

8. AWAK Technologies / <http://www.awak.com> (дата обращения: 20 января 2016 г.).
9. *Ofsthun N.J., Stennett A.K.* An Integrated Membrane/Sorbent PD Approach to a Wearable Artificial Kidney // IFMBE Proceedings. 2009. Vol. 25. № 7. PP. 729-732.
10. *Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В., Калинов А.В., Козачук А.В., Косаткин В.В., Тюндер Ф.Ф., Федерякин Д.В.* Испытания экспериментального образца носимого аппарата «искусственная почка» // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 3. С. 46-52.
11. *Ronco C., Davenport A., Gura V.* The future of the artificial kidney: Moving towards wearable and miniaturized devices // Nefrologia. 2011. Vol. 31. № 1. PP. 9-16.
12. Sorbent system for blood purification // Nanodialysis / <http://www.nanodialysis.nl/sorbents/> (дата обращения: 16 мая 2017 г.).

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник,
Виктор Матвеевич Гринвальд,
д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник,
Никита Максимович Жило,
инженер,
Борис Михайлович Путря,
аспирант, инженер,
АО «ЗИТЦ»,
г. Зеленоград,
e-mail: bazaev-na@yandex.ru

*Н.А. Грязнов, В.В. Харламов, Я.А. Гатаулин, А.Д. Юхнев, А.В. Шумилов,
С.А. Никитин, К.Ю. Сенчик, О.Н. Резник, А.Е. Скворцов*

Адаптивный алгоритм аппаратной перфузии изолированной донорской печени

Аннотация

Описано устройство аппаратно-программного комплекса перфузии донорской печени. Приведены стандартный и адаптивный алгоритмы управления аппаратной перфузией печени при ее «реабилитации». Адаптивный алгоритм, разработанный на основе математической модели аппаратной перфузии, позволит обеспечить полноту перфузии и избежать травмы клеток крови, которая встречается при стандартном алгоритме управления.

Назначение аппаратно-программного комплекса (АПК) перфузии изолированной донорской печени – восстановление и сохранение функционального состояния трансплантата (реабилитация) после ишемической травмы, а также лечение и профилактика ее реперфузионных последствий, сохранение анатомической целостности и энергетических ресурсов органа, аппаратная перфузионная санация микроциркуляторного русла от продуктов лейкоцитарной агрессии, дезактивация эндотелия, мониторинг параметров перфузии и экспертная оценка качества трансплантата [1]-[4].

Параметры применяемых в течение нескольких десятилетий экспериментальных перфузионных систем донорской печени для различных животных и человека приведены в работе *Monbaliu D. et al.* [5]. Рассмотренные авторами перфузионные системы отличаются алгоритмами управления аппаратно-программного комплекса (по давлению или расходу), температурными условиями (нормотермическая или гипотермическая перфузия), длительностью перфузии, а также значениями давления и расхода на входе в печень. Общим является наличие двух насосов – артериального и венозного, которые перекачивают кровь по трем сосудистым системам печени: артериальной, портальной и венозной. При перфузии печени человека устанавливаются физиологические значения расходов и давлений: артериальный расход – 500 мл/мин, венозный расход – 1500 мл/мин, давление на входе в печеночную артерию – 100 мм рт. ст., давление на входе в портальную вену – 10 мм рт. ст. Обычно стандартные алгоритмы имеют недостатки, связанные с травмой крови и неполнотой перфузии [6], нами разработан адаптивный алгоритм аппаратной перфузии изолированной донорской печени на основе учета изменяющегося сопротивления артериальной системы печени, предотвращающий указанные факторы.

Аппаратно-программный комплекс перфузии изолированной донорской печени

Разработанный аппаратно-программный комплекс (АПК) состоит из следующих составных частей: исполнительные устройства (перфузионные насосы), предназначенные для перфузии изолированной донорской печени; система оксигенации

для насыщения крови кислородом; система терморегулирования для нагрева/охлаждения перфузата и поддержания заданной температуры; система управления для обработки данных, получаемых с датчиков, подачи управляющих сигналов на исполнительные устройства (перфузионные насосы, электромеханические клапаны системы газообмена), вывода измеряемых параметров на экран панели управления и записи протокола процедуры в память устройства с возможностью перезаписи на внешние носители информации, а также для задания режимов работы всех устройств; автономный источник питания, предназначенный для обеспечения непрерывной работы АПК; контейнер для фиксации изолированного органа после его эксплантации и проведения перфузии.

На *рис. 1* изображена схема аппаратно-программного комплекса с подключенной к нему донорской печенью. Она состоит из двух магистралей: артериальной и венозной. Артериальная магистраль включает в себя насос артериального потока, два фильтра, оксигенатор и теплообменник. К артериальной магистрали подключен ряд датчиков: датчик пузырьков, два датчика давления, датчик расхода. Венозная магистраль состоит только из насоса венозного потока, а измерительная ее часть включает в себя датчик давления, датчик пузырьков и датчик расхода. Все датчики соединены единой системой управления.

Одной из особенностей данного комплекса является наличие датчика пузырьков. Он осуществляет следующий алгоритм управления: ультразвуковой датчик отслеживает пузырьки, размер которых превышает 30 % диаметра трубки. Если в магистрали возникает пузырек, система останавливается и переходит в режим ручного управления. В ручном режиме пузырьки выводят из тракта, затем система возвращается в автоматический режим.

Второй особенностью АПК является возможность измерения вязкости, т. е. наличие вискозиметра. Вязкость крови измеряется по перепаду давления на прямой трубке при известном расходе на основе закона Пуазейля

$$\mu = \frac{\pi R^4 \Delta p}{8 Q l},$$

где μ – вязкость крови; R – радиус трубки; Q – расход крови; l – расстояние между датчиками давления; Δp – перепад давления между датчиками. Данные о давлениях и расходе поступают с датчиков в режиме реального времени. Измерение вязкости происходит при контроле температуры. В системе имеется теплообменник, который позволяет поддерживать температуру крови постоянной и равной 37°C с точностью $\pm 2^\circ\text{C}$. Поддержание температуры постоянной имеет важное значение, поскольку температурные градиенты в крови очень опасны. Перепад температуры в 4°C вызывает образование газовых эмбол.

Третья особенность АПК – возможность системы работать в режиме постоянного расхода или постоянного давления. Решение о выборе того или иного алгоритма управления АПК принимает оператор. Описание алгоритмов работы АПК, имеющих свои достоинства и недостатки, приведено ниже.

Стандартные алгоритмы управления аппаратно-программными комплексами перфузии донорской печени

Существуют два стандартных алгоритма управления аппаратно-программными комплексами перфузии донорской печени: алгоритмы с постоянством расхода и алгоритмы с постоянством давления на входе в печеночную артерию и портальную вену [6], [7].

Режим перфузии с постоянством расхода означает, что насосы поддерживают заданные расходы на входе в печеночную артерию и на входе в портальную вену, а входные давления во время перфузии меняются. В работе Bruinsma V.G. [7] осуществлялась перфузия печени человека в режиме постоянства расхода: расход на входе в печеночную артерию составлял примерно 200 мл/мин, в портальную вену – 800 мл/мин. Во время перфузии входные давления уменьшались и достигали величины: в артерии – 40 мм рт. ст., в вене – 7 мм рт. ст. Сопротивление ($R = P / Q$) в печеночной артерии изменялось от 0,4 до 0,2 мм рт. ст. · мин/мл за 3 ч перфузии.

Режим перфузии при постоянных давлениях означает, что насосы, изменяя расход, поддерживают заданные давления на входе в печеночную артерию и портальную вену за счет обратной связи. Izamis M-L. et al. [8] осуществляли перфузию печени крысы в режиме постоянного давления: давление на входе в портальную вену – 0,08 мм вод. ст. Расход увеличивался и достигал величины в вене 12 мл/мин. Сопротивление в вене изменялось от $9 \cdot 10^{-3}$ до $6 \cdot 10^{-3}$ мм вод. ст. · мин/мл.

В системах с постоянством давления расход увеличивается вследствие уменьшающегося сосудистого сопротивления, тем самым предотвращая повреждение эндотелия клеток [6]. Су-

ществленным недостатком этой системы является риск неполной перфузии печени (расход меньше нормы). В перфузионных системах с постоянством расхода давление на входе в печень может превысить уровень, приводящий к травме эндотелиальных клеток.

В разработанном АПК реализован стандартный алгоритм управления с постоянством расхода:

- 1) за несколько секунд аортальный и венозный насосы устанавливают расходы крови в артериальной и венозной магистралах до заданных значений – 500 и 1500 мл/мин соответственно;
- 2) расходы поддерживаются в течение всего времени перфузии – 3 ч.

Для замены описанного стандартного алгоритма предлагается адаптивный, разработанный на основе математической модели АПК с переменным сопротивлением сосудистых систем.

Математическая модель аппаратно-программного комплекса перфузии изолированной печени

Математическая модель АПК для перфузии изолированной печени состоит из системы уравнений, связывающих различные элементы артериального и венозного кругов АПК: активные элементы (насосы) и пассивные элементы (фильтры, оксигенатор), с сосудистой системой печени. Структурная схема математической модели АПК с моделью печени показана на рис. 2. Сосудистая система печени состоит из трех подсистем: артериальной, портальной и венозной, каждая из которых характеризуется своим сопротивлением. Сопротивления сосудистых систем модели печени при ее реабилитации зависят от времени, на схеме они обозначены: $R_{HA}(t)$ – артериальное, $R_{PV}(t)$ – портальное, $R_{HV}(t)$ – венозное сопротивления.

Расход Q и перепад давления Δp на каждом из насосов связаны между собой через сопротивления всех элементов контура R_i согласно формуле

$$\Delta p = \Sigma \Delta p_i = \Sigma R_i \cdot Q_i$$

где Δp_i – перепад давления на отдельном элементе контура.

Таким образом, для перепада давления на артериальном насосе получаем уравнение

$$\Delta p_1(t) = [R_{fj} + R_{ox} + R_{af} + R_{HA}(t)] \times \\ \times Q_1(t) + R_{HV}(t) \cdot [Q_1(t) + Q_2(t)],$$

где R_{fj} – сопротивление лейкоцитарного фильтра; R_{ox} – сопротивление оксигенатора; R_{af} – сопротивление артериального

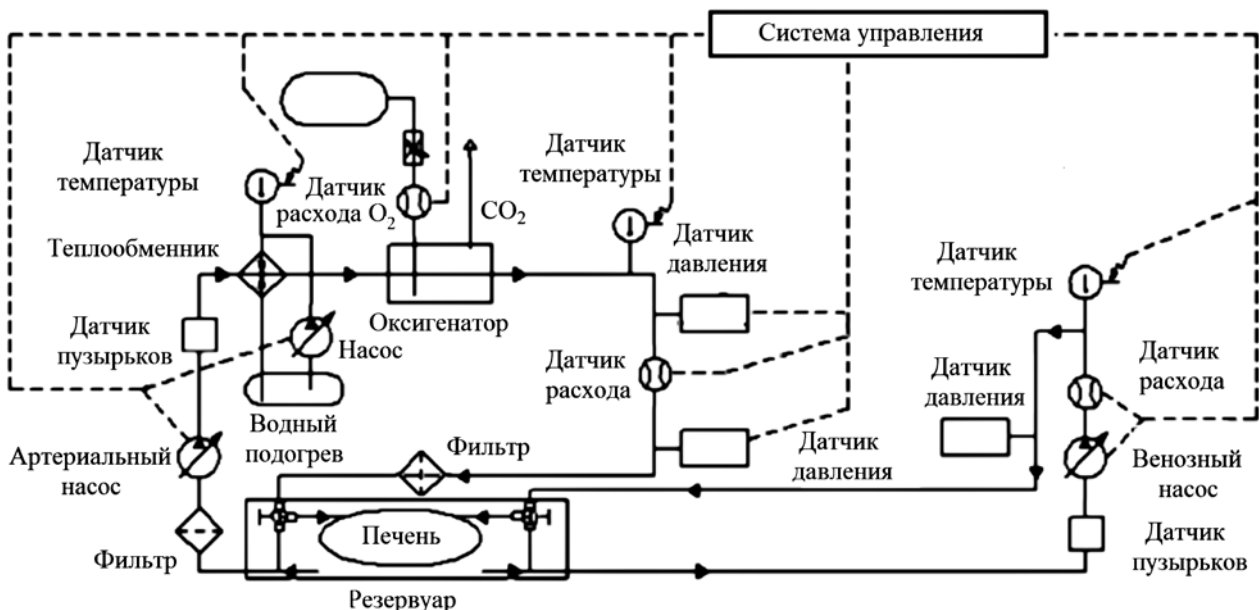


Рис. 1. Структурная схема АПК с изолированной донорской печенью

фильтра, для перепада давления на венозном насосе

$$\Delta p_2(t) = R_{PV}(t) \cdot Q_2(t) + R_{HV}(t) \cdot [Q_1(t) + Q_2(t)].$$

Перепад давления на насосе Δp связан с расходом Q через расходно-напорную характеристику насоса. Она определяется из калибровки насоса при разных частотах вращения ротора n и представляет собой параметрическое семейство кривых: $\Delta p_1 = f_1(Q_1; n)$ – для артериального контура; $\Delta p_2 = f_2(Q_2; n)$ – для венозного контура.

В результате система уравнений АПК для перфузии изолированной печени выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} R_{HA}(t) \cdot Q_1(t) + R_{HV}(t) \cdot [Q_1(t) + Q_2(t)] = \\ = f_1[Q_1(t)] - (R_{if} + R_{ox} + R_{af}) \cdot Q_1(t); \\ R_{PV}(t) \cdot Q_2(t) + R_{HV}(t) \cdot [Q_1(t) + Q_2(t)] = f_2[Q_2(t)]. \end{cases}$$

Адаптивный алгоритм аппаратно-программного комплекса перфузии изолированной донорской печени

Поскольку алгоритм АПК перфузии донорской печени с постоянством расхода может привести к травме эндотелиальных клеток за счет повышенного давления, предлагается альтернативный вариант на основе контроля изменяющихся во времени сопротивлений сосудистых систем печени. Контроль значений сопротивлений осуществляется по измерениям расхода и давления АПК в реальном времени. Адаптивный алгоритм обеспечивает плавный выход сопротивлений сосудистых систем печени на их физиологические значения \bar{R} . Таким образом, будут выполнены два важных условия перфузии: минимизация повреждения эндотелия клеток стенки сосудов печени и полнота перфузии.

В основу предлагаемого оптимизированного алгоритма заложен экспериментальный закон экспоненциального уменьшения во времени сопротивлений сосудистых систем печени, обобщающий результаты перфузии изолированного органа [7], [8]. Например, изменяющееся во времени сопротивление арте-

риальной системы печени задается в математической модели следующей функцией:

$$R_{HA}(t) = [R_{HA}(t_1) - \bar{R}_{HA}] e^{-(t-t_1)/T} + \bar{R}_{HA},$$

где \bar{R}_{HA} – сопротивление артериальной системы здоровой печени; $R_{HA}(t_1)$ – сопротивление артериальной системы печени через время t_1 от начала перфузии; t – текущее время перфузии; T – время, за которое сопротивление артериальной системы печени уменьшается в e раз.

Найдем параметр T , при котором сопротивление R_{HA} при начальном значении $R_{HA}(t_1)$ через заданное время перфузии \bar{T} достигает \bar{R}_{HA} с заданной точностью k %. Получим

$$T = \frac{(\bar{T} - t_1)}{\ln \left[\frac{R_{HA}(t_1) - \bar{R}_{HA}}{0,01k \cdot \bar{R}_{HA}} \right]}.$$

Тогда кривая изменения артериального сопротивления во время перфузии с заданной точностью имеет вид

$$R_{HA}(t) = [R_{HA}(t_1) - \bar{R}_{HA}] \times e^{-(t-t_1)/\left\{ \frac{\bar{T}-t_1}{\ln \left[\frac{R_{HA}(t_1) - \bar{R}_{HA}}{0,01k \cdot \bar{R}_{HA}} \right]} \right\}} + \bar{R}_{HA}.$$

Физиологические значения сопротивлений сосудистых систем печени человека \bar{R} известны из литературы: $\bar{R}_{HA} = (0,24 \pm 0,05)$ мм рт. ст. · мин/мл; $\bar{R}_{PV} = (4,5 \pm 1,0) \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст. · мин/мл; $\bar{R}_{HV} = (2 \pm 0,4) \cdot 10^{-3}$ мм рт. ст. · мин/мл [1], [6]. Начальные значения $R(t_1)$, характеризующие исходное состояние печени, отыскиваются по формулам, полученным в приближении малости венозного сопротивления:

$$R_{HA}(t_1) = p_{HA}(t_1) / Q_1(t_1);$$

$$R_{PV}(t_1) = p_{PV}(t_1) / Q_2(t_1);$$

$$R_{HV}(t_1) = p_{HA}(t_1) / [Q_1(t_1) + Q_2(t_1)],$$

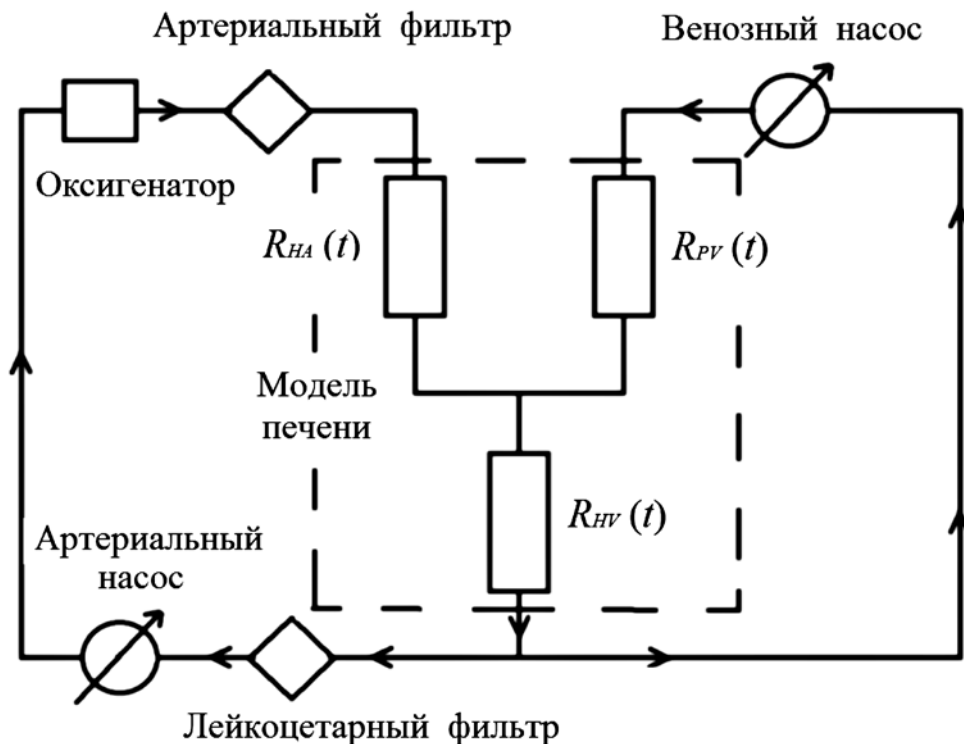


Рис. 2. Упрощенная функциональная схема аппаратной перфузии изолированной печени

где p_{HA} и p_{PV} – давления на входе в артериальную и портальную системы печени.

Для реализации адаптивного алгоритма на основе индивидуальных кривых уменьшения сопротивлений сосудистых систем при перфузии изолированной печени рассчитываются кривые увеличения артериального и венозного расходов:

- 1) включение артериального и венозного насосов;
- 2) увеличение артериального и венозного расходов до 10 % от требуемого физиологического значения за $t_1 = 1$ мин;
- 3) измерение давления на входе в артериальную $p_{HA}(t_1)$ и портальную $p_{PV}(t_1)$ системы;
- 4) расчет начального сопротивления артериальной $R_{HA}(t_1)$ и портальной систем $R_{PV}(t_1)$;
- 5) расчет параметров зависимостей изменения сопротивлений во времени по приведенной выше формуле;
- 6) расчет параметров зависимостей увеличения артериального и венозного расходов и давлений из приведенной выше системы уравнений;
- 7) увеличение расходов артериального и венозного насосов в соответствии с расчетными зависимостями;
- 8) измерение давления в момент t_i (интервал между измерениями – 10 мин) на входе в артериальную $p_{HA}(t_i)$ и портальную $p_{PV}(t_i)$ системы;
- 9) коррекция параметров зависимостей увеличения расхода и давлений для артериального и венозного насосов;
- 10) увеличение расхода насосов в соответствии со скорректированными расчетными зависимостями;
- 11) итерационный процесс продолжается до момента достижения артериальным насосом расхода 500 мл/мин, а венозным – 1500 мл/мин и только при условии не превышения входными давлениями установленных критических уровней.

Следует отметить, что не для всех образцов донорской печени с помощью адаптивного алгоритма можно добиться выхода на физиологические значения по сопротивлению ее сосудистых систем. Считается, что если через 3 ч перфузии сопротивление артериальной системы печени становится меньшим или равным ее сопротивлению в норме, то данная печень пригодна к трансплантации.

На рис. 3а представлена аппроксимационная кривая уменьшения сопротивления, полученная при перфузиях печени по стандартным алгоритмам [7]. Она же используется для расчета параметров адаптивного алгоритма. Рис. 3б, в иллюстрируют отличие изменения расхода и давления на входе в печень во время перфузии при стандартном и адаптивном алгорит-

мах. Стандартный алгоритм достаточно быстро устанавливает уровень физиологического расхода (рис. 3б), но при этом приводит к превышению критического уровня давления p_{cr} (рис. 3в), вызывающего травму эндотелиальных клеток стенок сосудов. Плавное расчетное увеличение расхода по оптимизированному алгоритму позволяет выйти на физиологические уровни расхода, давления и сопротивления без превышения критического уровня давления. Таким образом, адаптивный алгоритм обеспечивает полноту перфузии и не приводит к травме эндотелия.

Заключение

Адаптивный алгоритм управления аппаратно-программным комплексом перфузии изолированной донорской печени при ее реабилитации заключается в плавном увеличении артериального и венозного расходов в течение всего времени перфузии согласно индивидуальным расчетным зависимостям сопротивления сосудистых систем донорской печени от времени. Адаптивный алгоритм обеспечивает полноту перфузии, а также предотвращает травму клеток эндотелия стенок сосудов, которая встречается при стандартном алгоритме управления.

Благодарности

Статья подготовлена при финансовой поддержке Минобрнауки в ходе выполнения работ по соглашению от 23.09.2014 г. № 14.578.21.0058 (уникальный идентификатор RFMEF157814X0058) о предоставлении субсидии в целях реализации федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы».

Список литературы:

1. Багненко С.Ф., Мойсюк Я.Г., Скворцов А.Е., Резник О.Н. Реабилитация донорских органов. Направление в консервации или новая парадигма трансплантологии? // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. № 3. С. 17-29.
2. Lopota A.V., Gryaznov N.A., Velichko O.V. et al. Technical Support of Preclinical Hydrodynamic and Functional Tests of New Medical Mechatronic Peristaltic Blood Pumps Developed by Central Research Institute of Robotics and Cybernetics // American Journal of Applied Sciences. 2016. Vol. 13 (2). PP. 184-188.

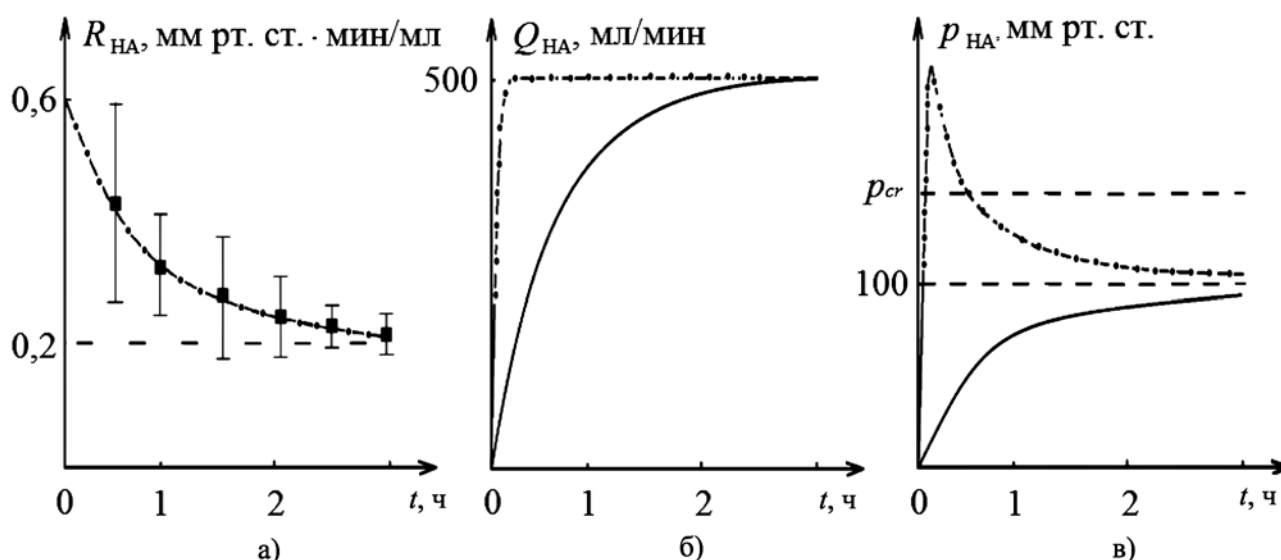


Рис. 3. Изменение параметров перфузии артериальной системы печени по стандартному (штрихпунктирная линия) и адаптивному (сплошная линия) алгоритмам:

а) сопротивление (точками отмечены экспериментальные результаты [6]); б) расход; в) давление на входе

3. *Беляев А.М., Гафтон Г.И., Гусейнов К.Д. и др.* Новые подходы к лечению злокачественных новообразований с использованием перфузионных технологий // Вопросы онкологии. 2016. Т. 62. № 2. С. 214-220.
4. *Лопота А.В., Грязнов Н.А., Харламов В.В. и др.* Актуальность нормотермической перфузии печени *ex vivo* при трансплантации // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015. Т. 174. № 2. С. 124-129.
5. *Monbaliu D., Pirenne J., Talbot D.* Liver Transplantation Using Donation after Cardiac Death Donors // Journal of Hepatology. 2012. Vol. 56. PP. 474-485.
6. *Bessemis M., Hart N., Tolba R. et al.* The Isolated Perfused Rat Liver: Standardization of a Time-Honoured Model // Lab. Animals. 2006. Vol. 40. PP. 236-246.
7. *Bruinsma B.G.* Subnormothermic Machine Perfusion for Ex Vivo Preservation and Recovery of the Human Liver for Transplantation // American Journal of Transplantation. 2014. Vol. 20. PP. 1-10.
8. *Izamis M-L., Calhoun C., Uygun B.E. et al.* Simple Machine Perfusion Significantly Enhances Hepatocyte Yields of Ischemic and Fresh Rat Livers // Cell Medicine. 2013. Vol. 4. PP. 109-123.

Николай Анатольевич Грязнов,
канд. физ.-мат. наук, зам. директора по научной работе,
Вячеслав Валентинович Харламов,
начальник отдела,
ЦНИИ РТК,
Яков Александрович Гатаулин,
математик,
Андрей Данилович Юхнев,
научный сотрудник,
СПбПУ Петра Великого,
Александр Васильевич Шумилов,
канд. техн. наук, начальник лаборатории,
Сергей Александрович Никитин,
начальник лаборатории,
Константин Юрьевич Сенчик,
д-р мед. наук, гл. научный сотрудник,
ЦНИИ РТК,
Олег Николаевич Резник,
д-р мед. наук, начальник отдела,
ПСПбГМУ им. И.П. Павлова,
Андрей Евгеньевич Скворцов,
канд. мед. наук, научный сотрудник,
ЦНИИ РТК,
г. С.-Петербург,
e-mail: a.yukhnev@mail.ru

Е.А. Пустозеров, З.М. Юлдашев, П.В. Попова, Я.А. Болотко, А.С. Ткачук

Система информационной поддержки пациенток с гестационным сахарным диабетом

Аннотация

Представлена разработка телемедицинской системы мониторинга сахарного диабета, обеспечивающей информационную поддержку пациенток с гестационным сахарным диабетом. Для выработки рекомендаций по предупреждению постпрандиальной гликемии используются прогностические модели, построенные на данных электронных дневников наблюдения. В ходе апробации ряда моделей на данных пациенток с ГСД наилучший результат был получен для деревьев регрессии с применением правил добавленной коррекции на примерах.

Актуальность проблемы

При гестационном сахарном диабете (ГСД) нарушается регуляция уровня сахара в крови (УСК), что приводит к систематическим гипергликемическим состояниям после приемов пищи. Повышенный УСК является причиной чрезмерного роста плода в третьем триместре беременности, возможных осложнений при родах, патологии плода и повышенных рисков развития сахарного диабета 2-го типа у матери. Для предотвращения риска возможных осложнений пациентке с ГСД необходимо поддерживать УСК в допустимых пределах в течение беременности, для чего следует грамотно планировать питание, физические нагрузки и, в ряде случаев, инъекции инсулина.

Существует большое количество работ, посвященных созданию моделей для описания метаболизма глюкозы у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [1]. Решение проблемы прогнозирования УСК является одной из ключевых задач множества исследований в области моделирования сахарного диабета за последние 50 лет [2]. Одним из масштабных и успешных проектов последних лет по разработке системы принятия решений в ходе инсулинотерапии является «DIAdvisorTM» [3]. Однако его результаты лишь частично внедрены в медицинскую практику, что обусловлено нерешенными в ходе этого исследования проблемами.

Относительно небольшое количество работ посвящено системам информационной поддержки больных ГСД [4]. Течение данного заболевания имеет ряд особенностей, в частности, существует необходимость быстрого обучения пациенток принципам компенсации гипергликемии и навыкам ведения правильной диеты при сахарном диабете, пониманию взаимосвязи между постпрандиальной гликемией и составом потребляемых продуктов и др. Это обуславливает актуальность проблемы разработки системы, помогающей формировать текущие решения по компенсации скачков гликемии.

Цель настоящей работы – разработка системы информационной поддержки пациенток с гестационным сахарным диабетом.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

- 1) разработка структуры системы поддержки принятия решений больных сахарным диабетом;
- 2) разработка метода обработки и анализа данных электронных дневников наблюдения;
- 3) разработка математической модели для прогнозирования гликемии;
- 4) техническая реализация и апробация системы.

Структура мобильной системы мониторинга

Структура системы базируется на разработанной нами телемедицинской системе мониторинга сахарного диабета [5].