

Биомедицинские приборы и системы

УДК 615.47: 615.456

Л.О. Березко, канд. техн. наук, А.А. Смердов, д-р техн. наук, С.Є. Соколов

Можливості застосування біоелектроімпедансометрії для дослідження стану мікроциркуляції

Проведен сравнительный анализ традиционных и электроимпедансного методов исследования гематокрита, тканевого клиренса жидкостей и газов, динамики оседания эритроцитов. Показана перспективность применения биоэлектроимпедансометрии для решения проблем микроциркуляции.

Tradition and electroimpedancemetry methods to research haematocrit, tissue clearance of liquids and gases, dynamics sedimentation of erythrocytes have been comparatively analyzed. Perspectives of bioelectroimpedancemetry application for solution of microcirculatory problems have been shown.

Ключові слова: біоелектроімпедансометрія, мікроциркуляція, гематокрит, динаміка осідання еритроцитів, тканинний кліренс рідин і газів.

Вступ

Інформація про стан мікроциркуляції (МКЦ) має важливе, часто вирішальне значення у вивченні механізмів виникнення та розвитку багатьох захворювань. За останні п'ятдесят років дослідження параметрів МКЦ, особливо у динаміці лікувального процесу, ввійшло у клінічну практику [1–5].

Найважливішими параметрами МКЦ є реологічні властивості крові [1, 3] та закономірності транскапілярного обміну [1, 5]. До найбільш розповсюджених реологічних параметрів відносяться: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) та гематокритне число крові (Ht) [6, 7]. Одним з найбільш інформативних методів визначення параметрів транскапілярного обміну багатьма дослідниками вважається метод оцінки тканинного кліренсу (ТК) рідин та газів [1, 2, 5].

Розвиток медицини та біології диктує необхідність розробки нових та вдосконалення відомих методів та технічних засобів для дослідження МКЦ. Серед перспективних біофізичних напрямків, що добре зарекомендував себе у декількох напрямках експериментальної та клінічної медицини, є біоелектроімпедансометрія (БЕІМ). Привабливість її використання полягає у швидкості отримання інформації та значній чутливості до змін фізико-хімічного складу біологічного об'є-

кту, а також у нешкідливості для організму, що відкриває шлях при необхідності до багаторазових досліджень. БЕІМ вже знайшов широке клінічне застосування при визначенні кровонаповнення органів (реографія), моніторингу стану водно-сольового обміну (двочастотна БЕІМ) тощо. Відомі роботи по використанню БЕІМ для вимірювання параметрів МКЦ [8, 9, 10].

Для коректної оцінки перспективності БЕІМ були вибрані три широко відомих параметри МКЦ. Два реологічні: ШОЕ і Ht; один, що характеризує транскапілярний обмін, – ТК.

Мета роботи – порівняльний аналіз можливостей БЕІМ з іншими інструментальними методами, які використовують для визначення параметрів МКЦ.

1. Традиційні методи визначення ШОЕ, Ht, ТК

ШОЕ. Визначення ШОЕ, як правило, проводять у лабораторних умовах за класичною медичною технологією, при якій у капіляр вводять кров з антикоагулянтном і через годину фіксують величину (в мм) стовпчика плазми, який утворився за рахунок седиментації (осідання) еритроцитів [6].

Загально визнано, що ШОЕ має велике діагностичне та прогностичне клінічне значення. Зібраний протягом десятиліть теоретичний та практичний матеріал показує залежність процесу седиментації еритроцитів від багатьох біофізичних факторів крові (заряду еритроцитів, розміру конгломератів еритроцитів тощо). З одного боку, цей факт заважає диференціації діагнозу, а з другого – робить методику набагато перспективнішою, ніж отримання інформації у вигляді кількості залишкової плазми за одиницю часу. Особливо переконливо це було доведено у роботах А.Л. Чижевського [11].

Було показано, що при нахиленні капіляра з кров'ю відносно вертикальної осі штатива, на якому він закріплений, ШОЕ прискорюється у п'ять – шість разів. Фірма "Richard Kallmeyer" з Німеччини випустила набір штативів, які дозволяють змінювати кут нахилу капіляра з кров'ю [12]. Найбільш цікавим стало експериментальне підтвердження нерівномірності концентрації еритроцитів по довжині капіляра та розбіжність

характеру динаміки седиментації з класичною формулою Стокса, яка описує закономірність осідання кулеподібних частинок [11]. Далі з'явилися дані про те, що саме особливості динаміки седиментації дають інформацію про причини запальних процесів у пацієнтів [13]. У Франції було запатентовано апарат для напівавтоматичного визначення ШОЕ, в якому напроти капіляра з кров'ю на різній висоті встановлені камери, що включаються за сигналом давача часу [14]. Апарат дає можливість отримувати криву седиментації на декількох рівнях, але за рахунок розсіювання світла має велику похибку вимірювання.

Основою автоматизації здобуття ШОЕ-грам є забезпечення автоматичного визначення межі розділу плазми і крові. Прикладом такого пристрою є представлені в останні роки апарати "Sediplus 200" та "Sediplus S2000" [15, 16]. Принцип їх роботи полягає у скануванні досліджуваного стовпа крові шляхом переміщення уздовж нього джерела освітлення і фотоприймача. Так у більш досконалому типі "Sediplus S2000" використовують оригінальну систему виміру при пропусканні інфрачервоних променів.

В основі експериментального взірця ШОЕ-графа МДОЭ-2 покладений принцип отримання та аналізу відеозображення всього стовпа крові у капілярі. Промінь когерентного випромінювання проходить по капіляру паралельно його стінкам. При цьому використовують лазерний модуль з довжиною хвилі 650 нм. Для усунення фонового впливу використовують спеціальні конструктивні міри. У якості приймача використовують стандартну приймальну матрицю з оптичною лінзою [17].

Ht. Гематокритне число крові (або просто гематокрит) Ht – відношення об'єму формених елементів до об'єму всієї проби, що виражене у відсотках. Цей параметр має значну клінічну цінність для визначення крововтрати, анемії, реакції організму на трансфузійну терапію тощо. Значення Ht входить до багатьох формул, за якими розраховують важливіші фізіологічні показники, що характеризують роботу серцево-судинної системи.

Для визначення Ht як правило використовують гематокритні центрифуги, у яких під дією відцентрової сили відбувається розділення крові на щільну та рідинну фази [18, 19]. Головним недоліком центрифужного методу є практична неможливість його використання в так званих польових умовах.

ТК. Термін ТК зайняв своє місце у медицині та фізіології після робіт S. S. Katy, який вперше здійснив запис кривої тканинного кліренса ра-

діоактивного ізотопу натрія Na-24 [20]. До нього всі поширені проби: MacClur – Oldrich, Лещинського, Кавецького – оцінювалися візуально, а місце дослідження обмежувалося шкірою [21]. Інформативним параметром кривої кліренса є час напівкліренса – $T_{50\%}$. Головна фізіологічна трактовка – тканинний кліренс Na-24, J-131 – залежить, насамперед, від проникливості тканинних капілярів у напрямку тканина – капіляр. Робота [22] започаткувала використання в якості тестуючої речовини газ, як правило Хе-133, по $T_{50\%}$ якого оцінюють швидкість локального кровотока. За допомогою радіоактивних ізотопів було зроблено тисячі досліджень. Методика диктує склад техніки, основою якої є давач, що рахує радіоактивність над місцем введення ізотопу. Головним недоліком метода Katy – Lassen є необхідність використання радіоактивних ізотопів, що тягне за собою, крім безпосередньої шкідливості для пацієнта та обслуговуючого персоналу, ще багато організаційних ускладнень.

2. Біоелектроімпедансний метод визначення ШОЕ, Ht, ТК

ШОЕ В літературі наведена інформація, що свідчить про можливість отримання кривої динаміки осідання еритроцитів шляхом вимірювання електричної провідності крові під час осідання. Вимірювальні електроди встановлювали рівномірно в отвори капіляра, в якому знаходилася проба крові [23]. Ми розширили завдання, для чого використали установку, яка схематично показана на рис. 1.

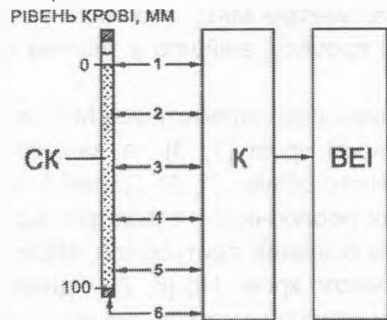


Рис. 1. Установка для дослідження ШОЕ на різних рівнях капіляра: СК – скляний капіляр з платиновими електродами 1, 2, 3 ... 6; К – комутатор; ВЕІ – вимірювач електричного імпедансу

Комутатор дає можливість послідовно вимірювати БЕІМ за допомогою вимірювача ВМ-507 на частоті 5 кГц між різними парами електродів: 1 – 2; 2 – 3 тощо. Практично ми повторили експеримент Чижевського [11], який забирав мікропроби крові на різних рівнях через мікроотвори і рахував у них кількість еритроцитів. У декількох десятках досліджень ми отримали якісно подібні результати

- загальна тенденцію підвищення з часом рівня БЕІМ між електродами 5 та 6;
- явна нерівномірність зміни БЕІМ уздовж капіляра з кров'ю;
- зміна БЕІМ між електродами 1 та 6 мала добру кореляцію з ШОЕ, що було отримано звичайним методом Панченко.

Нт. Роботами [24, 25] було показано, що для визначення Нт може бути використаний біоелектроімпедансний метод. Порівняльні випробування з центрифужним методом дали високий коефіцієнт кореляції (0,89 – 0,94). На базі цих досліджень у Науково-дослідному інституті радіоелектронної медичної апаратури був розроблений серійний індикатор Нт ІГ-01. Основною складністю його серійного виробництва стала необхідність впакування платинових електродів у скло гематокритних капілярів. Отримані дані були достатні для висновку про можливість використання БЕІМ для визначення Нт. Але ми провели серію експериментів для визначення можливості використання кондуктометричної комірки спрощеної конструкції, в якій використовували електроди з нержавіючої сталі, що розширяло можливості використання біоелектроімпедансного метода. На рис. 2 представлена експериментальна комірка.

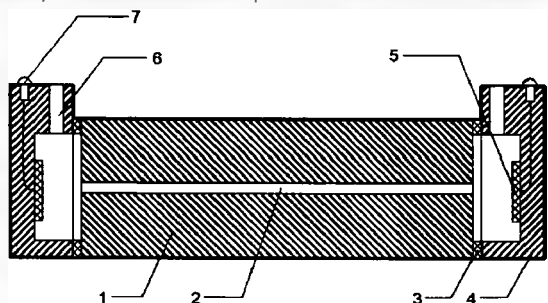


Рис. 2. Вимірювальна комірка для визначення електропровідності біологічних речовин: 1 – корпус; 2 – робочий гематокритний капіляр; 3 – прокладка; 4 – електродна камера; 5 – електроди з нержавіючої сталі; 6 – отвір; 7 – зовнішній контакт електрода

Для вимірювання був використаний метод дозованого заряду [26]. Він ґрунтується на тому, що проходження електричного заряду через біологічний об'єкт може бути описано наступним виразом:

$$\Delta t = K \cdot Q \quad (1)$$

де Δt – інтервал часу, за який електричний заряд проходить крізь біологічний об'єкт; K – коефіцієнт, який характеризує властивість біологічного об'єкта пропускати електричний заряд; Q – величина електричного заряду.

Тобто, задав значення Q і визначив з достатньою точністю Δt , можна знайти K . В якості донатора електричного заряду використовували електричний конденсатор. Спосіб дозування

електричного заряду був реалізований за допомогою часо-імпульсного перетворення електропровідності в інтервал часу.

В експериментальному вимірювачі всі елементи були підібрані таким чином, що інтервал часу Δt відповідав значенню електропровідності Y .

Експериментальні дослідження показали, що похибка вимірювання консервованої крові була не більше 0,6%. Для порівняння відносна похибка ІГ-01, який вимірює пробу крові на частоті 5 кГц, дорівнює $\pm 5\%$. Коефіцієнт кореляції значень електропровідності та консервованої крові становив $r = 0,88$. Цю величину можна значно поліпшати, якщо врахувати нелінійну залежність $Y = f(Ht)$, як це зроблено у ІГ-01.

ТК. Спираючись на велику кількість матеріалів багатьох авторів [цит. у 8] і особисті експериментальні дані про значну різницю електропровідних властивостей різних тканин, нами було запропоновано новий біоімпедансний метод визначення тканинного кліренсу рідин та газів [27, 28]. Використання БЕІМ дозволило відмовитися від радіоактивних ізотопів, а крім того, як показали випробування, суттєво розширити функціональні можливості метода тканинного кліренсу [29, 30].

Використання принципу біотехнічних систем дозволило визначитися не тільки з інструментальними, але і з методичними похибками, знайти шляхи їх зменшення, дало можливість запропонувати обґрунтовані медико-технічні вимоги [31]. Роботи по БЕІМ лягли в основу розробки серійного приладу ІСГТ-01.

В процесі роботи над розробкою біоімпедансного метода і технічних засобів, що його реалізують, було доведено, що тканинний кліренс значно залежить від режиму введення рідин (газу).

Вдосконалена математична модель процесу дала можливість розглянути багатоваріантну ситуацію впливу параметрів введення на тканинний кліренс при різних властивостях тканин [32].

На рис. 3 наведений приклад поведінки кривій ТК при різних параметрах введення.

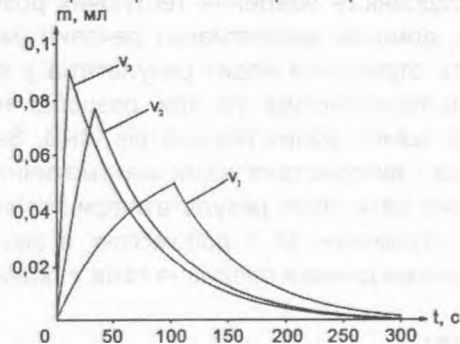


Рис. 3. Розрахункові криві тканинного кліренсу при введення рідини масою $m = 0,1$ мл з різними швидкостями $v_1 = 0,001$ мл/с, $v_2 = 0,003$ мл/с, $v_3 = 0,009$ мл/с ($k_1 = 0,001$ 1/с, $k_2 = 0,015$ 1/с)

Коефіцієнти k_1 і k_2 характеризують внесок у процес кліренса капілярного кровотока та розсмоктування на тканинах відповідно.

Експериментальні дані, проведені на біологічних тканинах та гелієвій моделі, добре співвідносяться з даними математичного моделювання.

3. Порівняльний аналіз

ШОЕ. Насамперед звертає на себе увагу незмінна зацікавленість однією з найстаріших медичних лабораторних проб до останніх років. Це можна пояснити залежністю ШОЕ від декількох біофізичних властивостей еритроцитів і принциповою можливістю збільшити інформативність проби за рахунок використання різних способів дослідження ШОЕ. Отримані нами експериментальні дані за допомогою БЕІМ якісно співпадають з даними, отриманими іншими технічними методами. На перший погляд, БЕІМ при однакових можливостях простіша і дешевша, однак поки що важко наполягати на перевагах.

Нт. Існує велика кількість спеціалізованих гематокритних центрифуг виробництва різних фірм з наборами стандартних капілярів. Але БЕІМ може знайти місце у польових умовах, особливо коли потрібно швидко оцінити об'єм крововтрати пацієнта. Абсолютно ясно, що впаювання електродів у тонкостінні капіляри – цілком неможлива у серійних умовах технологія, але, як показали наші дослідження, існує спосіб відмовитися від платинових електродів і складної технології.

ТК. Переваги використання БЕІМ перед радіоактивним методом безумовні: по-перше, у відсутності радіації, по-друге – у значному розширенні можливостей використання ТК рідин і газів. Оскільки метод інвазивний і іншим бути не може, його використання буде корисним в першу чергу в експериментальній медицині. Використовуючи різні частоти вимірювального струму, послідовність введення тестуючих розчинів та газів, домішки вазоактивних речовин, можна очікувати отримання нових результатів у фізіології, фармакокінетиці та при розробці нових способів оцінки різних параметрів МКЦ. Запропонована і використана нами математична модель може дати цікаві результати при порівнянні кривих, отриманих за її допомогою, з експериментальними даними введення газів у тканини.

Висновки

Порівняльний аналіз показав можливість та доцільність використання електричного імпеда-

нсу та його складових для визначення параметрів МКЦ.

Для остаточних висновків про розробку клінічних методів та серійних технічних засобів, реалізуючих ці методи, потрібно проведення спеціальних досліджень з максимальним методологічним забезпеченням.

При використанні БЕІМ треба чітко усвідомлювати особливості приелектродних процесів та пов'язаних з ними похибок, враховувати неоднорідність біологічних тканин, а також нелінійність у взаємозв'язку біофізичних проявів фізіологічних характеристик і вимірювальних величин.

Література

1. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.: Медицина, 1975. – 456 с.
2. Селезнёв С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микроциркуляции. – Л.: Медицина, 1985. – 208 с.
3. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
4. Верещака В.В., Сидорова Н.М. Интегральная кількісна оцінка стану мікроциркуляції нігтьового ложа за даними капіляроскопії // Серце і судини. – 2008. – № 1. – С. 86–93.
5. Казначеев В.П., Дзизинский А.А. Клиническая патология транскапиллярного обмена. – М.: Медицина, 1975. – 240 с.
6. Бурчинский Г.И. Реакция оседания эритроцитов. – К.: Гос. мед. из-во УССР, 1962. – 172 с.
7. Коблов Л.Ф. Методы и приборы для клинических лабораторных исследований. – М.: Медицина, 1979. – 216 с.
8. Андреев В.С. Кондуктометрические методы и приборы в биологии и медицине. – М.: Медицина, 1973. – 336 с.
9. Русланов В.Ф. Кондуктометрический метод исследования агрегации форменных элементов крови // Медицинская техника. – 1976. – № 1. – С. 10–14.
10. Кислухин В.В. Оценка скорости поглощения вещества тканями организма электроимпедансным методом // Тезисы докладов симпозиума "Место импедансометрии в современных клинических методах исследования в физиологии и спортивной медицине. – Ижевск, 1991. – С. 81.
11. Чижевский А.Л. Биофизические механизмы реакции оседания эритроцитов. – Новосибирск: Наука, 1980. – 262 с.
12. Blutsenkungsapparate. Проспект фірми "Richard Kallmeyer" (Німеччина).

13. *Зайцев О.В., Литвинов А.В., Марков А.А., Троицкий Ю.В.* Устройство для автоматической регистрации параметров процесса оседания эритроцитов / Патент № 2341199, МПК А61В 10/00. // Бюллетень изобретений, 2008. – № 35.
14. Патент Франции № 121.41.44, МКИ, А61В
15. <http://sarstedt.com.ru/rus/production/catalog/senvalues/2/5/7>.
16. http://www.labtech.spb.ru/sarstedt/smon_coe.shtm.
17. *Зайцев О.В., Литвинов А.В., Троицкий Ю.В.* Устройство для автоматической регистрации и анализа процесса оседания эритроцитов // Медицинская техника. – 2009. – № 3. – С. 27–32.
18. Centrifuges and laboratory equipment product list. Проспект фірми "MSE scientific instruments" (Великобританія).
19. Universal – Zentrifugeю Проспект фірми "Labomed" (Німеччина).
20. *Katy S.S.* Measurement of regional circulation by local clearance of radioactive sodium // American Heart Journal. – 1949. – V. 38. – №3. – P. 321–328.
21. *Соколов С.Е., Смердов А.А.* Аналіз методів визначення тканинного кліренсу рідин та газів // Електроніка і зв'язь. – 1999. – №4. – С. 92–93.
22. *Lassen N.A., Lindbjerg J., Munc K.O.* Measurement of blood-flow through skeletal muscle by intramuscular injection of Xenon-133 // Lancet. – 1964. – 7335. – P. 686–689.
23. *Planvier S.* Etude de la conductive électrique du sang total // Arc. de l'istitute Paster de Madagascar. – 1966. – V. 34. – № 1. – S. 93–95.
24. *Okada R.M., Schwan H.P.* An electrical method to determine hematocrits // JRE Trans. Med. Electron. – 1960. – № 7. – P. 188–192.
25. *Романов Ю.Ф.* Кондуктометрический метод определения гематокритного числа // Лабораторное дело. – 1973. – № 8. – С. 451–454.
26. *Хон Ю.В.* Импульсный метод измерения электрического сопротивления тканей мозга в клинко-физиологических исследованиях // Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Электростимуляция органов и тканей" – Киев, 1979. – С. 68–69.
27. *Смердов А.А., Ступко А.И., Соколов С.Е.* Установка для исследования динамики рассасывания жидкостей в биологических тканях // Медицинская техника. – 1983. – №1. – С. 44–47.
28. *Соколов С.Е.* Применение импедансометрии для исследования тканевого клиренса газов // Физиологический журнал – 1986. – Т. 32. – № 4 – С. 499–501.
29. *Смердов А.А., Соколов С.Е., Смердова Т.А.* Електроімпедансний метод дослідження мікроциркуляції у тварин // Вісник Полтавської державної аграрної академії. – 2010. – № 1. – С. 151–153.
30. *Sokolov S.* Application of Bioimpedancemetry Method for Analysis of Microcirculatory Parameters // Сучасні проблеми радіоелектроніки, телекомунікацій, комп'ютерної інженерії (Матеріали X міжнародної конференції TCSET'2010, 25 – 27 лютого, 2010, Львів – Славське, Україна). – Львів: Видавництво Львівської політехніки, 2010. – С. 138.
31. *Смердов А.А., Соколов С.Е.* Методичні та інструментальні похибки визначення тканинного кліренсу рідин // Електроніка і зв'язь. – 2010 – С. 108–111.
32. *Соколов С.Е., Березко Л.А.* Математическая модель рассасывания жидкостей и газов в тканях // Разработка и производство радиоэлектронной аппаратуры. – М.: Изд-во ВНИИМП, 1990. – С. 54–59.