

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО Nd:YAG ЛАЗЕРА В БЕЗЫГОЛЬНОЙ ВЕНЕПУНКЦИИ

Ястребова Е.С., Владимиров Р.С.

Институт химической кинетики и горения им. Воеводского ИХКГ СО РАН  
ул. Институтская, 3, г. Новосибирск, 630090, РФ; e-mail: kat30cer@kinetics.nsc.ru  
Поступила в редакцию 19.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbpс.2023.0626

**Аннотация.** В последнее время в сфере медицины наблюдается тренд «персонализированной медицины». Основное отличие такой медицины от классической состоит в том, что ваше здоровье оценивают не по средним значениям параметров всех людей, а отслеживают динамику изменения ваших личных параметров. Создание новых подходов к забору пробы с целью повысить привлекательность сдачи медицинских анализов занимает важное место в развитии персонализированной медицины. В данном направлении популярность набирает подход безыгольной венеопункции. Данный метод основан на лазерной абляции участка кожи над веной с последующим забором крови. При этом сведено к минимуму повреждение окружающих тканей и образование гематом в результате оплавления на границах воздействия лазерного излучения. В таком подходе главной задачей является умение контролировать глубину и радиус возникающего отверстия – возможности контролируемого получения отверстий в кожных покровах при помощи лазерной абляции. В ходе работы была создана компьютерная модель лазерной абляции для изучаемых объектов с помощью рабочей среды COMSOL Multiphysics. Так же была собрана установка для проведения экспериментов на базе лазера Q-Switch Nd:YAG laser (Класс D). Испытания проводились на нескольких типах мишеней.

**Ключевые слова:** безыгольная венеопункция, лазерная абляция, кожные покровы.

### ВВЕДЕНИЕ

Кровь применяется для широкого спектра различных анализов: общий анализ крови, биохимический анализ, анализ на наличие антител к разнообразным антигенам и т.д. Забор венозной крови (венеопункция) для этих анализов – одна из самых часто проводимых медицинских процедур, ежедневно по всему миру их проводятся миллионы. Для большого количества людей эта процедура сопряжена с дискомфортом, связанным как с преодолением психологического барьера (например, боязнь игл), так и с физическими неудобствами (например, появление гематом). Ошибки при взятии крови приводят к травмам пациентов, вынуждают искать другие пути доступа и привлекать дополнительный персонал, удлинняя при этом время самой процедуры, создавая ненужные расходы для медицинских учреждений. Работы по модернизации и ускорения процедуры взятия крови уже известны научному сообществу. Так, ученые из Ратгерского университета создали автоматизированную систему забора крови и провели первые испытания [1]. Устройство совмещает в себе ультразвуковой визуализатор и миниатюрные роботизированные манипуляторы для определения сосудов, подходящих для канюляции, и роботизированного позиционирования иглы к точке забора крови. Устройство демонстрирует результаты, сопоставимые с клиническими стандартами, шанс успеха составляет 87% среди всех испытуемых (выборка из 31 человека), среднее время процедуры составляет  $93 \pm 30$  секунд.

В ходе работы над инструментальным комплексом по анализу клеток крови в лаборатории Цитометрии и Биокинетики ИХКГ СО РАН была поставлена задача по разработке нового метода забора крови – безыгольной венеопункции. В открытых источниках имеется лишь одно упоминание подобной работы. В 2013 году американская компания NoNeedles Venipuncture опубликовала видеоролик с экспериментом по забору крови из тыльной венозной системы кисти, однако статей по данной теме опубликовано не было.

Схематически процесс безыгольной венеопункции можно разделить на три этапа:

1. Локализация вены
2. Образование отверстия
3. Откачка крови

В рамках данной работы изучалась возможность образования отверстия в коже человека при помощи лазера. Принципиальное отличие безыгольной венеопункции заключается в методе образования отверстия в коже пациента – вместо прокалывания иглой предлагается использовать эффект лазерной абляции [2]. Использование роботизированной установки, описанной выше, имеет определенные ограничения: иглы необходимо менять после каждой процедуры, поэтому, помимо биологических жидкостей, в мобильном комплексе будут скапливаться использованные иглы, что повысит необходимую частоту обслуживания. Также, в случае неудачной венеопункции, у пациента также могут образовываться гематомы. При лазерной абляции образование гематом практически невозможно, так как края образующего канала будут «запечены» [3].

Возможность контролируемого получения отверстий с необходимыми параметрами является определяющим условием в вопросе применимости технологии безыгольной венеопункции посредством лазерной абляции. Для получения этой возможности необходимо понимать фундаментальные основы происходящих процессов, а также исследовать связь между характеристиками лазерной установки, оптической системы,

кожных покровов и получаемых отверстий. Таким образом, в данной работе выделяется несколько задач: создание компьютерной модели процесса абляции, создание лазерной установки для проведения экспериментов, получение отверстий на экспериментальных образцах с ожидаемыми параметрами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Конструкция лазерной установки.

В рамках данной работы была смоделирована и сконструирована лазерная установка для проведения экспериментов.

Основой конструкции послужила сотовая оптическая плита, с установленными на ней направляющими рельсами MLAЕ15-3000. Составляющие экспериментальной установки закреплялись на фланцевых каретках MLAЕ15А, после чего устанавливались на направляющие.

Создание моделей и чертежей деталей установки проводилось в программном комплексе SolidWorks. Общий вид всех деталей в собранном виде представлен на рисунках 1 и 2.

В работе использовался лазер LA-15 (Китай). Технические характеристики лазера:

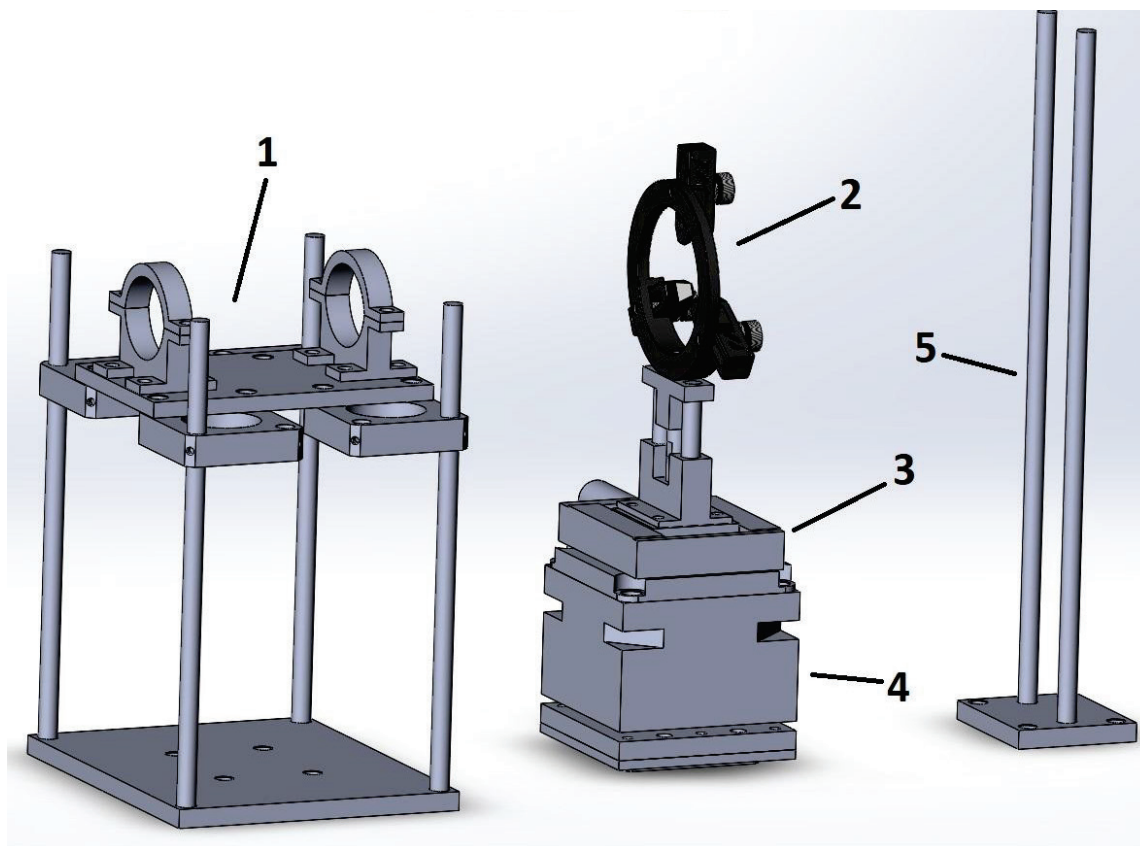
- Тип лазера: Q-Switch Nd:YAG laser (Класс D)
- Длина волны: 1064 нм, 532 нм
- Энергия импульса: до 2000 мДж
- Частота импульсов: 1 – 10 Гц
- Мощность: 2000 Вт

При помощи короткофокусной линзы с фокусным расстоянием  $f = 3.5$  см пучок фокусировался на мишень.

### Методика проведения эксперимента.

Первые эксперименты на лазерной установке проводились на окрашенной бумаге, так как это самый доступный и простой в использовании материал. При попадании лазера на бумагу, черная краска в месте поражения испарялась, образуя белое пятно на черном фоне, что сильно упрощало процесс фокусировки лазера. Получив стабильные результаты на бумажной мишени, было решено использовать куриную и свиную кожу.

Кожа для экспериментов была приобретена в продуктовом магазине. Куриная кожа была срезана с бедренной части курицы, свиная кожа была срезана с брюшной части свиньи. Образцы были разрезаны на куски необходимого размера (не более  $3.5 \text{ см} \times 1.5 \text{ см}$ ), закреплены на специальной подложке, которая в свою очередь была закреплена на держателе мишени. Затем проводилась серия выстрелов до появления отверстия в мишени,



**Рисунок 1.** 3D-модель деталей установки: 1 – крепления для лазера; 2 – держатель для линзы; 3 – одноосевой позиционер; 4 – угловой позиционер; 5 – держатель для мишени

мишень сдвигалась на небольшое расстояние, и снова производилась серия выстрелов. Количество выстрелов, необходимое для образования отверстия, зависит от нескольких параметров: тип мишени, толщина выбранного участка, флуктуации плотности энергии. Для разных типов кожи это число варьируется в следующих пределах:

- Куриная кожа: от 3 до 20 выстрелов
- Свиная кожа: от 15 до 35 выстрелов

Энергия импульса во всех экспериментах составляла 400 мДж.

После проведения нескольких серий обстрелов, подложку с образцом перемещали под микроскоп, где измеряли параметры получившихся отверстий. Так как геометрическая форма отверстий – эллипс, в качестве линейного размера отверстия принята полусумма большего и меньшего радиусов. При проведении экспериментов, образцы оставались неподвижными для того, чтобы образовавшиеся отверстия не изменяли своей формы.

Измерения образующихся при лазерной абляции отверстий проводились на световом микроскопе Zeiss Axio Imager.A1 с объективом Zeiss EC Plan-NEOFLUAR 10x/ 0,3. Для оценки точности измерений выделим два типа погрешностей: инструментальная погрешность – разрешающая способность микроскопа, и субъективная погрешность – ошибки при определении границы отверстий. Зная числовую апертуру объектива, найдем разрешающую способность микроскопа по формуле Аббе:

$$R_{Abbe} = \frac{\lambda}{2NA} = \frac{600 \text{ нм}}{2 * 0.3} = 1000 \text{ нм} \quad (1)$$

где  $\lambda$  – средняя длина волны лампы микроскопа, NA – числовая апертура объектива. Зная разрешающую способность, можем найти инструментальную погрешность:

$$\Delta_{инстр} = \sqrt{R_{Abbe}^2 + R_{Abbe}^2} = \sqrt{2R_{Abbe}^2} = \sqrt{2}R_{Abbe} \approx 1.4 \text{ мкм} \quad (2)$$

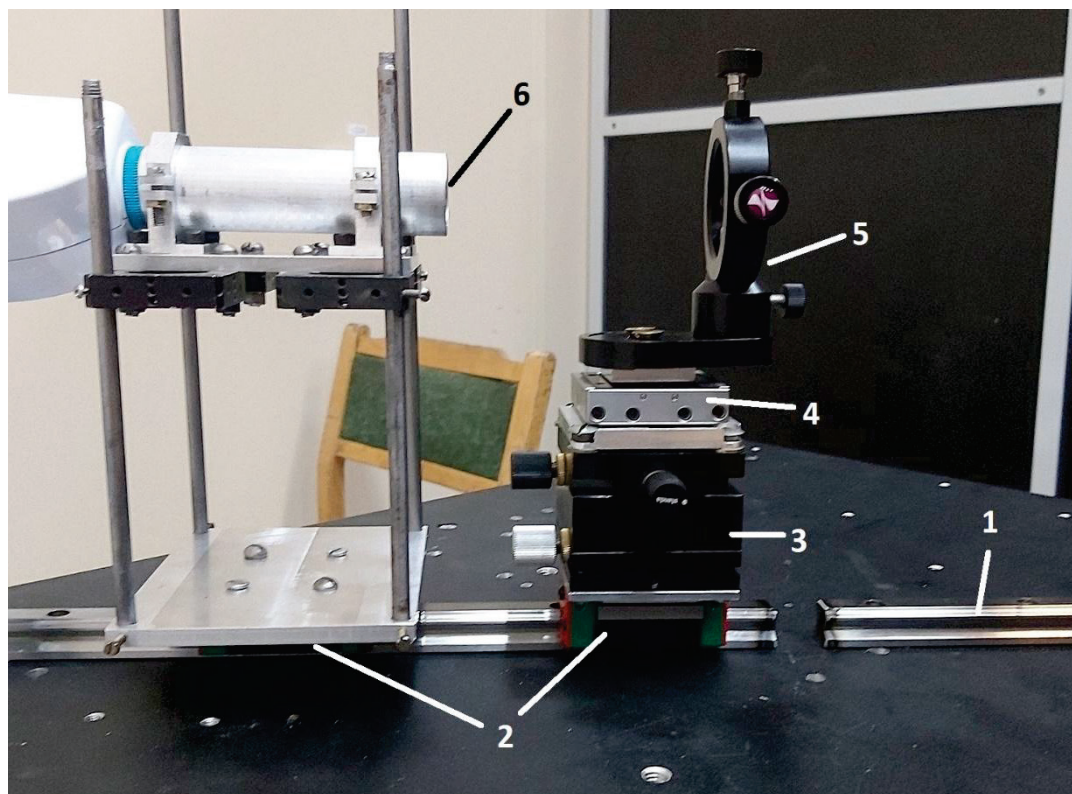
Ошибки определения границы возникают в связи с тем, что граница отверстия представляет собой линию конечной ширины, порядка 3 мкм (рис. 6). Принимая тот факт, что обе точки отрезка могут быть выбраны в некотором интервале, можем найти погрешность:

$$\Delta_{суб} = \sqrt{(1,5 \text{ мкм})^2 + (1,5 \text{ мкм})^2} \approx 2,1 \text{ мкм} \quad (3)$$

Зная обе погрешности, найдем итоговую погрешность:

$$\Delta_{итог} = \sqrt{\Delta_{инстр}^2 + \Delta_{суб}^2} = \sqrt{(1,4 \text{ мкм})^2 + (2,1 \text{ мкм})^2} \approx 2,5 \text{ мкм} \quad (4)$$

Таким образом получаем, что погрешность измерения линейного размера отверстий составляет 0,5 – 1%.



**Рисунок 2.** Лазерная установка в собранном виде: 1 – направляющая; 2 – каретки; 3, 4 – позиционеры; 5 – держатель для линзы; 6 – закрепленный лазер

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Моделирование в среде COMSOL.**

Для лучшего понимания процесса, было решено реализовать компьютерную модель абляции. В качестве рабочей среды был выбран пакет COMSOL Multiphysics – программное обеспечение для моделирования физических и инженерных задач.

COMSOL позволяет решать дифференциальные уравнения, которыми задается физическая задача, методом конечных элементов. В программе существуют несколько разделов физики с заданными в них дифференциальными уравнениями, которые можно накладывать на физические модели при помощи пользовательского интерфейса.

В данной модели использовался модуль Bioheat Transfer, который позволяет моделировать передачу тепла в биологических объектах. Исследуемый образец - цилиндр, которому заданы физические параметры кожи. Теплоперенос в цилиндре задается уравнением

$$\rho C_p \frac{\partial T}{\partial t} + \rho C_p \mathbf{u} \cdot \nabla T + \nabla \cdot \mathbf{q} = Q + Q_{bio}$$

$$\mathbf{q} = -k \nabla T$$

$$Q_{bio} = \rho_b C_{p,b} \omega_b (T_b - T) + Q_{met}$$

где  $\rho$  – плотность кожи,  $C_p$  – теплоемкость,  $Q$  – внешний источник тепла,  $Q_{bio}$  – тепло, передаваемое кожному покрову потоком крови и метаболизмом,  $\rho_b$  – плотность крови,  $C_{p,b}$  – теплоемкость крови,  $\omega_b$  – скорость кровотока,  $T_b$  – температура крови.

Метаболизм делится на 2 стадии: катаболизм и анаболизм. Именно в процессе катаболических реакций происходит выделение тепла или накопление энергии в виде молекул АТФ. В процессе катаболизма происходит разложение сложных веществ на более простые или окисление каких-либо веществ. Пример катаболических процессов: окислительное фосфорилирование, цикл Кребса.

На цилиндр наложены начальные условия: начальная температура – 309.6 К (средняя температура тела человека); боковая и нижняя грани цилиндра считаются изолированными, так как подразумевается, что этот цилиндр – это небольшая часть кожного покрова; между верхней границей цилиндра (кожного покрова) и воздухом окружающей среды происходит конвективный теплообмен, коэффициент теплопередачи  $h = 0.1 \frac{W}{m^2 K}$  [4], тепловой поток с поверхности кожи определяется формулой:

$$q_0 = h \cdot (T_{ext} - T)$$

где  $T_{ext}$  – температура окружающей среду. Внешним источником тепла служит лазерное излучение. Лазерное излучение в модели приложено к центру верхней грани, ширина пучка составляет 500 мкм. Модель распространения излучения в поглощающей среде задается законом Бугера-Ламберта-Бера:

$$\frac{\partial I}{\partial z} = -k_\lambda I$$

$$k_\lambda = 4\pi k / \lambda$$

где  $k_\lambda$  – показатель поглощения материала,  $k$  – мнимый показатель преломления на длине волны 532 нм.

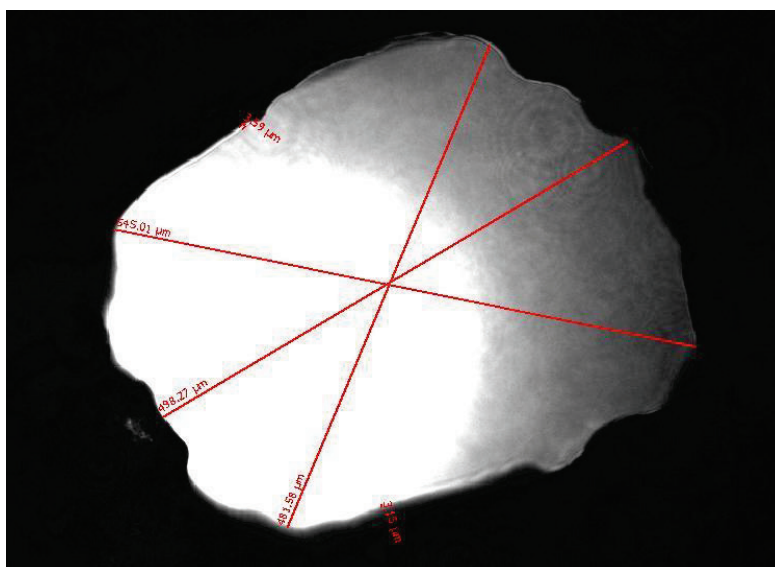
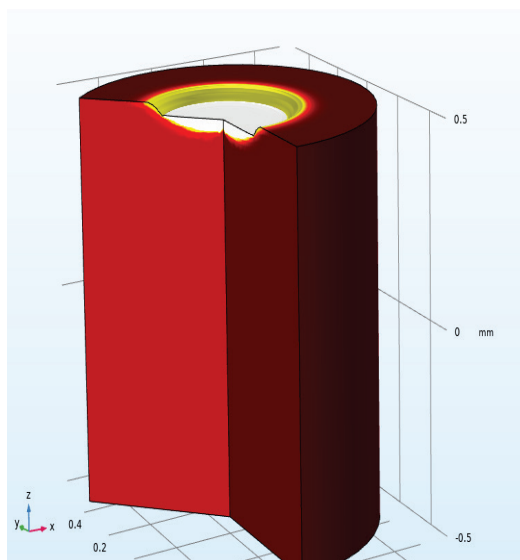


Рисунок 3. Пример получаемого в процессе абляции изображения отверстия под микроскопом



**Рисунок 4.** Вид модели лазерной абляции на человеческой коже в интерфейсе COMSOL.

Суть процесса абляции состоит в испарении вещества с поверхности, однако в функционале COMSOL не заложено подобных механизмов. Для решения этой задачи была использована библиотека Deformed Geometry, которая позволяет изменять геометрию объекта по задаваемым условиям.

Метод конечных элементов, который используется в COMSOL, разбивает геометрический объект на множество элементов, в которых происходит решение уравнений, учитывая граничные условия, состояние окружающих ячеек. Таким образом, каждая элементарная ячейка имеет набор параметров со своими значениями. Одним из ключевых параметров ячейки в данной модели является температура.

Суть реализованной модели состоит в следующем: как только температура элементарной ячейки достигает порогового значения, она должна “испариться”; так как удалить элементарную ячейку нельзя, с помощью Deformed Geometry элементы с критической температурой будут сдвигаться внутрь цилиндра параллельно его оси. Таким образом, в цилиндре будет образовываться “кратер”, как при абляции.

Ограничением этой модели является то, что сетка элементарных ячеек не перенакладывается на объект при его деформировании. Таким образом, при продвижении и искривлении элементарных ячеек, наступает момент, когда стенки ячейки “наезжают” друг на друга, из-за чего дальнейший расчет модели становится невозможным.

Результаты моделирования представлены на рисунке 4 и в таблице 1. Параметры моделирования соответствуют экспериментальным значениям используемого в работе лазера.

#### **Абляция кожных покровов.**

Эксперименты по лазерной абляции проводились на образцах куриной и свиной кожи, также в качестве мишени была использована черная бумага.

Была накоплена статистика по размерам отверстий:

- Куриная кожа – 15 отверстий
- Свиная кожа – 15 отверстий
- Бумажная мишень – 10 отверстий

**Таблица 1.** Параметры и результаты моделирования лазерной абляции на человеческой коже в COMSOL.

Плотность энергии	6.8755E9 Вт/м <sup>2</sup>
Ширина лазерного пучка	500 мкм
Длина волны лазерного излучения	532 нм
Длительность импульса	3 нс
Глубина кратера	0,03 мм

Таблица 2. Параметры отверстий, получившихся после серии стрельб, для разных типов мишеней.

Тип мишени	Сред. знач., мкм	Станд. откл., мкм
Куриная кожа	430	44
Свиная кожа	550	62
Бумажная мишень	470	24

Был посчитан средний размер отверстий для каждого типа мишени, а также стандартное отклонение. Погрешность измерения линейного размера на порядок меньше, чем стандартное отклонение, поэтому в конечном результате оно не учитывалось. Результаты экспериментов приведены в таблице 2.

В медицинских учреждениях, как правило, используют иглы калибра 19G-23G, имеющие внешний диаметр от 640 до 1070 мкм. Таким образом, средний размер полученных отверстий меньше, чем наименьший размер используемых игл. Уменьшая фокусное расстояние линзы, можно добиться уменьшения размера отверстий. Размер отверстия можно уменьшать до тех пор, пока размеры отверстия не начнут влиять на форменные клетки крови (активация тромбоцитов, агрегация эритроцитов).

При теоретическом моделировании скорость испарения вещества равна 100 мкм/импульс. Если принять толщину свиной кожи равной 2.5 мм, исходя из количества требующихся для образования сквозного отверстия импульсов, скорость образования отверстия варьируется в пределах 70 – 170 мкм/импульс. Такое различие возникает ввиду нескольких факторов: в теоретической модели абляции описывалась законом Бугера-Ламберта-Бера, что не в полной мере отражает действительность; компьютерная модель использует параметры человеческой кожи, заложенные в COMSOL.

Исходя из теоретических данных, предполагалось, что при одинаковой энергии импульса, размер отверстий, получаемых на образцах свиной кожи, будет больше, так как ее коэффициент поглощения больше, соответственно больше энергии приходится на единицу массы вещества. Экспериментальные данные подтверждают данное предположение. Из сравнения результатов, полученных на куриной ( $d = 430$  мкм) и свиной коже ( $d = 550$  мкм), следует, что абляция в образце с большим коэффициентом поглощения (и меньшей глубиной проникновения, соответственно) происходит более эффективно [5]. Следовательно, главным приоритетом при выборе лазера служит глубина проникновения излучения в кожу. Используя лазер с меньшей глубиной проникновения, можно уменьшить зону коагуляции и увеличить зону испарения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе были исследованы возможности контролируемого получения отверстий в кожных покровах при помощи лазерной абляции. В ходе работы была создана компьютерная модель лазерной абляции, собрана установка для проведения экспериментов на базе лазера LA-15, опыты проводились на нескольких типах мишеней.

Длительность импульса  $t_p = 10$  нс меньше, чем время пробега акустической волны  $t_{зв} \sim 100$  нс (при скорости распространения звука в ткани  $v = 1200$  м/с), следовательно, тип абляции – инерциальное удержание.

Статистически установлен размер отверстий, получаемых при данных параметрах установки, для каждой из мишеней. Результаты экспериментов согласуются с предположениями, сделанными на основе литературных данных.

Статистически показано, что стандартное отклонение размера мишени составляет около 10%. Используя линзу с меньшим фокусным расстоянием, можно уменьшить размер отверстия. Таким образом, можем контролировать размер отверстий, что являлось одной из целей данной работы.

### Список литературы / References:

1. Balter M.L., Leipheimer J.M., Chen A.I., Shrirao A., Maguire T.J., Yarmush M.L. Automated end-to-end blood testing at the point-of-care: Integration of robotic phlebotomy with downstream sample processing. *Technology*, 2018, vol. 06, iss. 02, pp. 59-66, doi: 10.1142/S2339547818500048.
2. Vogel A., Venugopalan V. Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues. *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, iss. 2, pp. 577-644, doi: 10.1021/cr010379n.
3. Kono T., Ogawa N., Gonome H., Rajagopalan U.M., Yamada J. A local rapid temperature rise model for analyzing the effects of irradiation on human skin in laser treatments. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 2021, vol. 171, p. 121078, doi: 10.1016/j.ijheatmasstransfer.2021.121078.

4. Kurazumi Y., Rezgals L. Convective Heat Transfer Coefficients of the Human Body under Forced Convection from Ceiling. *J Ergonomics*, 2014, vol. 04, iss. 01, doi: 10.4172/2165-7556.1000126.
5. Firdous S. et al. Measurement of an Optical Parameters: Absorption Scattering and Auto-florescence of Skin in vitro. *International J. of Cancer Research*, 2004, vol. 1, iss. 1, pp. 10-15, doi: 10.3923/ijcr.2005.10.15.

#### USE OF MEDICAL Nd:YAG LASER IN NEEDLESS VENIPUNCTION

Yastrebova E.S., Vladimirov R.S.

Voevodsky Institute of Chemical Kinetics and Combustion SB RAS

*Institutskaya, str., 3, Novosibirsk, 630090, Russia; e-mail: kat30cer@kinetics.nsc.ru*

Received 19.07.2023. DOI: 10.29039/rusjbc.2023.0626

**Abstract.** In recent times, the field of medicine has witnessed a trend towards personalized medicine. The main difference of this approach compared to classical medicine is that your health is evaluated not based on average values of parameters from all individuals, but by tracking the dynamics of changes in your personal parameters. Developing new approaches to sample collection in order to enhance the attractiveness of medical testing plays an important role in the development of personalized medicine. In this regard, the needle-free venipuncture approach is gaining popularity. This method is based on laser ablation of the skin above the vein, followed by blood collection. This minimizes damage to surrounding tissues and reduces the formation of hematomas as a result of laser-induced melting at the boundaries of laser exposure. The main challenge in this approach is the ability to control the depth and radius of the resulting opening - the ability to obtain controlled openings in the skin using laser ablation. In the course of this study, a computer model of laser ablation was created for the studied objects using the COMSOL Multiphysics software. Additionally, an experimental setup was assembled using a Q-Switch Nd:YAG laser (Class D) for conducting experiments on multiple types of targets.

**Key words:** *needleless venipuncture, laser ablation, skin.*