

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
«ХАРКІВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ»

ТКАЧУК БОГДАН ВОЛОДИМИРОВИЧ



УДК 621.317.33 : 612.014.461

**ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ГІДРАТАЦІЇ ПАЦІЄНТІВ,
ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЛІКУВАННЯ МЕТОДОМ ПРОГРАМНОГО
ГЕМОДІАЛІЗУ**

05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата технічних наук

Харків – 2017

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі промислової і біомедичної електроніки Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України.

Науковий керівник: доктор технічних наук, професор,
член-кореспондент НАН України
Сокол Євген Іванович,
Національний технічний університет «Харківський
політехнічний інститут», ректор

Офіційні опоненти: доктор технічних наук, професор
Лисенко Олександр Миколайович,
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря
Сікорського», завідувач кафедри конструювання
електронно-обчислювальної апаратури

кандидат технічних наук, професор
Мустецов Микола Петрович,
Харківський національний університет імені
В.Н. Каразіна, професор кафедри фізичної і
біомедичної електроніки та комплексних
інформаційних технологій

Захист дисертації відбудеться "15" червня 2017 року о 14³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.050.17 в Національному технічному університеті «Харківський політехнічний інститут» за адресою: 61001, м. Харків, вул. Кирпичова, 2.

З дисертацією можна ознайомитися у науково-технічній бібліотеці Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» за адресою: 61001, м. Харків, вул. Кирпичова, 2.

Автореферат розіслано "13" травня 2017 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Р.С. Томашевський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Лікування методом програмного гемодіалізу (ПГД) в Україні, станом на 2016 рік отримало понад 5,5 тисяч хворих з хронічною нирковою недостатністю та кількість таких пацієнтів неухильно зростає. Не зважаючи на відчутний розвиток обладнання для замісної ниркової терапії, у сучасному лікуванні гемодіалізом існує ряд проблем, одними з котрих є контроль водного статусу пацієнта і визначення моменту часу припинення видалення надлишкової рідини з організму пацієнта.

Нині в апаратах «штучна нирка» відсутня, або частково присутня, автоматизація контролю ультрафільтрації при проведенні процедури ПГД. Дана функція покладається на досвід лікаря та його пильну увагу. Це потребує велику кількість досвідчених лікарів, та чималі кошти на їх утримання, що не завжди є запорукою безпечної та ефективної процедури, бо існує небезпека, в процесі ультрафільтрації, або видалити більше рідини, ніж потрібно (що може викликати втрату артеріального тиску (АТ) та свідомості), або видалити її не повністю (це створить пацієнту підвищений АТ, мігрені та судинні розлади). При цьому доцільним є створення достовірної методики та автоматизованої системи для визначення «сухої ваги» – стану пацієнта після процедури, позбавленого надлишкової рідини, та при якому забезпечується нормалізація фізіологічних показників організму, таких як пульс, АТ та інші.

Така система повинна надавати медперсоналу об'єктивні дані про зміну об'ємів рідини у організмі, а також вчасно зупиняти процедуру ультрафільтрації при набутті пацієнтом оптимального стану гідратації.

Таким чином, розробка та дослідження методу визначення «сухої ваги» пацієнта при ПГД є актуальною та важливою науковою задачею для медицини, зокрема медичного приладобудування, та суміжних областей, що і визначило напрямок дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі промислової і біомедичної електроніки НТУ «ХПІ» на підставі Договору про творчу співпрацю між НТУ «ХПІ» та Обласним клінічним центром урології і нефрології ім. В.І. Шаповала (м. Харків) від 24.06.2015 р., а також у рамках завдань фундаментальних держбюджетних НДР МОН України «Розробка методів високочастотної гіпертермії з використанням поля полоскової антени і неінвазивної ультразвукової термометрії» (ДР № 0111U002286) та «Дослідження слабких енергетичних перетворювань у кліткових структурах на основі явища п'єзобіосинтезу» (ДР № 0115U000542) в яких здобувач був виконавцем окремих етапів.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є підвищення достовірності неінвазивного визначення моменту досягнення «сухої ваги» пацієнтів, під час процедури програмного гемодіалізу шляхом розробки методу та створення алгоритмічних рішень для визначення стану гідратації.

Для досягнення мети поставлені задачі:

- провести аналіз сучасних біофізичних уявлень про розподіл і переміщення рідин у організмі пацієнта;
- проаналізувати існуючі методи для оцінки стану гідратації організму пацієнта;
- розробити математичну модель процесу переміщення рідини між судинним і інтерстиціальним секторами у організмі пацієнта та апаратом «штучна нирка» під час ультрафільтрації;
- удосконалити модель електрофізичних процесів в організмі пацієнта при ультрафільтрації для використання методу біоімпедансометрії при визначенні параметрів рідинних секторів;
- удосконалити метод об'єктивного визначення «сухої ваги» пацієнта під час ультрафільтрації на основі моделей розподілу і переміщення рідини у організмі людини;
- провести клінічні випробування запропонованого методу неінвазивного визначення «сухої ваги» пацієнта.

Об'єктом дослідження є процес перерозподілу рідини в організмі пацієнта під час процедури програмного гемодіалізу.

Предметом дослідження є метод визначення стану гідратації пацієнта при ультрафільтрації.

Методи дослідження. Для отримання математичної моделі переміщення рідини в організмі пацієнта використані елементи теорії нерівноважної термодинаміки; для побудови електрофізичної моделі використані основи теорії електричних ланцюгів; для проведення розрахунків математичної моделі використовувалося імітаційне моделювання в середовищі комплексу MathCad; для обробки результатів клінічних досліджень використані елементи статистичного аналізу.

Наукова новизна отриманих результатів:

- вперше отримано математичну модель процесу переміщення рідини в організмі пацієнта при ультрафільтрації, на підставі теорії нерівноважної термодинаміки, що дозволило виявити взаємну функціональну залежність наповнення рідинних секторів при процедурі ПГД;
- удосконалено електрофізичну модель живої матерії Фріке-Морзе, за рахунок поділу рідинних секторів, що дозволило використовувати метод біоімпедансометрії для визначення стану гідратації пацієнта при процедурі ПГД;
- удосконалено метод визначення «сухої ваги» пацієнтів, який на відміну від існуючих, за рахунок безперервного контролю складових об'єму ультрафільтрату, методом біоімпедансометрії, дозволяє автоматизовано та об'єктивно визначати момент досягнення стану нормогідратації при ПГД.

Практичне значення одержаних результатів у галузі медичного приладобудування:

- метод визначення «сухої ваги» пацієнтів впроваджено в лікувальний процес у відділенні гемодіалізу, Харківського обласного клінічного центру

урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, що дозволило підвищити достовірність прийняття рішення про зупинку ультрафільтрації, та дало змогу покращити фізіологічні показники пацієнтів (акт впровадження від 15.09.2016 р.);

– теоретичні положення роботи (розроблена математична модель процесу переміщення рідини в організмі під час ультрафільтрації та результати клінічного дослідження біоімпедансу при процедурі ПГД), використовуються при підготовці лекцій та постановці лабораторних робіт з курсів «Біометрія» і «Фізіотерапевтична апаратура» на кафедрі промислової та біомедичної електроніки НТУ «ХП» (довідка про впровадження від 18.09.2016 р.);

– практичні рекомендації та технічні умови для реалізації методу визначення «сухої ваги» пацієнта під час процедури програмного гемодіалізу, впроваджено при проектуванні нового варіанту вимірювача параметрів електричного біоімпедансу людини на кафедрі теоретичних основ радіотехніки НТУУ «КП ім. Ігоря Сікорського» (акт впровадження від 30.11.2016 р.).

Особистий внесок здобувача. Положення і результати, що виносяться на захист дисертаційної роботи, отримані здобувачем особисто. Серед них розроблені: математична та електрофізична моделі переміщення рідини в організмі пацієнта при ПГД, плани і програми експериментів та досліджень параметрів біоімпедансу при процедурі, комп'ютерне моделювання перебігу ультрафільтрації, обробка та узагальнення результатів.

Апробація результатів дисертації. Основні результати роботи доповідалися і обговорювалися на: Всеукраїнській конференції молодих вчених південноукраїнського національного університету ім. В.І. Даля (м. Луганськ, 2012 р.); Міжнародній науково-технічній конференції «Силова електроніка та енергоефективність» (м. Алушта, 2012, 2013 рр.); Міжнародному радіоелектронному форумі «Прикладна радіоелектроніка. Стан і перспективи розвитку», секція «Проблеми біомедичної інженерії. Наука і технології» (м. Харків, 2014 р.); Міжнародної школи-семінару «Біомедична інженерія: Проблеми і перспективи розвитку» (м. Одеса 2014, 2016 рр.); Всеукраїнської науково-технічної конференції «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування» (м. Харків, 2015 р.); Міжнародній науково-технічній конференції «Проблеми інформатики і моделювання» (м. Харків - Одеса, 2015 р.); Conference IEEE 36th, Electronics and Nanotechnology (м. Київ, 2016 р.); на кафедрі промислової і біомедичної електроніки НТУ «ХП» за планами семінарів НАН України.

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи відображено у 11 наукових працях, з них: 5 статей у наукових фахових виданнях України (всі 5 у наукометричних базах), 1 стаття – у фаховому періодичному іноземному виданні (Scopus), 5 – у матеріалах конференцій (1 у виданні, що індексується у БД Scopus).

Структура і обсяг дисертаційної роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Загальний обсяг дисертації становить 155 сторінок, з них 41 рисунок по тексту; 14 таблиць по тексту; список використаних джерел з 99 найменувань на 10 сторінках, 6 додатків на 44 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми дисертації, проведено огляд стану проблеми, визначено задачі дослідження, зв'язок із програмами і темами НДР, сформульовано мету та задачі дисертаційної роботи, визначено особистий внесок здобувача, надано інформацію про апробацію результатів дисертаційної роботи.

У **першому розділі**, на базі виконаного аналізу можливостей існуючої апаратури для гемодіалізу та наведеного загального принципу дії, доведена доцільність розробки ефективного методу визначення стану гідратації пацієнтів, які отримують лікування методом програмного гемодіалізу. Проаналізовано принцип процесу ультрафільтрації під час ПГД.

Виконаний аналіз існуючих уявлень про склад, об'єми і переміщення рідин у організмі людини. Показано, що вся рідина розподілена між двома секторами: клітинним (КР) і позаклітинним (ПКР). Другий, у свою чергу, розподіляється між інтерстиціальним (тканинним) (ІР), судинним (СР) та трансцелюлярним (ТР) секторами. При виникненні у пацієнта стану ниркової недостатності, надлишки рідини не виводяться з організму, а накопичуються у ПКР, де розподіляються між ІР та СР. Процес переміщення рідини між ІР та СР є складним і багатофакторним, описується рівнянням Старлінга - Ландіса

$$Q = K_f S [(P_K - P_T) - \beta (COP_K - COP_T)] = K_f S [\Delta P - \beta \Delta COP], \quad (1)$$

де Q – швидкість фільтрації рідини через капілярну стінку при нормальній роботі нирок; K_f – проникність капілярної стінки для води; P_K / P_T – капілярний / тканинний гідростатичний тиск; COP_c / COP_t – колоїдно-онкотичного тиск в капілярі / тканині; β – коефіцієнт відбиття; S – площа капілярної поверхні.

На основі аналізу існуючих біомедичних методів та систем для визначення об'ємів рідини у організмі людини, повністю та окремо по секторам, обґрунтовано доцільність використання методу інтегральної біоімпедансометрії (БІМ). Виявлено ряд переваг у використанні методу БІМ, таких як: неінвазивність, висока кореляція з еталонними методами, повторюваність результату, можливість тривалого дослідження та інші. Проаналізовано базову електрофізичну модель живої тканини (Фріке – Морзе) відносно до організму людини для БІМ, показані її недоліки для застосування під час процедури ПГД.

Розрахунок показника гематокриту, що є критерієм згущення крові, здійснений з допомогою метода БІМ, на основі рівняння, запропонованого А.Л. Тестовим

$$Ht^3 + \left[0.12 \left(\frac{\Delta R_{BЧ}(t)}{\Delta R_{HЧ}(t)} \right) - 3 \right] Ht^2 + \left[3 - 0.7 \left(\frac{\Delta R_{BЧ}(t)}{\Delta R_{HЧ}(t)} \right) \right] Ht + \left[\left(\frac{\Delta R_{BЧ}(t)}{\Delta R_{HЧ}(t)} \right) - 1 \right] = 0, \quad (2)$$

де Ht – гематокрит, $\Delta R_{BЧ}$ і $\Delta R_{HЧ}$ змінна складова інтегрального опору організму на високій (300 – 500 кГц) і низькій (20 – 30 кГц) частотах.

Таким чином, на основі виконаного аналізу науко-технічної літератури встановлена доцільність розробки моделей переміщення рідини та критерію зупинки процедури при досягненні пацієнтом «сухої ваги».

Другий розділ присвячено розробці та удосконаленню моделей для опису процесу переміщення рідини під час процедури ПГД методами гідравлічних та електричних аналогій та їх дослідження.

Розробка математичної моделі. При ультрафільтрації надлишкова рідина (ультрафільтрат) видаляється з судинного русла апаратом «штучна нирка», через спеціалізований артеріовенозний порт (фістулу), яке постійно поповнюється ІР. Загальний об'єм ультрафільтрату $V_{уф}$ складається з об'ємів ультрафільтрату плазми ($V_{уф/пл}$) та ІР ($V_{уф/ІР}$)

$$V_{уф} = V_{уф/пл} + V_{уф/ІР}. \quad (3)$$

Весь ультрафільтрат розподілений між секторами ІР та СР у співвідношенні, що створені балансом між осмотичними та гідравлічними силами. Процес переміщення рідини при ультрафільтрації описується рівнянням (1) тільки з від'ємним знаком, тому що перебігає у протилежному напрямку, відносно процесу фільтрації при нормально працюючих нирках

$$Q = K_f S [\beta (COP_K - COP_T) - (P_K - P_T)]. \quad (4)$$

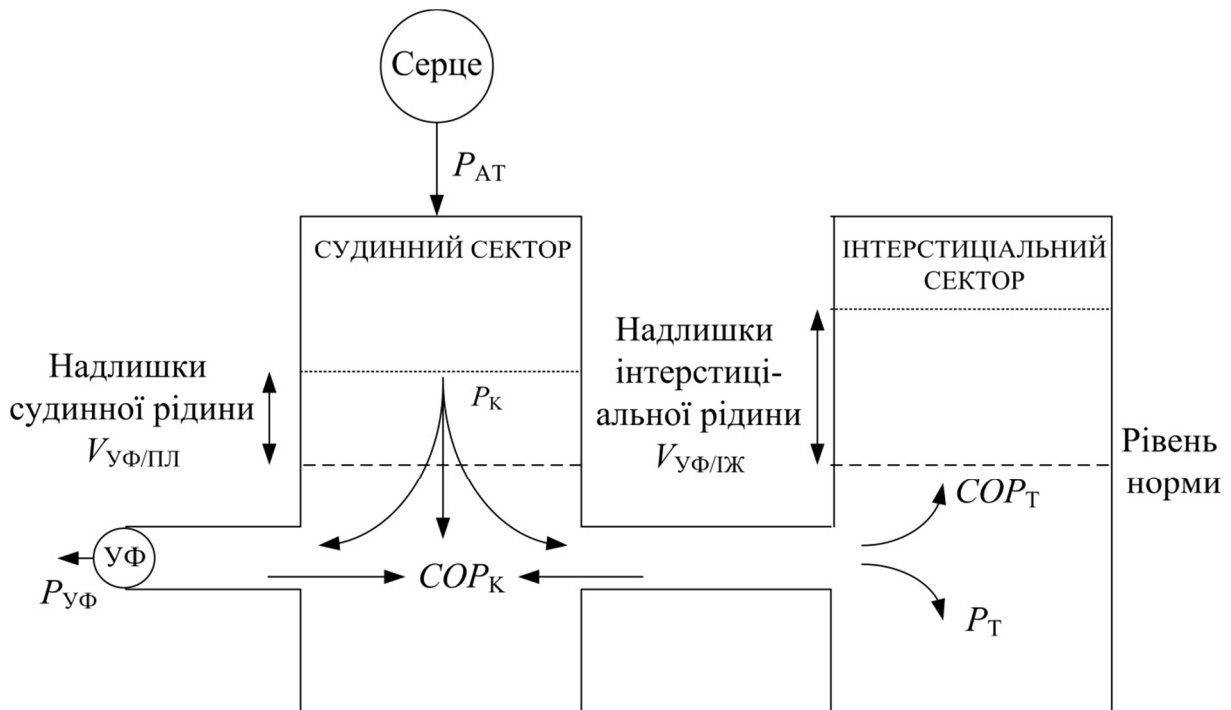


Рисунок 1 – Гідравлічний еквівалент тіла пацієнта під час ультрафільтрації

Гідравлічним еквівалентом ІР і СР при ультрафільтрації, є дві сполучені посудини (рис. 1), з об'ємами $V_{ІР}$ і $V_{ПЛ}$ з'єднані між собою трубкою з площею

поперечного перерізу S . Процес переміщення рідини між ними описується виразом (4), а параметр Q (ΔCOP , ΔP , K_f) є швидкістю заповнення судинного русла, при ультрафільтрації. За аналогією з гідродинамічним процесом встановлення рівноваги рідини в сполучених посудинах через нескінченно малий отвір, процес поповнення судинного русла при ультрафільтрації є запізнлим у часі і описується виразом

$$V(t) = \vartheta \cdot t \cdot e^{-\tau t}, \quad (5)$$

де V – об'єм рідини; τ – стала часу перехідного процесу при приведенні рідин в стан рівноваги; t – тривалість процесу; ϑ – швидкість потоку.

При побудові математичної моделі процедури ультрафільтрації задаються наступні припущення і обмеження:

1. Рідина переміщується тільки за шляхом: інтерстиціальний сектор – судинний сектор – апарат для ПГД;
2. Об'єм внутрішньоклітинної рідини при ПГД не змінюється;
3. Електролітний склад позаклітинної рідини не змінюється протягом ультрафільтрації;
4. Концентрація білків у судинній і інтерстиціальній рідині незмінна протягом ультрафільтрації, а тому коефіцієнт проникності капілярної стінки $K_f = const$ і $\Delta COP = const$;
5. Протягом перших 6 хвилин ультрафільтрації зі швидкістю 1000 мл/год, 100 мл рідини видаляється лише з судинного русла, об'єм ІР в цей час незмінний.

Переміщення рідини (ультрафільтрата ІР) з інтерстиціального сектора в судинний в кожен момент часу t , описується залежністю

$$V_{уф/ІЖ}(t) = Q \cdot t \cdot e^{-\tau t}, \quad (6)$$

де τ – стала часу, у даній моделі, залежить від співвідношення швидкостей $v_{уф}$ и Q ;

$$\tau = \frac{v_{уф} - Q}{v_{уф}}. \quad (7)$$

Вираз, що описує переміщення рідини (ультрафільтрата плазми) з судинного русла в апарат для ПГД в кожен момент часу t , має вигляд

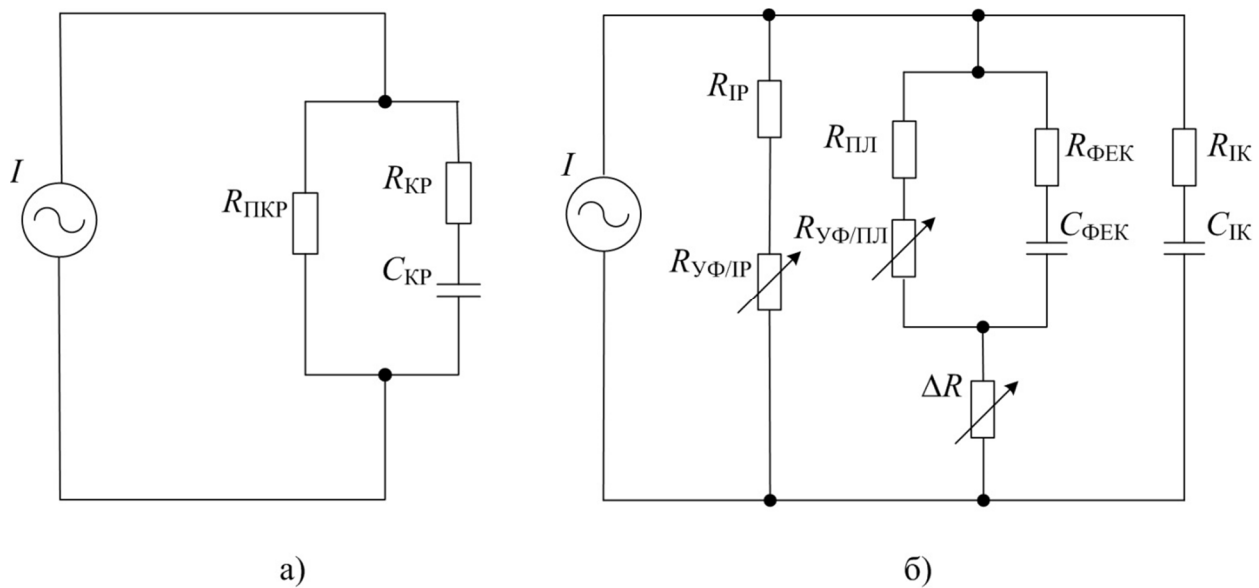
$$V_{уф/ПЛ}(t) = t \left(v_{уф} - Q \cdot e^{-t \cdot \frac{v_{уф} - Q}{v_{уф}}} \right). \quad (8)$$

На підставі (6), (7) та (8) отримана функціональна залежність переміщення рідини з інтерстиціального та судинного секторів на зовні організму під час ультрафільтрації

$$V_{y\Phi}(t) = V_{y\Phi/ПЛ}(t) + Q \cdot t \cdot e^{-\frac{v_{y\Phi}-Q}{v_{y\Phi}} t}. \quad (9)$$

Модель (9) дає змогу в залежності від значень швидкостей $v_{y\Phi}$ і Q моделювати перебіг процедури видалення надлишкової рідини та отримати ймовірні випадки течії процесу ультрафільтрації. Це дозволить раціонально обрати тривалість часу процедури та швидкість видалення рідини, чим спланувати ефективну і безпечну процедуру.

Для реалізації контролю переміщення рідини при процедурі ПГД методом БІМ, використана базова модель Фріке - Морзе (рис. 2.)



а) – базова модель Фріке -Морзе, б) – удосконалена модель, адаптована до ПГД
Рисунок 2 – Електрофізичні моделі для БІМ

Дана модель (рис. 2, а) адаптована для використання в умовах процедури ПГД (рис. 3, б), шляхом представлення елементів, що характеризують позаклітинну рідину, у вигляді елементів об'єми яких змінюються під час ультрафільтрації. Таким чином, опір позаклітинної рідини являє собою паралельне з'єднання I_P та $ПЛ$. I_P являє послідовне з'єднання опору до процедури R_{I_P} та змінного опору $R_{y\Phi/I_P}$ – еквіваленту об'єму рідини, що видаляється з інтерстиціального сектору. Судинний сектор представлений паралельним з'єднанням рідини та формених елементів крові (клітин). Еквівалентом рідини судинного сектору є послідовне з'єднання опорів $R_{ПЛ}$ (еквівалент об'єму плазми до ультрафільтрації) та $R_{y\Phi/ПЛ}$ (еквівалент об'єму плазми що змінюється при ультрафільтрації). Послідовне з'єднання $R_{ФЕК}$ та $C_{ФЕК}$ є еквівалентом об'єму внутрішньоклітинної рідини клітин крові та ємності мембрани цих клітин відповідно. $R_{ІК}$ та $C_{ІК}$ є еквівалентом об'єму внутрішньоклітинної рідини інших клітин та ємності мембрани цих клітин відповідно. Також у розроблену модель включено елемент еквіваленту показнику гематокриту крові, який розраховується за виразом (2), для отримання додаткових параметрів про стан судинного сектору.

На (рис.3) відображені результати комп'ютерного моделювання залежності опору (R) від видаленого об'єму ультрафільтрату (ΔV) для випадків знаходження надлишків рідини у ІР та СР.

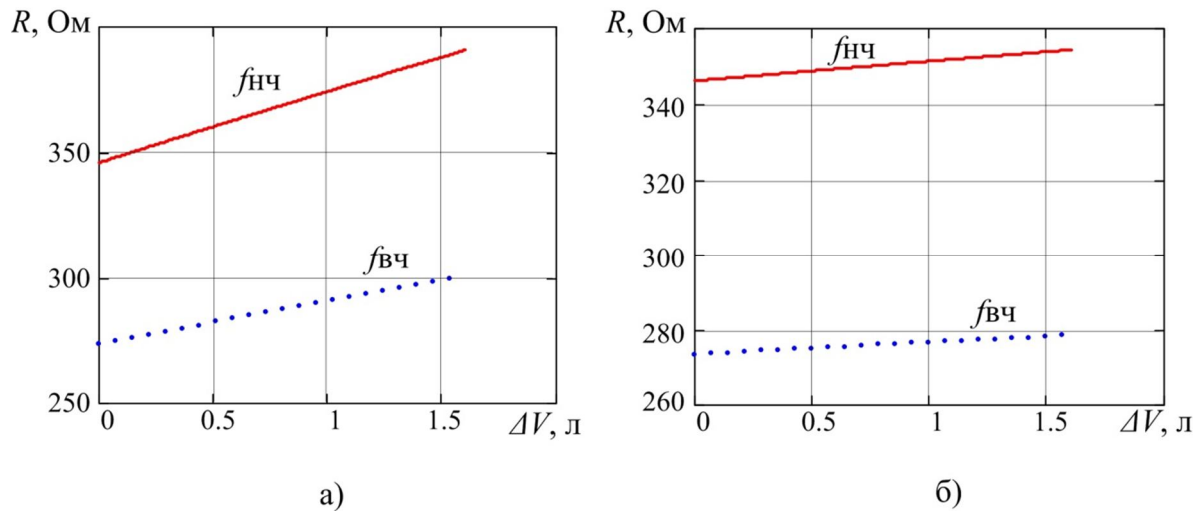


Рисунок 3 – Результати комп'ютерного моделювання:

- а) – послідовне підключення елементів інтерстиціального сектору;
 б) – послідовне підключення елементів судинного сектору

Вирази для розрахунку опору мають вигляд, на низькій частоті

$$R_{\text{нч}} = \frac{(R_{\text{пл}} + R_{\text{уф/пл}} + \Delta R)(R_{\text{ір}} + R_{\text{уф/ір}})}{R_{\text{пл}} + R_{\text{ір}} + R_{\text{уф/пл}} + R_{\text{уф/ір}} + \Delta R}, \quad (10)$$

та на високій

$$R_{\text{вч}} = \frac{(R_{\text{ір}} + R_{\text{уф/ір}})R_{\text{ік}}R_{\text{ср}}}{R_{\text{ср}}R_{\text{ік}} + (R_{\text{ір}} + R_{\text{уф/ір}})R_{\text{ік}} + R_{\text{ср}}(R_{\text{ір}} + R_{\text{уф/ір}})}; \quad (11)$$

де

$$R_{\text{ср}} = \frac{(R_{\text{пл}} + R_{\text{уф/пл}})R_{\text{фек}}}{R_{\text{пл}} + R_{\text{уф/пл}} + R_{\text{фек}}}. \quad (12)$$

Таким чином, розроблені моделі покладені в основу методу визначення гідратації при ПГД.

У **третьому розділі** запропоновано метод визначення «сухої ваги» пацієнта під час ПГД, який полягає у вимірюванні показників біоімпедансу, розрахунку значень гематокриту крові та одночасному спостереженні за динамікою зміни об'ємів ультрафільтрату плазми та ІР. Рішення про закінчення ультрафільтрації приймається на основі контролю змінних складових цих об'ємів під час процедури ПГД.

Для визначення значення об'єму ультрафільтрату плазми ($V_{\text{уф/пл}_t}$) використовується показник гематокриту крові, отриманий за допомогою метода БІМ та виразу (2)

$$V_{уф/пл_t} = V_{пл_0} \frac{Ht_t - Ht_0}{Ht_t(1 - Ht_0)}. \quad (13)$$

Для розрахунку змінної складової об'єму ІР використовується вираз

$$V_{уф/иж_t} = V_{уф_t} - V_{уф/пл_t}. \quad (14)$$

Аналіз результатів математичного моделювання перебігу ультрафільтрації дозволив встановити, що загальний часовий інтервал процедури ПГД, для середньостатистичної процедури тривалістю 3,5 або 4 години, складається з трьох етапів (рис. 4):

I етап: пацієнт гіпергідратований, після початку ПГД видаляються надлишки рідини, що переповнюють судинне русло. Об'єм ІР не змінюється.

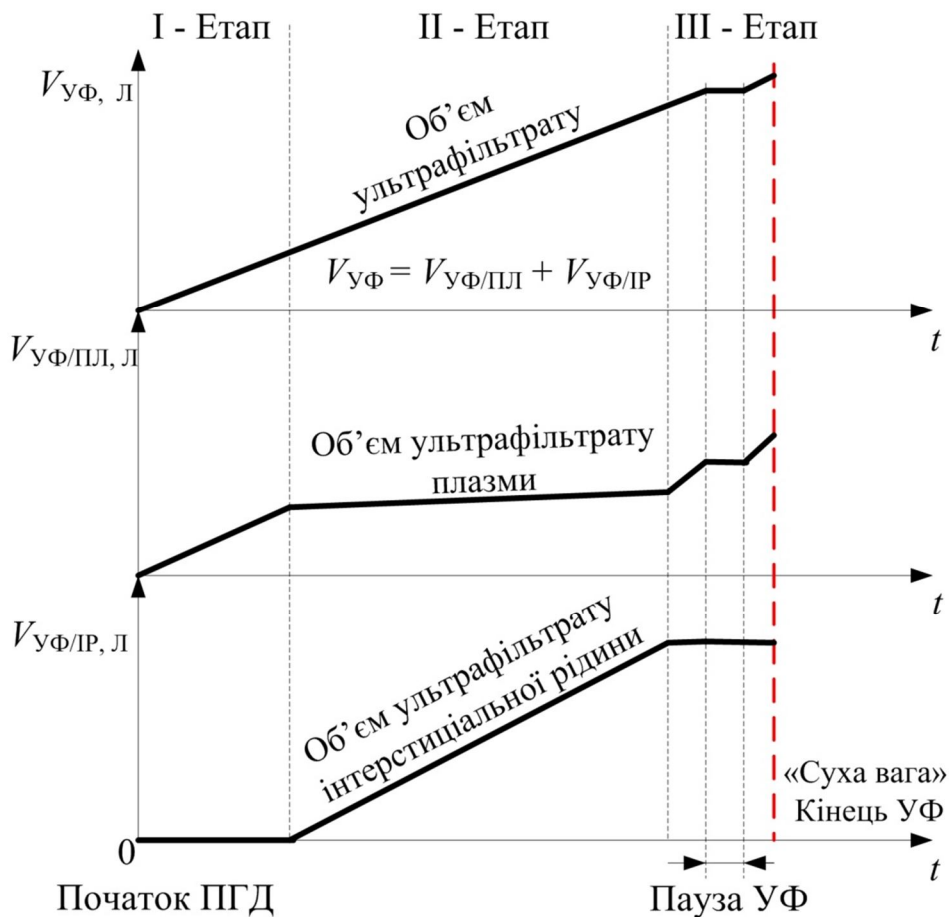


Рисунок 4 – Діаграма зміни складових об'єму ультрафільтрації при ПГД

II етап: при зменшенні гідравлічного опору судинного русла, зростає вплив гідростатичного тиску ІР, яке заповнює судинний сектор. В цей час в основному видаляється ІР. Об'єм плазми змінюється незначно.

III етап: ультрафільтрат IP повністю видалений або знизилася швидкість заповнення судинного русла Q . Відбувається різке збільшення $V_{УФ/ПЛ}$ на тлі різкого зменшення обсягу заповнення IP. Необхідна зупинка ультрафільтрації, корекція швидкості ультрафільтрації або невелика пауза, яка дозволить поповнити судинне русло. Якщо дана тенденція: ($V_{УФ/ПЛ}$ – збільшується, а $V_{УФ/IP}$ – зменшується) зберігається, «суху вагу» досягнуто, необхідна зупинка ультрафільтрації. Числові данні про величину тривалості кожного етапу наведені в (табл. 1.) Значення є індивідуальними і визначаються для кожного пацієнта окремо.

Таблиця 1 – Часові рамки етапів ультрафільтрації.

Тривалість етапу у відсотковому співвідношенні к часу ПГД	I етап	II етап	III етап
	2 - 10 %	83 - 90 %	4 – 8 %

Для виключення суб'єктивності в рішеннях, які відображають логіку управління апаратом для ПГД, необхідно скористатися тестом на значимість, діаграма якого, стосовно процедури ПГД представлена на рис. 5.

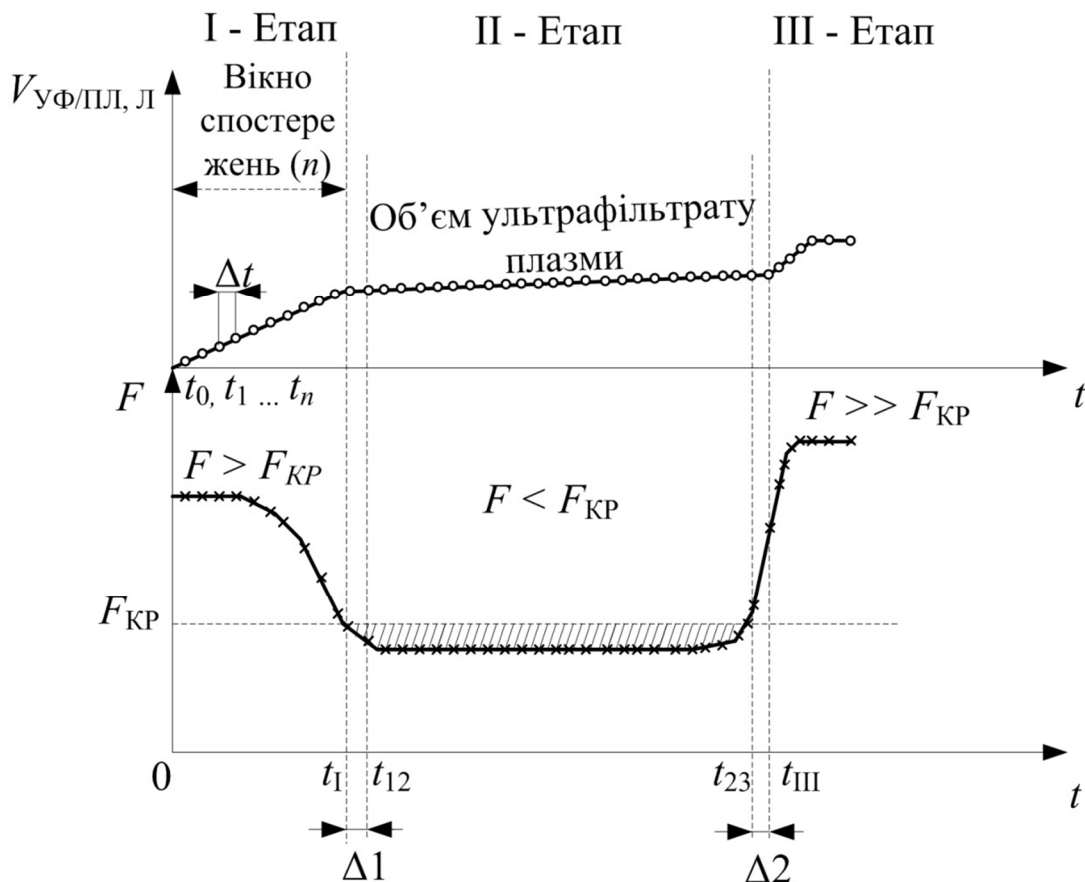


Рисунок 5 – Діаграма визначення досягнення стану «сухої ваги» під час процедури ПГД.

Вираз для розрахунку розподілу Фішера має вигляд

$$F_{1,(n-2)} = \frac{R^2}{(1 - R^2)} (n - 2), \quad (15)$$

де R – коефіцієнт лінійної парної кореляції між визначеним обсягом і часом вимірювання; n^j – кількість результатів вимірювань об'єму (або $V_{УФ/ПЛ}$, або $V_{УФ/ІР}$), окремо на етапах I, II або III, при цьому: $j = 1, 2, 3$; F – критеріальна статистика Фішера з числом ступенів свободи 1 і $n-2$.

Використання параметричного тестування динаміки змін об'ємів $V_{УФ/ПЛ}$ і $V_{УФ/ІР}$ в рамках регресійних моделей дозволяє забезпечити достовірність рішень γ_1 , γ_2 і γ_3 на рівні $1-\alpha$.

Для реалізації методу для визначення «сухої ваги» пацієнта запропоновано систему, структурна схема якої має вигляд, як на рис. 6.

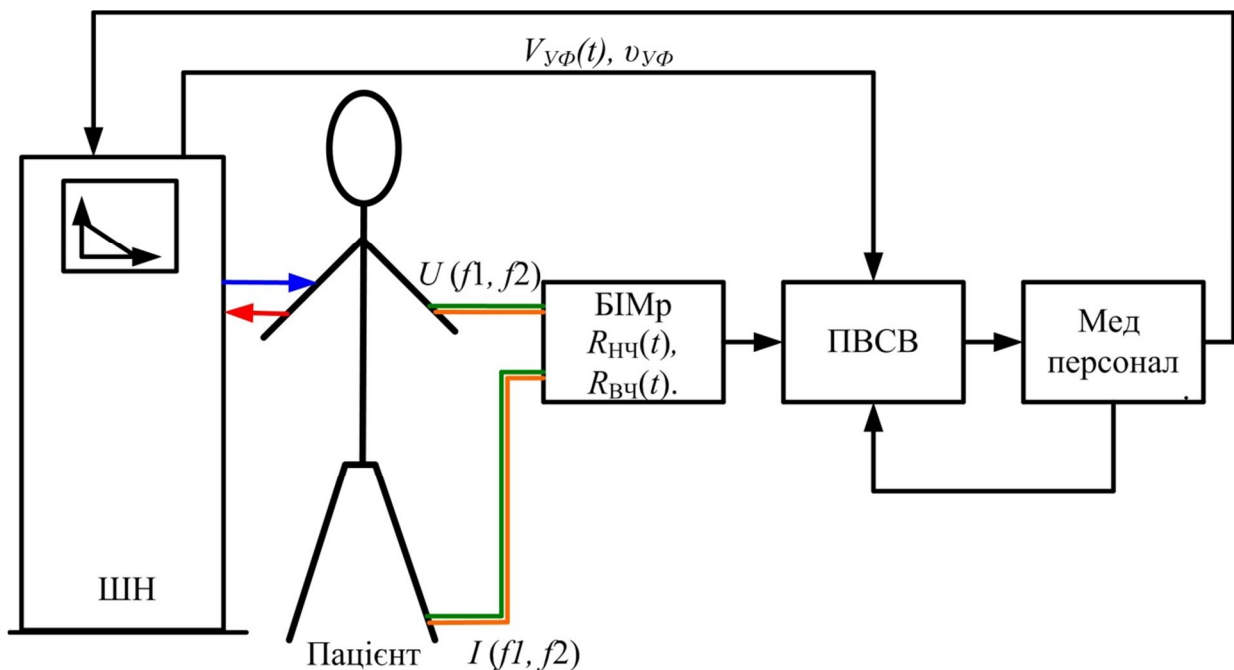


Рисунок 6 – Структурна схема системи для визначення «сухої ваги» при ПГД

де ШН – апарат для проведення ПГД «штучна нирка»; БІМр – прилад біоімпедансометр; ПВСВ – прилад для визначення «сухої ваги» пацієнта, який може бути реалізований на базі стаціонарного або мобільного ПК.

Принцип дії системи (рис. 6) полягає у реалізації методу визначення «сухої ваги» пацієнта, яка на підставі даних параметрів, що надходять з апарату ШН та з приладу БІМр, з допомогою ПК формує інформацію про перебіг процедури. Візуальна інформація виводиться на дисплей ПК, звукова сигналізація критичних станів на гучномовець. Також з допомогою ПК можливе внесення додаткових параметрів, зв'язаних з індивідуальними фізіологічними особливостями пацієнта, а також статистична обробка даних.

В якості біоімпедансометру вибирається серійно виготовлений прилад, який задовольняє вимогам (див. табл. 2). У якості «штучної нирки» може бути вибраний серійно виготовлений сучасний апарат, з можливістю корегувати тривалість часу процедури і швидкість видалення рідини, а також що має інтерфейс для синхронізації з ПК (USB або RS 232).

Таблиця 2 – Технічні умови для вибору приладу біоімпедансометру

Параметр	Мінімальне значення	Максимальне значення
Низка частота зондувального струму, кГц	20	40
Висока частота зондувального струму, кГц	300	500
Можливий час дослідження, годин	4	–
Імпеданс, Ом	5	1000
Струм через пацієнта, мА	-	10
Синхронізація з ПК або іншими пристроями	USB, RS 232	

Алгоритм роботи системи для визначення «сухої ваги» полягає в наступному: після підключення електродів до пацієнта вводяться дані дослідження; далі починається вимірювання параметрів БІМ та розрахунок гематокриту; після початку ультрафільтрації з «штучної нирки» надходить інформація о фактично видаленій рідині, у ПВСВ розраховуються значення складових об'єму ультрафільтрату ($V_{УФ/ПЛ}$ і $V_{УФ/ІР}$) та F - статистики; F - статистики порівнюється з $F_{КР}$ - статистики (критичним). При різкому збільшенні F , насос ультрафільтрації на деякий час призупиняється, а як що після продовження видалення рідини F продовжує зростати – система видає сигнал о необхідності припинити ультрафільтрацію в рамках цієї процедури.

У розділі приведені рекомендації та вимоги до дій медичного персоналу для застосування системи для визначення «сухої ваги» під час проведення процедури ПГД.

Головні переваги розробленого методу полягають у можливості повністю видалити надлишки рідини з організму пацієнта та своєчасно зупинити ультрафільтрацію, без ризику для його здоров'я.

У **четвертому розділі** представлено результати комп'ютерного моделювання та клінічних досліджень використання методу визначення «сухої ваги» для перевірки його адекватності та розроблених моделей. А саме: за допомогою комп'ютерного моделювання отримано можливі варіанти перебігу

процедури ультрафільтрації при різному співвідношенні швидкостей ультрафільтрації та заповнення СР з ІР (рис. 7).

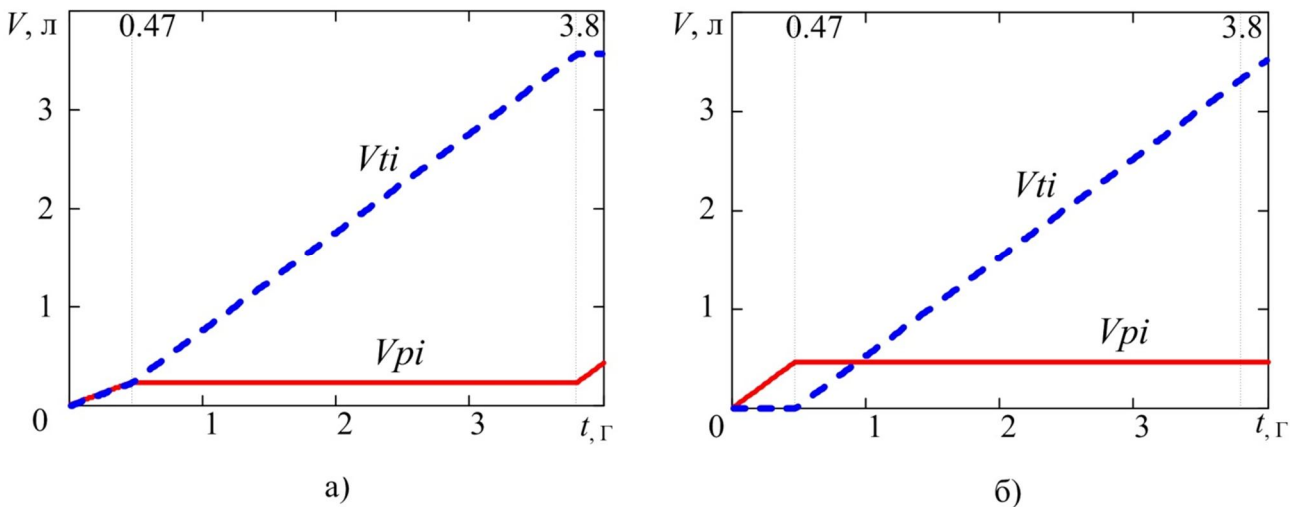


Рисунок 7 – Результати моделювання процедури ультрафільтрації (виборка)

Найбільш ймовірне співвідношення між швидкостями Q і $v_{уф}$ в результатах моделювання процедури ультрафільтрації: а) – пацієнт був гіпергідратований, в ході процедури досяг «сухої ваги», б) – пацієнт був гіпергідратований, «сухої ваги» не досяг, необхідно продовження видалення надлишкової рідини.

Клінічні дослідження проводилися в відділенні гемодіалізу №10, Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Під час досліджень використовувалось обладнання: в якості «штучної нирки» був обраний апарат нового типу для ПГД – Fresenius Medical Care 5008S з можливістю зміни швидкості ультрафільтрації; у якості приладу біоімпедансометру – TOP M-1 розроблений на кафедрі теоретичних основ радіотехніки НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського», який задовольняє вимогам (див. табл. 2); мобільний ПК (прототип системи визначення «сухої ваги»), що обробляв данні.

Піддослідна група складалася з 30 пацієнтів (12 чоловіків, 18 жінок) з хронічною хворобою нирок, які отримують процедуру ПГД більш ніж 3 роки та вміють розпізнавати симптоми досягнення «сухої ваги».

Для перевірки можливості застосування методу біоімпедансометрії для оцінювання стану гідратації пацієнтів при процедурі ПГД, проведено клінічні дослідження залежності біоімпедансу на частотах 20 та 500 кГц від зміни швидкості видалення рідини в процесі ультрафільтрації (рис. 8).

Результати досліджень доказали високу кореляцію зміни біоімпедансу обернено пропорційно об'єму видаленої рідини, при постійній та змінній швидкості ультрафільтрації, а також достовірність розробленої електрофізичної моделі.

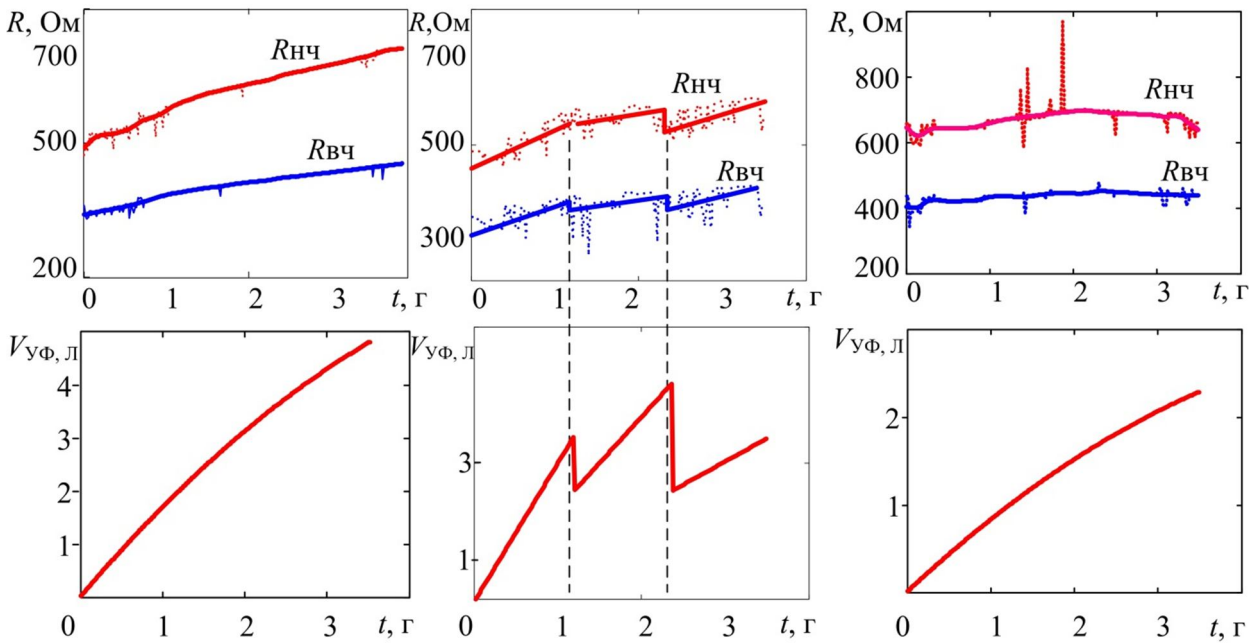
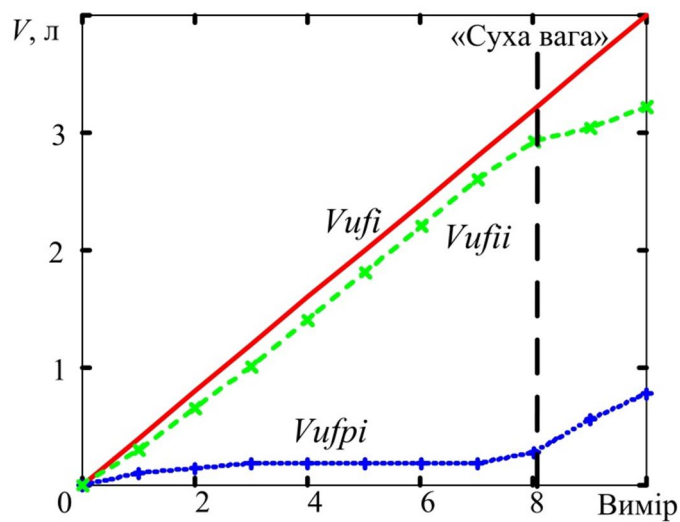


Рисунок 8 – Результати клінічного дослідження зміни біоімпедансу при зміні швидкості ультрафільтрації

Для перевірки адекватності розробленого методу проведені також клінічні дослідження – стандартні процедури ПГД з тривалістю 3,5 або 4 години (залежно від маси хворого) та з постійною швидкістю ультрафільтрації. Під час дослідження вимірювався біоімпеданс та гематокрит, розраховувались та контролювалися об'єми ультрафільтрату плазми і ІР, розраховувались та аналізувалися параметри F -статистики та F_{KP} -статистики (критичне).

На рис. 9 зображені діаграми зміни об'ємів ультрафільтрату СЖ і ІЖ, під час ультрафільтрації. Параметри розраховані виходячи з математичної моделі за виразами (13), (14). Позначення на діаграмах: V_{ufi} – загальний обсяг ультрафільтрату; V_{ufpi} – обсяг ультрафільтрату плазми; V_{ufii} – обсяг ультрафільтрату ІР.



а)

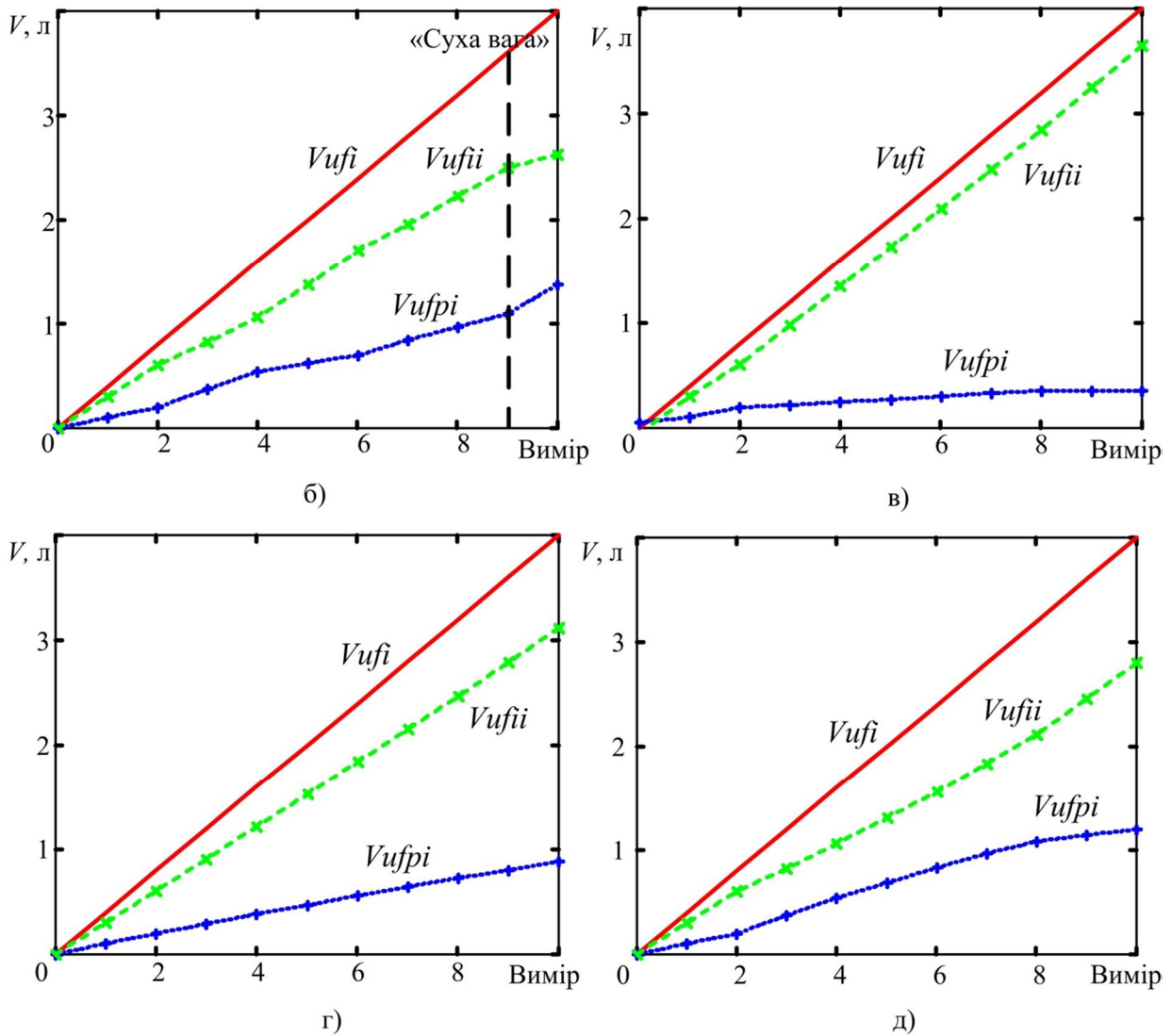


Рисунок 9 – Результати дослідження розробленого методу визначення «сухої ваги»

Визначено, що діаграми зміни гематокриту при ПГД мають різний характер через вплив індивідуальних фізіологічних особливостей пацієнтів.

В кінці процедур ПГД було проведено опитування суб'єктивних відчуттів пацієнта, а також огляд його лікуючим лікарем, з подальшим висновком. Контрольні показники декількох процедур занесені до табл. 4.

Таблиця 4 – Контрольні показники процедур ультрафільтрації

Пацієнт №	Прогноз. рівень УФ, мл	Досягнення пацієнтом «сухої ваги»		
		За суб'єктивними відчуттями пацієнта	За висновком лікаря	За висновком згідно розробленого методу
1	2	3	4	5
1(a)	4 100	Так (падіння АТ, симптоми гіпогідратації)	Так (видалено більше рідини, ніж потрібно)	Так (видалена зайва рідина після досягнення «сухої ваги»)

1	2	3	4	5
2(б)	3 900	Так	Так	Так
3(в)	4 500	Так	Так	Ні
4(г)	4 200	Ні	Так	Ні (необхідно продовження часу ультрафільтрації)
5(д)	4 500	Ні	Ні	Ні (необхідно продовження часу ультрафільтрації)

Результати експериментального дослідження свідчать (табл. 4), що у всіх випадках, розроблений метод визначення «сухої ваги» пацієнта при ПГД дає достовірні висновки, це підтверджується фізіологічною реакцією організму, кореляцією з прогнозованими даними, результатами комп'ютерного моделювання ймовірних варіантів перебігу процедури, відчуттями пацієнтів та висновками лікаря.

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РАБОТИ ТА ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено науково-прикладну задачу підвищення достовірності визначення «сухої ваги» пацієнтів, під час процедури програмного гемодіалізу, шляхом розробки методу та створення алгоритмічних рішень для визначення стану гідратації, що дозволило забезпечити більш безпечний та комфортніший перебіг процедури.

У роботі отримані наукові та практичні результати.

1. Проведено аналіз сучасних біофізичних уявлень про розподіл і переміщення рідин у організмі пацієнта, що дозволило виявити високий рівень складності та багатофакторності гідравлічних процесів, та встановити доцільність створення математичних моделей переміщення рідини та критерію зупинки процедури при досягненні пацієнтом «сухої ваги».

2. Проаналізовано існуючі методи для оцінки стану гідратації організму пацієнта та обґрунтовано перспективний для застосування в умовах процедури гемодіалізу метод – інтегральної, тетраполярної біоімпедансометрії, який має ряд переваг, серед яких: неінвазивність, висока точність та можливість використання для визначення зміни обсягів рідинних секторів в часі.

3. Отримано математичну модель процесу переміщення рідини в організмі пацієнта при ультрафільтрації, на базі теорії нерівноважної термодинаміки, що дозволило виявити взаємну функціональну залежність наповнення рідинних секторів при процедурі програмного гемодіалізу.

4. Отримала подальшого розвитку електрофізична модель Фріке -Морзе, за рахунок поділу рідинних секторів, що дозволило використовувати метод

біоімпедансометрії для визначення стану гідратації пацієнта при процедурі програмного гемодіалізу.

5. Удосконалено, за результатами проведених автором досліджень, метод визначення «сухої ваги» пацієнта, який на відміну від існуючих, полягає в аналізі змін параметрів біоімпедансу, гематокриту, обсягу фактично віддаленого ультрафільтрату, з використанням запропонованого алгоритму безпечного проведення ультрафільтрації, що дозволило підвищити на (11-16) % достовірність визначення моменту досягнення «сухої ваги» пацієнтом при процедурі програмного гемодіалізу.

6. Розроблено структурну схему системи для визначення «сухої ваги» пацієнтів, яка містить, окрім апарата «штучна нирка» та стандартного біоімпедансометру, стаціонарний або мобільний ПК, що дало змогу реалізувати алгоритмічні рішення та забезпечити роботу систему без розробки додаткового обладнання.

7. Порівняння результатів проведених клінічних досліджень, з даними отриманими традиційними методиками, при ультрафільтрації, підтвердили ефективність розроблених моделей і методу, по визначенню «сухої ваги» пацієнта.

8. Результати роботи впроваджені у лікувальний процес у відділенні гемодіалізу, Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала, при проектуванні нового варіанту вимірювача параметрів електричного біоімпедансу людини на кафедрі теоретичних основ радіотехніки НТУУ «КПІ ім. Ігоря Сікорського» та при підготовці лекцій і постановці лабораторних робіт з курсів «Біометрія» і «Фізіотерапевтична апаратура» на кафедрі промислової та біомедичної електроніки НТУ «ХП».

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткачук Б.В. Аппаратный контроль степени гидратации пациента при процедуре гемодиализа / Е.И. Сокол, Р.С. Томашевский, Б.В. Ткачук // Вестник Южноукраинского Национального университета им. В.И. Даля. – Луганск, 2012. – №18 (189). – С. 227-233.

Здобувачем проведено огляд сучасних методів визначення гідратації пацієнта, проаналізовані технічні характеристики існуючих приладів для БІМ, обґрунтовано доцільність вибору БІМ і розробки нової математичної моделі для вирішення поставленого завдання.

2. Ткачук Б.В. К вопросу о контроле физиологических показателей при проведении процедуры гемодиализа / Р. С. Томашевский, Б. В. Ткачук // Энергозбережение. Энергетика. Энергоаудит. – 2013. – Т. 2. – № 8 (114). – С. 149-151.

Здобувачем описаний взаємозв'язок фізіологічних показників у організмі пацієнта при гемодіалізі, проаналізовані фактори які впливають на накопичення рідини у тілі людини.

3. Электрическая модель состояния гидратации пациента во время процедуры ультрафильтрации / Сокол Е.И., Воинова М.В., Ткачук Б.В., Томашевский Р.С. // Вісник НТУ «ХПІ». – Харків, 2014. – №36 (1079). – С. 100-106.

Здобувачем розроблена електрофізична модель рідинної частини організму для методу БІМ, адаптована до вимог застосування в умовах процедури ультрафільтрації.

4. Tkachuk B. Shape of red blood cells in contact with artificial surfaces /R Grzhibovskis, E Krämer, I Bernhardt, Prof. Carl Zanden, N.V. Repin, B.V. Tkachuk, M.V. Voinova // European Biophysics Journal [Електронний ресурс]. – Springer, 2016. EBJ – Режим доступу до журн. : doi:10.1007/s00249-016-1148-8

Здобувачем досліджено стан формених елементів крові на гемодіалізній мембрані.

5. Уточнение эквивалентной электрической схемы организма для биоимпедансометрии при ультрафильтрации / Ткачук Б.В., Томашевский Р.С., Сокол Е.И., Лесовой В.Н. // Вісник НТУ «ХПІ». – Харків, 2015. – №46 (1155). – С. 56-62.

Здобувачем виконано комп'ютерне моделювання електричних процесів, що відбуваються в організмі людини при ультрафільтрації під час БІМ.

6. Ткачук Б. В. Автоматизация контроля статуса гидратации пациента во время процедуры гемодиализа / Б.В. Ткачук // Вісник НТУ «ХПІ». – Харків, 2016. – № 25 (1197). – С. 93-98.

7. Ткачук Б.В. Физико-химические аспекты движения жидкости в организме: 5-й МРФ «Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспектива». Сборн. науч. труд. конф. [«Проблемы биомедицины. Наука и технологии».] – Т. III. – Харьков, АНПРЭ, ХНУРЭ, 2014. – С. 121-123.

8. B. V. Tkachuk, V.S. Mosiychuk, G.V. Timoshenko, O.B. Sharpan, R. S. Tomashevskiy, “Bioimpedance Monitoring of Dialysis Patients During Ultrafiltration” Conference proceedings: Electronics and Nanotechnology (ELNANO), Int. Conf. on, Київ : NTUU «KPI», 2016. – №36. – P. 236-240.

Здобувачем проведені дослідження параметрів біоімпеданса при процедурі гемодіалізу, отримані залежності зміни параметрів БІМ від зміни швидкості ультрафільтрації в процесі процедури ГД.

9. Ткачук Б.В. Аппаратная реализация контроля гидратации пациента // Тезисы конференции молодых ученых Южноукраинского Национального университета им. В.И. Даля. – Луганск. – 2012. – С. 293-294.

10. Ткачук Б.В. Модель процессов гидратации при процедуре гемодиализа / Е.И. Сокол, Р.С. Томашевский, Б.В. Ткачук // Проблеми інформатики і моделювання. – Тезиси IV Міжнародної науково-технічної конференції. – Харків - Одеса : НТУ «ХПІ», 2015. – С. 90.

Здобувачем запропоновано ідею для розробки методу визначення стану гідратації пацієнта.

11. Ткачук Б.В. Перспективы развития метода биоимпедансометрии для определения объемов жидких сред организма / Б. В. Ткачук, Р. С. Томашевский //

Актуальні проблеми автоматичної та приладобудування : Матеріали II Всеукраїнської науково-технічної конференції. – Харків: НТУ «ХПІ», 2015. – С. 67 - 68.

Здобувачем сформульовані основні тенденції та перспективи розвитку методу біоімпедансометрії.

АНОТАЦІЇ

Ткачук Б.В. Визначення «сухої ваги» пацієнтів, які отримують лікування методом програмного гемодіалізу. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 – біологічні та медичні прилади і системи. – Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Харків, 2017.

Дисертаційну роботу присвячено вирішенню однієї з актуальних науково-технічних задач сучасного гемодіалізу – контролю стану гідrataції пацієнта та розробці методу для своєчасної зупинки процедури ультрафільтрації при досягненні пацієнтом «сухої ваги».

Розроблено метод визначення «сухої ваги», критерієм у якому є розподіл об'єму позаклітинної рідини на дві складові інтерстиціальну рідину і плазму крові та порівнянні значень об'ємів видаленого ультрафільтрату у цих складових під час гемодіалізу.

Вперше отримано математичну модель переміщення рідини в організмі пацієнта та удосконалено електрофізичну модель процесів в організмі пацієнта при ультрафільтрації для методу біоімпедансометрії.

Вперше розроблено на основі результатів моделювання метод визначення «сухої ваги» пацієнтів, що дозволило підвищити достовірність визначення моменту досягнення стану нормогідrataції при програмному гемодіалізі на (11-16) %. Також створено практичні рекомендації для застосування даного методу у гемодіалітичних клініках.

Ключові слова: програмний гемодіаліз, ультрафільтрація, еквівалентна схема Фріке-Морзе, біоімпедансометр, гідrataція, «суха вага», гематокрит, розподіл Фішера.

Ткачук Б.В. Определение «сухого веса» пациентов, которые получают лечение методом программного гемодиализа. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 05.11.17 – биологические и медицинские приборы и системы. – Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», Харьков, 2017.

Диссертационная работа посвящена решению одной из актуальных научно-технических задач современного гемодиализа – контроля состояния гидратации пациента и разработке метода для своевременной остановки процедуры ультрафильтрации при достижении пациентом «сухого веса».

В работе проведено анализ современных биофизических представлений про распределение и перемещение жидкостей в организме пациента, что позволило выявить высокий уровень сложности и многофакторности гидравлических процессов и установить необходимость создания математических моделей перемещения жидкостей и критерия остановки процедуры при достижении пациентом «сухого веса».

Впервые получена математическая модель перемещения жидкости в организме пациента при ультрафильтрации, на основании теории неравновесной термодинамики, что позволило выявить взаимную функциональную зависимость наполнения жидкостных секторов при процедуре программного гемодиализа.

Усовершенствована электрофизическая модель процессов в организме пациента при ультрафильтрации для метода биоимпедансометрии, за счет разделения жидкостных секторов, что позволило использовать его для определения состояния гидратации пациента при процедуре программного гемодиализа.

По результатам теоретических исследований выбран параметр гематокрита, который характеризует состояние наполнения сосудистого русла, что дало возможность разделить объем внеклеточной жидкости на составляющие.

Разработан метод определения «сухого веса», критерием в котором является распределение объема внеклеточной жидкости на две составляющие интерстициальную жидкость и плазму крови и сравнении значений объемов удаленного ультрафильтрата в этих составляющих во время гемодиализа. Разработанный на основе результатов моделирования метод определения «сухого веса» пациентов, позволил повысить достоверность определения момента достижения уровня нормогидратации пациентов при программном гемодиализе на (11-16) %.

Разработана структурная схема системы для определения «сухого веса», которая позволяет объединить воедино серийно выпускаемые аппарат «искусственная почка», прибор биоимпедансометр и ПК, что дает возможность реализовать алгоритмические решения и обеспечить работу системы, без разработки дополнительных аппаратных средств.

На основе клинических исследований и испытаний разработаны основные медико-технические требования для выбора или проектирования приборов биоимпедансометров, а также созданы практические рекомендации для применения метода определения «сухого веса» пациентов в гемодиализных клиниках.

Сопоставление результатов проведенных клинических исследований с данными полученными с помощью традиционных методик, при ультрафильтрации, подтвердили эффективность разработанных моделей и метода для определения «сухого веса» пациента при программном гемодиализе.

Основные результаты работы нашли внедрение в лечебный процесс отделения амбулаторного хронического гемодиализа №10, Харьковского

областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала; в учебный процесс на кафедре промышленной и биомедицинской электроники НТУ «ХПИ»; при разработке нового варианта измерителя биоимпеданса человека в НТУ Украины «КПИ им. Игоря Сикорского».

Ключевые слова: программный гемодиализ, ультрафильтрация, эквивалентная схема Фрике-Морзе, биоимпедансометр, гидратация, «сухой вес», гематокрит, распределение Фишера.

Tkachuk B.V. Determination «dry weight» a patient on program hemodialysis . – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of technical sciences, specialty 05.11.17 – biological and medical devices and systems. – National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv, 2017.

The thesis is devoted to one of actual scientific and technical problems of modern hemodialysis - monitoring of patient hydration and developing methods for timely stopping ultrafiltration procedure when reaching the patient "dry weight".

The method of determining the "dry weight" criterion which is the distribution of extracellular fluid volume into two components interstitial fluid and blood plasma volume and value compared to the removed ultrafiltrate in these components during hemodialysis developed.

The mathematical model of fluid movement in the patient received the first time. electro and model processes in the patient with ultrafiltration method for bioimpedancemetry improved.

Based on simulation method for determining the "dry weight" patients developed first. It is possible to determine authenticity hung reaching state normohidratotsiyi at program hemodialysis. Also practical guidelines for the application of this method in clinics created.

Keywords: program hemodialysis, ultrafiltration, equivalent scheme Freaake-Morse, bioimpedancemeter, hydration, «dry weight», hematocrit, F-distribution.