

Прикроватный аппаратно-программный комплекс для оценки функционального состояния системы гемостаза

Аннотация

Приводятся результаты разработки аппаратно-программного комплекса для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза с использованием нативной крови пациента. Предложена структурная схема комплекса, приведены основные решения в аппаратной и программной частях. Разработана конструкция пьезопреобразователя для низкочастотной пьезотромбоэластографии. Проведена оценка сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у добровольцев в режиме реального времени с использованием разработанного аппаратно-программного комплекса. Полученные результаты показали высокую степень соответствия стандартным методам, применяемым для оценки функционального состояния системы гемостаза, а также преимущество, заключающееся в возможности исследования цельной крови в режиме Point-of-Care Test (у постели больного).

Введение

В патогенезе практически любого заболевания системе гемостаза принадлежит ключевая роль, что делает оценку функционального состояния сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолитического звеньев актуальной проблемой. Особое место среди методов оценки функционального состояния системы гемостаза принадлежит «глобальным» тестам (ТЭГ, ТЭМ, НПТЭГ, ВСК) [1]. Глобальные тесты имеют следующие преимущества по сравнению с клоттинговыми и амидолитическими тестами (АЧТВ, ПВ, D-димер, МНО и т. д.) [2]:

- работа с цельной кровью (начало анализа сразу после забора крови), т. е. с образцом, содержащим аликвоты всего, что присутствует в кровотоке во время забора крови (продукты эндотелия, факторы свертывания крови, ингибиторы/активаторы гемостаза и фибринолиза и т. д.) и влияет на процесс коагуляции;
- регистрация полного цикла фибриногенеза в условиях стандартизированной контактной активации и графическое отражение его вязкостных характеристик по изменению вязких свойств крови при изменении ее агрегатного состояния.

Ротационная тромбоэластография, считающаяся «золотым стандартом», представленная на российском рынке тромбоэластографами «TEG5000» («Haemonetics Corporation», США) и «Rotem Delta» («Tem Innovations GmbH», Германия) [3], имеет ряд недостатков, ключевым из которых является невозможность оценки начальных этапов фибринообразования – время

задержки. Наличие трудоемкого преаналитического этапа, высокая стоимость реагентов и калибраторов делают использование отмеченных тромбоэластографов в клинической практике затруднительным.

Целью рассматриваемой работы являлась разработка аппаратно-программного комплекса для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза в нативной крови на основе метода пьезотромбоэластографии на всех этапах фибринообразования от инициации до образования поперечно-сшитого фибрина и его возможного лизиса, в котором были бы сведены к минимуму отмеченные недостатки существующих аналогов.

Описание прибора

Разработка аппаратно-программного комплекса для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза в нативной крови включала в себя следующие основные этапы:

- разработку аппаратной части, отвечающей современным требованиям, предъявляемым к медицинскому оборудованию;
- разработку датчика, позволяющего оценить все этапы фибринообразования;
- разработку программной части, упрощенной и интуитивно понятной для медицинских специалистов.

Структурная схема прибора представлена на *рис. 1*. Ключевым элементом аппарата является микроконтроллер «ATmega2560-16AU», управляемый программой, хранящейся в его энергонезависимой памяти (ПЗУ) размером 256 Кб. Мик-

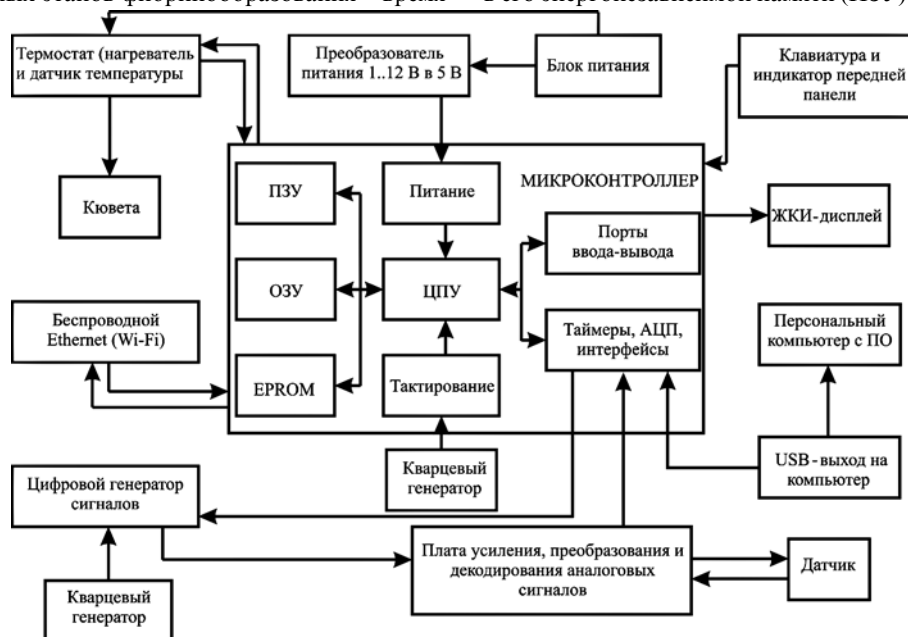


Рис. 1. Структурная схема аппаратно-программного комплекса

роконтроллер имеет объем оперативной памяти (ОЗУ) 8 Кб, достаточный для накопления и анализа данных в процессе работы, и энергонезависимую память для хранения полученных результатов (EPROM) 4 Кб. Микроконтроллер обладает набором встроенных периферийных устройств для подключения необходимых аналоговых и цифровых устройств [4], [5]. Данный микроконтроллер выбран благодаря относительно низкой цене, надежности и достаточному уровню производительности.

В дополнение к микроконтроллеру в состав измерительной системы входят узел питания, пленочная клавиатура с индикаторами, дисплей, генераторы сигнала, модуль Wi-Fi, термостат, измерительная плата. Для электропитания прибора разработан отдельный узел, обеспечивающий стабильное выходное напряжение 5 В при изменении входного напряжения в пределах +8...+16 В. Таким образом, питание прибора возможно от сетевого адаптера ~200 В, 50 Гц, обеспечивающего выходное напряжение в диапазоне +8...+16 В при токе 1 А.

Индикация показаний в процессе работы и вывод служебной информации происходят на ЖК-дисплее. Для использования прибора при плохом освещении предусмотрена возможность включения подсветки дисплея. Для связи с компьютером предусмотрен стандартный порт USB, через который кабелем прибор подключается к ПК. Специальных драйверов не требуется, при подключении компьютера к Интернету система Windows автоматически устанавливает необходимые файлы для корректного соединения с устройством. В дополнение к кабельному USB-соединению прибор оснащен модулем Wi-Fi для беспроводного обмена данными со стационарным ПК или ноутбуком.

Термостатирование измерительной кюветы является необходимым при работе с кровью. Для управления термостатированием измеряемого образца в приборе присутствуют нагревательный элемент и цифровой датчик температуры. Микроконтроллер поддерживает температуру термостата на установленном значении. Для включения и отключения термостата, изменения заданной температуры к контроллеру подключены кнопки, а для индикации состояния на передней панели расположен светодиод.

Плата усиления, преобразования и декодирования аналоговых сигналов, к которой подключается датчик, выполнена с использованием микросхемы цифрового DDS-генератора сигналов (AD9833BRMZ), управляемой командами от микроконтроллера. Данная микросхема генерирует синусоидальный сигнал в диапазоне + 0,04...0,65 В с перестраиваемой частотой, который преобразуется из однополярного в двуполярный

переменный сигнал, усиливается и подается на одну из половин пьезоэлемента датчика. В зависимости от сопротивления среды, в которую погружена игла, соединенная с пьезоэлементом, снимаемый со второй половины пьезодатчика сигнал поступает в узел аналоговой обработки, в котором происходит усиление, преобразование из двуполярного переменного в постоянный сигнал, амплитуда которого пропорциональна максимальной амплитуде исходного сигнала. Полученное постоянное напряжение измеряется АЦП микроконтроллера, производится пересчет значения напряжения с требуемыми коэффициентами для получения значений в нужном диапазоне. При запросе программы с ПК (каждые 6 с), микроконтроллер передает требуемое значение через порт USB, по полученным значениям строится график на экране ПК.

Программное обеспечение для ПК было разработано на базе ПО «ИКС-Гемо3» для низкочастотного пьезотромбоэластографа (НПТЭГ) АРП-01М «Меднорд» (ФСР 2010/09767, «Меднорд-Техника», Россия) [6]. Основные изменения по сравнению с имеющимся ПО связаны с калибровкой прибора, изменением алгоритмов обмена данными, применением канала связи Wi-Fi, внедрением системы поддержки принятия решений, назначение которой заключается в облегчении оценки функционального состояния системы гемостаза врачами-клиницистами. Данная система разработана с применением принципа нейронных сетей, результатом ее работы служит выбор наиболее подходящего заключения из одиннадцати вариантов [7].

Описание пьезоэлектрического датчика

Ключевым компонентом аппаратно-программного комплекса является пьезоэлектрический датчик, обеспечивающий необходимый уровень чувствительности для оценки всех звеньев системы гемостаза. Датчик регистрирует изменение упругого сопротивления крови резонансным колебаниям «иглы-резонатора» в процессе свертывания. Игла-резонатор закреплена на пьезоэлектрическом элементе, который представляет собой латунную основу, покрытую пьезокерамическим слоем и разделенную на два полукруглых сегмента. Игла изогнута посередине в виде петли. Второй, незакрепленный конец иглы погружается в кювету с кровью пациента. Частота колебаний иглы-резонатора в воздухе и жидкости поддерживается одинаковой. Рабочий диапазон частот составляет 2600...3100 Гц. Разница между амплитудами колебаний в воздухе и жидкости является полезным сигналом. На *рис. 2а, б* представлены два варианта формы волновода, рассматриваемые при создании датчика.

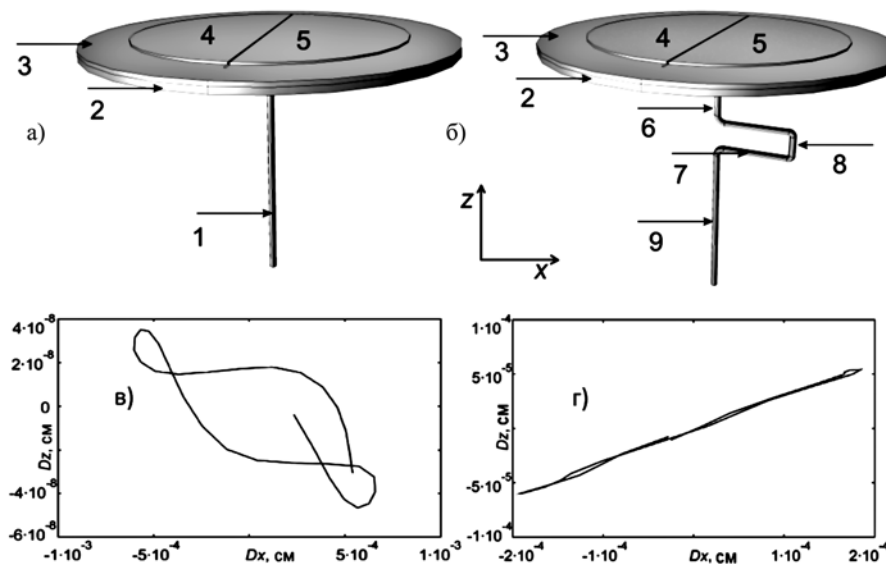


Рис. 2. Модель пьезоэлектрического датчика с прямой (а) и изогнутой (б) иглами-резонаторами и рассчитанный вид траектории конца прямолинейного стержня (в) и стержня с прямоугольной петлей (г) при установившихся колебаниях и частоте вынуждающей силы 2700 Гц: 1 – цилиндрический стержень; 2 – прямоугольный обод; 3 – латунный диск; 4, 5 – пьезоэлектрические полукруглые пластины; 6, 7, 8, 9 – цилиндрические участки стержня с прямоугольным плечом

На рис. 2в представлен вид траектории нижнего конца стержня, где Dx и Dz – горизонтальное и вертикальное смещения конца стержня из положения равновесия. Как следует из рисунка, траектория имеет сложный вид. Максимальное смещение конца иглы-резонатора из положения равновесия вдоль вертикальной оси не превышает $4 \cdot 10^{-8}$ см, что сравнимо с величиной деформации латунного диска под механическим воздействием пьезоэлектрика. Смещение вдоль горизонтального направления Dx на четыре порядка больше, чем Dz , что обусловлено наличием асимметричной нагрузки со стороны пьезоэлектрика-генератора. На рис. 2г представлен вид траектории конца стержня с прямоугольной петлей. Как следует из представленных данных, траектория имеет вид практически прямой линии, соответствующей сложению взаимно перпендикулярных колебаний одинаковой частоты с нулевой разностью фаз. Сравнение рис. 2в и г показывает, что наличие прямоугольной петли у стержня приводит к увеличению амплитуды смещения Dz на три порядка при незначительном уменьшении Dx . Увеличение амплитуды напряжения на регистрирующем пьезоэлементе от стержня с прямоугольной петлей объясняется появлением дополнительного момента упругих сил, обеспечивающих изгибные колебания в месте петли и дополнительное давление на верхнюю часть стержня, что соответственно усиливает давление латунной пластины на регистрирующий пьезоэлемент. Таким образом, напряжение $U(t)$, формируемое рамкой с прямоугольными петлями, является более предпочтительным для регистрации влияния сил вязкого трения на амплитудно-частотные характеристики пьезодатчика. Этот сигнал имеет большую амплитуду и по форме близок к гармоническому, что упрощает его обработку при измерении и определении величины изменения амплитудно-частотных характеристик под влиянием сил вязкости [8].

Результаты экспериментов

На рис. 3 представлен внешний вид разработанного комплекса. Исследования на нативной крови с использованием разработанного прибора проводилось на базе клиники НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга с участием пациентов с различным состоянием системы гемостаза, после подписания ими добровольного информированного согласия. Расчет параметров тромбоэластограмм производился по аналогии с существующим методом НПТЭГ АРП-01М «Меднорд» (ФСР 2010/09767, «Меднорд-Техника», Россия). Определялись временные параметры (t_{0-6}), амплитудные параметры (A_{0-6}), и рассчитывались: интенсивность контактной коагуляции (ИКК), константа тромбиновой активности (КТА), интенсивность коагуляционного драйва (ИКД), интенсивность полимеризации сгустка (ИПС), максимальная ам-

плитуда (МА), интенсивность ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС), коэффициент суммарной противосвертывающей активности (КСПА) [2].

Параметры системы гемостаза, полученные с использованием разработанного комплекса, сравнивались с «золотым стандартом» реаниматологии – тромбоэластометрией («Rotem Delta»). Исследование параметров системы гемостаза двумя методами проводилось синхронно для пациентов с различным состоянием системы гемостаза (рис. 4).

Наличие времени задержки в классической тромбоэластографии/тромбоэластометрии делает невозможным сравнение начальных показателей, поэтому сравнение результатов исследований проводилось по заключительному этапу фибриногенеза – образованию поперечно сшитого фибрина (t_5 , МА и СТ, МА соответственно).

Полученные параметры системы гемостаза с использованием разработанного комплекса соответствуют гипокоагуляционному состоянию системы гемостаза (пациент 1), нормокоагуляционному состоянию системы гемостаза (пациент 2), гиперкоагуляционному состоянию системы гемостаза (пациент 3), что, в свою очередь, сопоставимо с результатами, полученными методом тромбоэластометрии.

Заключение

Разработанный аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза, использующий нативную кровь пациента, отвечает современным трендам персонализированной медицины. Рутинные этапы по настройке и калибровке прибора значительно упрощены по сравнению с аналогами, при этом система поддержки принятия решений позволяет использовать комплекс медицинским персоналом, не имеющим высокой квалификации в области гемостаза.

Разработанный комплекс позволяет анализировать все этапы фибринообразования от инициации до образования поперечно сшитого фибрина. Работа на комплексе ведется с нативной кровью сразу после ее забора у пациента. Для проведения исследования не требуются реагенты.

Работоспособность прибора проверена клинически с применением стандартных методов оценки функционального состояния системы гемостаза. Верификация нового прибора с существующими методами исследования системы гемостаза была проведена на базе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга.

Дальнейшие работы по усовершенствованию прибора будут направлены на проведение более подробного сравнительного анализа с существующими методами исследования системы гемостаза, повышение информативности теста, исклю-

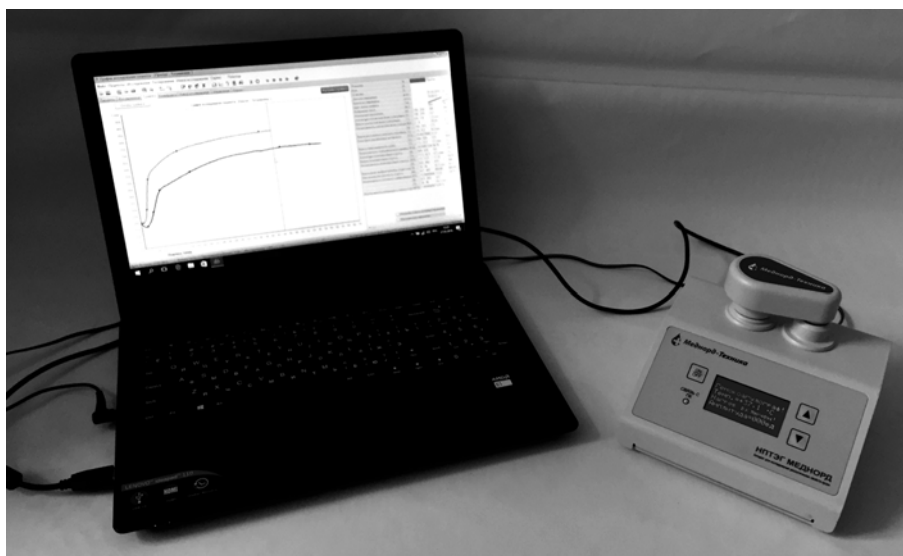


Рис. 3. Внешний вид аппаратно-программного комплекса

чения сбоев в работе, создание более простого, интуитивного интерфейса в программном обеспечении, получение регистрационного удостоверения.

Представленный в статье аппаратно-программный комплекс для прикроватной оценки функционального состояния системы гемостаза разрабатывается в интересах ООО «Меднорд-Техника», г. Томск, Россия.

Список литературы:

1. Hartmann J., Murphy M., Dias J. Viscoelastic hemostatic assays: Moving from the laboratory to the site of care – A review of established and emerging technologies // *Diagnostics*. 2020. Vol. 10 (2). P. 118.
2. Тютрин И.И., Удут В.В. Низкочастотная пьезотромбоэластография цельной крови: алгоритмы диагностики и коррекции гемостазиологических расстройств. – Томск: Издательский дом Томского гос. ун-та, 2016. 169 с.
3. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А., Гончарова А.В. Технологии POINT OF CARE в клинике неотложных состояний // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013. № 7. С. 5-10.
4. Контроллер ATmega2560-16AU / Интернет-сайт «Arduino Company» <https://www.arduino.cc/> (дата доступа: 01.09.2020).
5. Пономаренко В.И., Караваев А.С. Использование платформы Arduino в измерениях и физическом эксперименте // *Известия высших учебных заведений. Прикладная нелинейная динамика*. 2014. Т. 22. № 4. С. 77-90.
6. Тютрин И.И., Пчелинцев О.Ю., Шписман М.Н. и др. Новый способ интегративной оценки функционального состояния системы гемостаза // *Клиническая лабораторная диагностика*. 1994. № 6. С. 26-27.
7. Тютрин И.И., Жуков Е.Л., Слизович Д.С. Система поддержки принятия решений «Вектор» / Свидетельство № 2019615166. 19.04.2019.

8. Демкин О.В., Мельничук С.В., Тютрин И.И., Демкин В.П., Удут В.В. Физические принципы метода низкочастотной пьезотромбоэластографии для изучения реологических свойств цельной крови // *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2019. Т. 62. № 6. С. 47-56.

Дмитрий Сергеевич Слизович,
аспирант,

Исследовательская школа химических
и биомедицинских технологий,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
помощник научного руководителя,
ООО «Меднорд-Техника»,
Федор Александрович Губарев,
канд. физ.-мат. наук, доцент,
Исследовательская школа химических
и биомедицинских технологий,
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет»,
Иван Илларионович Тютрин,
д-р мед. наук, профессор,
кафедра анестезиологии, реаниматологии
и интенсивной терапии,
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
научный руководитель,
ООО «Меднорд-Техника»,
г. Томск,
e-mail: dmitry_slizevich@mail.ru

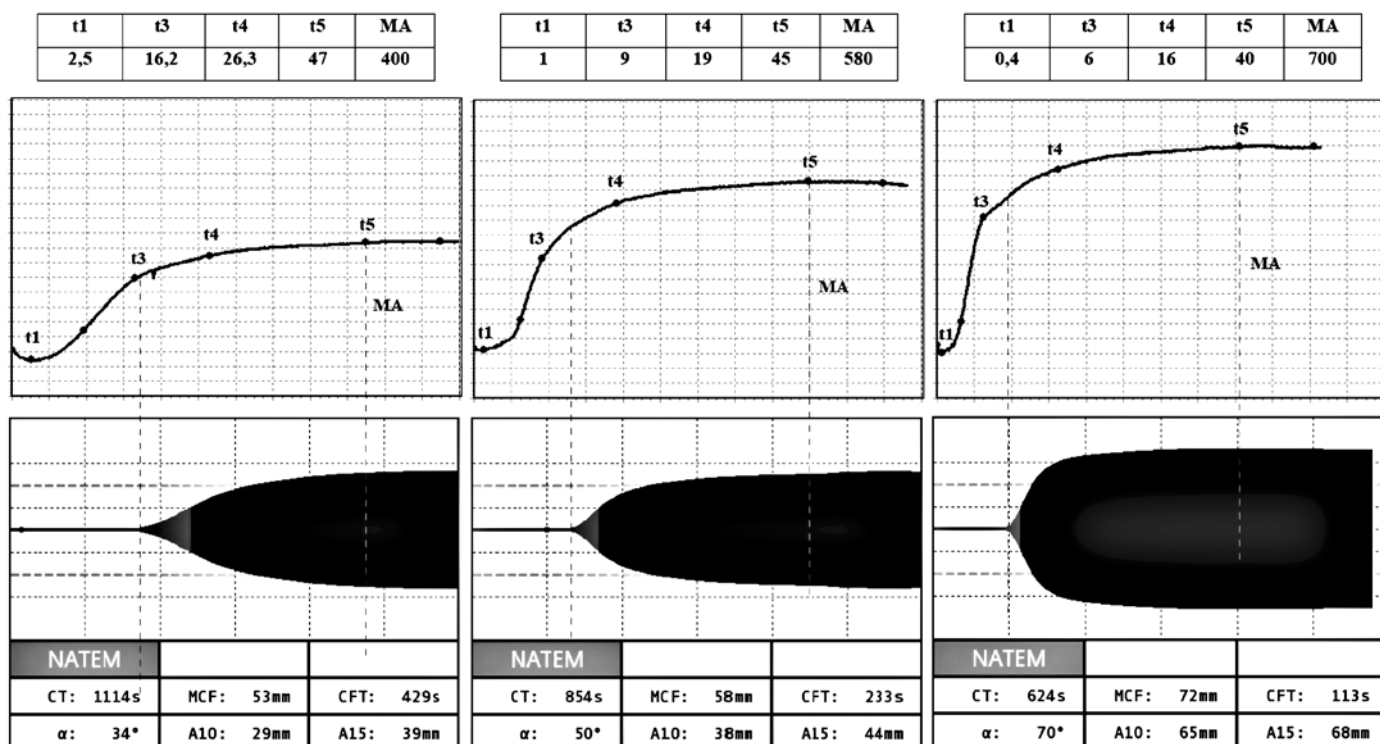


Рис. 4. Синхронная запись пьезотромбоэластографии с использованием разработанного прибора (верхние графики) и тромбозластометрии с использованием прибора «Rotem Delta» (нижние графики)