

Влияние особенностей массопереноса на эффективность гемодиализной терапии

С.В. Скорова, Н.А. Терзьян, Н.Н. Чернов

Южный федеральный университет

Аннотация: Одним из параметров, определяющим эффективность очистки крови в процессе гемодиализной терапии, является эффективность процессов массопереноса метаболитов через диализатор, определяемая механизмами молекулярной диффузии и конвекции низко- и среднемолекулярных веществ, входящих в состав крови.

В работе представлен анализ современных моделей массопереноса: потоковых и кинетических; приведены аналитические выражения пространственного и временного распределения метаболитов в диализаторе, на основании которых затем были построены соответствующие графики распределения. Результаты проведенного математического моделирования показали, что настоящие модели не отражают в полной степени весь механизм массопереноса и должны быть дополнены. Это, в первую очередь, связано с тем, что кровь является неньютоновской жидкостью. Кроме того, в процессе гемодиализа происходит изменение реологических свойств крови – вязкости, агрегируемости и деформируемости эритроцитов, что в конечном итоге влияет на процессы массопереноса в диализаторе, уменьшает его клиренс и соответственно снижает эффективность гемодиализной терапии.

Авторы статьи считают, что решением данной проблемы может стать разработка пространственно-временной математической модели массопереноса (т.н. распределенная модель массопереноса), построенная с учетом влияния движущих сил, обуславливающих перенос веществ через мембрану, основных параметров диализатора и характеристик волокон, а также реологических свойств крови. На наш взгляд, пространственно-временные зависимости распределения концентраций метаболитов в крови и диализате в гемодиализаторе позволят прогнозировать нормализацию концентрации метаболитов в крови пациента, и соответственно повысить точность оценки качества гемодиализа.

Ключевые слова: гемодиализ, математическое моделирование, пространственное распределение, временная зависимость, пространственно-временная модель.

Задачей внепочечного очищения крови (физиологической среды) является целенаправленное изменение ее ионного, углеводного состава, стабилизация рН, удаление избытка воды, низкомолекулярных метаболитов (мочевины, креатинина и др.), токсичных веществ и аллергенов, представляющих собой как низко, так и высокомолекулярные компоненты при сохранении неизменного содержания белков, жиров, форменных элементов крови [1].

Сложность данной задачи обусловлена широким спектром удаляемых компонентов, поэтому для ее расширения необходим системный подход к проблеме технического оснащения методов внепочечного очищения и взаимосвязи технических средств [1,2].

Почка при нормальной деятельности выполняет выделительную функцию путем фильтрации и диализа в клубочках и специфической работы клеток канальцев. При нарушении экскреторной функции почек наступает почечная недостаточность, характеризуемая гиперконцентрациями в крови натрия, калия, мочевины, креатинина, мочевой кислоты и других веществ, а также гипергидратацией организма. Гемодиализный аппарат заменяет функцию клубочков за счет выведения скопившихся в крови токсических веществ путем фильтрации и диализа через полупроницаемую мембрану [3]. В процессе гемодиализа кровь больного, поступающая в аппарат, протекает по одной стороне мембраны, тогда как с другой стороны ее находится диализирующая жидкость, содержащая необходимые кристаллоиды.

Для оценки эффективности сеанса гемодиализа существует несколько критериев, позволяющих оценить время, необходимое для проведения сеанса, достаточного для практически полного выведения продуктов метаболизма из организма. Такие критерии разрабатываются на основе многочисленных подборов по результатам анализов и позволяют рассчитать длительность процедуры гемодиализа для конкретного человека с учетом его индивидуальных характеристик [2,4]. Однако диализные индексы не дают достоверного представления о количестве выведенных веществ и в этом случае необходимо периодически проводить расчет концентраций выводимых веществ в начале и в конце сеанса гемодиализа.

Так для оценки эффективности функционирования биотехнической системы гемодиализа введено понятие дозы гемодиализа, которая в общем виде описывается выражением (1) [5]:

$$DH = \frac{K \cdot T}{V_3}, \quad (1)$$

где DH – доза гемодиализа; K – клиренс диализатора; T – время диализа; V_3 – эквивалентный объем организма, в котором распределены метаболиты.

Клиренс диализатора является показателем эффективности процессов массопереноса вещества в диализаторе и определяется как объем перфузата (крови), полностью очищенного в диализаторе за единицу времени. Клиренс диализатора определяется выражением (2):

$$K_i = \left(1 - \frac{c_{ni}}{c_{ki}}\right) \cdot Q_n + \left(\frac{c_{ki}}{c_{ni}}\right) \cdot Q_y, \quad (2)$$

где K_i – клиренс диализатора по i -му веществу; c_{ni} , c_{ki} – начальное (на входе в диализатор) и конечное (на выходе из диализатора) значения i -го вещества в перфузате (крови) соответственно; Q_n , Q_y – соответственно скорости перфузии и ультрафильтрации [5].

Паспортные значения клиренсов диализаторов определяются как правило *in vitro* и значительно отличаются от реальных значений клиренсов при применении диализаторов в клинических условиях *in vivo*. Это, в первую очередь, связано с тем, что кровь является неньютоновской жидкостью. Кроме того, в процессе гемодиализа происходит изменение реологических свойств крови – вязкости, агрегируемости и деформируемости эритроцитов, что в конечном итоге влияет на процессы массопереноса в диализаторе, уменьшает его клиренс и соответственно снижает эффективность гемодиализной терапии [1,2,5].

Поэтому перед началом гемодиализной терапии особенно важно учесть все влияющие факторы, чтобы в соответствии с этим правильно (корректно)

подобрать программу гемодиализа (максимально индивидуализировав ее для пациента).

Цель данной работы заключалась в анализе существующих математических моделей описания процессов массопереноса метаболитов в диализаторе, результатом которого стало обоснование необходимости введения дополнительных параметров для более реального описания процессов, протекающих в организме пациента и диализаторе, и необходимость разработки новой математической модели массопереноса, обеспечивающей комплексный подход к описанию процессов диализного очищения крови.

Подходы к математическому моделированию процессов массопереноса в диализаторе в настоящее время представлены двумя типами моделей: кинетическими и пространственными [5,6]. Рассмотрим их подробнее.

На рисунке 1 представлен внешний вид диализатора.

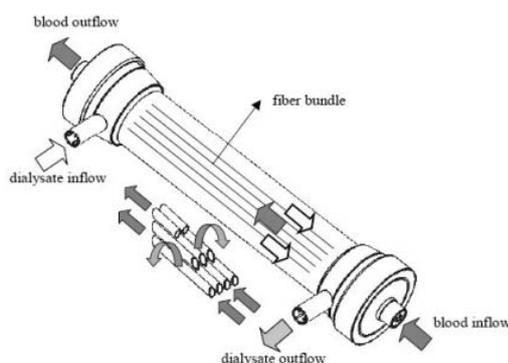


Рисунок 1 – Конструкция диализатора [5]

Диализатор представляет собой полый цилиндр, внутри которого расположены тысячи тонких полых волокон, через которые просачивается кровь. Их стенки представляют собой полупроницаемые мембраны, через поры которых под действием явлений ультрафильтрации, конвекции и диализа осуществляется массоперенос низко - и среднемолекулярных

веществ (воды, токсинов, продуктов жизнедеятельности) из крови в диализирующий раствор. Белки, форменные элементы крови, бактерии и вещества с молекулярной массой более 30000 через мембрану не проходят [5]. В общем случае сопротивление диализной мембраны (а, следовательно, и эффективность массопереноса) зависит от толщины выбранной мембраны и коэффициента массопереноса i -го метаболита крови.

Процесс массопереноса метаболитов в диализаторе можно свести к массопереносу через одно волокно. Поэтому рассмотрим полое волокно диализатора (рисунок 2).

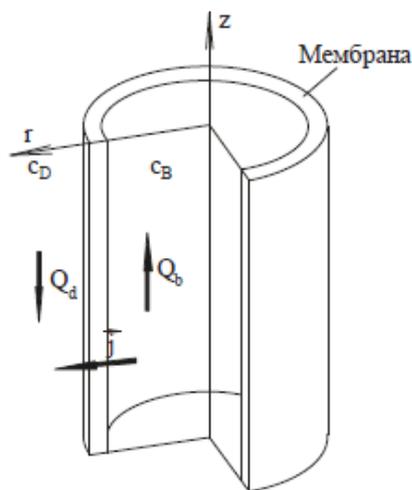


Рисунок 2 – Полое волокно диализатора [4]:

Q_d – объемная скорость потока диализата, Q_b – объемная скорость потока крови, j – поток через мембрану диализатора, c_B – концентрация мочевины в крови, c_D – концентрация мочевины в диализате, r и z – оси пространственных координат

Воспользуемся уравнением непрерывности для описания потоков крови и диализного раствора через массообменное устройство:

$$\begin{cases} \frac{\partial c_{iB}}{\partial t} + \text{div}(\overrightarrow{J_{iB}}) = 0 \\ \frac{\partial c_{iD}}{\partial t} + \text{div}(\overrightarrow{J_{iD}}) = 0, \end{cases} \quad (3)$$

где c_{iB} , c_{iD} – концентрации i -й фазы крови и диализирующего раствора; j_{iB} , j_{iD} – вектора потоков i -й фазы крови и диализирующего раствора, соответственно [5].

Из рисунка 2 видно, концентрация i -го компонента крови зависит в общем случае от трех пространственных координат и времени соответственно. С учетом особенностей системы выберем цилиндрическую систему координат и усредним уравнение непрерывности для i -го компонента крови по радиальной составляющей [5,6].

В свою очередь, поток в радиальном направлении определяется диффузией и/или конвекцией в зависимости от типа процедуры [4]. При гемодиализе поток вещества через мембраны диализатора определяется в основном диффузионным массопереносом (4):

$$j_{iBr}(r = R_m) = -D_i \cdot \nabla c_{iM} = \frac{D_i}{d} (c_{iB} - c_{iD}). \quad (4)$$

Представим поток i -го компонента крови вдоль оси z в виде произведения ее концентрации на скорость потока (5):

$$j_{izB} = u_B \cdot c_{iB} \quad , \quad (5)$$

аналогично представим поток i -й фазы диализирующего раствора (6):

$$j_{izD} = u_D \cdot c_{iD} \quad (6)$$

где u_B – скорость потока крови; u_D – скорость потока диализата.

Прделав операции постановки и замены (с учетом уравнений (4), (5), (6)) система уравнений (3) примет вид (7):

$$\begin{cases} \frac{dc_{iB}(t,z)}{dt} = -\frac{1}{(1-H)} \cdot \frac{\partial j_{izB}}{\partial z} - c_{iB} \cdot \frac{2 \cdot D_i}{R_m \cdot (1-H) \cdot d} + c_{iD} \cdot \frac{2 \cdot D_i}{R_m \cdot (1-H) \cdot d} \\ \frac{dc_{iD}(t,z)}{dt} = -\frac{R^2}{(R^2 - R_m^2 \cdot N)} \cdot \frac{\partial j_{izD}}{\partial z} + c_{iB} \cdot \frac{2 \cdot R \cdot D_i}{(R^2 - R_m^2 \cdot N) \cdot d} - c_{iD} \cdot \frac{2 \cdot R \cdot D_i}{(R^2 - R_m^2 \cdot N) \cdot d} \end{cases} \quad (7)$$

где c_{iB}, c_{iD} – концентрация i -го метаболита в крови и в диализате; H – гематокрит; R_m – радиус волокна в диализаторе; R – радиус диализатора; N – число волокон в диализаторе; d – толщина мембраны; j_{izB} и j_{izD} – поток i -го метаболита в крови и в диализирующем растворе вдоль диализатора; D – коэффициент диффузии i -го метаболита через мембрану [5,6].

Считая скорости потоков постоянными величинами (уравнения (5), (6)) и рассматривая только процесс массопереноса мочевины, представим систему уравнений (7) соответственно в виде (8):

$$\begin{cases} \frac{\partial c_B}{\partial t} + K_5 \cdot \frac{\partial c_B}{\partial z} + K_1 \cdot (c_B - c_D) = 0 \\ \frac{\partial c_D}{\partial t} - K_6 \cdot \frac{\partial c_D}{\partial z} + K_3 \cdot (c_D - c_B) = 0 \end{cases} \quad (8)$$

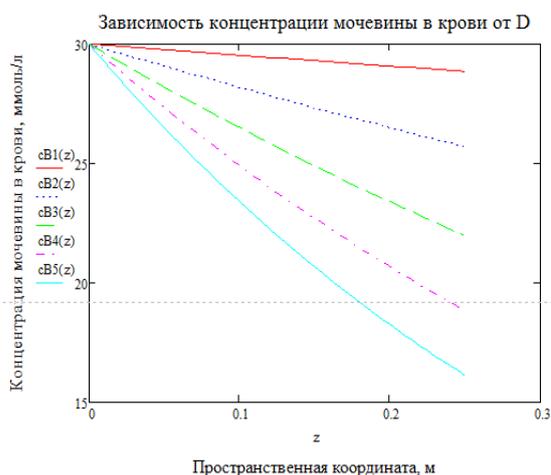
где K_1, K_3, K_5, K_6 – коэффициенты, характеризующие выбранные параметры диализатора.

Учитывая, что $K_1/K_5 \gg K_3/K_6$, получим стационарное решение системы (9):

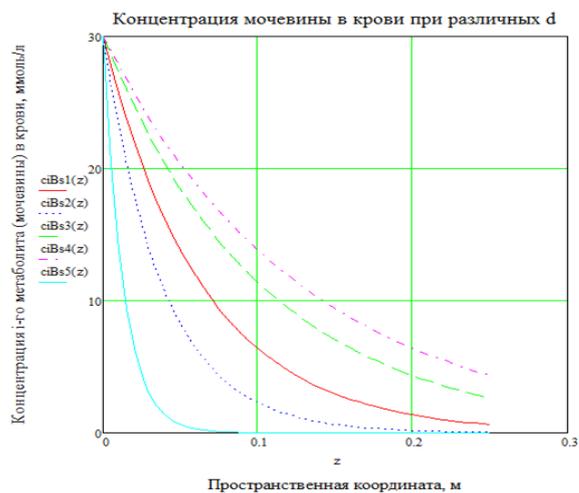
$$\begin{cases} c_B = \frac{c_B^*}{1-\alpha} \cdot \left(\exp\left(-\frac{2 \cdot D}{d \cdot R_m \cdot u_B} \cdot z\right) - \alpha \right) \\ c_D = \frac{c_B^*}{1-\alpha} \cdot \left(\frac{R_m \cdot u_B}{R \cdot u_D} \exp\left(-\frac{2 \cdot D}{d \cdot R_m \cdot u_B} \cdot z\right) - \alpha \right), \end{cases} \quad (9)$$

где $\alpha = \frac{R_m \cdot u_B}{R \cdot u_D} \cdot \exp\left(-\frac{2 \cdot D \cdot L}{d \cdot R_m \cdot u_B}\right)$; c_B^* – концентрация мочевины на входе диализатора.

На рисунках 3,4 изображены семейства кривых, иллюстрирующих зависимость концентрации мочевины в крови и в диализате от пространственной координаты для различных коэффициентов диффузии.



а



б

Рисунок 3– Семейства кривых, иллюстрирующих зависимость концентрации мочевины в крови от пространственной координаты: а – для различных коэффициентов диффузии; б – при различной толщине диализной мембраны

Представленные выше математические зависимости и графики описывают пространственное распределение метаболитов по диализатору и являются описанием потоковой модели массопереноса. Поточные модели оперируют объемными скоростями потоков перфузата и диализата, коэффициентами массопереноса и общей площадью мембраны, однако не учитывают реологию крови, а также пространственные характеристики мембран и диализатора [1,5,6].

Кинетические модели описывают изменение концентрации метаболитов организме человека в зависимости от времени.

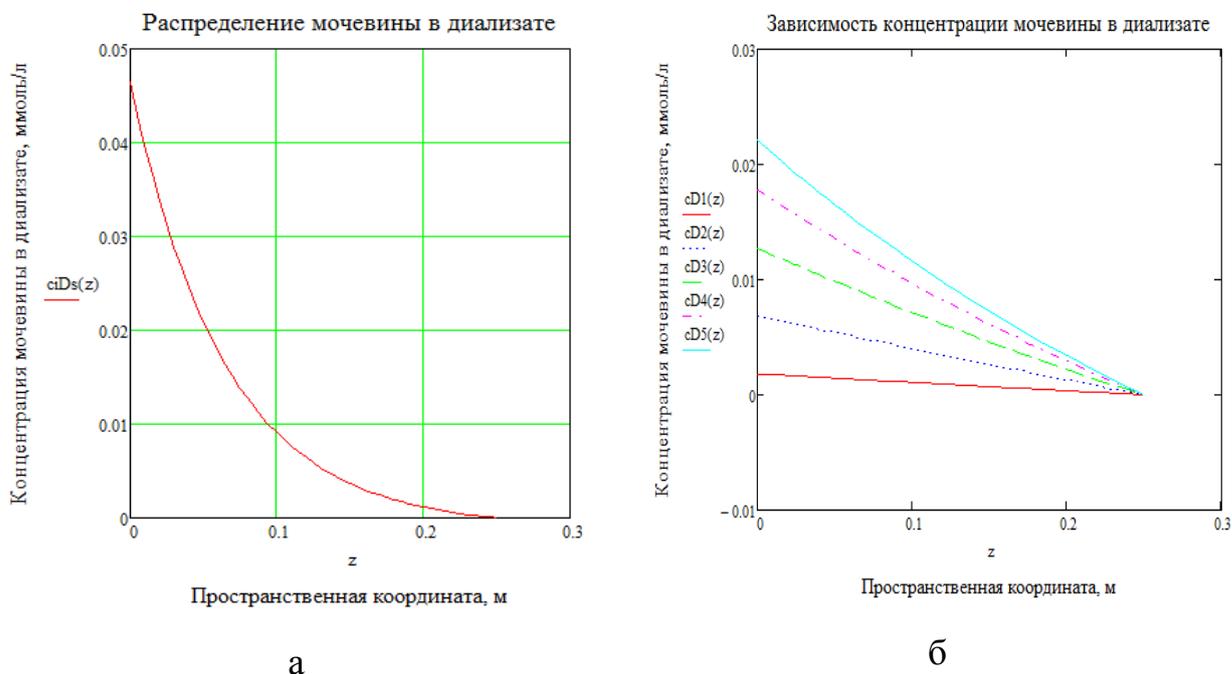


Рисунок 4 – а - График пространственного распределения концентрации мочевины в диализате; б - Графики влияния коэффициента диффузии на пространственное распределение концентрации мочевины в диализате

Предположение о том, что при прохождении через диализатор, концентрация мочевины в крови уменьшается на некоторую постоянную величину, является первым приближением и обладает существенным недостатком – с течением времени концентрация мочевины в крови становится отрицательной, что не соответствует действительности [6].

Рассмотрим уравнение (8). Произведя, определенные математические операции получим выражение (10):

$$\begin{cases} \frac{dc_{iB}}{dt} + K_1 \cdot c_{iB} - K_1 \cdot c_{iD} = -K_5 \cdot \frac{\Delta c_B}{L} \\ \frac{dc_{iD}}{dt} + K_4 \cdot c_{iD} - K_4 \cdot c_{iB} = K_6 \cdot \frac{\Delta c_D}{L} \end{cases} \quad (10)$$

При этом Δc_B – является некоторой константой. То есть, проходя через диализатор, концентрация мочевины в крови уменьшается на Δc_B .

Более точным является допущение, согласно которому концентрация мочевины в крови для каждого момента времени уменьшается на некоторую часть средней концентрации: $\Delta c_B = c_B(t) \cdot \alpha$ [6].

Тогда система уравнений (10) переписется следующим образом (11):

$$\begin{cases} \frac{dc_B}{dt} = -\left(K_1 + K_5 \cdot \frac{\alpha}{L}\right) \cdot c_B + K_2 \cdot c_D \\ \frac{dc_D}{dt} = \left(K_6 \cdot \frac{\alpha \cdot V_B}{L \cdot V_D} - K_4\right) \cdot c_D + K_3 \cdot c_B \end{cases} \quad (11)$$

Найдя корни данного характеристического уравнения, и определив коэффициенты A_1 и A_2 из заданных начальных условий, получим решение системы уравнений (11) в виде (12): Решение системы (11) выглядит следующим образом (12):

$$\begin{cases} c_B = c_{B0} \frac{K_1 + \lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot e^{\lambda_1 t} + c_{B0} \frac{K_1 + \lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot e^{\lambda_2 t} \\ c_D = \frac{1}{2} \left(c_{B0} \frac{K_1 + \lambda_2}{\lambda_2 - \lambda_1} \cdot (K_1 + \lambda_1) \cdot e^{\lambda_1 t} + c_{B0} \frac{K_1 + \lambda_1}{\lambda_1 - \lambda_2} \cdot (K_1 + \lambda_2) \cdot e^{\lambda_2 t} \right) \end{cases} \quad (12)$$

Теперь, воспользуясь значениями параметров выбранного диализатора, определим величины констант для случая гемодиализа: $K_1 = 2,33 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $K_4 = 1,43 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$, $\lambda_1 = 0 \text{ с}^{-1}$, $\lambda_2 = -(K_1 + K_4) = 2,34 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ [6].

В соответствии с этим решение системы уравнений (12) будет выглядеть следующим образом (13):

$$\begin{cases} c_B = c_{B0} \frac{K_4}{K_1+K_4} + c_{B0} \frac{K_1}{K_1+K_4} \cdot e^{-(K_1+K_4)t} \\ c_D = c_{B0} \frac{K_4}{K_1+K_4} \cdot (1 - e^{-(K_1+K_4)t}) \end{cases} \quad (13)$$

Подставляя численные значения констант, получаем следующие зависимости (14):

$$\begin{cases} c_B = 0,183 \cdot +29,81 \cdot e^{-2,34 \cdot 10^{-4}t}, \\ c_D = 0,183 \cdot (1 - e^{-2,34 \cdot 10^{-4}t}). \end{cases} \quad (14)$$

Полученные зависимости характеризуют временные зависимости изменения концентрации мочевины в крови и в диализате в течении всей гемодиализной процедуры [4,6].

На рисунках 5, 6 приведены временные зависимости изменения концентрации мочевины в крови и диализате.

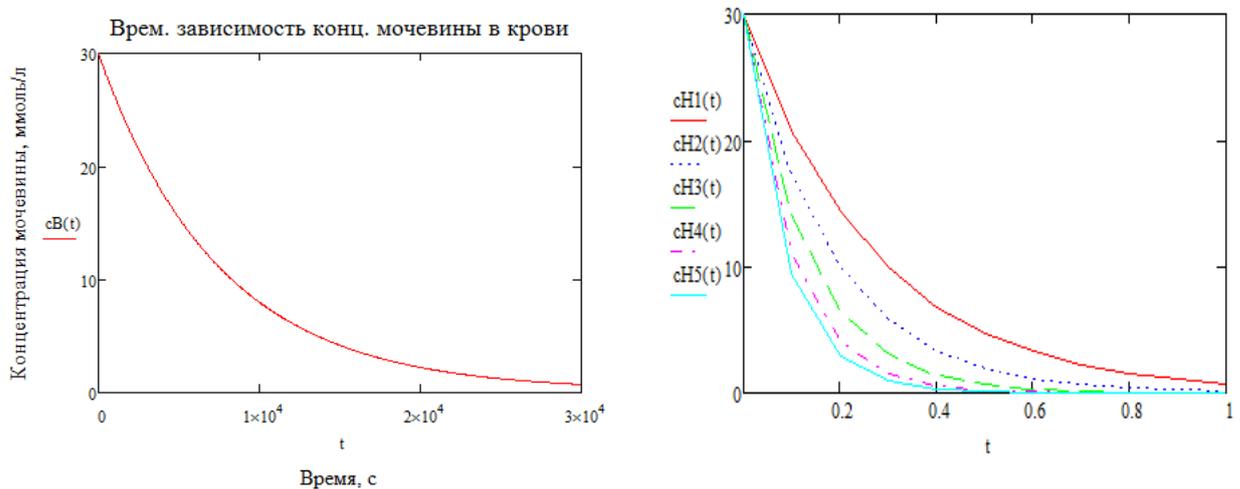


Рисунок 5– Временная зависимость концентрации метаболитов в крови человека; для разных коэффициентов диффузии

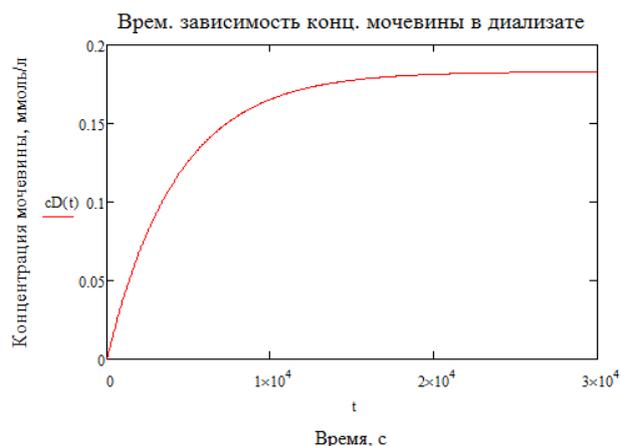


Рисунок 6– Временная зависимость концентрации метаболита в диализате

Очевидно, что данные зависимости определяется законом экспоненциального убывания. При этом скорость элиминации, т.е. удаления веществ, определяется только объемами компартментов и коэффициентами массопереноса между ними, что значительно снижает точность определения клиренса диализатора, а соответственно и клиническую результативность гемодиализа [5,6].

В реальных системах гемодиализа необходимо учитывать, как временную зависимость концентрации метаболитов в крови, так и их пространственное распределение [6].

С учетом всего выше изложенного, для обеспечения высокого уровня эффективности гемодиализа необходим качественно новый подход к математическому моделированию массопереноса метаболитов.

Решением данной проблемы может стать разработка пространственно-временной математической модели массопереноса (т.н. распределенная модель массопереноса), построенная с учетом влияния движущих сил, обуславливающих перенос веществ через мембрану, основных параметров диализатора и характеристик волокон, а также реологических свойств крови

[6]. На наш взгляд, пространственно-временные зависимости распределения концентраций метаболитов в крови и диализате в гемодиализаторе позволят прогнозировать нормализацию концентрации метаболитов в крови пациента, и соответственно повысить точность оценки качества гемодиализа.

Литература

1. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. «Моделирование процесса массопереноса в гемодиализаторе» // Медицинская техника. 2008. №6. С. 31-35.

2. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. «Математическая модель биотехнической системы гемодиализа» // Медицинская техника. 2010. №3. С. 1-7.

3. Хайтлин А.И. «Обобщенная модель биотехнической системы» // Медицинская техника. 1993. №5. С. 23-26.

4. Базаев Н.А. «Конвективный массоперенос метаболитов в диализаторах» // Вестник Московского государственного областного университета. 2010. №3. С. 9-15.

5. Базаев Н.А. «Математическая модель гемодиализа с линейным приближением потоков» // Сборник трудов конференции молодых учёных. Выпуск 2. Биомедицинские технологии, мехатроника и робототехника. СПб. 2009. С. 13-18.

6. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. «Распределенная модель массопереноса в гемодиализаторе» // Медицинская техника. 2009. №3. С. 1-4.

References

1. Bazaev N.A., Grinval'd V.M., Selishhev S.V. Medicinskaja tehnika. 2008. №6. pp. 31-35.



2. Bazaev N.A., Grinval'd V.M., Selishhev S.V. Medicinskaja tehnika. 2010. №3. pp. 1-7.
3. Hajtlin A.I. Medicinskaja tehnika. 1993. №5. pp. 23-26.
4. Bazaev N.A. Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta. 2010. №3. pp. 9-15.
5. Bazaev N.A. Sbornik trudov konferencii molodyh uchënyh. Vypusk 2. Biomedicinskie tehnologii, mehatronika i robototehnika. SPb. 2009. pp. 13-18.
6. Bazaev N.A., Grinval'd V.M., Selishhev S.V. Medicinskaja tehnika. 2009. №3. pp. 1-4.