

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

Н.А. Базаев, Б. Линдхольм

Математическая модель внепочечного очищения крови человека с помощью носимого аппарата «искусственная почка» на основе перитонеального диализа

Аннотация

Статья посвящена математическому моделированию процессов, происходящих в биотехнической системе искусственного очищения организма при посредстве носимого аппарата «искусственная почка». Рассмотрены процессы, происходящие при перитонеальном диализе и при регенерации диализирующего раствора в экстракорпоральном контуре с помощью сорбции и электролиза.

Проблема искусственного очищения организма от продуктов метаболизма является одной из важнейших в наше время [1], [2]. Главным сдерживающим фактором достаточной обеспеченности диализом является, вероятно, высокая стоимость процедуры гемодиализа (до 85 000 евро в год на одного пациента) [3]. Использование системы восстановления химического состава диализата для его многократного применения позволило бы значительно сократить ресурсы, необходимые для процедуры искусственного очищения, а, следовательно, сделать ее дешевле и доступнее. Подобная система регенерации диализирующего раствора также позволила бы создать носимый аппарат «искусственная почка», который обладает рядом преимуществ перед существующей аппаратурой внепочечного очищения крови и потенциально может составить им конкуренцию.

В данной статье представлена математическая модель биотехнической системы внепочечного очищения организма с помощью носимого аппарата «искусственная почка» на осно-

ве перитонеального диализа с регенерацией диализирующего раствора в экстракорпоральном контуре (далее – биотехническая система).

Биотехническая система в общем случае включает в себя пациента; носимый аппарат «искусственная почка», подключенный к пациенту набором одноразовых магистралей, и медицинский персонал, осуществляющий контроль процедуры искусственного очищения [4]. В брюшной полости пациента находится стерильный диализирующий раствор, который непрерывно рециркулирует в экстракорпоральном контуре и очищается от продуктов метаболизма в блоке регенерации диализата (БРД). За счет этого достигается возможность поддерживать максимальные скорости массопереноса метаболитов из крови в диализирующий раствор. Представим биотехническую систему в виде схемы на рис. 1. Пациент представляет собой резервуар с эквивалентным объемом жидкости, диализирующий раствор в брюшной полости – резервуар

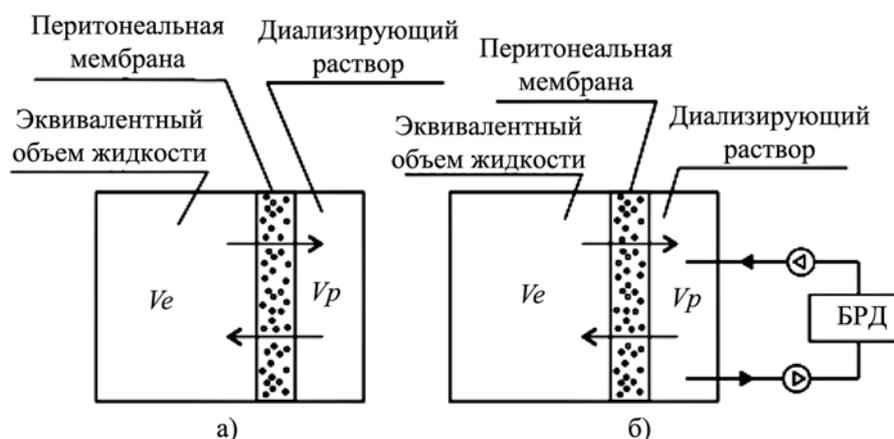


Рис. 1. Схема перитонеального диализа (а) и биотехнических систем искусственного очищения с помощью носимого аппарата «искусственная почка» на основе перитонеального диализа (б)

соответствующего объема. Эти резервуары разделены перитонеальной мембраной.

Массоперенос между резервуарами осуществляется за счет процессов диффузии и конвекции:

$$Q_j = Q_{diff,j} + Q_{conv,j}. \quad (1)$$

При этом диффузионный и конвективный массоперенос можно представить в виде

$$Q_{diff,j} = \frac{dN_{diff,j}}{dt} = -D_j \cdot \nabla c_j \cdot S_m; \quad (2)$$

$$Q_{conv,j} = \frac{dN_{conv,j}}{dt} = \frac{dV_{osm}}{dt} \cdot c_{r,j} - \frac{dV_{hyd}}{dt} \cdot c_{p,j}; \quad (3)$$

$$\frac{dV_{osm}}{dt} = \frac{\kappa}{\eta_r} \cdot S_m \cdot \nabla p_\Sigma; \quad (4)$$

$$\frac{dV_{hyd}}{dt} = \lambda \cdot V_p; \quad (5)$$

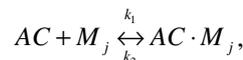
$$\Delta p_\Sigma = \sum_{j=1}^n i_j \cdot R \cdot T \cdot \Delta c_j, \quad (6)$$

где $N_{diff,j}$ – количество j -го вещества, переносимого диффузией из резервуара с эквивалентным объемом в резервуар с раствором для перитонеального диализа (если $N_{diff,j} > 0$) и наоборот (если $N_{diff,j} < 0$); $N_{conv,j}$ – количество j -го вещества, переносимого за счет конвективного массопереноса; D_j – коэффициент диффузии j -го вещества через перитонеальную мембрану; ∇c_j – градиент концентрации j -го вещества через перитонеальную мембрану; S_m – эффективная площадь перитонеальной мембраны; κ – коэффициент фильтрации; η_r – динамическая вязкость жидкости в r -м резервуаре; ∇p_Σ – градиент осмотического давления через перитонеальную мембрану; $c_{r,j}$ – усредненная концентрация j -го вещества в r -м резервуаре; i_j – изотонический коэффициент для j -го осмотического агента; R – универсальная газовая постоянная; T – температура; V_{hyd} и V_{osm} – объем жидкости, переносимый за счет гидростатического и осмотического давлений; λ – коэффициент пропорциональности. В данном случае сделано предположение, что переход жидкости из резервуара с раствором для перитонеального диализа в резервуар с эквивалентным объемом жидкости определяется исключительно объемом раствора для перитонеального диализа, находящегося в брюшной полости.

Вклад в осмотическое давление вносят в основном Na^+ и анионы, во вторую очередь – глюкоза, K^+ , Ca^{++} и Mg^{++} . Ввиду того, что состав раствора для перитонеального диализа подбирается таким образом, чтобы минимизировать воздействие на ионный состав плазмы, при оценке осмотического давления будем принимать в расчет только Na^+ и глюкозу.

Рассмотрим подходы к моделированию процессов элиминации метаболитов в БРД, включающий в себя сорбционные колонки для удаления уремиических токсинов и электролизер для разложения мочевины.

В случае сорбции веществ активированным углем необходимо рассматривать кинетику процесса:



где AC – активированный уголь; M_j – j -й метаболит; $AC \cdot M_j$ – комплекс, образованный на поверхности активированного угля при взаимодействии адсорбционного центра с молекулой j -го метаболита; k_1 и k_2 – константы скорости прямой и обратной реакций (абсорбции и десорбции соответственно). В данном случае динамику концентрации метаболитов можно представить в виде

$$\frac{dc_j}{dt} = -k_{1,j} \cdot c_j \cdot [A_m - (c_j - c_{j0}) \cdot V_p] + k_2 \cdot (c - c_0) \cdot V, \quad (7)$$

где A_m – предельная величина адсорбции (максимальное количество вещества, которое может связать сорбционная колонка); c , c_0 – концентрации метаболитов в диализирующем растворе в момент времени t и $t = 0$ соответственно.

Будем считать, что подавляющая часть анодных процессов связана с электроокислением мочевины. Для моделирования процесса электролиза мочевины воспользуемся законом Фарадея. Выражение для силы тока электролизера представим в виде

$$I = e \cdot \frac{F \cdot z_u \cdot m_u}{\mu_u \cdot t}, \quad (8)$$

где F – постоянная Фарадея; z_u – количество электронов на одну молекулу мочевины; μ_u – молярная масса мочевины; t – длительность процесса электролиза; e – постоянная каталитической активности материала, который используется в качестве электродов в электролизере.

Для количества удаляемой мочевины уравнение (8) можно преобразовать следующим образом:

$$N_{el,u} = e \cdot \frac{I \cdot t}{F \cdot z_u}. \quad (9)$$

Система уравнений (1)-(9) была численно решена, полученные зависимости обработаны и представлены с помощью пакета MATLAB.

В связи с тем, что носимый аппарат «искусственная почка» пока не проходил клинические испытания, для апробации математической модели были выбраны исследования Бенгта Линдхольма (Каролинский институт) и лабораторные исследования, проводимые в Национальном исследовательском университете «МИЭТ» по регенерации диализирующего

Таблица 1

Обозначения, расчетные коэффициенты и среднеквадратические отклонения теоретических значений от экспериментальных данных

Параметр/показатель	Порядковый номер пациента		
	1	2	3
Обозначение теоретических данных	Пунктирная кривая	Непрерывная кривая	Точечная кривая
Обозначение экспериментальных данных	Треугольники	Кружки	Звездочки
$D_{glucose}$, $\text{M}^2 \cdot \text{C}^{-1}$	$0,8 \cdot 10^{-10}$	$1,3 \cdot 10^{-10}$	$1,5 \cdot 10^{-10}$
D_{Na} , $\text{M}^2 \cdot \text{C}^{-1}$	$1,9 \cdot 10^{-10}$	$1,0 \cdot 10^{-10}$	$1,5 \cdot 10^{-10}$
$\kappa \cdot S_m / \eta_r$, $\text{л} \cdot \text{м} \cdot \text{Па}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	$1,2 \cdot 10^{-9}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$1,7 \cdot 10^{-9}$
λ , C^{-1}	$8,4 \cdot 10^{-4}$	$11,4 \cdot 10^{-4}$	$11,1 \cdot 10^{-4}$
σ	0,5	0,14	0,1
СКО (глюкоза), ммоль/л	3,9	9,7	2,6
СКО (натрий), ммоль/л	0,9	0,8	1,0
СКО (ультрафильтрат), мл	39,1	149,6	68,2

раствора. Для оценки модели в части транспортных функций перитонеальной мембраны (транспорт воды, натрия и глюкозы) использовались экспериментальные данные трех пациентов [5]. Для оценки динамики накопления мочевины, креатинина и мочевой кислоты в растворе для перитонеального диализа использовались данные РЕТ-теста (перитонеальный эквивалентный тест) пациента (необходимого для определения интенсивности массопереноса через перитонеальную мембрану) [6]. Регенерация диализирующего раствора в экстракорпоральном контуре исследовалась отдельно на модельных растворах в лабораторных условиях.

В табл. 1 приведены обозначения на графиках, расчетные коэффициенты модели и среднее квадратическое отклонение теоретических кривых от экспериментальных данных.

На рис. 2 представлены данные по переходу воды из пациентов в перитонеальную полость и обратно во время перитонеального диализа.

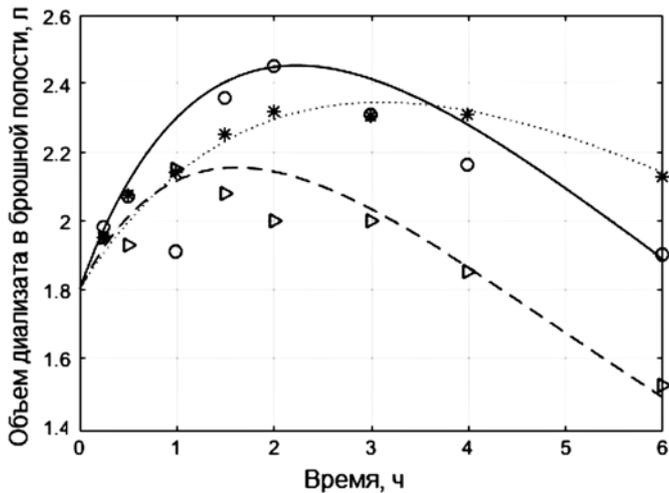


Рис. 2. Динамика объема раствора для перитонеального диализа в брюшной полости пациентов

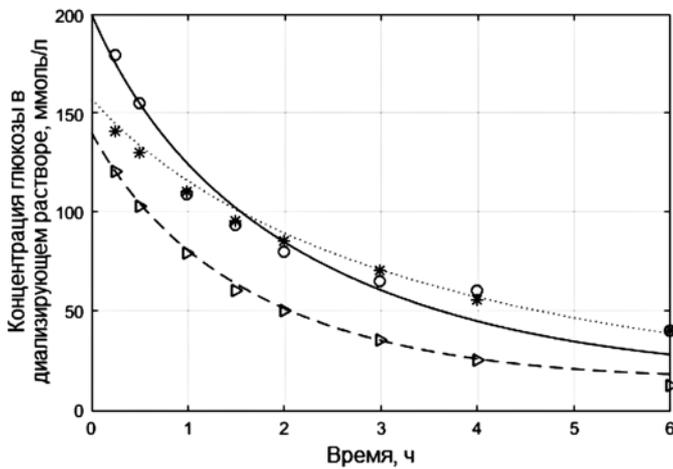


Рис. 3. Динамика концентрации глюкозы в растворе для перитонеального диализа у пациентов

На рис. 3 представлены результаты моделирования концентрации глюкозы в растворе для перитонеального диализа, а на рис. 4 отражены результаты моделирования концентрации ионов натрия в нем. При этом хотелось бы отметить, что на основе диффузионного и конвективного транспортов динамика ионов натрия описывается достаточно плохо. В соответствии с начальными условиями процесса концентрация ионов натрия в крови больше, нежели в перитонеальном растворе (138 ммоль/л против 128 ммоль/л), поэтому диффузионный транспорт будет стремиться выровнять ее за счет переноса ионов натрия в диализирующий раствор. Высокая концентра-

ция глюкозы в растворе для перитонеального диализа обеспечивает перепад осмотического давления для переноса жидкости из крови в перитонеальную полость, что также должно приводить к увеличению концентрации ионов натрия. При этом она снижается в первые часы, а потом идет на выравнивание. Для описания динамики было сделано предположение, что транспорт глюкозы связан с необходимостью присутствия ионов натрия в диализирующем растворе. Иными словами, либо для транспорта глюкозы необходим натрий (как, например, транспортер GLUT2), либо поток глюкозы так или иначе тянет с собой натрий:

$$\frac{dN_{diff,Na}}{dt} = -D_{Na} \cdot \nabla c_{Na} \cdot S_m + \frac{dV_p}{dt} \cdot c_{Na} - \frac{dN_{diff,glucose}}{dt} \cdot \sigma, \quad (10)$$

где σ – коэффициент пропорциональности.

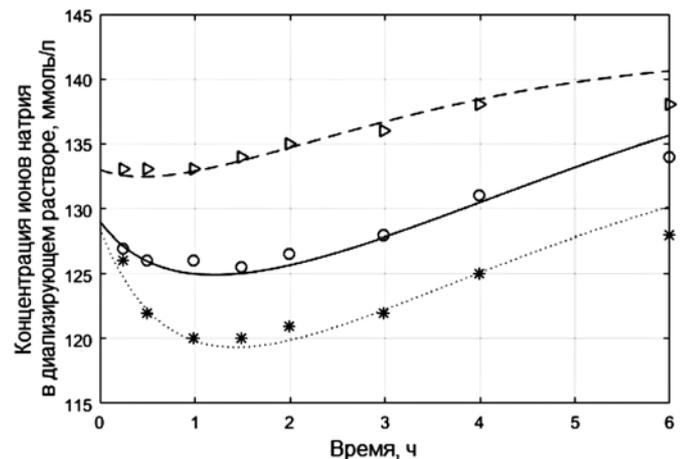


Рис. 4. Динамика концентрации натрия в растворе для перитонеального диализа

На рис. 5 представлены результаты моделирования процесса насыщения диализирующего раствора мочевиной при перитонеальном диализе для пациента со следующими подобранными параметрами: $D_{glucose} = 0,9 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$; $\kappa \cdot S_m / \eta_r = 1,1 \cdot 10^{-9} \text{ л} \cdot \text{Па}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$; $\lambda = 7,1 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$; $\sigma = 0,5$; $D_{urea} = 0,9 \cdot 10^{-10} \text{ м}^2/\text{с}$.

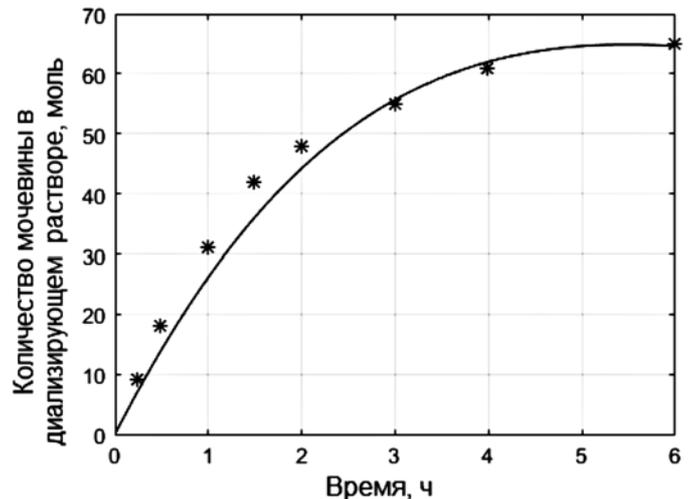


Рис. 5. Динамика насыщения диализирующего раствора мочевиной

На рис. 6 и 7 представлены результаты моделирования сорбции и электролиза при регенерации диализирующего раствора в лабораторных условиях с использованием различных катализаторов и сорбентов. В табл. 2 приведены обозначения, значения подобранных параметров и среднее квадратичные отклонения полученных теоретических значений от экспериментальных данных.

Как видно из представленных результатов моделирования, математическая модель достаточно хорошо описывает процессы, имеющие место в биотехнической системе. При этом хотелось бы отметить, что для более точного определения коэффициентов, характеризующих физические характеристики перитонеальной мембраны, необходимо как развитие существующей модели, так и проведение дополнительных клинических исследований.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.578.21.0011 от 5 июня 2014 г., уникальный идентификатор проекта – RFMEFI57814X0011).

Список литературы:

1. *Armignacco P., Garzotto F., Neri M., Lorenzin A.* WAK Engineering Evolution // Blood Purification. 2015. № 39. PP. 110-114.
2. *Gura V., Masy A., Beizai M., Ezon C., Golper A.* Technical Breakthroughs in Wearable Artificial Kidney (WAK) // American Society of Nephrology. 2009. № 4. PP. 1441-1448.
3. Брошюра по миниатюрным диализным системам искусственного очищения крови. Проект «Нанодиализ» (Нидерланды) / http://www.nanodialysis.nl/media/Nanodialysis_Minature_Dialysis_System_Brochure_2015.pdf.

4. *Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Пожар К.В., Путря Б.М.* Математическая модель биотехнической системы внепочечного очищения крови с помощью носимого аппарата «искусственная почка» // Медицинская техника. 2015. № 5. С. 52-55.
5. *Galach M., Werynski A., Lindholm B., Waniewski J.* Representations of Peritoneal Tissue – Mathematical Models in Peritoneal Dialysis // Progress in Peritoneal Dialysis. 2011. P. 184.
6. *Wang T., Heimbürger O., Waniewski J., Bergström J., Lindholm B.* Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients // Nephrology Dialysis Transplantation. 1998. № 13. PP. 1242-1249.

*Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, ст. научный сотрудник,
кафедра биомедицинских систем,
Национальный исследовательский университет «МИЭТ»,
г. Москва, г. Зеленоград,
Линдхольм Бенгт,
д-р мед. наук, профессор,
отделение клинических исследований
Каролинского института,
г. Стокгольм, Швеция,
e-mail: bazaev-na@yandex.ru*

Таблица 2

Обозначения, расчетные коэффициенты и среднеквадратические отклонения теоретических значений от экспериментальных данных

Параметр/показатель	Порядковый номер материала		
	1	2	3
Обозначение теоретических данных	Непрерывная кривая	Пунктирная кривая	Точечная кривая
Обозначение экспериментальных данных	Треугольники	Кружки	Звездочки
Электролиз			
Катализатор	Ti/Pt (электроосаждение)	Ti/Pt (взрыв-прокатка)	Ti/Rh (электроосаждение)
ϵ	7,9	5,3	3,3
СКО, ммоль/л	0,3	0,5	0,8
Сорбция			
Сорбент	WT-D816	Каусорб	ФАС
$k_{1,crea}$, моль ⁻¹ ·с ⁻¹	$-9,7 \cdot 10^{-8}$	$-14,8 \cdot 10^{-8}$	$-24 \cdot 10^{-8}$
A_m , моль	7169	7148	8244
СКО, мкмоль/л	174,5	121,9	124,5

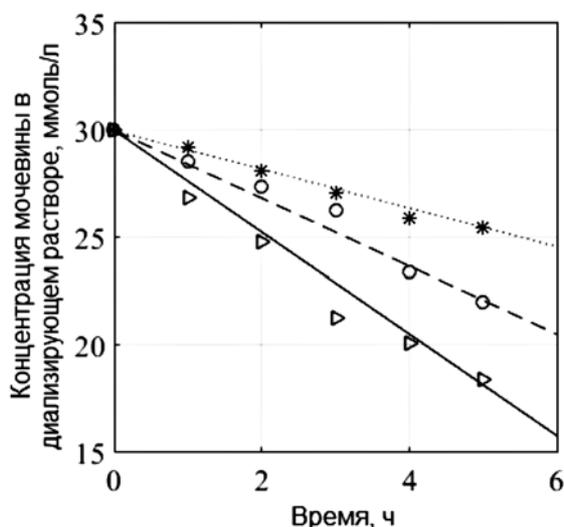


Рис. 6. Результаты электроокисления мочевины

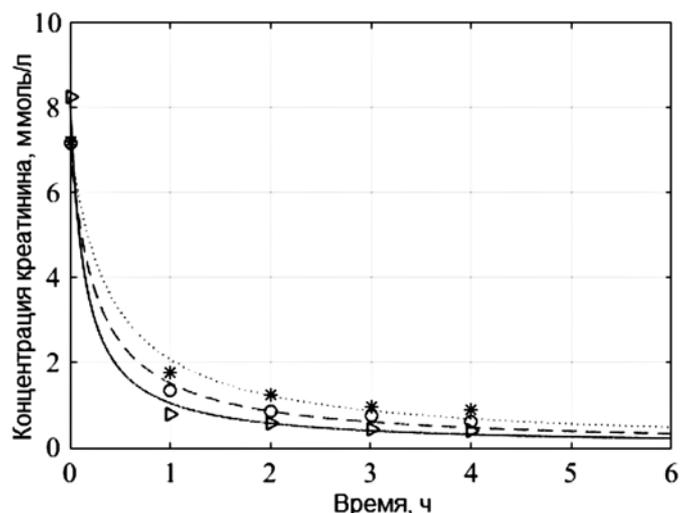


Рис. 7. Результаты сорбции креатинина из модельного раствора