

УДК 004.942:616.61-78(045)

P 558.01 + 3 973.233-018

¹І.Ф. Бойко, д-р техн. наук
²С.Т. Поліщук
³Б.С. Шейман, д-р мед. наук
⁴О.М. Ключко, канд. біол. наук
⁵С.Д. Білик

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСУ ГЕМОДІАЛІЗУ ТА ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА ЙОГО ЕФЕКТИВНОСТІ

^{1,2}Інститут електроніки та систем управління НАУ, e-mail: str@nau.edu.ua

³Українська дитяча спеціалізована лікарня "ОХМАТДИТ"

⁴Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

⁵Київська обласна клінічна лікарня №1

На основі комп'ютерного моделювання процесу гемодіалізу та використання сучасного математичного уявлення про об'єкт керування (пацієнта) доведено, що режим апарата "штучна нирка", який установлено оператором (лікарем) відділення хронічного гемодіалізу, не є оптимальним.

Вступ

Розвиток сучасної медичної техніки і, зокрема, апаратів "штучна нирка" (АШН) надало можливість медицині продовжувати на десятки років життя людям, смерть яких зовсім недавно була практично неминуча протягом короткого часу.

На сьогодні проблема лікування пацієнтів із термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ТСХНН) вийшла з рамок наукових досліджень і перетворилася в один з яскравих прикладів сучасної медичної технології, тому що безпосереднє втручання у внутрішнє середовище організму і тривала корекція гомеостазу пацієнта вимагає точних кількісних розрахунків параметрів процедури.

Моніторинг біохімічних і фізіологічних показників пацієнта, розрахунок параметрів режиму роботи технічних засобів, оцінка ефективності проведення процедури є невід'ємними складовими процесу лікування.

Незважаючи на наукові досягнення і їх втілення в сучасні технічні засоби, які використовуються в гемодіалізній технології, великий обсяг нехарактерної роботи лягає на плечі клініциста, оскільки для проведення гемодіалізу в оптимальному для хворого режимі необхідне виконання достатньо трудомістких математичних розрахунків [1; 2].

Але ще і зараз у багатьох випадках вважається, що точний математичний підхід до проблеми лікування не прийнятний у медицині, оскільки організм людини є дуже складним об'єктом, що не піддається строгим кількісним описам.

Аргумент, що полягає в тім, начебто те чи інше положення речей не може бути математично описане через свою складність, здається очевидним, але він помилковий.

Практика науки, фактичний хід історії, починаючи від розробки теорії руху планет Й. Кеплером і закінчуючи розшифровкою мови майя радянськими вченими, показують, що, навпаки, правдиво впливає таке твердження: та чи інша проблема занадто складна, щоб її можна було вирішити без допомоги математики [3, с. 233].

Мета роботи – провести інтегральну оцінку ефективності гемодіалізу для популяції пацієнтів із ТСХНН шляхом кількісного аналізу процесу та математичного моделювання окремих етапів гемодіалізу, довести, що аналітичний підхід дозволяє оптимізувати процес гемодіалізу та підвищити його ефективність.

Методи дослідження

Під спостереженням знаходилося 30 пацієнтів із ТСХНН, які проходили лікування у відділенні хронічного гемодіалізу Київської обласної клінічної лікарні у 2002 р.

Відділення оснащено сьома найсучаснішими АШН моделі 4008S фірми Fresenius, які мають модулі для проведення гемодіафільтрації та ОСМ – монітори (Online Clearance Monitor).

Система очищення води відповідає світовим стандартам.

Лабораторно-діагностичний комплекс дозволяє проводити монітування всіх необхідних біохімічних показників як пацієнтів, так і технічних засобів у процесі гемодіалізу.

Для розробки методики були використані сучасні математичні уявлення окремих етапів процесу гемодіалізу, статистичні методи обробки інформації та комп'ютерне моделювання для визначення ефективного кліренсу діалізатора.

Критерії оцінки ефективності гемодіалізу

Для оцінки ефективності гемодіалізу було обрано показники, які звичайно використовуються у світовій практиці (табл. 1).

Таблиця 1

Середньостатистичні показники ефективності проведення гемодіалізу

Показник	Гемодіалізне відділення, %	
	Києва	США
$Kt/V_p \geq 1,2$	40	86
Гемоглобін ≥ 110 г/л	15	76
Альбумін ≥ 35 г/л	22	83

Для порівняння показників у другому стовпчику табл. 1 наведено дані по США з піврічного звіту фірми Fresenius за 2002 р.

Результати численних досліджень показали пряму залежність загальної смертності пацієнтів від рівня вмісту білка і гемоглобіну в організмі. Одним із факторів, що істотно впливає на ці показники, є доза гемодіалізу Kt/V_p . При цьому загальноприйнята мінімальна разова доза повинна бути не менше ніж 1,2 при проведенні трьох процедур гемодіалізу на тиждень.

Доза гемодіалізу

За час проведення гемодіалізу t_E концентрація токсичної речовини в організмі змінюється від максимального C_{\max} до мінімального значення C_{\min} за законом $C(t)$ (рис. 1):

$$C(t) = C_{\max} e^{-\frac{Kt}{V_p}}, \quad (1)$$

де K – кліренс діалізатора; t – час проведення гемодіалізу; V_p – об'єм рідини в організмі пацієнта, в якому розподілені токсичні речовини.

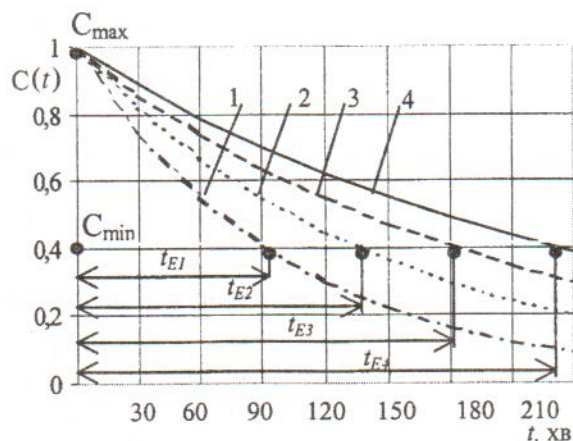


Рис. 1. Зміна в часі концентрації токсичних речовин в організмі залежно від об'єму рідини в організмі людини ($K=200$ мл/хв):

1 – $V_p=20$ л; 2 – $V_p=30$ л; 3 – $V_p=40$ л; 4 – $V_p=50$ л

Сучасна теорія оцінки ефективності процесу гемодіалізу базується на понятті дози D :

$$D = \frac{Kt}{V_p} \geq 1,2. \quad (2)$$

Числове значення коефіцієнта K/V_p визначає швидкість зменшення токсичної речовини, а отже, й ефективний час гемодіалізу t_E .

На рис. 1 показано, як збільшується ефективний час гемодіалізу для пацієнтів із різним об'ємом рідини в організмі. Фізичний зміст формули (2) полягає в тому, що мінімальний об'єм біологічної рідини V_D , яка пройшла через мембрану діалізатора, повинна в 1,2 рази перевищувати об'єм рідини V_p , в якому розподілені продукти метаболізму, тобто

$$\frac{Kt}{V_p} = \frac{V_D}{V_p} \geq 1,2$$

чи $V_D \geq 1,2 V_p$.

Після логарифмування обох частин формули (1) і ряду перетворень одержимо

$$\frac{Kt}{V_p} = -\ln \frac{C_{\min}}{C_{\max}}. \quad (3)$$

Доза гемодіалізу – це логарифм відношення концентрації маркера токсичної речовини в організмі пацієнта наприкінці діалізу до його рівня, який був до початку проведення процедури.

Розрахунок дози гемодіалізу, яку одержує пацієнт із використанням формул (2) або (3), може призводити до значних похибок (15–20 % і більше), оскільки вони не враховують об'єм ультрафільтрації, додаткове збільшення продуктів метаболізму за час гемодіалізу t_E та ін. Для зменшення цієї похибки необхідно проводити розрахунки за формулою

$$\frac{Kt}{V_p} = -\ln \left(\frac{C_{\min}}{C_{\max}} - 0,008 t_E \right) + \left(4 - 3,5 \frac{C_{\min}}{C_{\max}} \right) \frac{U_F}{W},$$

де U_F – об'єм ультрафільтрації; W – вага пацієнта після закінчення гемодіалізу.

Об'єм рідини в організмі людини

Як показує практика останніх років, порушення гемодинаміки при проведенні гемодіалізу становить більш 20 % від всіх ускладнень, що, у свою чергу, може призводити до гіпотензії (гіпертензії), а в результаті – зниження дози гемодіалізу через скорочення ефективного часу гемодіалізу t_E [4].

Однією з причин виникнення гіпотензії є неправильна оцінка загального об'єму рідини V_p в організмі пацієнта, яка базується на тому, що об'єм рідини в організмі становить 55–60 % від

загальної ваги. Для визначення об'єму рідини V_p сьогодні використовують формулу Ватсона [5]:

– для чоловіків:

$$V_p = 2,447 - 0,095 a + 0,107 h + 0,336 w; \quad (4)$$

– для жінок:

$$V_{pF} = -2,097 + 0,107 h + 0,247 w, \quad (5)$$

де a – вік пацієнта, р.; h – ріст, см; w – вага, кг.

Алгоритм обчислення об'єму V_p (4), (5) використовується й в ОСМ – моніторі АШН моделі 4008, що теж не дозволяє уникнути помилок.

Для опису процесів переміщення рідини і речовин, що відбуваються в організмі людини в процесі гемодіалізу, краще використовувати трикомпаратментну модель розподілу рідини [6]. При цьому загальний об'єм рідини в організмі V_p розподілено за такою пропорцією:

$$V_p = V_1 + V_2 + V_3,$$

де $V_1 = 0,8V_p$ – внутрішньоклітинний об'єм рідини організму; $V_2 = 0,15V_p$ – міжклітинний об'єм рідини; $V_3 = 0,05V_p$ – внутрішньосудинний об'єм рідини.

Використання трикомпаратментної моделі організму обумовлено нерівномірністю процесу перерозподілу речовин в організмі між внутрішньосудинним і внутрішньоклітинним об'ємами в процесі ультрафільтрації рідини через мембрану діалізатора. Максимальна швидкість переміщення рідини між внутрішньоклітинним і внутрішньосудинним об'ємами може досягати 800 мл/хв [7]. Тому, щоб не викликати гіповолемічного синдрому, необхідно виконання умови

$$\left\{ \begin{array}{l} (V_1)_{\min} \geq 0,85 [(V_1)_{\text{opt}} - V_{UF}]; \\ \frac{d(V_{UF})_{\max}}{dt} < \frac{dV_{V_1 \Rightarrow V_3}^{\max}}{dt}, \end{array} \right. \quad (6)$$

де V_{UF} – об'єм ультрафільтрації; $\frac{d(V_{UF})_{\max}}{dt}$ – максимальна швидкість ультрафільтрації крізь мембрану діалізатора; $\frac{dV_{V_1 \Rightarrow V_3}^{\max}}{dt}$ – максимальна швидкість переміщення внутрішньоклітинної рідини у внутрішньосудинний простір.

Коректне виконання нерівності (6) у клінічних умовах без спеціальних методик, що вимагають включення додаткових технічних засобів у гемодіалізу систему, практично неможливо. Розробник сучасних АШН покладає вирішення цієї проблеми на досвід та інтуїцію лікаря.

Кліренс діалізатора

Мембрана діалізатора є одним з основних компонентів гемодіалізу системи, через яку відбувається масообмін речовин.

Кліренс діалізатора є показником його продуктивності і визначається як кількість цілком очищеної біологічної рідини на одиницю часу.

Для маркера детоксикації (наприклад, сечовина), за яким визначають ефективність процесу очищення, кліренс розраховують за формулою

$$K = \left[\left(1 - \frac{C_{out}}{C_{in}} \right) Q_b \right] + \frac{C_{out}}{C_{in}} Q_f, \quad (7)$$

де C_{in} , C_{out} – концентрація речовини на вході і виході діалізатора відповідно; Q_b – швидкість перфузії крові; Q_f – швидкість ультрафільтрації.

Формула (7) указує на те, що для одержання максимального значення кліренсу в процесі гемодіалізу необхідно забезпечити максимально можливі значення:

- швидкості перфузії крові;
- швидкості ультрафільтрації;
- площі мембрани діалізатора;
- швидкості потоку діалізату.

Кліренсові характеристики діалізатора під час випробування на гомогенному розчині в паспортних даних, визначаються *in vitro*. Кліренс діалізатора *in vivo*, отриманий в умовах клініки K_E (ефективний кліренс діалізатора), буде істотно відрізнятися в менший бік від паспортного значення за такими причинами:

- неадекватністю складу крові тестовому розчину, наявністю в ньому білкових фракцій;
- похибкою у визначенні швидкості перфузії крові;
- похибкою у визначенні ефективного часу гемодіалізу;
- похибкою у визначенні рідинного об'єму в організмі.

Усі зазначені математичні моделі необхідні для розрахунку оптимальних параметрів режиму гемодіалізу, що дає можливість проведення гемодіалізу в режимі з максимальним виділенням токсичних речовин у встановлений інтервал часу [8]. Відмовлення від їхнього застосування в клінічній практиці може призводити до серйозних патологічних ускладнень, збільшення матеріальних витрат, а в підсумку погіршення якості та тривалості життя пацієнта.

Визначення ефективного кліренсу діалізатора

Для оцінки ефективного кліренсу діалізатора було розраховано рідинний об'єм кожного пацієнта V_{pi} , $i = 1, 2, \dots, 30$ за допомогою формул Ватсона.

Результати розрахунку, проанжовані по зростанню рідинного об'єму організму, показано на рис. 2. Для кожного пацієнта було проведено протоколювання антропометричних даних пацієнтів, параметрів режиму роботи АШН.

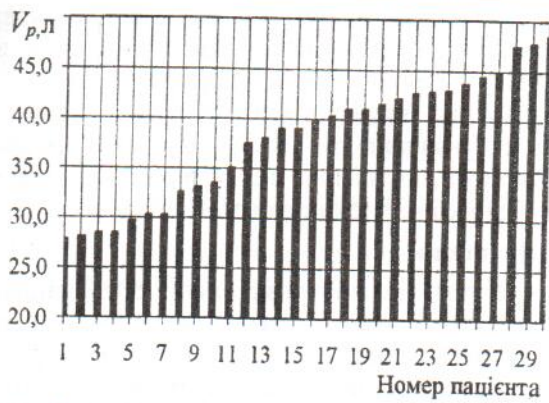


Рис. 2. Апріорні рідинні об'єми організму пацієнтів

Під час комп'ютерного моделювання процесу гемодіалізу для кожного пацієнта отримане значення ефективного кліренсу діалізатора K_{CCT} , на основі якого в подальшому проведені всі розрахунки дози гемодіалізу.

Для моделювання процесу гемодіалізу застосовували програму CCT (Clearance Calculation Tool) фірми Fresenius.

Для прикладу на рис. 3 показано результат моделювання ефективного кліренсу діалізатора F6HPS за допомогою програми CCT для такого режиму роботи АШН:

- процедура гемодіалізу;
- діалізатор F6HPS;
- швидкість потоку діалізата 500 мл/хв;
- швидкість перфузії крові 300 мл/хв;
- швидкість ультрафільтрації 2 мл/хв;
- болус преділюції 0%;
- гематокрит 35,0 %;
- рециркуляція крові 1,0 %.

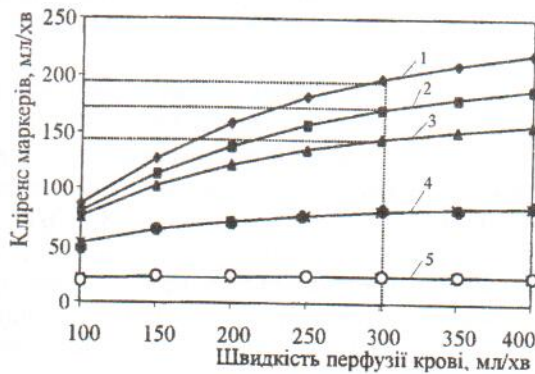


Рис. 3. Ефективність елімінації маркерів токсичних речовин крізь мембрану діалізатора:
1 - $M_r=60$; 2 - $M_r=113$; 3 - $M_r=136$; 4 - $M_r=1355$;
5 - $M_r=5200$

Розрахунок ресурсу відділення

Щоб оцінити достатність ресурсів гемодіалізного відділення для збільшення тижневої дози у кожного пацієнта до мінімально допустимого значення 3,6 на підставі отриманих даних моделювання ефективного кліренсу, була розрахована

тижнева доза для кожного пацієнта, яка може бути досягнута (рис. 4) значення відхилення тижневої дози від граничнодопустимого значення (рис. 5) і середньостатистичні значення віртуального пацієнта (табл. 2).

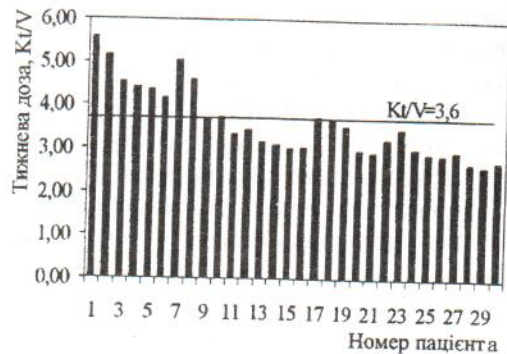


Рис. 4. Розрахункова тижнева доза гемодіалізу

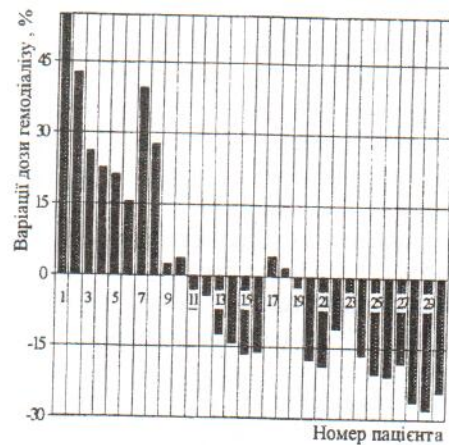


Рис. 5. Відхилення тижневої дози від значення $Kt/V = 3,6$

Таблиця 2

Середньостатистичні дані віртуального пацієнта

Параметр	Значення
Середній вік, р.	39,8
Середня вага, кг	68
Середнє значення рідинного об'єму, л	38,0
Кількість діалізів на тиждень $\overline{N_D}$	2,33
Середній час діалізу \overline{T} , хв	280,0
Середній ефективний кліренс K_E , мл/хв	206,1
Середня доза одного діалізу $\overline{D_i}$	1,555
Середня тижнева доза діалізу $\overline{D_w}$	3,580

Аналіз результатів

Одержані результати (табл. 1, рис. 4, 5) показують, що основні показники ефективності замісної терапії, зокрема гемодіалізу, не є оптимальними через невідповідність експлуатації АШН технічним умовам, недостатність ресурсів гемодіалізного відділення для даної кількості пацієнтів, недостатньо повне використання пер-

соналом аналітичного підходу до процесу планування дози гемодіалізу, недостатньо повне моніторування процесу гемодіалізу та оцінка його ефективності. Проведений аналіз технічних засобів показав відповідність їхніх технічних характеристик паспортним, а розрахунок ресурсу відділення – потенційну достатність можливості технічних засобів для проведення діалізу з мінімально допустимою дозою.

На недостатньо повне використання аналітичного підходу до планування дози гемодіалізу вказує неоптимальне встановлення параметрів АШН (рис. 4), що не дозволяє досягти мінімально допустимої дози у 60% пацієнтів. Наприклад, при моделюванні ефективного кліренсу і параметрів режиму АШН, зазначених на рис. 3, кліренс сечовини (молекулярна маса $M_r = 60$) за паспортними даними повинний був становити 237 мл/хв, у той час як моделювання дало результат 195 мл/хв.

Аналогічне зменшення кліренсів у порівнянні з паспортними даними (рис. 3) відбулося і з іншими маркерами детоксикації: креатинином, фосфатом, вітаміном B_{12} , інуліном. Результати даного моделювання було підтверджено показаннями ОСМ-монітора і лабораторними вимірюваннями. Розбіжність даних становила менш ніж 2,3 %. Отже, доза гемодіалізу, отримана пацієнтом за час t_E , могла б бути менше на 17 % від запланованої. Пропорційне зменшення дози гемодіалізу, яку отримує пацієнт (рис. 4), із збільшенням ваги пацієнта вказує на нерегулярний моніторинг одержаної дози.

Відхилення показників ефективності гемодіалізу за порівнянням показників відділень гемодіалізу західних клінік не обов'язково вказує на недоробку персоналу.

По-перше, на це прямо впливає відсутність у сучасних АШН алгоритмів оптимального керування процесом, що потребує від лікаря значних нехарактерних знань у галузі теорії керування біотехнічних систем.

По-друге, це потребує від лікаря значних часових витрат на математичні розрахунки, оскільки немає комп'ютерної техніки і відповідного програмного забезпечення.

По-третє, це відсутність в Україні стандарту проведення процедури гемодіалізу. З технічного погляду це означає відсутність технології процесу, а як наслідок цього – відсутність чіткого уявлення про цільову функцію процесу і допустимі відхилення від оптимальних значень керування і керуючих параметрів процесу.

Висновки

1. У гемодіалізованому відділенні 60 % пацієнтів одержують тижневу дозу нижче мінімально допустимого значення.

2. Доза гемодіалізу зменшується пропорційно збільшенню ваги пацієнта.

3. Віртуальний середньостатистичний пацієнт одержує тижневу дозу на 0,56 % менше мінімально допустимого значення.

4. Проведення гемодіалізу в оптимальному режимі для пацієнтів із ТСХНН без використання комп'ютерної обробки інформації потребує від лікаря нехарактерних знань та значних часових витрат.

Список літератури

1. Бойко І.Ф., Поліщук С.Т. Аналітичні методи оцінки ефективності гемодіалізу // Вісн. НАУ. – 2001. – №3(10). – С. 185–200.
2. Поліщук С.Т. Планування й оцінка ефективності гемодіалізу при лікуванні пацієнтів з гострою нирковою недостатністю // Харківська хірургічна школа. – 2002. – №1. – С. 44–47.
3. Клаус Г. Кібернетика і філософія. 1963.
4. Стецюк Е.А. Сучасний гемодіаліз. – М.: Медичне інформаційне агентство, 2000. – С. 208.
5. Online Clearance Monitor Operating Instructions for 4008 H/S Dialysis Machines: part number M31 490 1: Fresenius Medical Care.
6. Ніколаєв В.Г. Метод гемокарбоперфузії в експерименті і клініці. – К.: Наук. думка, 1984. – 360 с.
7. Руководство к адекватному гемодиализу в клинической практике: Пер. Д.В. Гуляев. – К.: Независимое агенство науч. мед. ін форм., 1988. – 76 с.
8. Пат. 2001053142 Україна, МКИ А61М1/14. Спосіб збільшення елімінації токсичних речовин через мембрану діалізатора / С.Т. Поліщук (Україна); Заявл. 08.05.01; Опубл. 15.05.02, Бюл. №5.

Стаття надійшла до редакції 02.03.03.

И.Ф. Бойко, С.Т. Полищук, Б.С. Шейман, Е.М. Ключко, С.Д. Билык

Моделирование процесса гемодиализа и интегральная оценка его эффективности

На основе компьютерного моделирования процесса гемодиализа и использования современного математического представления об объекте управления (пациенте) доказано, что режим аппарата «искусственная почка», установленный оператором (врачом), не является оптимальным.

I.F. Boyko, S.T. Polischuk, B.S. Sheyman, E.M. Klyuchko, S.D. Bilak

Modeling of the hemodialysis process and integral estimation its efficiency

On the basis of computer modelling of the hemodialysis process and use of modern mathematical concept about patient as object of control is shown that regimen of artificial kidney equipment which fixed by the personnel of the haemodialysis chronic department is non optimally.