

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

Л.В. Беляев, А.Б. Иванченко, А.В. Жданов, В.В. Морозов

Математическое моделирование процесса гемолиза в пульсирующих насосах крови

Аннотация

Представлены результаты расчета нормализованного индекса гемолиза с использованием трех различных подходов на основе математического моделирования работы системы вспомогательного кровообращения пульсирующего типа с объемом выброса 30 см³. Показана возможность применения рассмотренных подходов по оценке уровня гемолиза на различных стадиях проектирования систем вспомогательного кровообращения пульсирующего типа.

Введение

Согласно данным статистики, ежегодно в России рождается около 10 000 детей с врожденными пороками сердца. На каждую 1 000 новорожденных приходится 10 детей, которые нуждаются в операции на сердце. 50 % детей, не получивших вовремя оперативного лечения, умирают в возрасте до полугодя. Еще 25 % детей, не получивших вовремя оперативного лечения, умирают до года [1]. Кроме того, уровень смертности детей в возрасте до 18 лет, находящихся в «листе ожидания», в несколько раз выше, чем для других возрастных групп, в значительной степени из-за отсутствия педиатрических механических систем вспомогательного кровообращения (ВК).

Одной из основных задач при проектировании насосов крови (НК) является обеспечение минимального уровня ее повреждения, происходящего внутри устройства. Известны два основных типа повреждения крови – тромбоз и гемолиз, которые зависят от касательных напряжений, в особенности в областях, располагающихся около стенок НК [2], [3]. Гемолиз вызывается разрывом мембран эритроцитов, что приводит к утечке гемоглобина в плазму крови. В свою очередь, эритроциты, не содержащие гемоглобин, теряют способность транспортировать кислород к тканям тела и диоксид углерода в обратном направлении. Это может вызвать дисфункции других органов.

Экспериментальное изучение процесса гемолиза показало, что при значениях напряжений выше 150 Па гемолиз происходит только из-за касательных напряжений [4] и/или при длительном их воздействии на форменные элементы крови. Одним из индикаторов, свидетельствующих о повреждении красных кровяных телец, является повышение концентрации свободного гемоглобина в плазме крови. Таким образом, гемолиз зависит от касательных напряжений и времени их воздействия на форменные элементы крови [5]. Учитывая это, он может быть определен на основе численного моделирования процес-

са работы НК и именно этот показатель является надежным количественным индикатором оценки качества работы систем ВК.

Материалы и методы

В рассматриваемой работе оценка индекса гемолиза проведена на основании трех различных подходов: 1) на основе оценки предельных значений касательных напряжений; 2) на основе оценки массово-веса коэффициента касательных напряжений; 3) на основе метода Эйлера. Также необходимо отметить, что существует подход на основе метода Лагранжа [6], при котором для вычисления указанного параметра применяется метод, основанный на использовании в расчетах скорости потока и длины линий тока (путь, проходимый частицами в НК) [7] и предположении, что форменные элементы крови не отклоняются от траектории потока плазмы крови [8]. Однако данный подход имеет ряд недостатков, связанных с тем, что некоторые линии тока могут обрываться внутри камеры НК, показывая начало образования застойных зон и тем самым не давая возможность определить длины всех линий тока, поэтому в данной работе этот подход не рассматривался.

Подход на основе оценки предельных значений касательных напряжений базируется на том факте, что эритроциты будут повреждены, если значения касательных напряжений превысят критическое значение [9].

При использовании подхода на основе оценки массово-веса коэффициента касательных напряжений уровень гемолиза определяется на основании массового распределения значений касательных напряжений внутри насоса крови и позволяет вычислить процентное отношение поврежденных эритроцитов в зависимости от воздействия скорости и касательных напряжений. Он предполагает, что процентное отношение значений высоких касательных напряжений связано с уровнем гемолиза, который будет происходить внутри насоса крови

[10]-[12]. Применение подхода на основе метода Эйлера для оценки уровня гемолиза описано в работе [13]. Данный подход основан на предположении, что уровень гемолиза зависит от мгновенного значения напряжений, времени их воздействия и истории повреждений красных кровяных тел. Подход на основе метода Эйлера позволяет определить уровень гемолиза путем оценки напряжений независимо от времени их воздействия.

В общем виде эмпирическая модель повреждения крови не является линейной по времени и имеет вид

$$D = C\tau^\beta t^\alpha, \quad (1)$$

где D – повреждение форменных элементов крови (изменение уровня гемоглобина в плазме крови); C , β , α – постоянные величины, полученные экспериментально; t – время воздействия; τ – касательные напряжения.

Для перехода от нелинейной модели повреждения крови к линейной модели необходимо выполнить следующие математические преобразования [14]:

$$D_I = D^{1/\alpha} = C^{1/\alpha} \tau^{\beta/\alpha} t. \quad (2)$$

Дифференцируя выражение (2) по времени, получим

$$I = \frac{d}{dt} D_I = C^{1/\alpha} \tau^{\beta/\alpha}. \quad (3)$$

При переходе от переменных Лагранжа к переменным Эйлера уравнение (3) примет вид

$$I = \left(\frac{\partial}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \right) D_I, \quad (4)$$

где \vec{u} – вектор скорости.

Это уравнение дает возможность оценить повреждение крови во всем объеме без необходимости проведения вычислений вдоль линий тока. Предполагая, что поле потока не зависит от времени, уравнение (4) можно упростить, и не зависящий от времени показатель линейного повреждения крови \overline{D}_I при расходе Q будет иметь вид [15]

$$\overline{D}_I = \frac{1}{Q} \int IdV. \quad (5)$$

Возводя выражение (5) в степень α , получаем выражение для оценки среднего не зависящего от времени показателя ли-

нейного повреждения крови, используемого в рамках данного подхода:

$$\overline{D} = \overline{D}_I^\alpha. \quad (6)$$

Приведенные выражения использовались для оценки уровня гемолиза во всех рассматриваемых в работе подходах.

Как было отмечено выше, гемолиз зависит от времени воздействия касательных напряжений на форменные элементы крови, поэтому в данной работе для его учета использовалась его корреляция со временем пребывания частиц в НК. Для определения гемолиза использован способ, аналогичный способу, применяемому для определения среднего времени пребывания химических реагентов в реакторе непрерывного действия [16]. Таким образом, среднее время пребывания частиц в насосе крови \bar{t} может быть вычислено как

$$\bar{t} = \frac{V}{Q}, \quad (7)$$

где V – объем насоса крови.

Тогда относительное количество частиц, которые проходят через НК, $F(t)$ может быть вычислено, как показано в работе [17]:

$$F(t) = 1 - e^{-(t-t_{\text{вх}})/\bar{t}}, \quad (8)$$

где $t_{\text{вх}}$ – время пребывания частиц крови во входном патрубке насоса крови; t – текущее время цикла работы насоса крови.

Для количественной оценки повреждения крови, вызываемого работой НК, использовалось значение нормализованного индекса гемолиза NIH [18]:

$$NIH = 100 \cdot \frac{\Delta Hb}{Hb} \cdot \left(1 - \frac{Hct}{100} \right) \cdot k, \quad (9)$$

где NIH – нормализованный индекс гемолиза, г/100 л крови; $\Delta Hb / Hb$ – изменение уровня гемоглобина в плазме крови; $Hct = 45\%$ – гематокрит крови; $k = 150$ г/л – концентрация гемоглобина в крови.

Для оценки повреждения эритроцитов существует несколько математических зависимостей, полученных эмпирическим путем. В рассматриваемой работе указанный показатель вычислялся на основе зависимостей, предложенных в работах [19]

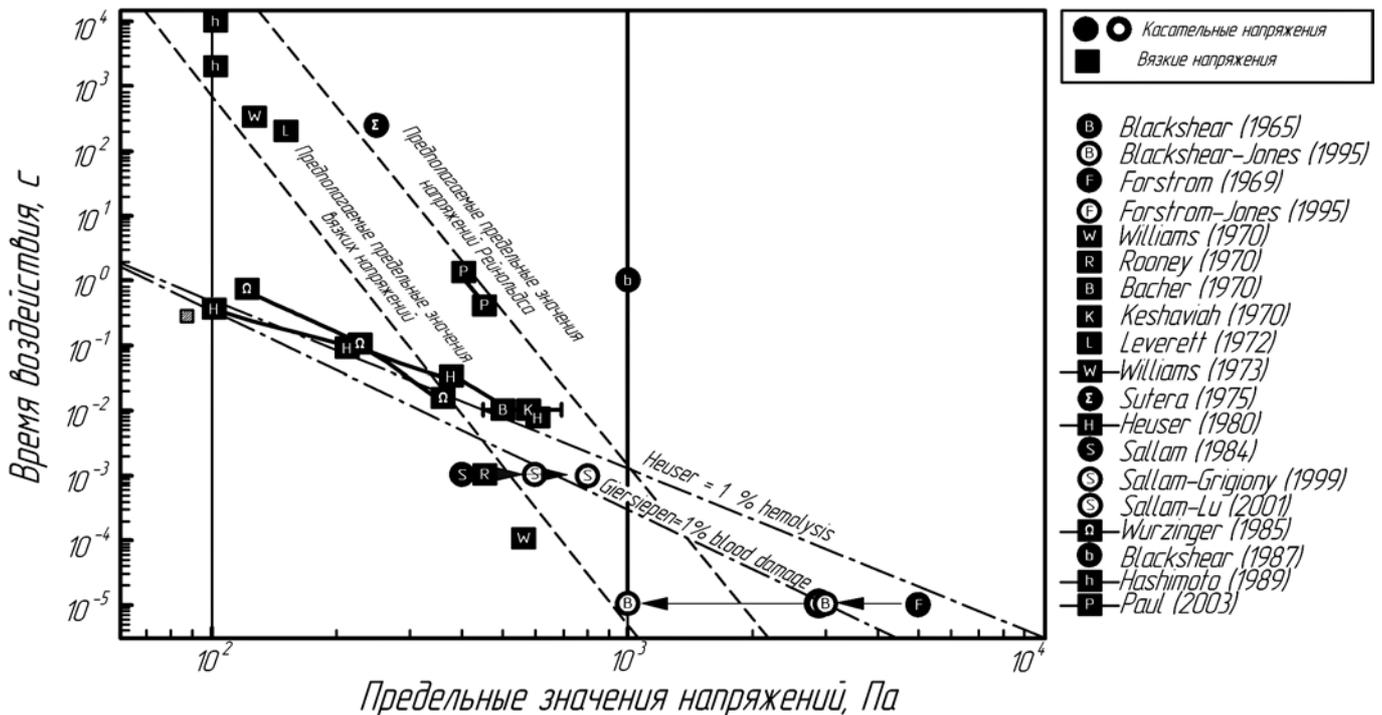


Рис. 1. Уровень гемолиза, определенный на основе оценки предельных значений касательных напряжений (результаты моделирования показаны заштрихованным прямоугольником)

(10) и [20] (11). Данные зависимости имеют вид

$$D = \frac{\Delta Hb}{Hb} = 3,62 \cdot 10^{-7} \tau^{2,416} \Delta t^{0,785}; \quad (10)$$

$$D = \frac{\Delta Hb}{Hb} = 1,8 \cdot 10^{-6} \tau^{1,991} \Delta t^{0,765}, \quad (11)$$

где D – повреждение форменных элементов крови (изменение уровня гемоглобина в плазме крови); τ – касательные напряжения; Δt – время воздействия.

Для вычисления повреждения крови по зависимостям (10) и (11) использовано выражение (12) из работы [21]

$$\tau_{scalar} = \sqrt{\frac{1}{3}(\tau_{ii}^2 + \tau_{jj}^2 + \tau_{kk}^2) - \frac{1}{3}(\tau_{ii}\tau_{jj} + \tau_{jj}\tau_{kk} + \tau_{kk}\tau_{ii}) + (\tau_{ij}^2 + \tau_{jk}^2 + \tau_{ki}^2)}, \quad (12)$$

где τ_{scalar} – скалярные касательные напряжения; i, j, k – индексы, показывающие направления векторов скоростей U, V, W вдоль соответствующей оси координат.

Моделирование потока внутри камеры крови (КК) проводилось на основе ее реалистичной 3D-модели. КК представляет собой тело вращения общим объемом 37 см³ с входным и выходным патрубками диаметром 15 мм и средней длиной цилиндрической части 18 мм. Для решения уравнений Навье-Стокса в нестационарной постановке использовалась система ANSYS CFX. Параметры конечно-элементной модели были такими же, как и в работе [22]. Временные интервалы фаз диастолы и систолы были приняты одинаковыми, а именно 0,4 с. В процессе решения интервал разбивался на 200 шагов. Со стороны мембраны задавалось изменение управляющего давления:

$$P_{mem, dia} = P_{dia} - P_{dia} (1+t) \sin\left(\frac{\pi}{T_{dia}} t\right), \quad t \in [0; T_{dia}]; \quad (13)$$

$$P_{mem, sys} = P_{sys} + P_{dia} (1+t) \sin\left(\frac{\pi}{T_{sys}} t\right), \quad t \in [0; T_{sys}], \quad (14)$$

где $P_{mem, dia}, P_{mem, sys}$ – изменение управляющего давления в пневмокамере в фазу диастолы и систолы; T_{dia}, T_{sys} – продолжительность фаз диастолы и систолы; P_{dia}, P_{sys} – диастолическое и систолическое давления; t – текущее время.

Деформация стенок не учитывалась. Моделирование было проведено при условии отсутствия скольжения на границе.

Результаты

На рис. 1 представлены результаты оценки уровня гемолиза на основании первого подхода. Значения критических касательных напряжений и соответствующие им значения времени воздействия, показанные на рис. 1 маркерами, были получены зарубежными учеными при проведении экспериментальных исследований и обобщены в работе [23]. Максимальные значения касательных напряжений составляют 68 Па и являются эквивалентными полным касательным напряжениям, вычисленным на основе полной степени деформации и вязкости при численном моделировании. Данное значение располагается ниже предельных значений касательных напряжений, определяя уровень гемолиза в 1 %. Представленное распределение касательных напряжений (табл. 1) показывает отсутствие значений, превышающих 250 Па, что также определяет уровень гемолиза менее чем в 1 %.

Преимуществом подхода на основе оценки предельных значений является то, что он позволяет быстро оценить уровень гемолиза. Недостаток заключается в том, что уровень гемолиза ориентируется только на предельные значения касательных напряжений, полученные в предыдущих исследованиях, которые охватывают очень небольшие интервалы значений касательных напряжений. Подход позволяет дать только качественную оценку уровня гемолиза, т. е. позволяет судить лишь о том, существует ли повреждение красных кровяных телец, в то время как подход на основе оценки массово-вещного коэффициента распределения касательных напряжений предполагает, что процентное распределение касательных напряжений коррелирует с уровнем гемолиза, который происходит внутри НК. По своей сути, данный подход аналогичен рассмотренному выше, но позволяет получить конкретное в процентном отношении, хотя и приближенное, значение уровня гемолиза. Результаты расчета уровня гемолиза, с использованием подхода на основании метода Эйлера, приведены в табл. 2 для расхода НК 5 л/мин.

Таблица 1

Значения касательных напряжений для оценки уровня гемолиза на основе массово-вещного коэффициента касательных напряжений

Скалярные касательные напряжения	Распределение касательных напряжений	Распределение касательных напряжений, %
0...10	0,897925	89,7925
10...20	0,065913	6,5913
20...30	0,023575	2,3575
40...50	0,008469	0,8469
50...60	0,003164	0,3164
60...70	0,000839	0,0839
70...200	0,000115	0,0115
> 200	0	0

Таблица 2

Показатели нормализованного индекса гемолиза

Расход, Q, м ³ /с	Giersiepen		Heuser	
	$\Delta Hb / Hb$	NIH, г/100 л	$\Delta Hb / Hb$	NIH, г/100 л
$8,333 \cdot 10^{-5}$	$7,77 \cdot 10^{-7}$	$6,41 \cdot 10^{-5}$	$1,82 \cdot 10^{-7}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$

Анализ табличных данных показывает, что использование модели, предложенной Giersiepen, дает большие значения уровня гемолиза, по сравнению с моделью, предложенной Heuser, и согласуется с литературными данными [24].

На заключительном этапе был произведен расчет уровня гемолиза с учетом времени воздействия касательных напряжений на форменные элементы крови по выражению (7). Анализ картин «распределения» уровня гемолиза (г/100 л) в фазах диастолы (рис. 2) и систолы (рис. 3) показывает, что максимальные значения наблюдаются в клапанной зоне.

Анализ графиков изменения уровня гемолиза (г/100 л) в клапанной зоне показывает его увеличение в течение соот-

Таблица 3

Сравнительные показатели уровня гемолиза

Расход, Q, м ³ /с	NIH, г/100 л				
	Подход на основе критических значений касательных напряжений	Подход на основе массово-вещных коэффициентов	Подход Эйлера		Показатели гемолиза с учетом времени воздействия
			Giersiepen	Heuser	
$8,333 \cdot 10^{-5}$	Менее 1 %	Менее 1 %	$6,41 \cdot 10^{-5}$	$1,50 \cdot 10^{-5}$	Giersiepen: $4 \cdot 10^{-4}$ Heuser: $2,5 \cdot 10^{-4}$

ветствующей фазы. Большее значение наблюдается в фазе диастолы (рис. 2в) и составляет $4 \cdot 10^{-4}$ и $2,5 \cdot 10^{-4}$ для моделей, предложенных Giersiepen и Heuser соответственно.

В фазе систолы максимальные значения уровня гемолиза (г/100 л) в клапанной зоне (рис. 3в) составляют $4 \cdot 10^{-5}$ и $1,7 \cdot 10^{-5}$ для моделей, предложенных Giersiepen и Heuser соответственно. Сводные данные показателей уровня гемолиза, полученные на основании всех описанных выше подходов, приведены в табл. 3.

Заключение

В данной статье приведены результаты по определению нормализованного индекса гемолиза на основании трех подходов при работе системы ВК пульсирующего типа. Показана возможность учета времени воздействия касательных напряжений на форменные элементы крови без использования метода Лагранжа. Применение первых двух подходов является полезным для определения уровня гемолиза при концептуальной проработке конструкции насоса крови системы ВК, но не показывает конкретных локальных проблемных участков геометрии насоса крови для их оптимизации, в отличие от третьего подхода. Полученные максимальные значения нормализованного индекса гемолиза с использованием всех рассматриваемых подходов соответствуют требованиям к указанным

системам для условий длительной имплантации и отсутствия возможности тромбообразования в первые две недели применения систем ВК [25], [26].

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых в рамках проекта МК-5860.2015.8.

Список литературы:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический отчет. – М., 2012.
2. Chua L.P., Akamatsu T. Measurements of gap pressure and wall shear stress of a blood pump model // Med. Eng. Phys. 2000. Vol. 22 (3). PP. 175-188.
3. Chua L.P., Song G., Yu S.C.M., Lim T.M. Computational fluid dynamics of gap flow in a biocentrifugal blood pump // Artif. Organs. 2005. Vol. 29 (8). PP. 620-628.
4. Behr M., Arora D., Coronado O., Pasquali M. Models and finite element techniques for blood flow simulation // Int. J. Comput. Fluid D. 2006. Vol. 20. PP. 175-181.
5. Behbahani M., Behr M., Hormes M., Steinseifer U., Arora D., Coronado O., Pasquali M. A review of computational fluid dynamics analysis of blood pumps // E.J.A.M. 2009. Vol. 20 (04). P. 363.

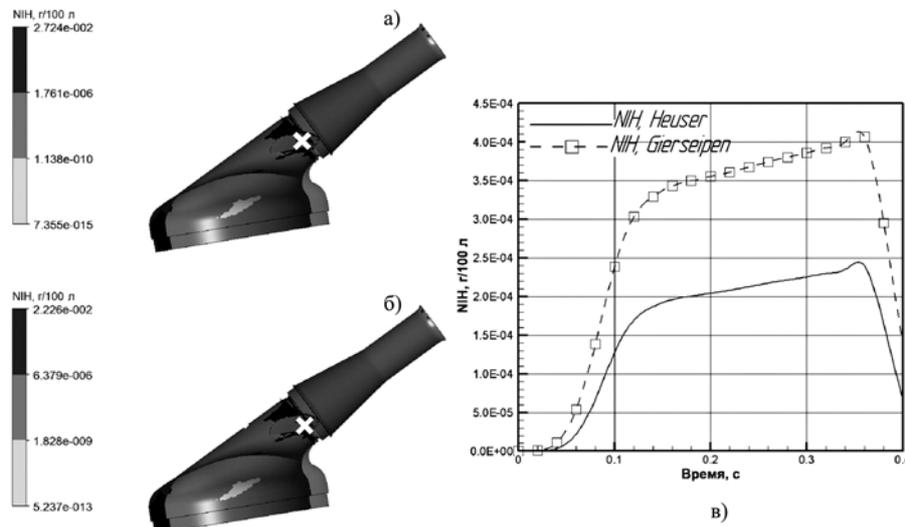


Рис. 2. Уровень гемолиза в фазе диастолы: а), б) на общем виде НК, вычисленный по моделям, предложенным Giersiepen и Heuser соответственно; в) изменение уровня гемолиза в указанной точке (белое перекрестие)

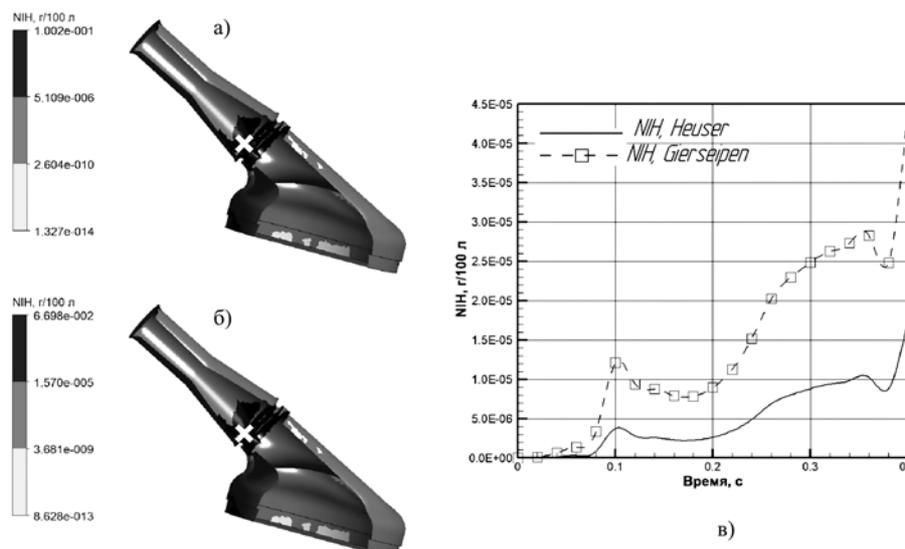


Рис. 3. Уровень гемолиза в фазе систолы: а), б) на общем виде НК, вычисленный по моделям, предложенным Giersiepen и Heuser соответственно; в) изменение уровня гемолиза в указанной точке (белое перекрестие)

6. Chan W.K., Wong Y.W., Ding Y., Chua L.P., Yu S.C.M. Numerical investigation of the effect of blade geometry on blood trauma in a centrifugal blood pump // *Artif. Organs*. 2002. Vol. 26 (9). PP. 785-793.
7. Song X., Throckmorton A.L., Wood H.G., Antaki J.F., Olsen D.B. Computational fluid dynamics prediction of blood damage in a centrifugal pump // *Artif. Organs*. 2003. Vol. 27 (10). PP. 938-941.
8. Apel J., Paul R., Klaus S., Siess T., Reul H. Assessment of hemolysis related quantities in a microaxial blood pump by computational fluid dynamics // *Artif. Organs*. 2001. Vol. 25 (5). PP. 341-347.
9. Day S.W., Song X., Throckmorton A., Kirk J.B., Olsen D.B. Comparison of blood damage predictions from empirical measurements and computations to in vitro and in vivo observations in a centrifugal blood pump reported in the literature numerical modeling computational fluid dynamics / A.S.A.I.O. Annual Conference, 2006.
10. Mitoh A., Yano T., Sekine K., Mitamura Y., Okamoto E., Kim D.W., Yozu R., Kawada S. Computational fluid dynamics analysis of an intra-cardiac axial flow pump // *Artif. Organs*. 2003. Vol. 27 (1). PP. 34-40.
11. Chua L.P., Song G., Lim T.M., Zhou T. Numerical analysis of the inner flow field of a biocentrifugal blood pump // *Artif. Organs*. 2006. Vol. 30 (6). PP. 467-477.
12. Chua L.P., Su B., Lim T.M., Zhou T. Numerical simulation of an axial blood pump // *Artif. Organs*. 2007. Vol. 31 (7). PP. 560-570.
13. Farinas M.I., Garon A., Lacasse D., N'dri D. Asymptotically consistent numerical approximation of hemolysis // *J. Biomech. Eng.* 2006. Vol. 128 (5). PP. 688-696.
14. Zhang J., Gellman B., Koert A., Dasse K., Gilbert R.J., Griffith B.P., Wu Z.J. Computational and experimental evaluation of the fluid dynamics and hemocompatibility of the CentriMag blood pump // *Artif. Organs*. 2006. Vol. 30 (3). PP. 168-177.
15. Garon A., Farinas M.-I. Fast Three-dimensional numerical hemolysis approximation // *Artif. Organs*. 2004. Vol. 28 (11). PP. 1016-1025.
16. Froment G.F., Bischoff K.B., Wilde J.D. *Chemical reactor analysis and design*. Vol. 3. – New York: Wiley, 2010.
17. Pauli L., Nam J., Pasquali M., Behr M. Transient stress-based and strain-based hemolysis estimation in a simplified blood pump // *Int. J. Num. Meth. Biomed. Eng.* 2013. Vol. 29. PP. 1148-1160.
18. Arora D., Behr M., Pasquali M. Hemolysis estimation in a centrifugal blood pump using a tensor-based measure // *Int. J. Artif. Organs*. 2006. Vol. 30 (7). PP. 539-537.
19. Giersiepen M., Wurzinger L.J., Opitz R., Reul H. Estimation of shear stress-related blood damage in heart valve prostheses – in vitro comparison of 25 aortic valves // *Int. J. Artif. Organs*. 1990. 13 (5). PP. 300-306.
20. Heuser G.A. Couette viscometer for short time shearing of blood // *Biorheology*. 1980. Vol. 17. PP. 17-24.
21. Bludszuweit C. Model for a general mechanical blood damage prediction // *Artif. Organs*. 1995. Vol. 19 (7). PP. 583-589.
22. Belyaev L.V., Ivanchenko A.B., Zhdanov A.V., Morozov V.V. Mathematical modeling of the operation of pediatric systems of auxiliary blood circulation of pulsatile type with different types of inlet valves // *Biomedical Engineering*. 2016. Vol. 50 (4). PP. 224-228.
23. Myagmar O. Evaluation of CFD based hemolysis prediction methods / 2011. Thesis. Rochester Institute of Technology. Accessed from: <http://scholarworks.rit.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=6826&context=theses>.
24. Gu L., Smith W.A. Evaluation of computational models for hemolysis estimation // *A.S.A.I.O. Journal*. 2005. Vol. 51 (3). P. 202.
25. Bumrungratch J. Mechanism design of ventricular assist device (2016). Thesis. Queensland University of Technology / Accessed from: http://eprints.qut.edu.au/94239/1/Jeerakit_Bumrungratch_Thesis.pdf.
26. Nosé Y. Design and Development Strategy for the Rotary Blood Pump // *Artif. Organs*. 1998. Vol. 22 (6). PP. 438-446.

Леонид Викторович Беляев,
 канд. техн. наук, доцент,
 Александр Борисович Иванченко,
 канд. техн. наук, доцент,
 Алексей Валерьевич Жданов,
 канд. техн. наук, доцент,
 Валентин Васильевич Морозов,
 д-р техн. наук, профессор,
 Владимирский государственный университет
 им. А.Г. и Н.Г. Столетовых,
 г. Владимир,
 e-mail: blv_vlsu@mail.ru

Д.В. Тельшев, А.А. Пуговкин, С.В. Селищев

Стенд имитации работы сердечно-сосудистой системы для испытаний педиатрического роторного насоса крови

Аннотация

Описывается стенд имитации работы сердечно-сосудистой системы ребенка, предназначенный для воспроизведения физиологических характеристик сердечно-сосудистой системы ребенка в различных состояниях сердечной недостаточности, а также для проведения доклинических испытаний имплантируемых роторных насосов крови в составе педиатрических систем вспомогательного кровообращения при использовании их для поддержки механической функции сердца.

Введение

Системы вспомогательного кровообращения (СВК) успешно используются в качестве хирургического метода лечения взрослых пациентов на терминальных стадиях сердечной недостаточности. Существуют три основных направления для применения СВК у взрослых пациентов: мост к трансплантации, целенаправленное лечение и мост к восстановлению собственной механической функции сердца пациента с последующей реимплантацией СВК [1]-[3]. В настоящее время педиат-

рические системы вспомогательного кровообращения (ПСВК) все чаще успешно применяются у пациентов с сердечной недостаточностью в качестве моста к трансплантации сердца [4], [5].

Важнейшим инструментом для развития СВК являются стенды сердечно-сосудистой системы, позволяющие воспроизводить физиологические характеристики сердечно-сосудистой системы человека [6]-[8]. Физиологические и гемодинамические характеристики сердечно-сосудистой системы ребенка в возрасте 5...10 лет значительно отличаются от характеристик