

Математическая модель биотехнической системы внепочечного очищения крови с помощью носимого аппарата «Искусственная почка»

Аннотация

Статья посвящена математическому моделированию процессов массопереноса и утилизации метаболитов в биотехнической системе диализного очищения крови пациентов с хронической почечной недостаточностью с помощью носимого аппарата «Искусственная почка», построенного на методе перитонеального диализа с рециркуляцией диализирующего раствора через блок регенерации диализата.

Введение

Биотехническая система (БТС) диализного очищения крови в общем случае включает в себя пациента, устройство для проведения непрерывного очищения организма и оператора, осуществляющего задание, контроль или изменение параметров процедуры, а также взаимодействие оператора с пациентом и аппаратом «Искусственная почка» [1]–[3]. В последние несколько десятилетий одним из активно развивающихся направлений является разработка носимой аппаратуры для искусственного очищения крови. В настоящее время в Национальном исследовательском университете «Московский институт электронной техники» (МИЭТ) при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Соглашение № 14.578.21.0011 от 5 июня 2014 г, уникальный идентификатор RFMEFI57814X0011) разрабатывается экспериментальный образец носимого аппарата для внепочечного очищения организма человека. В данной статье представлены результаты математического моделирования следующих процессов БТС:

- процесс очищения организма пациента (динамика метаболитов в организме/крови пациента);
- процесс удаления метаболитов и восстановление химического состава диализата в блоке регенерации (в том числе оценка его емкости по спектру удаляемых веществ);

- массообменные процессы при переносе вещества из организма пациента в перитонеальный раствор и из перитонеального раствора в диализирующий раствор.

Носимый аппарат «Искусственная почка» может быть разработан на основе процедуры гемодиализа или перитонеального диализа [4]. В случае гемодиализа математическое моделирование БТС будет во многом соответствовать моделированию, представленному в работе [5]. В разрабатываемом экспериментальном образце используется метод перитонеального диализа, что принципиально меняет БТС. На *рис. 1* представлена схема разрабатываемого носимого аппарата «Искусственная почка» с подключением к пациенту.

Материалы и методы

Представим БТС в виде трех резервуаров, разделенных полупроницаемыми мембранами (*рис. 2*). Допустим, что все вещества распределены в резервуарах равномерно и все процессы массопереноса в объемах резервуаров происходят мгновенно. Объемы резервуаров соответствуют эквивалентному объему жидкости пациента, объему используемого перитонеального раствора и объему используемого в контуре диализата.

В случае процессов массопереноса веществ из организма в перитонеальный раствор и из перитонеального раствора в диализат основной движущей силой является диффузия, поэто-

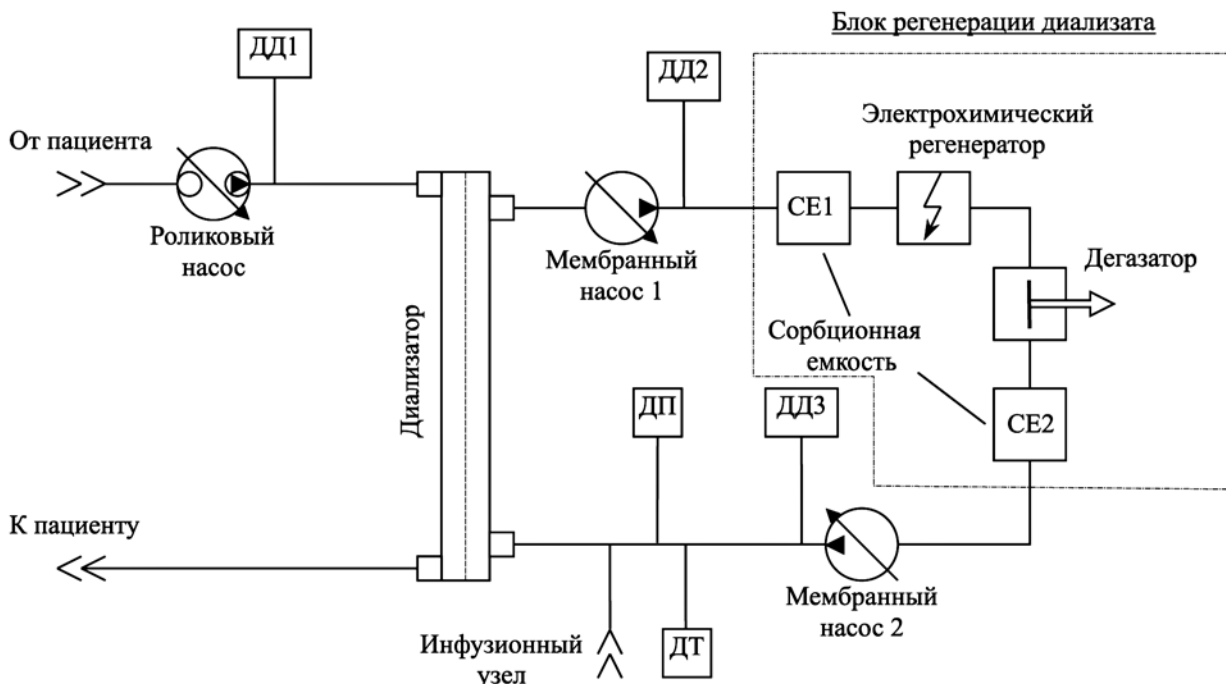


Рис. 1. Схема разрабатываемого носимого аппарата «Искусственная почка»: ДП – датчик проводимости; ДД1..ДД3 – датчики давления; ДТ – датчик температуры

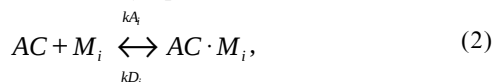
му для оценки количества вещества, переходящего через мембрану, берем первый закон Фика. Для численной оценки массопереноса переходим от концентрации веществ в рассматриваемых объемах к количеству вещества:

$$\begin{cases} N_i^{B-P}(j) = D_i^{PM} \cdot \frac{C_i^B(j) - C_i^P(j)}{d^{PM}} \cdot S^{PM*} \cdot \Delta t; \\ N_i^{P-D}(j) = D_i^{DM} \cdot \frac{C_i^P(j) - C_i^D(j)}{d^{DM}} \cdot S^{DM} \cdot \Delta t, \end{cases} \quad (1)$$

где $N_i^{B-P}(j)$ – количество i -го метаболита, прошедшего из крови в перитонеальный раствор за j -ю итерацию; $N_i^{P-D}(j)$ – количество i -го метаболита, прошедшего из перитонеального в диализирующий раствор за j -ю итерацию; d^{PM} и d^{DM} – толщина перитонеальной мембраны и диаметр мембраны диализатора соответственно; d_i^{PM} и d_i^{DM} – коэффициенты диффузии i -го метаболита через перитонеальную мембрану и мембрану диализатора соответственно; S^{PM*} – активная площадь перитонеальной мембраны; S^{DM} – площадь мембран диализатора; $C_i^B(j)$, $C_i^P(j)$ и $C_i^D(j)$ – концентрации i -го метаболита на начало j -й итерации в крови, перитонеальном и диализирующем растворах соответственно; Δt – длительность одной итерации.

Для количественной оценки элиминации веществ в блоке регенерации диализата рассмотрим отдельно процессы электрохимического разложения мочевины и сорбции.

В случае сорбции веществ активированным углем необходимо рассматривать кинетику процесса:



где AC – активированный уголь; M_i – i -й метаболит; $AC \cdot M_i$ – комплекс, образованный на поверхности активированного угля при взаимодействии адсорбционного центра с молекулой i -го метаболита; kA_i и kD_i – константы скорости прямой и обратной реакции (адсорбции и десорбции соответственно).

Воспользовавшись теорией Ленгмюра [6], [7] для описания процесса сорбции, получаем уравнение мономолекулярной адсорбции

$$N_i^{sorb}(j) = A_m \cdot \frac{b_i \cdot C_i^D(j)}{1 + b_i \cdot C_i^D(j)} \cdot \frac{\Delta t}{T}, \quad (3)$$

где A_m – предельная величина адсорбции (максимальное количество вещества, которое может связать сорбционная колонка); Δt – длительность одной итерации; T – временная константа, зависящая от дискретности экспериментально получаемых данных; b_i – константа адсорбционного равновесия.

Применяя законы электролиза Фарадея, получим выражение для силы тока электролизера I

$$I_i = \frac{F \cdot z_i \cdot m_i}{\mu_i \cdot t}, \quad (4)$$

где F – постоянная Фарадея; z_i – количество электронов на одну молекулу i -го вещества; μ_i – молярная масса i -го вещества; t – длительность процесса электролиза.

Предельное количество i -го метаболита, удаляемого электролизером за одну итерацию, можно записать в виде

$$N_i^{elect} = \frac{v_i \cdot \Delta t}{\mu_i} \cdot k_i = \frac{I \cdot \Delta t}{F \cdot z_i} \cdot k_i, \quad (5)$$

где k_i – константа интенсивности реакции (зависит от материала электрода).

Таким образом, можно представить математическую модель БТС внепочечного очищения крови с помощью носимого аппарата «Искусственная почка» на основе перитонеального диализа в виде следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} N_i^{B-P}(j) = D_i^{PM} \cdot \frac{C_i^B(j) - C_i^P(j)}{d^{PM}} \cdot S^{PM*} \cdot \Delta t; \\ N_i^{P-D}(j) = D_i^{DM} \cdot \frac{C_i^P(j) - C_i^D(j)}{d^{DM}} \cdot S^{DM} \cdot \Delta t; \\ N_i^P(j+1) = N_i^P(j) + N_i^{B-P}(j) - N_i^{P-D}(j); \\ N_i^B(j+1) = N_i^B(j) - N_i^{B-P}(j); \\ N_i^D(j+1) = \left[N_i^D(j) - \frac{V^D}{Q^D \cdot \Delta t} \cdot N_i^{elect} - N_i^{sorb}(j) \right] \times \\ \times \eta \left[N_i^D(j) - \frac{V^D}{Q^D \cdot \Delta t} \cdot N_i^{elect} - N_i^{sorb}(j) \right]; \\ C_i^B(j) = \frac{N_i^B(j)}{V_B}; \\ C_i^P(j) = \frac{N_i^P(j)}{V^P}; \\ C_i^D(j) = \frac{N_i^D(j)}{V^D}, \end{cases} \quad (6)$$

где V^B , V^P , V^D – объем жидкости в организме, перитонеального и диализирующего растворов соответственно; N_i^P , N_i^D и N_i^B – количество i -го вещества в перитонеальном растворе, диализирующем растворе и крови соответственно.

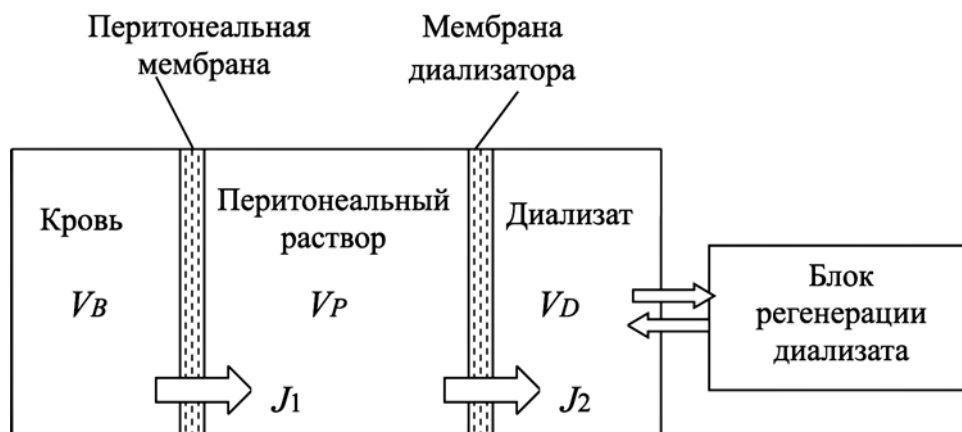


Рис. 2. Схема процессов массообмена в БТС

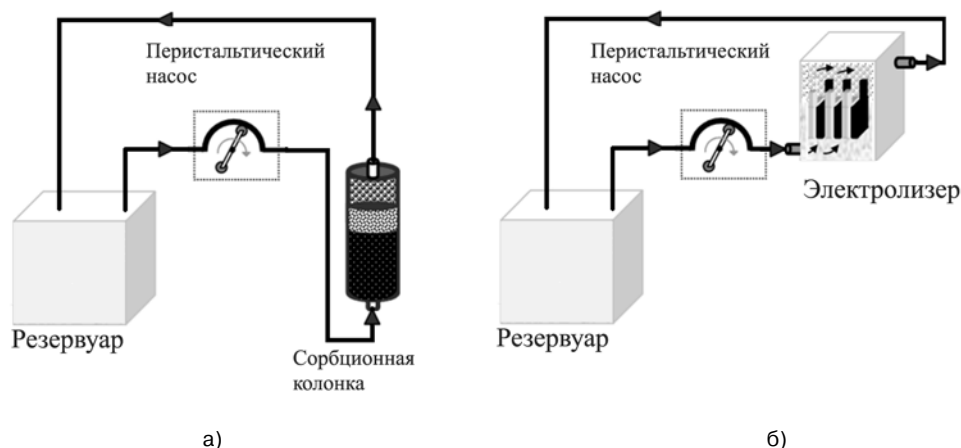


Рис. 3. Схема экспериментального исследования процессов сорбции (а) и электролиза (б)

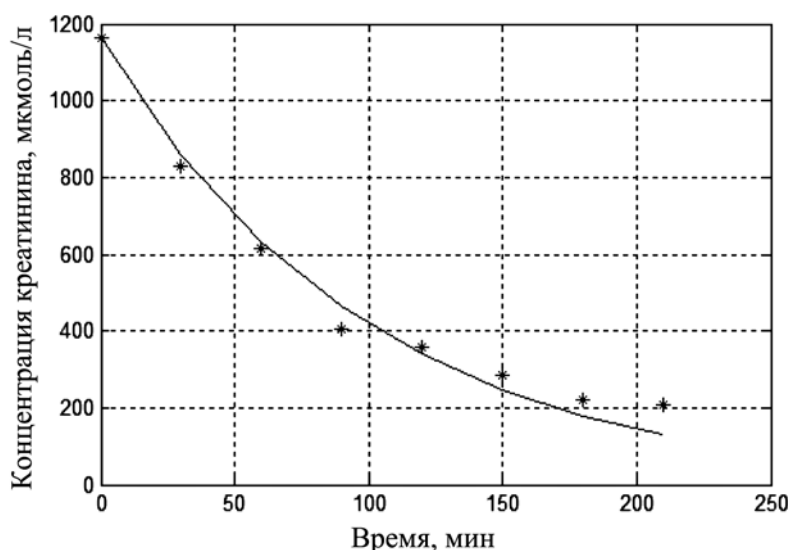


Рис. 4. Результаты моделирования динамики концентрации креатинина при его элиминации из водного раствора сорбционной колонкой с активированным углем (* – экспериментальные данные)

зате и крови соответственно; Q^D – расход диализата в контуре, возникающий вследствие работы мембранных насосов.

Для подтверждения результатов математического моделирования были проведены экспериментальные исследования процессов сорбции и электролиза, а также разработан стенд имитации рассматриваемой БТС. Схемы экспериментов представлены на рис. 3.

Результаты

Для практического применения теории Ленгмюра экспериментально получают динамику концентрации сорбируемого вещества, после чего рассчитывают все необходимые константы. Для моделирования процесса сорбции креатинина расчетные значения констант соответственно равны $A_m = 5128$, $\text{tg}(\alpha) = 3,25$, $b = 6,2 \cdot 10^{-5}$. Динамика концентрации креатинина в диализирующем растворе, циркулирующем через сорбционную колонку, представлена на рис. 4.

Среднеквадратичная погрешность теоретических расчетов составила 44,5 мкмоль/л.

Результаты экспериментальных исследований и теоретических расчетов процесса электролиза мочевины на Pt/Ti и графитовых электродах представлены на рис. 5.

Среднеквадратичная погрешность теоретических расчетов составила $3,5 \cdot 10^{-4}$ ммоль/л для платины и $1,610^{-3}$ ммоль/л – для графита.

На рис. 6 представлены результаты моделирования БТС на примере удаления мочевины из организма человека и ее эли-

минации в экстракорпоральном контуре с помощью электролизера, состоящего из нескольких пар Pt/Ti-электродов площадью 50 см² каждый.

Результаты и выводы

По результатам математического моделирования можно сделать вывод, что динамика метаболитов ограничена возможностями массопереноса перитонеальной мембраны (рис. 6, ограничение снизу экспонентой). То есть, как бы мы не увеличивали возможности электролизера, мы не сможем в нем элиминировать больше метаболитов, чем проходит через его перитонеальную мембрану. Кроме того, можно подобрать условия (плотность тока и площадь электролиза), при которых фактическое удаление метаболитов в точности совпадает с количеством, генерируемым организмом пациента. Иными словами, носимый аппарат «Искусственная почка» потенциально имеет возможность поддержания концентрации метаболитов в некотором физиологически допустимом коридоре значений в течение всего времени его использования.

Результаты моделирования могут быть использованы при проектировании носимого аппарата «Искусственная почка» для следующих целей:

- прогнозирование процедуры искусственного очищения организма пациента;
- получение дополнительной информации о технических характеристиках массообменных устройств (для оптимизации массопереноса);

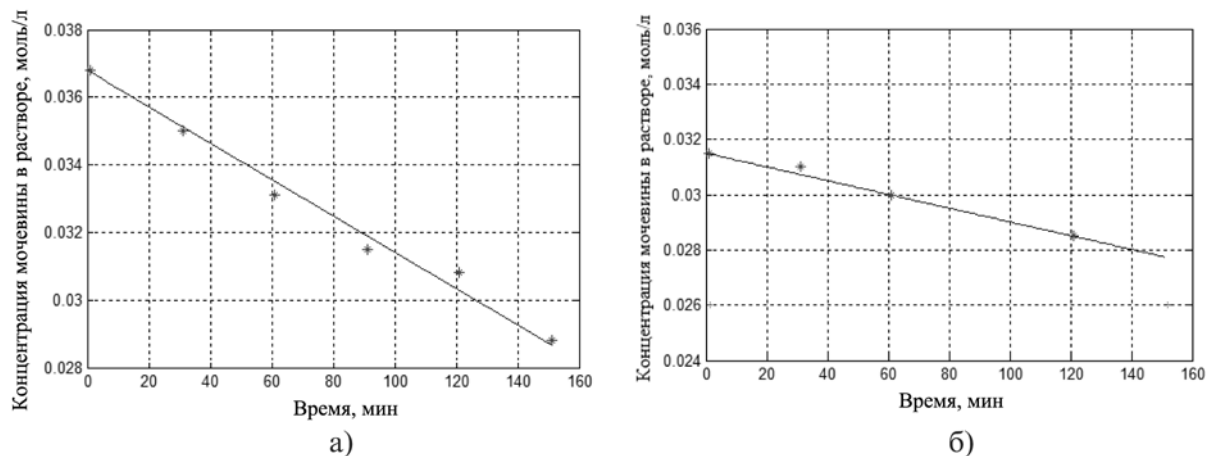


Рис. 5. Результаты моделирования динамики концентрации мочевины в модельном растворе для Pt/Ti-электродов (а) и графитовых электродов (б) (* – экспериментально полученные значения)

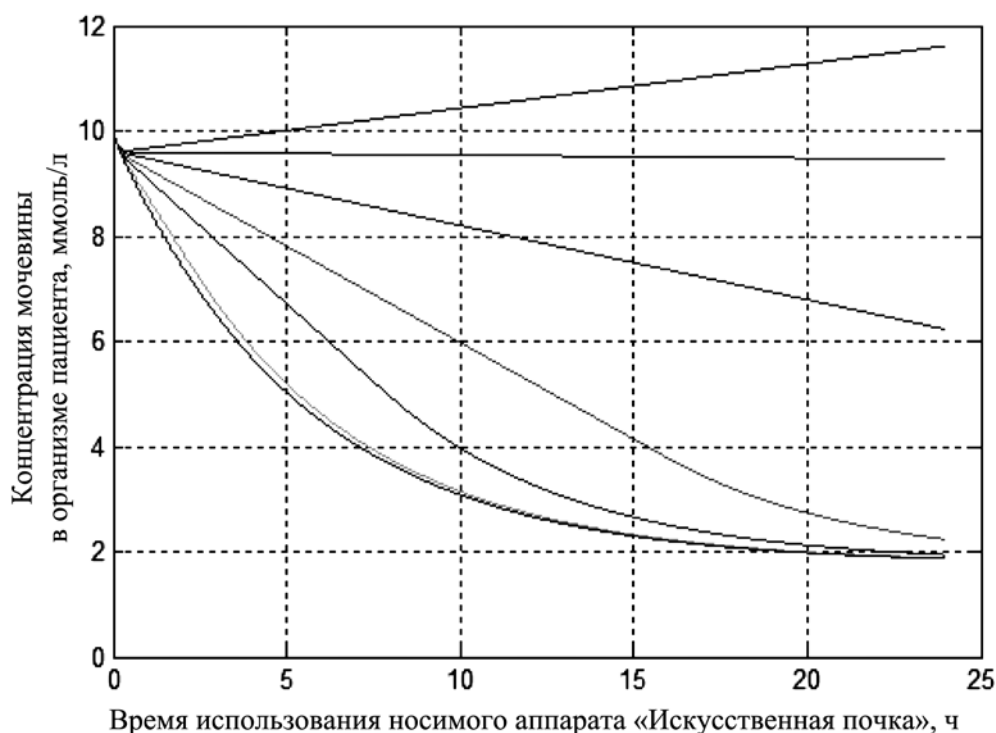


Рис. 6. Результаты математического моделирования БТС (при плотности тока 1,8 мА/см² и количестве электродов от 20 до 32 шт.)

- расчет длительности использования расходных материалов.

Список литературы:

1. Викторов В.А., Хайтлин А.И., Гринвальд В.М. Закономерности управления и диагностики в биотехнических системах искусственного очищения // Медицинская техника. 1994. № 6. С. 3-7.
2. Функциональная роль аппаратуры для гемодиализа в биотехнической системе искусственного очищения // Медицинская техника. 1999. № 2. С. 9-14.
3. Хайтлин А.И. Обобщенная модель биотехнической системы // Медицинская техника. 1993. № 5. С. 23-26.
4. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. Математическая модель биотехнической системы гемодиализа // Медицинская техника. 2010. № 3. С. 1-7.
5. Базаев Н.А., Путря Б.М., Стрельцов Е.В. Носимая аппаратура для искусственного очищения крови // Медицинская техника. 2014. № 6. С. 15-18.
6. Sangwichien C., Aranovich G.L., Donohue M.D. Density functional theory predictions of adsorption isotherms with hysteresis loops // Coll. Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects. 2002. Vol. 206. PP. 313-320.
7. Пальтиель Л.Р., Зенин Г.С., Вольнец Н.Ф. Коллоидная химия. Уч. пособие. – СПб.: СЗТУ, 2004. 68 с.

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, доцент,

Виктор Матвеевич Гринвальд,
д-р техн. наук, ведущ. научный сотрудник,
Кирилл Витольдович Пожар,
инженер,

Борис Михайлович Путря,
инженер,

кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский

университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: bazaev-na@yandex.ru