

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОХЛАЖДЕНИЯ ДОНОРСКОЙ ПОЧКИ ПРИ БЕСПЕРФУЗИОННОЙ ГИПОТЕРМИЧЕСКОЙ КОНСЕРВАЦИИ

DOI: 10.17691/stm2019.11.2.18
 УДК 616.61–089.843:615.014.41
 Поступила 6.07.2018 г.



А.В. Бухаров, д.техн.н., ведущий научный сотрудник кафедры низких температур¹;
А.П. Мартынюк, к.техн.н., отделение пересадки почки²;
А.Ф. Гиневский, к.техн.н., старший научный сотрудник кафедры низких температур¹;
М.А. Бухарова, научный сотрудник кафедры низких температур¹;
В.А. Гуляев, д.м.н., отделение пересадки печени³

¹Национальный исследовательский университет «МЭИ», ул. Красноказарменная, 11, Москва, 111250;

²Российская детская клиническая больница, Ленинский проспект, 117/4, Москва, 119571;

³Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Б. Сухаревская площадь, 3, Москва, 129090

В связи с растущим количеством больных, нуждающихся в трансплантации, остро стоят вопросы, связанные с изъятием, временной консервацией и последующей имплантацией различных донорских органов. Неправильное охлаждение может привести к увеличению вероятности повреждения органа и последующего отторжения его при трансплантации. На сегодняшний день более подробно исследован только процесс теплопередачи при охлаждении тонких образцов почечной ткани.

Цель исследования — разработать математическую модель охлаждения донорской почки и сравнить получаемые с ее помощью результаты с экспериментальными.

Материалы и методы. Разработана математическая модель охлаждения донорской почки. Для сравнения результатов расчета, получаемых с ее помощью, с экспериментальными данными создана мобильная экспериментальная установка.

Результаты. Представленная модель достаточно адекватно описывает процесс охлаждения почки. Полученные с ее помощью значения коэффициентов пористости $\xi=0,00248$ и теплопроводности $\lambda=0,55$ Вт/(м·К) можно использовать при разработке новых методов охлаждения. Отмеченное расхождение между экспериментальными и расчетными результатами можно объяснить недостаточным учетом в модели особенностей строения почки и влияния этих особенностей на структуру течения охлаждающей жидкости.

Ключевые слова: гипотермическая консервация; донорская почка; математическая модель охлаждения органа; имплантация донорских органов.

Как цитировать: Bukharov A.V., Martynyuk A.P., Ginevskiy A.F., Bukharova M.A., Gulyaev V.A. A mathematical model of donor kidney cooling in hypothermic non-perfusion preservation. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(2): 123–128, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.2.18>

English

A Mathematical Model of Donor Kidney Cooling in Hypothermic Non-Perfusion Preservation

A.V. Bukharov, DSc, Leading Researcher, Department of Low Temperatures¹;

A.P. Martynyuk, PhD, Department of Renal Transplantation²;

A.F. Ginevskiy, PhD, Senior Researcher, Department of Low Temperatures¹;

M.A. Bukharova, Researcher, Department of Low Temperatures¹;

V.A. Gulyaev, MD, DSc, Department of Liver Transplantation³

¹National Research University “Moscow Power Engineering Institute”, 14 Krasnokazarmennaya St., Moscow, 111250, Russia;

²Russian Children’s Clinical Hospital, 117/4 Leninsky Avenue, Moscow, 119571, Russia;

³N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Для контактов: Бухаров Александр Васильевич, e-mail: boukharov@mail.ru

Since the number of patients in need of transplantation is growing, there is much concern about retrieval, temporary preservation and subsequent implantation of various donor organs. Improper cooling of donor organs is likely to result in their injury and subsequent rejection at transplantation. To date, detailed investigation has been carried out only in relation to heat transfer process in cooling of thin renal tissue samples.

The aim of the study was to develop a mathematical model of donor kidney cooling and to compare the results obtained by using it to the experimental findings.

Materials and Methods. The mathematical model of donor kidney cooling has been developed. A mobile experimental installation was created to compare calculation results obtained using the model to the experimental data.

Results. The developed model adequately describes the process of kidney cooling. The obtained values of porosity coefficient $\xi=0.00248$ and thermal conductivity coefficient $\lambda=0.55$ W/(m·K) can be used in the development of new cooling methods. The found discrepancy between the experimental and calculated results can be attributed to insufficient regard for kidney structure details in the model and influence of these details on the system of cooling liquid flow.

Key words: hypothermal preservation; donor kidney; mathematical model of organ cooling; implantation of donor organs.

Введение

В настоящее время рост количества больных, нуждающихся в трансплантации различных органов, обуславливает необходимость решения множества проблем, связанных с изъятием, временной консервацией и последующей имплантацией различных донорских органов.

Для временного сохранения и тем самым продления жизнеспособности донорских почек вне организма в течение 36–72 ч разработаны два вида консервации: перфузионная и бесперфузионная [1, 2].

При бесперфузионной консервации первоначально выполняют отмывку почки от крови и одновременное охлаждение ее до температуры 20–25°C, что приводит к замедлению процессов фосфорилирования в органе на 75%. При промывке удаляется кровь и предотвращается образование тромбов, а в результате одновременного охлаждения достигается значительное замедление метаболизма органа, необходимое для последующего длительного хранения вне тела [3–6]. Промывка осуществляется специальными консервирующими составами, близкими по ионному составу к внутриклеточной жидкости [4, 5]. Наиболее популярны следующие растворы: Евро-Коллинз и Кустодиол. После промывки и охлаждения органы помещаются в стерильную упаковку и затем хранятся в холодном месте при температуре около 4°C [6].

Для перфузионной консервации используются специальные аппараты — перфузаторы, с помощью которых во время транспортировки осуществляется артериальная перфузия органа охлажденным оксигенированным раствором с одновременным удалением продуктов окисления. В результате удается поддерживать высокий уровень АТФ в клетках, что в свою очередь ведет к сохранению клеточной энергии и стабилизации мембран. В качестве перфузатов используют криопреципитированную плазму или солевые растворы, близкие по ионному составу к плазме крови, с добавлением альбумина, плазмы, очищенной на силикагеле, а также метаболитов, пролонгирующих клеточный метаболизм в условиях гипотермии [7–9].

Консервация органов перфузионным способом более физиологична, чем бесперфузионным. Вместе с тем перфузионная консервация не лишена недостатков, ограничивающих ее использование. Главным из них является травма консервируемого органа, наносимая на различных этапах перфузии. В результате ишемии органа возможна «перфузионная нефропатия», что ограничивает время эффективной консервации. Кроме того, этот метод значительно дороже и технически сложнее, чем бесперфузионная гипотермия.

Нетрудно заметить, что общим для обоих методов консервации является охлаждение донорской почки, позволяющее существенно замедлить метаболизм органа и тем самым продлить его сохранность вне тела. Неправильное охлаждение донорской почки неизбежно приводит к ишемической, а затем и реперфузионной травме различной степени тяжести [1, 8, 10].

К сожалению, на сегодняшний день более подробно исследован только процесс теплопередачи при охлаждении тонких образцов почечной ткани [11–13]. Теплофизика охлаждения почки как целого органа исследована недостаточно. Связано это со сложностью организации почечной ткани, затрудняющей проведение точных экспериментальных исследований.

Цель исследования — разработать математическую модель охлаждения донорской почки и сравнить получаемые с ее помощью результаты с экспериментальными.

Материалы и методы

Математическая модель охлаждения почки. Необходимо отметить, что моделирование охлаждения почки — это весьма нетривиальная задача. Трудность ее определяется сложным строением органа, наличием сложных внутренних структур и простым характером течения охлаждающей жидкости.

В соответствии со стандартной методикой охлаждения жидкость поступает в почку через почечную артерию, проходит по мелким артериям и капиллярам и попадает в фильтрующие нефроны. Из нефронов жидкость собирается венозными капиллярами, затем

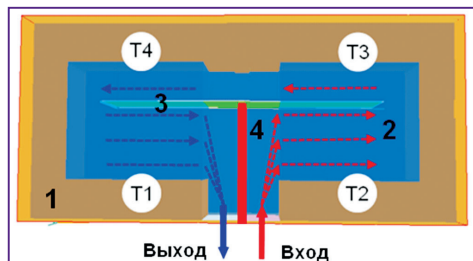


Рис. 1. Модель почки:

1 — кора; 2 — пористое тело; 3 — перегородка между твердой корой и частью пористого тела; 4 — перегородка между входом и выходом; T1–T4 — наиболее характерные с точки зрения охлаждения внутренние области почки

попадает в мелкие вены и окончательно выводится из почки через почечную вену.

В силу сложного строения почки и наличия в ней большого количества каналов разного диаметра при создании модели необходимо найти ответы на вопросы, без которых точность моделирования невозможна. Например, каковы диаметры каналов, по которым течет охлаждающая жидкость, насколько важно учитывать точную геометрию этих каналов при моделировании.

Поэтому на первом этапе исследований была сделана попытка в достаточно грубом приближении учесть основные особенности процесса охлаждения.

За основу разрабатываемой математической модели охлаждения взята достаточно простая модель почки, состоящая из следующих частей: тонкой твердой коры, пористого тела и двух непроницаемых перегородок, обтекаемых охлаждающей жидкостью (рис. 1).

Данная модель предполагает, что процесс охлаждения происходит следующим образом. Охлаждающая жидкость сначала поступает через входную артерию в правую нижнюю часть пористого тела (область T2). Из этой области, обтекая внутреннюю перегородку, жидкость попадает в области T3 и T4. Вторично обтекая внутреннюю перегородку, из области T4 жидкость попадает в область T1, а затем через выходную вену выходит из почки. Таким образом, в результате последовательного прохождения охлаждающей жидкостью областей T2–T4 и T1 жидкость нагревается, а внутренние части почки охлаждаются.

Течение охлаждающей жидкости внутри предлагаемой модели почки можно описать системой уравнений Навье–Стокса для однородной пористой среды. В такой среде течение становится стационарным значительно быстрее, чем происходит ее охлаждение. В силу этого допустимо считать, что задача является стационарной и для ее решения можно использовать следующее уравнение:

$$\text{div}(\rho \vec{u} \otimes \vec{u} - \mu \nabla \vec{u}) = -\nabla P + \xi \vec{u}, \quad (1)$$

где ρ — плотность; \vec{u} — вектор скорости; μ — коэффициент динамической вязкости; P — давление; ξ — коэффициент сопротивления пористой среды.

Для определения гидродинамических параметров модели (распределение давления и распределение скорости внутри почки) уравнение (1) решалось численным методом на декартовой сетке $50 \times 42 \times 122$ с помощью пакета PHOENICS [14]. Размеры сетки соответствуют средним размерам почки взрослого человека. Толщина твердой коры составляет 0,01 м.

Учитывая, что все используемые для охлаждения почки рабочие жидкости по своим теплофизическим свойствам близки к воде, при расчетах значения ρ и μ брались из соответствующих табличных данных для воды.

Для определения коэффициента сопротивления пористой среды были проведены специальные эксперименты. Фиксировалось давление охлаждающей жидкости на артериальном входе в почку и измерялся расход. В ходе экспериментов для этого коэффициента получено следующее значение: $\xi = 0,00248$.

В результате расчета также были получены распределения давления и скорости (рис. 2).

Из представленных рисунков видно, что распределения давления и скорости охлаждающей жидкости внутри почки соответствуют течению в пористой среде: давление и скорость имеют наибольшие значения на входе и медленно падают при движении жидкости сквозь пористое тело к выходу. При этом распределение скорости охлаждающей жидкости определяется геометрией области, через которую она протекает (см. рис. 1).

Для решения задачи охлаждения почки использовано уравнение энергии:

$$\frac{\partial(\rho C_p T)}{\partial t} + \text{div}[\rho C_p \vec{u} T - \lambda \text{grad}(T)] = 0, \quad (2)$$

где C_p — изобарная теплоемкость; λ — коэффициент теплопроводности; T — температура.

Для уравнения (2) граничными условиями являются

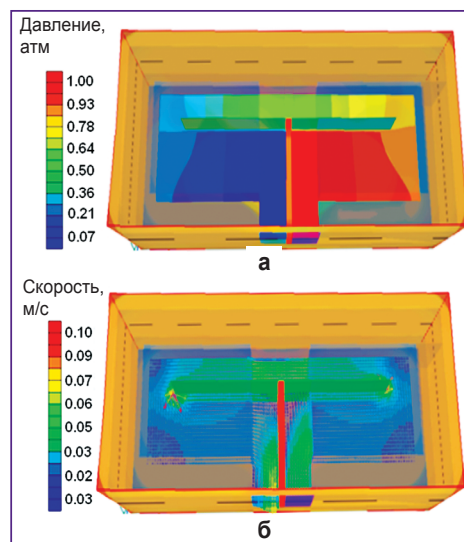


Рис. 2. Результаты расчета распределения давления (а) и скорости (б) внутри почки

граничные условия третьего рода на всех граничных поверхностях:

$$-\lambda \frac{\partial T}{\partial \vec{n}} = \alpha(T - T_{oc}), \quad (3)$$

где \vec{n} — нормаль к поверхности; α — коэффициент теплоотдачи; T_{oc} — температура окружающей среды, принятая равной 22°C.

Коэффициент теплоотдачи α выбирается для каждой поверхности почки с учетом того, что теплоотдача в окружающем воздухе осуществляется за счет естественной конвекции.

Решение задачи охлаждения проводилось с учетом показателей, соответствующих параметрам стандартной методики охлаждения: расход охлаждающей жидкости — 15 мл/мин; температура жидкости — 4–13°C; давление на артериальном входе — 90–110 мм рт. ст.

Расчет охлаждения и изменения температуры различных участков почки в зависимости от времени выполнялся при помощи пакета PHOENICS на той же сетке, что и расчет гидродинамических параметров течения. Распределение скорости при расчете охлаждения считалось стационарным и соответствующим распределению скоростей, рассчитанному на этапе определения гидродинамических параметров модели. На каждом шаге по времени контролировали сходимость расчета и баланс тепла. Баланс тепла выполняли с точностью как минимум 10^{-5} , что является достаточно хорошей величиной. При расчетах использовали следующие значения теплофизических параметров: коэффициент теплопроводности $\lambda=0,55$ Вт/(м·К), коэффициент теплоотдачи $\alpha=10$ Вт/(м²·К). Учитывая, что все используемые для охлаждения почки рабочие жидкости по своим теплофизическим свойствам близки к воде, значение остальных физических пара-

метров также брали из соответствующих табличных данных для воды.

Результаты расчета распределения температуры в горизонтальной плоскости, проходящей через середину почки, в разные моменты времени представлены на рис. 3.

На рисунке наглядно видно, что в предлагаемой модели изменение температуры различных областей почки происходит с разной скоростью. Быстрее всего охлаждается внутреннее пористое тело, причем наиболее быстро по сравнению с другими частями пористого тела охлаждается область Т2 (см. рис. 1), а медленнее всего — область Т1. Дольше всего охлаждается твердая кора. В рамках предлагаемой модели неравномерное охлаждение различных областей почки можно объяснить тем, что быстрое охлаждение происходит в тех местах, где протекает жидкость. Остальные части почки охлаждаются посредством процесса теплопроводности, который всегда обеспечивает более медленное охлаждение, чем конвективный теплообмен.

Сравнение расчетных данных с результатами экспериментов. Оценка адекватности математической модели охлаждения почки выполнена путем сравнения результатов расчета с экспериментальными данными. С этой целью была создана мобильная экспериментальная установка, элементы которой представлены на рис. 4.

Наиболее важным элементом установки является четырехканальный измеритель температуры (контроллер) Testo 176 (Testo, Германия) со следующими характеристиками: диапазон измерений — от –195 до +1000°C; погрешность — $\pm 0,3^\circ\text{C}$; разрешение — $0,1^\circ\text{C}$.

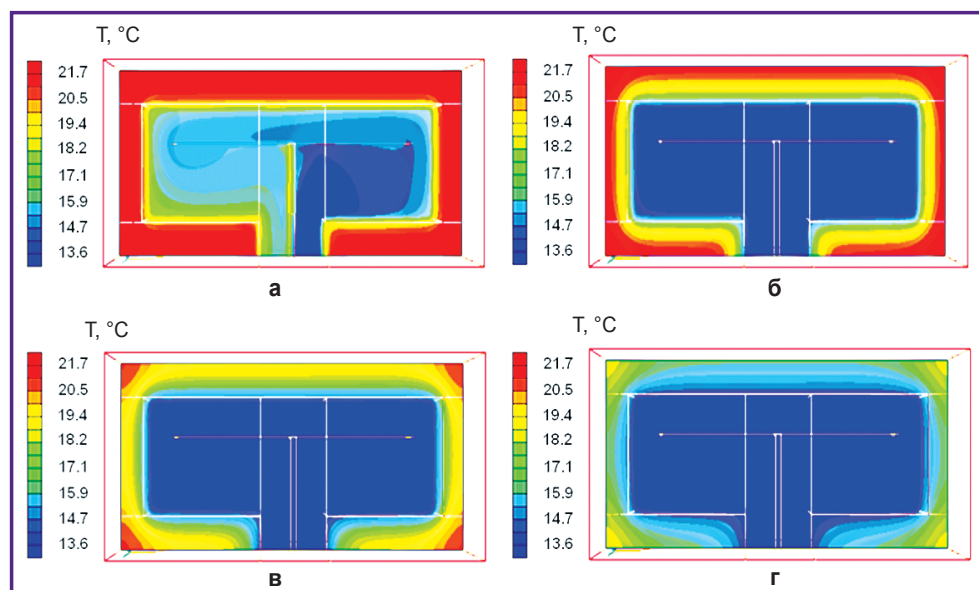


Рис. 3. Результаты расчета распределения температуры в горизонтальной плоскости, проходящей через середину почки, в разные моменты времени:

а — t=0; б — t=96 с; в — t=252 с; г — t=720 с

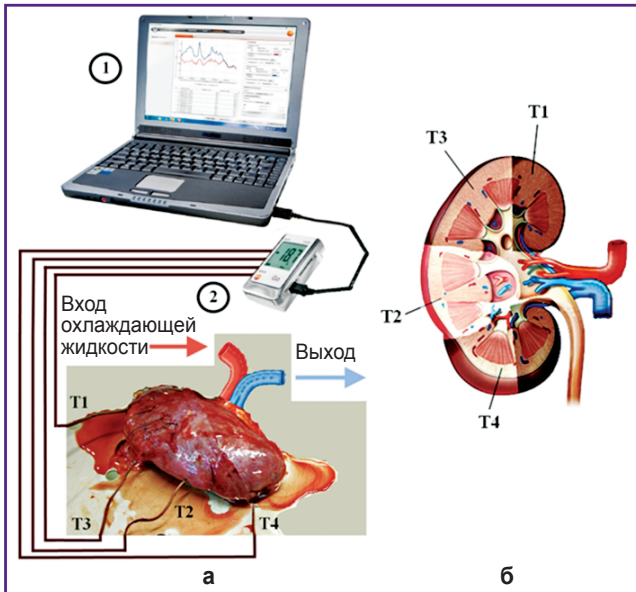


Рис. 4. Экспериментальная установка (а) и расположение термопар во время экспериментов (б):
 1 — компьютер; 2 — контроллер температуры; T1–T4 — области, где установлены термопары (типа К)

Эксперименты проводили на трупных почках, полученных от доноров, умерших насильственной смертью. Температура тела при изъятии почек составляла 20–25°C.

Перед началом каждого эксперимента в разных местах внутри почки на глубину 8–10 мм устанавливали четыре термопары. Расположение термопар соответствовало областям, приведенным на рис. 1. Затем на высоте 120–140 см над уровнем почки устанавливали емкость с охлаждающим раствором Кустодиола, которая соединялась с почечной артерией, и начинали охлаждение по стандартной методике. Начальная температура раствора — 13°C.

В ходе экспериментов контроллер температуры с интервалом в 1 мин последовательно снимал показания термопар и записывал их сначала в свою внутреннюю память, а затем в память компьютера. С помощью специального программного обеспечения данные обрабатывались и выводились на экран дисплея.

В качестве примера на рис. 5 представлены экспериментальные и расчетные результаты изменения температуры различных участков почки в зависимости от времени охлаждения. Экспериментальные результаты свидетельствуют, что охлаждение почки по стандартной методике не обеспечивает его равномерности. Скорость охлаждения различных областей оказалась разной. Наиболее быстро по сравнению с другими охлаждается область T2, медленнее всего — область T1. Охлаждение областей T3 и T4 происходит примерно с одинаковой скоростью, причем она меньше скорости охлаждения области T2, но больше — области T1. Та же тенденция видна и из представленных

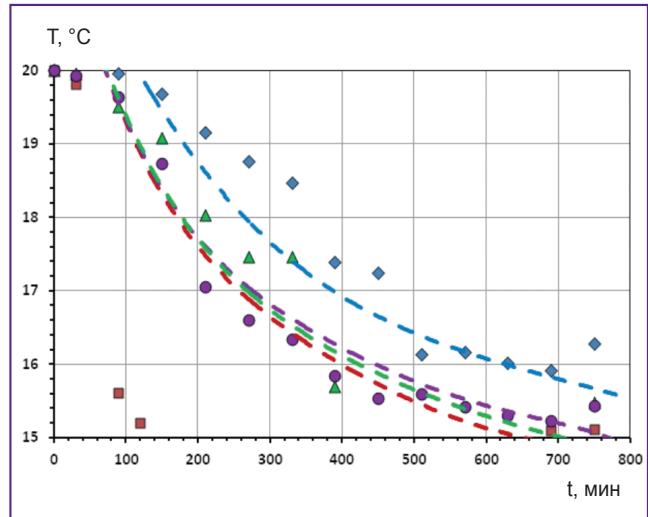


Рис. 5. Экспериментальные и расчетные результаты изменения температуры различных участков почки в зависимости от времени охлаждения:
 экспериментальные результаты: \blacklozenge — область T1; \blacksquare — область T2; \blacktriangle — область T3; \bullet — область T4; результаты расчетов: $-\cdot-\cdot-$ — область T1; $-\cdot-\cdot-$ — область T2; $-\cdot-\cdot-$ — область T3; $-\cdot-\cdot-$ — область T4

на рисунке расчетных результатов: различные области почки охлаждаются с разной скоростью.

Расчеты по предлагаемой методике проводили для двух значений коэффициента теплопроводности: $\lambda=0,55$ Вт/(м·К) и $\lambda=0,4$ Вт/(м·К). Сравнение результатов расчетов для областей T1, T3 и T4 с экспериментальными позволило сделать вывод, что расчеты при $\lambda=0,55$ Вт/(м·К) более близки к экспериментальным результатам. Кроме того, полученное значение $\lambda=0,55$ Вт/(м·К) достаточно хорошо согласуется с результатами работы В.А. Куликова и В.Н. Сяктерева [13], которые экспериментально получили для тонких слоев почечной ткани в широком диапазоне температур значение $\lambda=0,3-0,6$ Вт/(м·К). Существенные отличия расчетных результатов от экспериментальных для области T2 можно объяснить недостаточным учетом в предлагаемой расчетной модели более детальных особенностей строения почки.

Заключение

Правильное охлаждение донорской почки позволяет существенно замедлить метаболизм органа и тем самым продлить время хранения до последующей трансплантации. Чем дольше время консервации, тем большему количеству больных, нуждающихся в трансплантации, может быть оказана необходимая врачебная помощь. В силу этого математическое моделирование и экспериментальное исследование теплофизики охлаждения почки как целого органа играют важную роль.

Необходимо отметить, что моделирование охла-

ждения почки — весьма непростая задача, трудность которой определяется сложным строением органа и характером течения охлаждающей жидкости. Понимая это, авторы разработали модель, в которой на данном этапе учтены только основные особенности процесса охлаждения. Однако даже в этой простой постановке задачи с помощью модели удалось установить, что стандартная методика охлаждения почки не обеспечивает его равномерности: скорость охлаждения различных областей оказалась разной.

Разработанная математическая модель позволяет определять температуру и время охлаждения различных областей почки охлаждающими растворами с разной начальной температурой и разными теплофизическими свойствами. Она дает возможность оценивать охлаждающие растворы без проведения дополнительных экспериментов.

Полученные с помощью модели значения коэффициентов пористости $\xi=0,00248$ и теплопроводности $\lambda=0,55$ Вт/(м·К) можно использовать при разработке новых методов охлаждения.

Благодарности. Авторы выражают благодарность руководству Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за проявленный интерес к работе и за помощь в проведении экспериментов.

Финансирование исследования. Исследование поддержано грантом Российского научного фонда №18-19-00615.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература/References

1. Yarlagadda S.G., Klein C.L., Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15(3): 248–256, <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2008.04.005>.
2. Callaghan C.J., Harper S.J., Saeb-Parsy K., Hudson A., Gibbs P., Watson C.J., Praseedom R.K., Butler A.J., Pettigrew G.J., Bradley J.A. The discard of deceased donor kidneys in the UK. *Clin Transplant* 2014; 28(3): 345–353, <https://doi.org/10.1111/ctr.12319>.
3. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Горохватский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. *Общая реаниматология* 2011; 7(6): 59–65. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshchaya reanimatologiya* 2011; 7(6): 59–65.

4. Шумаков В.И., Штенгольд Е.Ш., Онищенко Н.А. Консервация органов. Под ред. Петровского Б.В. М: Медицина; 1975. Shumakov V.I., Shtengol'd E.Sh., Onishchenko N.A. *Konservatsiya organov* [Organ preservation]. Pod red. Petrovskogo B.V. [Petrovskiy B.V. (editor)]. Moscow: Meditsina; 1975.

5. Хубутия М.Ш., Журавель С.В., Романов А.А., Гончарова И.И., Пинчук А.В. Ранняя оценка функции почечного аллотрансплантата в периоперационном периоде методом микродиализа. *Трансплантология* 2014; 1: 20–23. Khubutia M.Sh., Zhuravel S.V., Romanov A.A., Goncharova I.I., Pinchuk A.V. Early assessment of kidney allotransplantat function by microdialysis in perioperative period. *Transplantologiya* 2014; 1: 20–23.

6. Hosgood S.A., Barlow A.D., Dormer J., Nicholson M.L. The use of ex-vivo normothermic perfusion for the resuscitation and assessment of human kidneys discarded because of inadequate in situ perfusion. *J Transl Med* 2015; 13(1): 329, <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0691-x>.

7. Karangwa S.A., Dutkowski P., Fontes P., Friend P.J., Guarrera J.V., Markmann J.F., Mergental H., Minor T., Quintini C., Selzner M., Uygun K., Watson C.J., Porte R.J. Machine perfusion of donor livers for transplantation: a proposal for standardized nomenclature and reporting guidelines. *Am J Transplant* 2016; 16(10): 2932–2942, <https://doi.org/10.1111/ajt.13843>.

8. Gok M.A., Bhatti A.A., Asher J., Gupta A., Shenton B.K., Robertson H., Soomro N.A., Talbot D. The effect of inadequate in situ perfusion in the non heart-beating donor. *Transpl Int* 2005; 18(10): 1142–1146, <https://doi.org/10.1111/j.1432-2277.2005.00164.x>.

9. Mergental H., Perera M.T., Laing R.W., Muiesan P., Isaac J.R., Smith A., Stephenson B.T., Cilliers H., Neil D.A., Hübscher S.G., Afford S.C., Mirza D.F. Transplantation of declined liver allografts following normothermic ex-situ evaluation. *Am J Transplant* 2016; 16(11): 3235–3245, <https://doi.org/10.1111/ajt.13875>.

10. Davenport A. The brain and the kidney — organ cross talk and interactions. *Blood Purif* 2008; 26(6): 526–536, <https://doi.org/10.1159/000167800>.

11. Пашинян Г.А., Назаров Г.Н. Биофизические методы исследования в судебной медицине. Ижевск: Экспертиза; 1999. Pashinyan G.A., Nazarov G.N. *Biofizicheskie metody issledovaniya v sudebnoy meditsine* [Biophysical research methods in forensic medicine]. Izhevsk: Ekspertiza; 1999.

12. Березовский В.А., Колотилов Н.Н. Биофизические характеристики тканей человека. Киев: Наукова думка; 1990. Berezovskiy V.A., Kolotilov N.N. *Biofizicheskie kharakteristiki tkaney cheloveka* [Biophysical characteristics of human tissues]. Kiev: Naukova dumka; 1990.

13. Куликов В.А., Сяктерев В.Н. Система для измерения теплопроводности биологической ткани. *Вестник ИжГТУ* 2012; 4(56): 116–118. Kulikov V.A., Syakterev V.N. System of biological tissue thermal conductivity measuring. *Vestnik IzhGTU* 2012; 4(56): 116–118.

14. CHAM / Products, 2013. URL: www.cham.co.uk.