

УДК 543.51: 76.29.44

© А. Ю. Елизаров, В. А. Елохин, В. А. Николаев, Т. Д. Ершов,
И. И. Фаизов, А. И. Левшанков, А. В. Щеголев

НЕИНВАЗИВНЫЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ИЗМЕРЕНИЯ ЧРЕЗКОЖНОГО ВЫДЕЛЕНИЯ CO₂

Проведено исследование возможностей применения масс-спектрометра с мембранным интерфейсом для неинвазивного измерения чрезкожного выделения CO₂ человека. В результате разработана методика чрезкожных измерений на уровне верхней трети предплечья верхних конечностей, проведен анализ воспроизводимости результатов. Выполнена калибровка измерительной аппаратуры и проведены опытные клинические измерения. Полученные результаты проанализированы и им дана предметная интерпретация. Разработанный метод может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику.

Кл. сл.: масс-спектрометр, мембранный интерфейс, углекислый газ

ВВЕДЕНИЕ

Создание простого, неинвазивного метода измерения чрезкожного выделения CO₂ является важной задачей для практической анестезиологии. Уровень чрезкожного выделения CO₂ является важным параметром оценки глубины анестезии при гипоксии или оценки состояния пациента при задержке дыхания.

Увеличение выдыхания пациентом CO₂ может быть результатом его повышенной продукции из-за недостаточной глубины анестезии, гипертермии, гиповентиляции, ухудшения перфузии или увеличения мертвого пространства из-за снижения сердечного выброса, легочной эмболии (закупорка тромбом артериального русла), а также возрастанием скорости метаболизма в результате реакции пациента на стрессовое воздействие (боль, страх, хирургическая травма и тому подобное) [1].

Чрезкожное выделение CO₂ является индикатором метаболических процессов, таких как доставка кислорода к тканям и кардиореспираторная функция [2].

ОБОРУДОВАНИЕ И МЕТОДИКА ИЗМЕРЕНИЙ

Для разработки неинвазивной методики измерения чрезкожного выделения CO₂ был использован квадрупольный масс-спектрометр "Микропор" (АО "Научные приборы") с электронной ионизацией, оснащенный мембранным интерфейсом, который позволяет определять концентрацию выделенного через кожу CO₂ в широком динамическом диапазоне в режиме реального времени [3].

Мембранный интерфейс представляет собой вакуумную камеру объемом 2 см³. На стенке этой камеры расположен фланец с мембраной. В интерфейсе использовалась силиконовая (polydimethylsiloxane) мембрана толщиной 150 мкм (Specialty Silicone Products) и площадью 1 см², которая фиксировалась на фланце интерфейса при помощи титановой пористой пластины с диаметром пор 200 мкм (см. рис. 1). Корпус интерфейса выполнен из высокопрочной пластмассы полиэфирэфиркетон (ПЕЕК). Интерфейс соединен с вакуумной камерой масс-спектрометра фторопластовой трубкой



Рис. 1. Вид масс-спектрометра "Микропор" с мембранным интерфейсом и капилляром

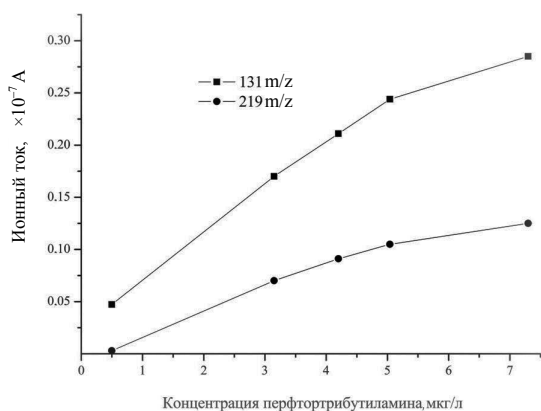


Рис. 2. Зависимость ионного тока детектора масс-спектрометра от концентрации перфтортрибутиламина

длиной 80 см и внутренним диаметром 1 мм. Камера масс-спектрометра откачивалась при помощи турбомолекулярного насоса, со скоростью 80 л/с. Вакуум в камере масс-спектрометра составлял $2 \cdot 10^{-5}$ Торр.

Для калибровки квадрупольных масс-спектрометров используются модельные соединения, например, перфтортрибутиламин. Измерение концентрации перфтортрибутиламина проводилось

в потоке азота 100–1000 мл/мин, который обеспечивался генератором микропотока ГГС-Р (ООО "Мониторинг"). Зависимость ионного тока от концентрации перфтортрибутиламина была получена по массовым пикам 131 m/z и 219 m/z в диапазоне концентраций от 1 мкг/л до 7 мкг/л (см. рис. 2).

Калибровка масс-спектрометра для измерения постоянной времени выполнена при помощи потока газовой смеси, содержащей CO_2 (N_2 — 65 об.%; O_2 — 30 об.%; CO_2 — 5 об.%) (АО "Научные приборы"). Трубка с газовой смесью была соединена с камерой на фланце, в которой был установлен газодинамический интерфейс. Калибровка масс-спектрометра для измерения концентрации чрезкожного выделения CO_2 была выполнена измерением времени натекания атмосферного воздуха через мембрану в камеру фиксированного объема, в которой было создано давление 10^{-3} Торр.

На рис. 3 представлены результаты измерения постоянной времени измерений концентрации CO_2 при помощи мембранного интерфейса, которая определяется временем прохождения CO_2 через мембрану и капилляр и составила 25 с (см. рис. 3). Постоянная времени измерений была стабильна с точностью 2–3 % от амплитуды сигнала по своему значению для ряда импульсов (9 имп.).

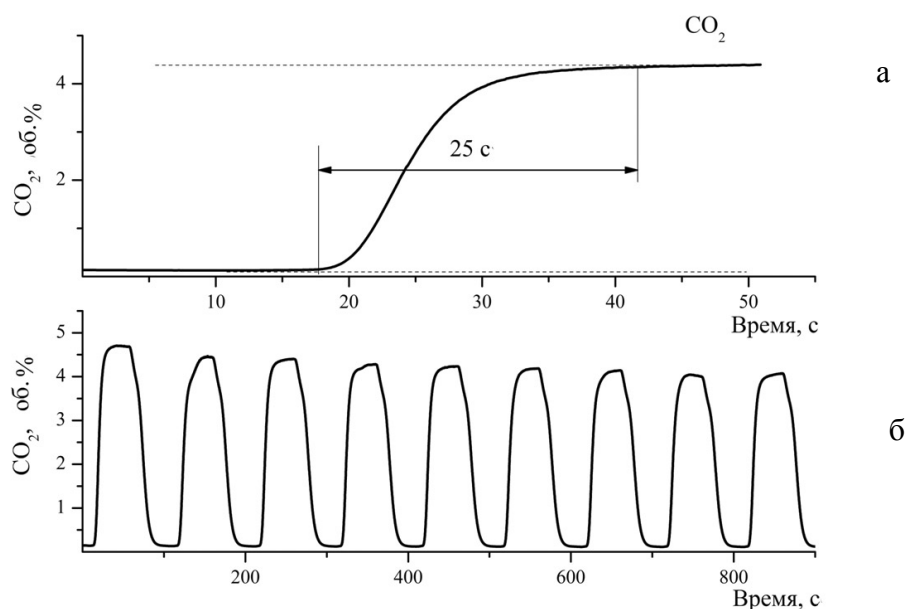


Рис. 3. Временные характеристики мембранного интерфейса. Постоянная времени мембранного интерфейса (а). Концентрация CO_2 при подаче меандра газовой смеси на мембранный интерфейс (б)

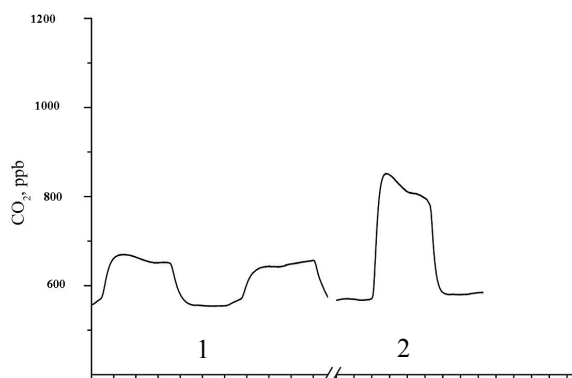


Рис. 4. Зависимость концентрации CO_2 на коже левой верхней конечности на уровне верхней трети предплечья при температуре тела 36.7 (1) и 45 °C (2)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕРЕНИЙ

Чрезкожное выделение CO_2 оценивалось на двух верхних конечностях на уровне верхней трети предплечья при условии нормальной комнатной температуры и нормальной температуры тела (рис. 4), а также при нагревании верхней конечности на уровне верхней трети медиальной поверхности правого предплечья до 45 °C. Для подтверждения воспроизводимости результатов измерения было выполнено 10 циклов измерений. Разброс результатов измерений

концентрации CO_2 составлял не более 4 %.

На рис. 4 представлен масс-спектр чрезкожного выделения CO_2 при различных условиях: 1 — в нормальных условиях (температура в помещении 22 °C, температура тела 36.7 °C); 2 — при моделировании изменений условий (температура верхней конечности — до 45 °C). Отношение интенсивностей выделения CO_2 при температурах 36.7 и 45 °C составляло по результатам 10 измерений 2.5 ± 0.3 . Эффект увеличения чрезкожного выделения CO_2 обусловлен вазодилатацией кровеносных капилляров, вызванной увеличением проницаемости мембран эпителия под термическим воздействием.

В настоящей работе была разработана и применена методика регистрации CO_2 при исследовании реакции чрезкожного выделения в ответ на задержку дыхания длительностью до 60 с. Выполнено 15 измерений, типичные результаты 2 из них приведены на рис. 5 и 6. Было зарегистрировано, что в ответ на задержку через 8–10 с от начала задержки дыхания происходит снижение амплитуды чрезкожного выделения CO_2 в пределах 10 %. Возобновление дыхания с вероятностью 50 % сопровождалось резким подъемом чрезкожного выделения CO_2 (см. рис. 5, 6). Затем происходит возвращение к прежним параметрам выделения углекислого газа. В результате этого исследования доказано, что задержка дыхания приводит к снижению чрезкожного выделения CO_2 и, таким образом, воздух из остаточного объема легких не участвует в процессе газового метаболизма и не приводит к чрезкожному выделению CO_2 .

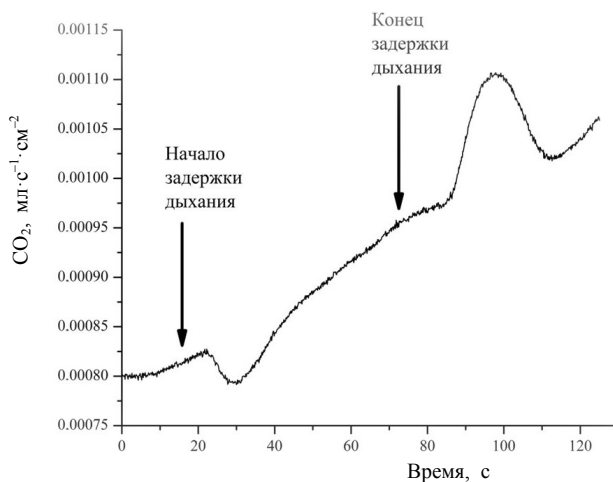


Рис. 5. Зависимость концентрации CO_2 на коже левой верхней конечности на уровне верхней трети предплечья при задержке дыхания на 80 с (реализация 1)

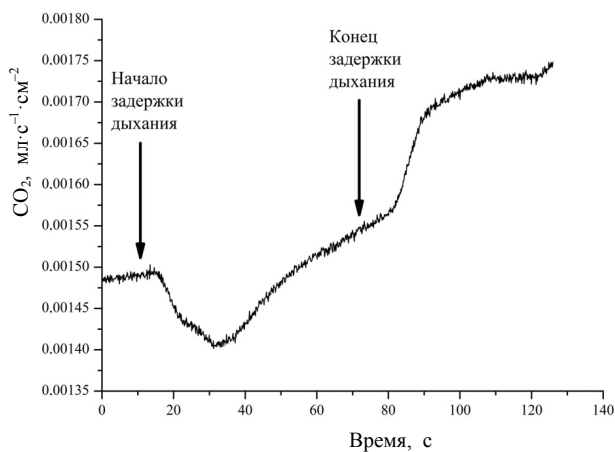


Рис. 6. Зависимость концентрации CO_2 на коже левой верхней конечности на уровне верхней трети предплечья при задержке дыхания на 80 с (реализация 2)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Разработан и показан метод неинвазивного измерения чрезкожного выделения CO_2 в режиме реального времени на основе масс-спектрометра. Была показана воспроизводимость результатов применения методики при определении чрезкожного выделения CO_2 на правой и левой верхней конечностях на уровне верхней трети. Показано, что выделение CO_2 увеличивается при согревании конечности, что, вероятнее всего, обусловлено увеличением капиллярного кровообращения конечности. Определено, что имеется зависимость чрезкожного выделения CO_2 от характера дыхания на примере задержки дыхания на 60 с. Продемонстрировано, что в случае задержки дыхания реакция чрезкожного выделения CO_2 на гипоксию регистрируется в пределах 10 с от начала.

Предложенный масс-спектрометрический метод неинвазивного мониторинга кожного дыхания в режиме реального времени позволяет не только создать прибор с широкими возможностями диагностики различных заболеваний на ранней стадии, но и разработать универсальный комплекс по экспресс-обнаружению микропримесей в газовых смесях, который может использоваться в медицине, криминалистике, экологии, а также при оснащении лабораторий в ВУЗах для обучения студентов.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, проект 16-08-00537.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Krauss B., Hess D.R. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department // *Annals of Emergency Medicine*. 2007. Vol. 50, no. 2. P. 172–181.
2. Alkalay I., Suetsugu S., Constantine H., Stein M. Carbon dioxide elimination across human skin // *Am. J. Physiol.* 1971. Vol. 220, no. 5. P. 1434–1436.
3. Елохин В.А., Ершов Т.Д., Елизаров А.Ю. Применение мембранного сепараторного интерфейса для масс-спектрометрического анализа анестезиологических препаратов в биологических жидкостях // *Научное приборостроение*. 2014. Т. 24, № 2. С. 118–122. URL: <http://213.170.69.26/mag/2014/abst2.php#abst15>.

**Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе
РАН, г. Санкт-Петербург (Елизаров А.Ю.)**

**ЗАО "Научные приборы", г. Санкт-Петербург
(Елохин В.А., Николаев В.А., Ершов Т.Д.)**

**Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург
(Фаизов И.И., Левшанков А.И., Щеголев А.В.)**

Контакты: Ершов Тимофей Дмитриевич,
ershov_t@sinstr.ru

Материал поступил в редакцию: 19.09.2017

NON-INVASIVE MASS SPECTROMETRIC METHOD OF MEASUREMENT SKIN SECRETION CO₂

A. Yu. Elizarov¹, **V. A. Elokhin²**, **V. A. Nikolaev²**, **T. D. Ershov²**,
I. I. Faizov³, **A. I. Levshankov³**, **A. V. Schegolev³**

¹*Ioffe Physical Technical Institute of the RAS, Saint-Petersburg, Russia*

²*AO Scientific Instruments, Saint-Petersburg, Russia*

³*Military Medical Academy of St. Petersburg, Russia*

The possibility of using a mass spectrometer with a membrane interface for a non-invasive measurement of the skin secretion CO₂ of a healthy human. As a result, the technique of percutaneous measurement at the level of the upper third of the forearm of the upper limbs was developed, and the reproducibility of the results was analyzed. Calibration of measuring equipment was carried out and experimental clinical measurements were carried out. The results obtained are analyzed and given a substantive interpretation. The developed method can be recommended for implementation in clinical practice.

Keywords: mass spectrometer, membrane interface, carbon dioxide

REFERENCES

1. Krauss B., Hess D.R. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Annals of Emergency Medicine*, 2007, vol. 50, no. 2, pp. 172–181.
2. Alkalay I., Suetsugu S., Constantine H., Stein M. Carbon dioxide elimination across human skin. *Am. J. Physiol.*, 1971, vol. 220, no. 5, pp. 1434–1436.
3. Elokhin V.A., Ershov T.D., Elizarov A.Yu. [Application interface membrane separator mass-spectrometric analysis of anesthetic drugs in biological fluid]. *Nauchnoe Pribo-rostroenie* [Scientific Instrumentation], 2014, vol. 24, no. 2, pp. 118–122. (In Russ.). URL: <http://213.170.69.26/en/mag/2014/abst2.php#abst15>.

Contacts: *Ershov Timofey Dmitrievich*,
ershov_t@sinstr.ru

Article received in edition: 19.09.2017