

### ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

*А.М. Василевский, Р.П. Герасимчук, А.Ю. Земченков, Г.А. Коноплев, А.В. Рубинский, О.С. Степанова, А.А. Фрорип*

#### **Двухволновой оптико-электронный сенсор для мониторинга концентрации мочевой кислоты в диализной жидкости**

##### **Аннотация**

Рассмотрены существующие методы и аппаратура для on-line мониторинга процедуры гемодиализа. Предложен метод определения концентрации мочевой кислоты в диализате по уровню спектрального поглощения на двух длинах волн в УФ-области спектра. Приводятся основные характеристики и структурная схема оптико-электронного сенсора, построенного на базе УФ-светодиодов и реализующего мониторинг концентрации мочевой кислоты в диализной магистрали аппарата «Искусственная почка». Анализируются результаты клинических испытаний разработанного сенсора.

Гемодиализ (ГД) – процедура экстракорпорального очищения крови больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), от продуктов метаболизма низкой молекулярной массы и излишков воды, реализуемая с помощью аппаратов «Искусственная почка» (ИП) [1].

Современные аппараты ИП имеют развитую систему контроля по многим параметрам (давление и температура в магистралях, скорости кровотока и потока диализата, осмолярность и проводимость диализата, объем ультрафильтрации, трансмембранное давление и др.), обеспечивающую безопасность ГД для больного при разных режимах проведения процедуры. Для оперативной оценки эффективности (адекватности) по ходу сеанса ГД необходимо в режиме on-line отслеживать концентрацию одной или нескольких маркерных субстанций (маркеров уремии) в оттекающем диализате в диализной магистрали аппарата ИП. Практическая реализация мониторинга по этим параметрам требует применения специальных систем.

В настоящее время существует три основных разновидности систем мониторинга состава диализата: системы на базе электрохимических датчиков мочевины; кондуктометрические системы; оптико-электронные системы. В основе оптико-электронных систем лежит измерение спектрального пропускания диализата в УФ-области спектра на одной или нескольких длинах волн в режиме on-line [2]-[6]. Подобные системы содержат проточную кювету, которая подключается к выходной диализной магистрали, источник и приемник излучения. Оптико-электронные системы имеют целый ряд преимуществ перед устройствами на основе электрохимических и кондуктометрических датчиков: позволяют определять концентрацию одновременно нескольких компонентов диализата, не требуют применения расходных материалов, не содержат сложных механических или гидравлических узлов. В последние годы были созданы светодиоды на основе широкозонных полупроводниковых соединений типа AlGaIn, излучающие в спектральной области 240...350 нм, которые могут служить базой для создания ми-

ниатюрных спектральных сенсоров, что устраняет необходимость использования дорогостоящей аппаратуры. Относительный недостаток оптико-электронных систем – невозможность мониторинга концентрации мочевины, которая не имеет характеристических полос поглощения в доступной для измерения спектральной области.

Целью рассматриваемой работы является исследование и разработка биспектрального оптико-электронного сенсора для мониторинга процесса ГД по концентрации мочевой кислоты, основанного на анализе спектрального поглощения оттекающего диализата в двух квазимонохроматических участках УФ-области спектра в режиме реального времени.

Мочевая кислота является одним из основных низкомолекулярных уремических токсинов и обладает заметным спектральным поглощением в области 285...295 нм ( $\lambda_{\max} = 290$  нм). Данное вещество накапливается в организме больных ХПН и удаляется в процессе ГД, поэтому изменение его концентрации в оттекающем диализате дает объективную информацию об эффективности процедуры ГД.

##### **Биспектральный метод определения концентрации мочевой кислоты в диализате**

Длительные (более 10 лет, более 150 пациентов) спектральные исследования проб оттекающего диализата, взятых из выходной магистрали аппарата ИП в различные моменты времени по ходу сеанса ГД, показали, что динамика спектрального поглощения диализата в области длин волн 260...300 нм (рис. 1) имеет тесную корреляционную связь с динамикой концентрации мочевой кислоты [5]. Величина коэффициента корреляции концентрации и интегрального поглощения диализата в области длин волн 278...302 нм превышает 0,99, что указывает на принципиальную возможность мониторинга концентрации мочевой кислоты методом УФ-спектрофотометрии.

Основываясь на результатах спектрального анализа проб диализата и результатах математического моделирования, ав-

торы предложили биспектральный метод определения концентрации мочевой кислоты [7], суть которого заключается в том, что спектральное поглощение диализата в области 260...300 нм рассматривается как поглощение двухкомпонентной среды, включающей в себя мочевую кислоту и псевдокомпонент НК, представляющий собой комбинацию нескольких идентифицированных (гиппуровая кислота, псевдоурин, аденозин) и неидентифицированных компонентов, клиническая значимость которых к настоящему времени окончательно не определена. При этом спектральное поглощение диализата в области 285...295 нм в основном обусловлено мочевой кислотой, а оптимальной для оценки вклада в поглощение псевдокомпонента НК является область 260...270 нм, где удельное поглощение мочевой кислоты минимально.

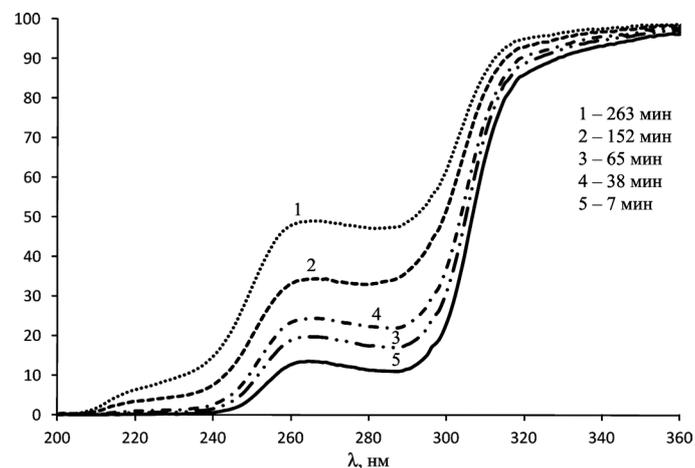


Рис. 1. Спектры пропускания диализата в различные моменты времени по ходу сеанса ГД

Метод дает возможность реализовать on-line мониторинг процедуры ГД по мочевой кислоте с использованием компактной и недорогой аппаратуры на базе УФ-светодиодов, излучающих в узких (квазимонохроматических) спектральных участках 285...295 и 260...270 нм. При этом характеристики современных УФ-светодиодов таковы, что дополнительная монохроматизация излучения не требуется.

### Биспектральный оптико-электронный сенсор

Разработанный сенсор обеспечивает автоматизированное измерение коэффициентов пропускания диализной жидкости в диализной магистрали аппарата ИП в узких спектральных интервалах вблизи длин волн 262 и 287 нм. Сенсор изготовлен фирмой «LDIAMON AS» (Тарту, Эстония).

Прибор содержит оптический модуль (рис. 2), включающий в себя источники излучения 1 – УФ-светодиоды с максимумом спектра излучения на длинах волн 287 и 262 нм; кварцевую проточную кювету 3, подключенную к диализной магистрали аппарата ИП 9; «солнечнослепой» фотоприемник 4 для регистрации УФ-излучения светодиодов, прошедшего через кювету с диализатом; модуль питания источников излучения 2; модуль регистрации и обработки электрических сигналов 5, включающий в себя усилитель и аналогово-цифровой преобразователь; модули управления и обработки данных 6 и обмена данными с компьютером 7; компьютер 8.

Сенсор работает следующим образом. Излучение светодиодов 1 направляют на проточную кювету 3, подключенную к диализной магистрали аппарата ИП 9, и фокусируют прошедшее через кювету с диализной жидкостью излучение на фотоприемник 4. С помощью модуля регистрации 5 электрические сигналы с выхода фотоприемника усиливаются и преобразуются в цифровой код. Модуль управления и обработки данных 6 обеспечивает установку режима регистрации в модуле 5, управление работой источников излучения с помощью модуля питания источников 2, регистрацию сигналов фотоприемника, сохранение данных во внутреннем буфере, формирование и передачу данных в модуль обмена данными с компьютером 7.

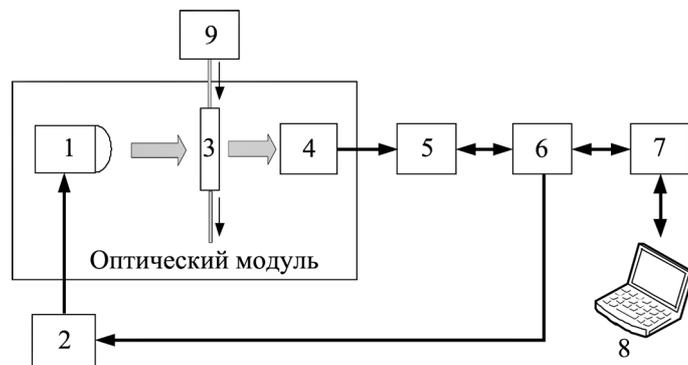


Рис. 2. Структурная схема двухволнового сенсора

Внутренняя программа микроконтроллера реализует регистрацию рабочего (источники излучения включены) и темнового (источники излучения выключены) сигналов фотоприемника с интервалом времени 1 с. Значения соответствующих сигналов записываются во внутренние информационные регистры сенсора, откуда по внешней команде могут быть считаны и переданы на ПК через физический интерфейс USB. Управление биспектральным сенсором, автоматизированная регистрация спектральной информации в режиме on-line, расчет концентрации мочевой кислоты в соответствии с разработанным методом и вывод результатов мониторинга сеанса ГД в удобной для медицинского персонала форме реализуются с помощью ПК в программе HDMonitor.

### Результаты клинических испытаний сенсора

Клинические испытания сенсора проводились в отделении гемодиализа Мариинской больницы г. Санкт-Петербурга; исследования были проведены в ходе 23 сеансов ГД у 9 пациентов. Временные зависимости спектрального пропускания диализата и концентрации мочевой кислоты для одного из пациентов, полученные в ходе одного из сеансов ГД, совместно с результатами биохимического анализа на автоматическом анализаторе «Beckman Coulter AU680» приведены на рис. 3 и 4 соответственно.

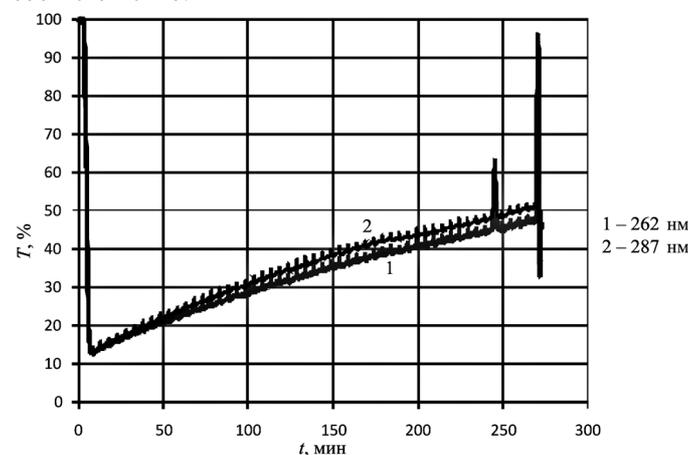


Рис. 3. Спектральное пропускание диализата в двух узких спектральных интервалах (центральные длины волн 262 и 287 нм) в ходе мониторинга одного из сеансов гемодиализа

Для статистического анализа результатов определения концентрации мочевой кислоты в пробах диализата применялся метод Бланда-Альтмана [8], позволяющий сравнивать две аналитических методики. Результаты статистического анализа показали хорошую сходимость данных, полученных с помощью сенсора, с данными биохимических исследований. Коэффициент корреляции составил  $R = 0,987$ , среднее значение абсолютной погрешности определения концентрации мочевой кислоты – 3,6 мкмоль/л, среднеквадратическая погрешность – 6,5 мкмоль/л.

В дальнейшем разработанные биспектральный метод и оптико-электронный сенсор были использованы для исследо-

вания кинетики элиминации мочевой кислоты в ходе процедуры ГД в рамках двухпуловой модели распределения уремиических маркеров в организме человека [9]. Преимущество используемых методов и аппаратуры перед традиционными подходами, предполагающими периодический забор проб крови больного для биохимического анализа (не менее 5...7 проб за сеанс ГД), заключается в том, что сенсор позволяет получать временные зависимости концентрации мочевой кислоты по ходу сеанса ГД с очень высоким разрешением по времени. Это дало возможность произвести аппроксимацию кривых в соответствии с двухпуловой моделью (рис. 4) и рассчитать постоянные времени выведения мочевой кислоты, не прибегая к дополнительным измерениям в междиализный период [9].

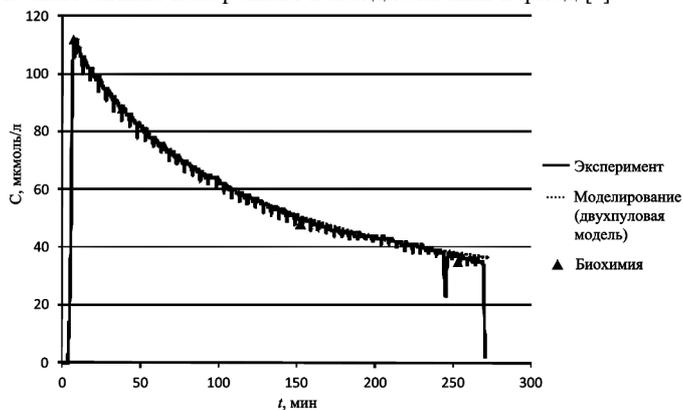


Рис. 4. Временная зависимость концентрации мочевой кислоты в оттекающем диализате, рассчитанная по данным биспектрального сенсора, результаты моделирования (двухпуловая модель) и данные биохимического анализа нескольких проб, взятых в ходе сеанса

Таким образом, результаты клинических испытаний доказали, что характеристики погрешности определения концентрации мочевой кислоты биспектральным сенсором не хуже характеристик погрешности определения концентрации мочевой кислоты биохимическим анализатором «Beckman Coulter AU680», поэтому разработанный оптико-электронный сенсор может быть рекомендован для мониторинга процесса ГД как в исследовательских целях, так и в клинической практике.

#### Список литературы:

1. Hörl W.H., Koch K.-M., Lindsay R.M., Ronco C., Winchester J.F. (Eds.) Replacement of Renal Function by Dialysis. 5th ed. – Springer, 2004. 1604 p.
2. Daugirdas J.T., Tattersall J.E. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: Potential benefits to patients and cost savings // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. PP. 833-835.
3. Fridolin I., Lauri K., Jerotskaja J., Luman M. Nutrition estimation of dialysis patients by on-line monitoring and kinetic modeling // *Estonian Journal of Engineering.* 2008. Vol. 14. № 2. PP. 177-188.

4. Umimoto K., Tatsumi Y., Jokei K. Attempt to detect uremic substances in spent dialysate by optical measurement // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (Suppl. 6). V1127.
5. Василевский А.М. Информационно-измерительная система мониторинга сеанса гемодиализа по спектрам экстинкции в УФ-области спектра // *Информационно-управляющие системы.* 2003. № 1. С. 40-46.
6. Василевский А.М., Коноплев Г.А. Поликомпонентный мониторинг процесса гемодиализа методом УФ-спектрометрии // *Биотехносфера.* 2009. № 1. С. 18-25.
7. Василевский А.М., Коноплев Г.А., Лопатенко О.С. и др. Исследование биспектрального метода мониторинга мочевой кислоты в процессе гемодиализной процедуры // *Известия СПбГЭТУ «ЛЭТИ».* 2012. № 10. С. 97-104.
8. Bland J.M. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement // *The Lancet.* 1986. № 8. PP. 307-310.
9. Burgelman M., Vanholder R., Fostierx H., Ringoir S. Estimation of parameters in a two-pool urea kinetic model for hemodialysis // *Med. Eng. Phys.* 1997. Vol. 19. PP. 69-76.

Александр Михайлович Василевский,  
д-р техн. наук, профессор,

Георгий Асадович Коноплев,  
канд. техн. наук, доцент,

Оксана Сергеевна Степанова,  
канд. техн. наук, ассистент,

кафедра квантовой электроники  
и оптико-электронных приборов,

Санкт-Петербургский государственный  
электротехнический университет «ЛЭТИ»,

Александр Юрьевич Земченко,  
гл. нефролог Комитета по здравоохранению

Правительства Санкт-Петербурга,  
канд. мед. наук, зав. отделением диализа,

Роман Павлович Герасимчук,  
врач отделения диализа,

СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница»,  
Артёмий Владимирович Рубинский,

канд. мед. наук, доцент,  
кафедра физики, математики и информатики,

Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,

г. С.-Петербург,  
Александр Фролов,

канд. техн. наук, технический директор,  
«LDIAMON AS»,

г. Тарту, Эстония,  
e-mail: amvasilevsky@mail.ru

\* \* \* \* \*