных комплексов, то проникать через нее могут только вода, кристаллоиды, азотистые шлаки и низкомолекулярные токсины.

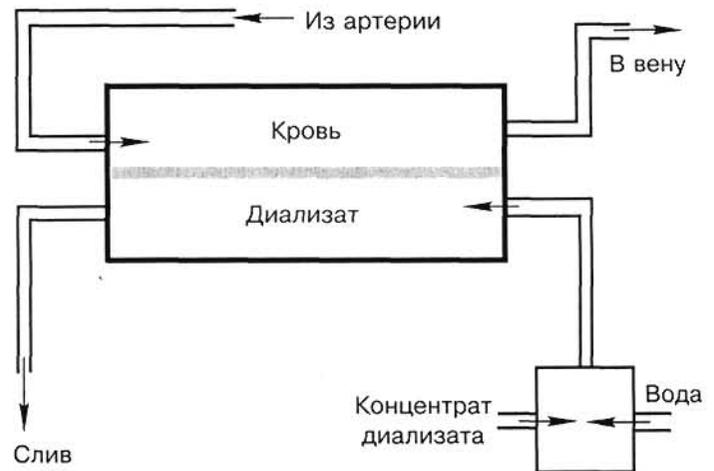
В процессе гемодиализа кровь больного, поступающая в аппарат, за которыми закрепилось название «Искусственная почка», протекает по одной стороне мембраны, тогда как с другой стороны ее находится диализирующая жидкость, содержащая кристаллоиды (рис. 2).

Успех и безопасность данной процедуры зависит от эффективности контроля, который осуществляется путем анализа состава диализата до и после окончания сеанса гемодиализа.

Для оценки эффективности сеанса гемодиализа существует несколько критериев, позволяющих оценить время, необходимое для проведения сеанса, достаточного для практически полного выведения продуктов метаболизма из организма. Такие критерии разрабатываются на основе многочисленных подборов по результатам анализов и позволяют рассчитать длительность процедуры гемодиализа для конкретного человека с учетом его индивидуальных характеристик. Диализные индексы не дают достоверного представления о количестве выведенных веществ и в этом случае необходимо периодически проводить расчет концентраций выводимых веществ в начале и в конце сеанса гемодиализа. В настоящее время это



■ Рис. 1. Механизм диализного очищения крови



■ Рис. 2. Принцип работы аппарата «Искусственная почка»

делается с помощью биохимического анализа, причем каждое вещество определяется самостоятельно, в среднем время обработки одной пробы составляет 4–5 мин. Таким образом, контроль процесса гемодиализа затруднен, а коррекция в ходе процедуры практически невозможна.

Мониторинг процесса гемодиализа может быть реализован методом спектрального анализа, который позволяет осуществлять количественный анализ химического состава пробы по спектрам экстинкции. В основе спектрофотометрического метода лежит закон Бугера—Ламберта—Бера, согласно которому ослабление параллельного пучка монохроматического света в среде описывается выражением:

$$I_{\lambda} = I_{\lambda}^0 \exp(-k_{\lambda}^0 \cdot d) = I_{\lambda}^0 \exp(-\epsilon_{\lambda} \cdot C \cdot d), \quad (1)$$

где I_{λ}^0 — интенсивность падающего монохроматического света; I_{λ} — интенсивность прошедшего монохроматического света; d — толщина слоя; k_{λ}^0 — спектральный коэффициент экстинкции; ϵ_{λ} — молярный (удельный) коэффициент экстинкции вещества ответственного за поглощение; C — концентрация поглотителя в исследуемой среде.

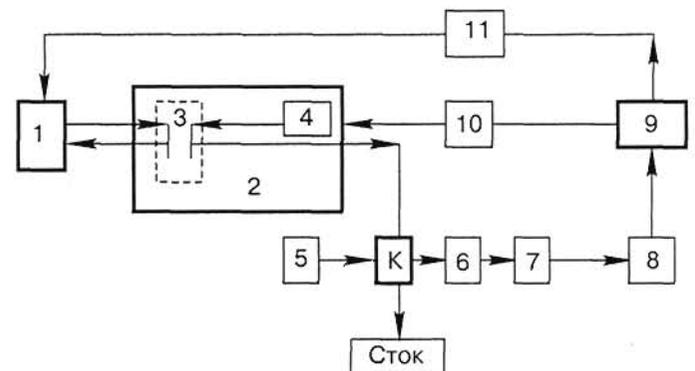
Современные спектральные приборы позволяют регистрировать спектры исследуемых объектов одновременно по многим точкам достаточно широкого интервала длин волн. При этом скорость регистрации может составлять несколько десятков спектров в секунду, что дает возможность исследовать динамику процессов с высоким временным разрешением. Соединение такой аппаратуры с персональной ЭВМ позволяет управлять протеканием этих процессов [2].

Спектрофотометрический метод положен в основу информационно-измерительной системы мониторинга сеанса гемодиализа. Объектом анализа служит диализная жидкость (диализат) выходящей магистрали аппарата «Искусственная почка». Блок-схема системы представлена на рис. 3.

Полосы поглощения большинства хромофоров, ответственных за селективное поглощение сложных органических молекул, лежат в области 200–400 нм. Поэтому наиболее информативной при исследовании электронных спектров поглощения жидких биологических сред является ультрафиолетовая область спектра [3].

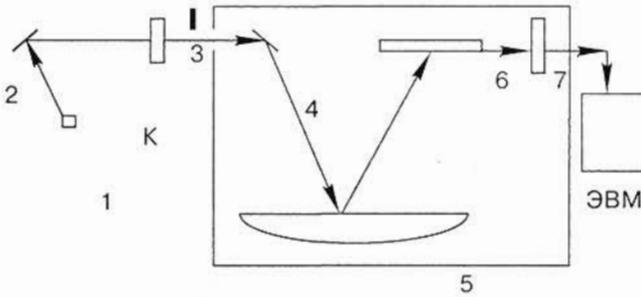
Исходя из этих предпосылок, автором был разработан многоканальный спектроанализатор для спектральной области 200–400 нм.

Структурная схема спектроанализатора представлена на рис. 4 и включает источник излучения, дифракционный полихроматор на вогнутой дифракционной решетке, многоканальный линейный фотоприемник с зарядовой связью и блок сопряжения с ЭВМ.



■ Рис. 3. Блок-схема информационно-измерительной системы мониторинга процедуры гемодиализа:

1 — пациент; 2 — аппарат «Искусственная почка»; 3 — диализатор; 4 — система подготовки раствора; 5 — источник излучения; К — проточная кювета с исследуемой средой; 6 — приемно-регистрирующая система многоканального спектроанализатора; 7 — блок обработки; 8 — ЭВМ; 9 — информация, представляемая врачу; 10 — коррекция режима работы аппарата «Искусственная почка»; 11 — коррекция назначения лекарственных препаратов пациенту



■ Рис. 4. Структурная схема спектроанализатора:

1 — источник излучения (дейтериевая лампа); 2, 4 — зеркала; К — кювета с раствором; 3 — заслонка; 5 — дифракционная решетка; 6 — матрица фотоприемников; 7 — блок управления и обработки

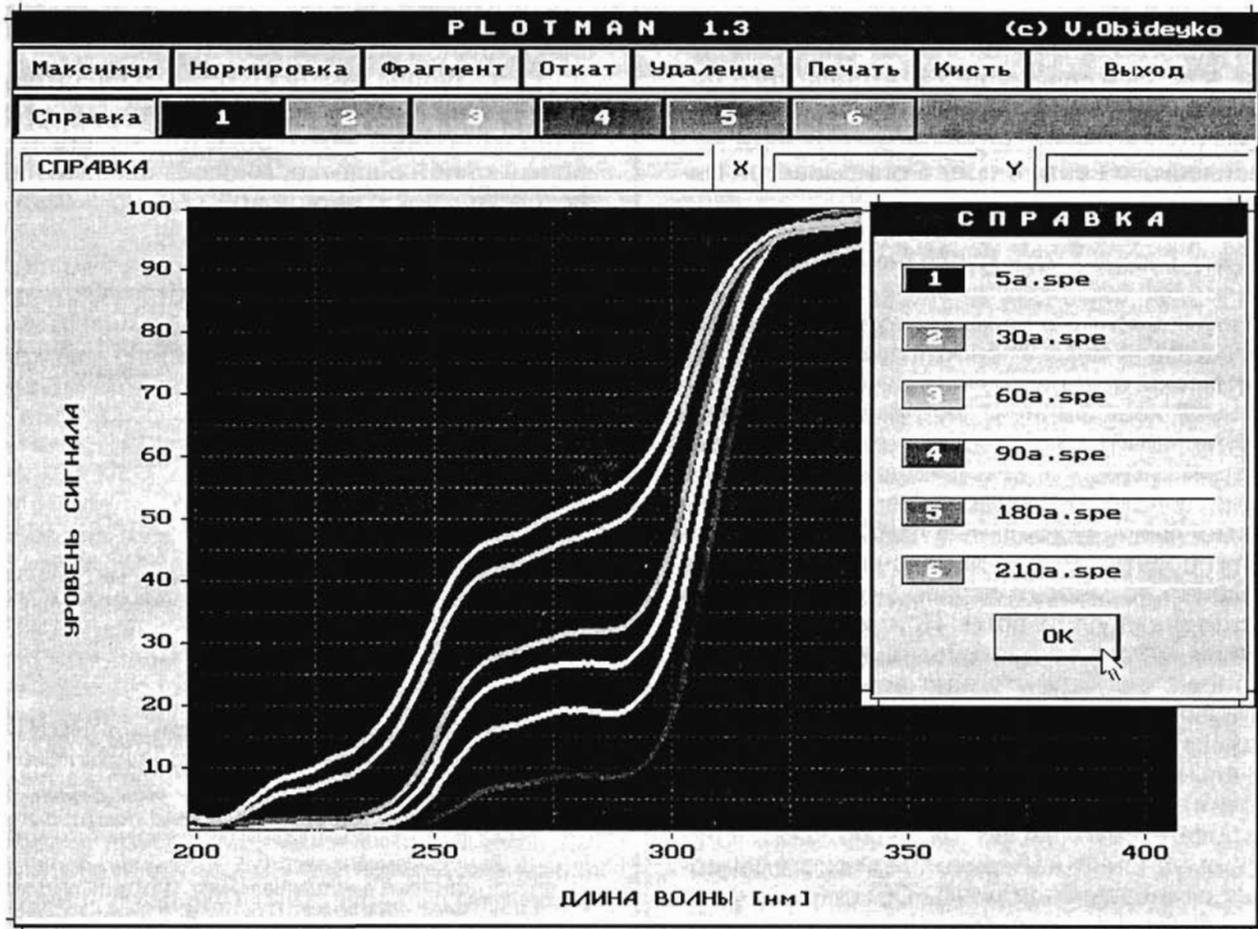
Основные технические характеристики прибора

| | |
|----------------------------------|----------------------------|
| Спектральная область | 200–400 нм |
| Разрешение | 0,5–1,0 нм |
| Число каналов | 512 |
| Время регистрации одного спектра | 8 мс |
| Пороговая чувствительность | Не хуже 5000 фотонов/канал |
| Время экспозиции | от 8 мс до 1,0 с |
| Совокупный динамический диапазон | 1 000 000 |
| Количество повторения циклов | 1–1000 |
| Питание от сети | 220 В, 50/60 Гц |

Управление режимами работы полихроматора осуществляется с пульта ЭВМ. Кювета с исследуемой жидкостью устанавливается перед входной щелью полихроматора. Толщина кюветы 5 мм, материал — кварц. Прибор проградуирован по линиям излучения He—Ne лампы.

Разработанная система была подключена к выходной магистрали аппарата «Искусственная почка» фирмы Fresenius в Городском центре гемокоррекции. На рис. 5 приведены спектрограммы динамики пропускания диализата в ходе одного из сеансов, на котором в окне «Справка» цифрами указано время (мин) с момента начала сеанса. Чистый диализат прозрачен (пропускание на уровне 100%) в исследуемой спектральной области. Изменение пропускания диализата по ходу сеанса свидетельствует о снижении концентрации выводимых из крови компонентов.

Поскольку основными токсическими компонентами, выводимыми



■ Рис. 5. Спектры пропускания диализата в ходе сеанса гемодиализа (больной М.)

мыми через полупроницаемую мембрану, являются креатинин, мочевины, мочевая кислота, фосфаты и другие низкомолекулярные вещества, предварительно была исследована каждая из данных компонент. Были приготовлены растворы каждого компонента определенной концентрации. Спектры пропускания для каждого раствора определялись по сравнению с дистиллированной водой. Данные исследования показали, что полосы поглощения многих компонент в значительной степени перекрываются и имеют идентичный характер. Построенные зависимости оптической плотности от концентрации свидетельствуют об отклонении от линейного закона даже при низких концентрациях. В связи с этим, применение традиционных методов расчета концентрации компонент смеси на одной или нескольких длинах волн, о которых упоминалось ранее, не дает приемлемых результатов. Кроме этого, сопоставление данных биохимического анализа, спектрограмм чистых компонент определенной концентрации и спектрограмм диализного раствора показывает, что некоторое количество исследуемых компонент диализата находится в связанном состоянии и не участвует в процессе взаимодействия с проходящим излучением [4].

Расширить диапазон измеряемых концентраций и учесть наблюдаемую экспериментально нелинейность зависимости оптической плотности от концентрации, обусловленную взаимодействием молекул для отдельного компонента, можно, если воспользоваться разложением функции $k_{\lambda}^0 = f(C)$ в ряд Тейлора и определить составляющие первого и второго порядка, ограничившись точностью ~1%:

$$k_{\lambda}^i = A_{1,\lambda} C_i + A_{2,\lambda} C_i^2, \quad (2)$$

где $A_{1,\lambda}$ и $A_{2,\lambda}$ — спектральные коэффициенты разложения первого и второго порядка; C_i — концентрация компонента в приготовленном растворе; $i = 1, \dots, n$ — порядковый номер спектра раствора с данной концентрацией.

Для расчета спектральных коэффициентов $A_{1,\lambda}$ и $A_{2,\lambda}$ необ-

ходимо приготовить растворы с известной концентрацией и измерить спектральный показатель поглощения $k_{i,\lambda}$ для каждой пробы. Для случая $i = 4$ можно записать систему уравнений:

$$\begin{cases} k_{1,\lambda} = A_{1,\lambda} C_1 + A_{2,\lambda} C_1^2 \\ k_{2,\lambda} = A_{1,\lambda} C_2 + A_{2,\lambda} C_2^2 \\ k_{3,\lambda} = A_{1,\lambda} C_3 + A_{2,\lambda} C_3^2 \\ k_{4,\lambda} = A_{1,\lambda} C_4 + A_{2,\lambda} C_4^2 \end{cases} \quad (3)$$

и определить коэффициенты $A_{1,\lambda}$ и $A_{2,\lambda}$ одним из статистических методов, например, методом наименьших квадратов. Согласно этому методу оставляются следующие матрицы:

$$C = \begin{bmatrix} C_1 & C_1^2 \\ C_2 & C_2^2 \\ C_3 & C_3^2 \\ C_4 & C_4^2 \end{bmatrix} \rightarrow A_{\lambda} = \begin{bmatrix} A_{1,\lambda} \\ A_{2,\lambda} \end{bmatrix} \rightarrow k_{\lambda} = \begin{bmatrix} k_{1,\lambda} \\ k_{2,\lambda} \\ k_{3,\lambda} \\ k_{4,\lambda} \end{bmatrix},$$

и решается уравнение вида $C \cdot \vec{A}_{\lambda} = \vec{k}_{\lambda}$.

Алгоритм решения по методу наименьших квадратов может быть записан как

$$\begin{aligned} C \vec{A}_{\lambda} = \vec{k}_{\lambda} &\Leftrightarrow C C \vec{A}_{\lambda} = C \vec{k}_{\lambda} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow (C C)^{-1} (C C) \vec{A}_{\lambda} &= (C C)^{-1} C \vec{k}_{\lambda} \Leftrightarrow \\ \Leftrightarrow \vec{A}_{\lambda} &= (C C)^{-1} C \vec{k}_{\lambda}, \end{aligned}$$

где для рассматриваемого случая выполнены следующие преобразования:

$$C C = \begin{bmatrix} C_1 & C_2 & C_3 & C_4 \\ C_1^2 & C_2^2 & C_3^2 & C_4^2 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_1 & C_1^2 \\ C_2 & C_2^2 \\ C_3 & C_3^2 \\ C_4 & C_4^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \sum_i C_i^2 & \sum_i C_i^3 \\ \sum_i C_i^3 & \sum_i C_i^4 \end{bmatrix};$$

$$(C C)^{-1} = \begin{bmatrix} b_1 & b_2 \\ b_2 & b_3 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{1}{\sum_i C_i^2} + \frac{(\sum_i C_i^3)^2}{(\sum_i C_i^2)^2 \left(\sum_i C_i^4 - \frac{(\sum_i C_i^3)^2}{\sum_i C_i^2} \right)} & \frac{-(\sum_i C_i^3)}{(\sum_i C_i^2) \left(\sum_i C_i^4 - \frac{(\sum_i C_i^3)^2}{\sum_i C_i^2} \right)} \\ \frac{-(\sum_i C_i^3)}{(\sum_i C_i^2) \left(\sum_i C_i^4 - \frac{(\sum_i C_i^3)^2}{\sum_i C_i^2} \right)} & \frac{1}{\sum_i C_i^4 - \frac{(\sum_i C_i^3)^2}{\sum_i C_i^2}} \end{bmatrix}$$

$$(C C)^{-1} C = \begin{bmatrix} b_1 & b_2 \\ b_2 & b_3 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} C_1 & C_2 & C_3 & C_4 \\ C_1^2 & C_2^2 & C_3^2 & C_4^2 \end{bmatrix} =$$

$$= \begin{bmatrix} b_1C_1 + b_2C_1^2 & b_1C_2 + b_2C_2^2 & b_1C_3 + b_2C_3^2 & b_1C_4 + b_2C_4^2 \\ b_2C_1 + b_3C_1^2 & b_2C_2 + b_3C_2^2 & b_2C_3 + b_3C_3^2 & b_2C_4 + b_3C_4^2 \end{bmatrix}$$

$$\vec{A} = (C \cdot C)^{-1} C \cdot \vec{k}_\lambda =$$

$$= \begin{bmatrix} k_{1,\lambda}(b_1C_1 + b_2C_1^2) + k_{2,\lambda}(b_1C_2 + b_2C_2^2) + \\ + k_{3,\lambda}(b_1C_3 + b_2C_3^2) + k_{4,\lambda}(b_1C_4 + b_2C_4^2) \\ k_{1,\lambda}(b_2C_1 + b_3C_1^2) + k_{2,\lambda}(b_2C_2 + b_3C_2^2) + \\ + k_{3,\lambda}(b_2C_3 + b_3C_3^2) + k_{4,\lambda}(b_2C_4 + b_3C_4^2) \end{bmatrix}$$

Характерной особенностью предлагаемой методики является возможность рассчитать коэффициенты $A_{1,\lambda}$ и $A_{2,\lambda}$ для любого компонента в широком диапазоне концентраций во всей анализируемой спектральной области.

Разработанный алгоритм был применен для моделирования спектрального поглощения растворов креатинина, мочевины, мочевой кислоты и растворов других жидких биологических сред.

Кроме этого, рассматриваемая методика позволяет вычислить концентрацию анализируемого компонента в растворе в пределах диапазона концентраций, использованных при вычислении коэффициентов разложения.

По результатам достаточно обширных исследований спектров диализата в процессе сеансов гемодиализа был определен вид корреляционных характеристик и разработана оригинальная методика определения уремических токсинов в диализном растворе. Анализ корреляционных характеристик показал, что вид спектральных характеристик поглощения диализата в значительной степени определяется присутствием в нем мочевой кислоты, нуклеиновых кислот, креатинина и среднемoleкулярных пептидов. В зависимости от соотношения этих компонентов в диализате спектрограммы условно можно разделить на четыре группы. Методика определения концентрации уремических токсинов в диализате потребовала уточнения корреляционных характеристик для каждой из этих групп.

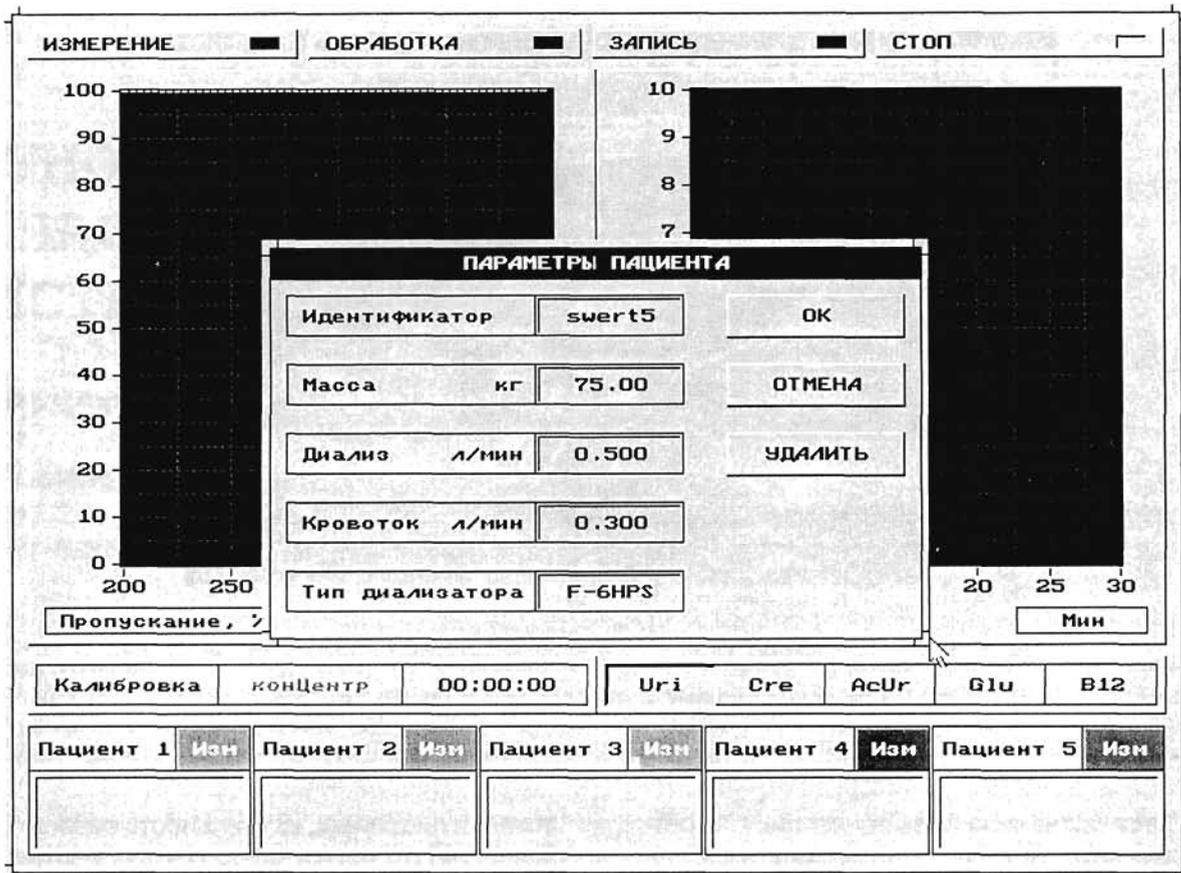
Проведенные исследования позволили разработать пакет программ обработки спектрограмм с целью расчета концентрации наиболее информативных компонент: мочевой кислоты, креатинина, мочевины и нуклеиновых кислот и, в некоторых случаях, глюкозы. Вначале идентифицируется принадлежность предъявленного для обработки спектра к одной из групп, затем по информационным признакам и корреляционным характеристикам по методу наименьших квадратов рассчитываются концентрации анализируемых компонентов. Расчет проводится в пределах спектрального интервала 200–380 нм, причем коротковолновая и длинноволновая границы зависят от уровня поглощения и индивидуальны для каждой компоненты. На заключительном этапе определяется коэффициент подобия рассчитанного и предъявленного спектров и принимается решение о степени достоверности выполненных расчетов.

Диапазон измеряемых концентраций составляет: по креатинину — 0,02–0,35 ммоль/л, по мочевины — 0,5–12,5 ммоль/л, по мочевой кислоте — 0,01–0,2 ммоль/л. Чувствительность прибора к изменению концентрации по креатинину — 0,005 ммоль/л, по мочевины — 0,1 ммоль/л, по мочевой кислоте — 0,005 ммоль/л. Погрешность измерений по креатинину — 0,01 ммоль/л, по мочевины — 0,2 ммоль/л, по мочевой кислоте — 0,01 ммоль/л.

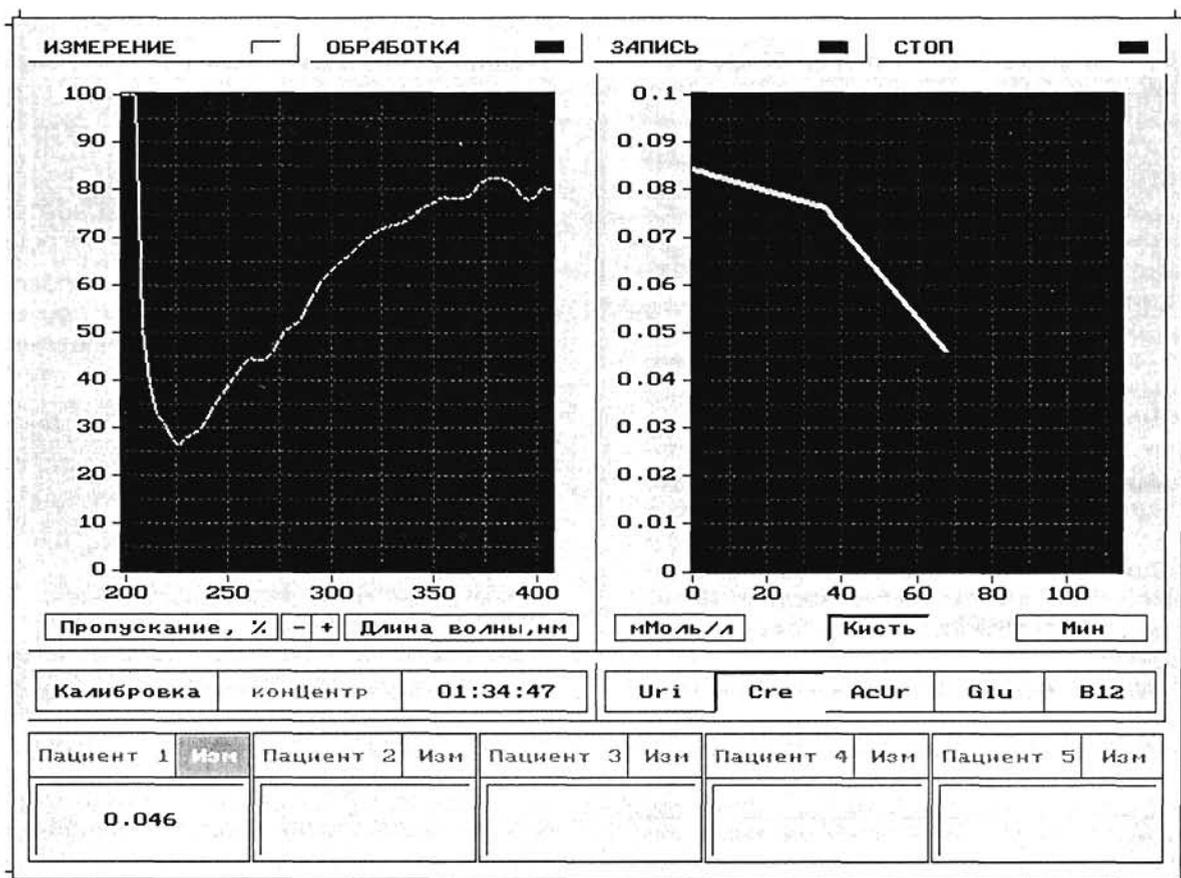
Разработанная методика была использована при создании аппаратно-вычислительного комплекса для мониторинга процесса гемодиализа. Вид экрана монитора перед началом сеанса представлен на рис. 6.

Работа может проводиться как в автоматическом, так и в ручном режиме. Предварительно заполняется карта больного, указывается тип диализатора, скорость потока крови и диализата, длительность процедуры и интервал измерений. В ручном режиме одновременно могут исследоваться пять больных с произвольным интервалом измерений. Затем проводится калибровка спектроанализатора, при этом в память ЭВМ вводится уровень фонового и 100 % сигналов, устанавливается длительность экспозиции и число выборок усреднения. После заполнения карты по запросу о начале сеанса система переключается в режим мониторинга. В этом режиме на экране монитора отображается спектрограмма диализата, протекающего в данный момент времени через кювету и текущее время анализа. В моменты времени, установленные в параметрах анализа, система отключается для расчета концентрации анализируемых компонентов. По окончании расчетов (в зависимости от типа ЭВМ от 1 до 3 мин) в нижней части экрана появляются числовые значения рассчитанных концентраций для каждой компоненты и для каждого больного. Одновременно в правом верхнем окне строится график временных зависимостей динамики концентрации по каждой компоненте, или, по желанию, объем выведения токсических метаболитов на данный момент для каждого больного. Параллельно записываются файлы параметров анализа, спектрограммы каждого измерения, файлы рассчитанных концентраций и объема выведения на момент измерения, и приведенный к единице массы больного объем выведенных в ходе сеанса токсинов в ммоль/кг. Вид экрана в процессе мониторинга представлен на рис. 7.

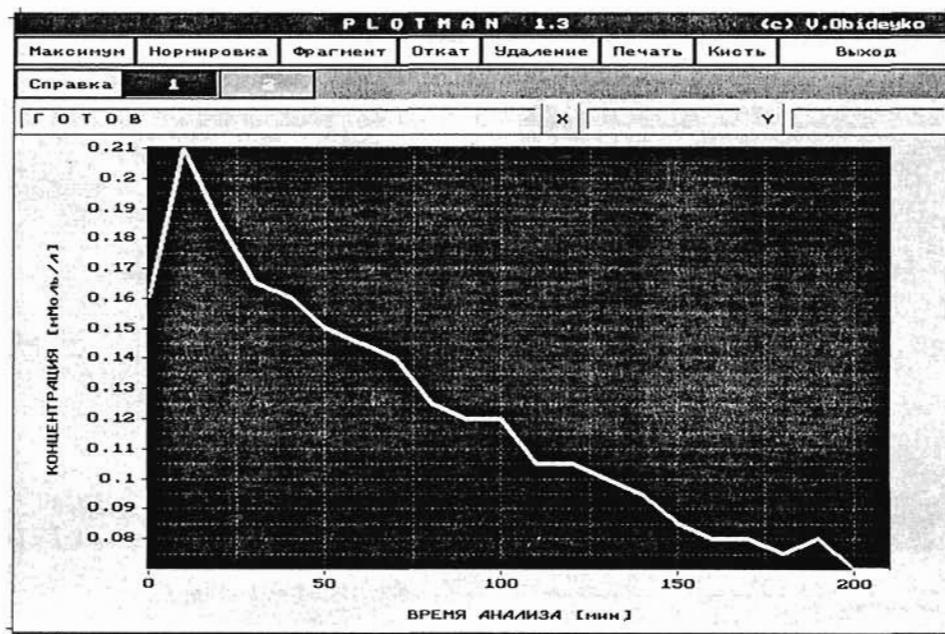
В ходе мониторинга, продолжающегося несколько часов, возможны изменения уровня фонового излучения и 100 % сигнала, обусловленные временной нестабильностью источника излучения и приемно-регистрирующего тракта. В связи с этим в приборе предусмотрено проведение промежуточных калибровок.



■ Рис. 6. Вид экрана монитора и карты параметров анализа сеанса гемодиализа



■ Рис. 7. Вид экрана монитора в ходе сеанса



■ Рис. 8. Динамика концентрации креатинина в ходе мониторинга сеанса гемодиализа

На рис. 8 представлена временная зависимость концентрации креатинина, полученная в ходе одного из сеансов.

Заключение

Применение спектрофотометрического метода позволяет проводить мониторинг сеанса гемодиализа одновременно по нескольким метаболитам как для одного, так и для группы больных. По ходу мониторинга врач имеет возможность получать информацию о состоянии больного, об эффективности процедуры, проводить коррекцию лечения.

Информация, необходимая врачу для возможной коррекции сеанса, включает:

- концентрацию компонент в диализате на начало сеанса (этот параметр коррелирует с содержанием уремических токсинов в крови больного до сеанса гемодиализа);

- временной интервал, в течение которого концентрация данной компоненты в диализате снижается в 2 раза (характеристика скорости процесса диализа);

- время достижения уровня снижения концентрации данной компоненты в диализате в 5 раз (параметр, характеризующий эффективную длительность сеанса).

Руководствуясь этими данными, лечащий врач может изменить один из параметров процедуры в ходе сеанса (скорость кровотока, скорость про-

текания диализата, длительность сеанса), назначить больному дополнительно или отменить уже назначенные лекарственные препараты, а также изменить тип диализатора на следующий сеанс и рассчитать адекватность процедуры по любому из анализируемых компонентов.

Разработанная система прошла тестовые испытания и в течение двух лет используется в Городском центре гемокоррекции для мониторинга сеансов гемо- и перитонеального диализа.

Параллельный биохимический анализ контрольных проб диализата, проведенный стандартными методами и с помощью разработанной системы, показал, что относительная погрешность измерений не превышала 10 %.

Литература

1. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. — СПб., 2000. — 575 с.
2. Василевский А. М., Корнилов Н. В. Устройство мониторинга жидких биологических сред. Пат. № 2161791, Россия, 1998.
3. Свердлова О. В. Электронные спектры в органической химии. — Л.: Химия, 1985. — 248 с.
4. Василевский А. М., Корнилов Н. В. Мониторинг диализной жидкости в процессе гемодиализа по спектрам экстинкции в ультрафиолетовой области спектра// Оптический журнал. — 1999. — Т. 66, № 8. — С. 24-27.