

# STRESZCZENIE

---

Szacuje się, że prawie 4 miliony ludzi na świecie cierpi na schyłkową niewydolność nerek. Większość z nich (ponad 80%) utrzymywana jest przy życiu dzięki terapii dializacyjnej zastępującej najważniejsze funkcje nerek, tj. usuwanie z organizmu nadmiaru wody, produktów metabolizmu i toksyn, utrzymywanie fizjologicznego poziomu elektrolitów oraz regulację kwasicy metabolicznej. Najpopularniejszą techniką dializacyjną jest hemodializa (HD), tj. pozaustrojowa technika oczyszczania krwi i usuwania z niej wody w dializatorze.

Mimo że hemodializa jest zabiegiem podtrzymującym życie pacjenta, sama w sobie stanowi poważne obciążenie dla układu sercowo-naczyniowego. Podczas standardowego zabiegu hemodializy, w stosunkowo krótkim okresie czasu (zazwyczaj 3-5 godzin) usuwa się z organizmu kilka litrów płynu (wody i rozpuszczonych w niej substancji). Ponieważ płyn ten usuwany jest bezpośrednio z krwi, zmniejszając tym samym jej objętość, praca układu sercowo-naczyniowego zależy wówczas od prawidłowo działającego mechanizmu uzupełniania objętości krwi poprzez odpowiednio szybką absorpcję płynu z tkanek oraz prawidłowo działających mechanizmów regulacji ciśnienia krwi. Niestety około 30% pacjentów poddawanych hemodializie posiada niedoskonałą lub ograniczoną zdolność do reakcji na zmniejszoną objętość krwi, co objawia się spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (hipotensją) oraz związanymi z tym zawrotami i bólami głowy, nudnościami, wymiotami, skurczami mięśni, a nawet utratą przytomności. Hipotensja śróddializacyjna jest nie tylko bardzo nieprzyjemna dla pacjentów, ale również znacząco utrudnia realizację planowanej terapii dializacyjnej. Ponadto, epizody hipotensyjne mają również niekorzystny wpływ na pracę serca, mózgu i innych organów, a tym samym negatywnie wpływają na dalsze rokowania pacjentów. Część pacjentów doświadcza natomiast hipertensji śróddializacyjnej, czyli paradoksalnego wzrostu ciśnienia tętniczego podczas hemodializy, który również związany jest z negatywnymi konsekwencjami oraz zwiększonym odsetkiem hospitalizacji i śmiertelności. Mechanizmy powstawania hipotensji lub hipertensji śróddializacyjnej są złożone, specyficzne dla różnych pacjentów i pozostają wciąż nie w pełni poznane. Hemodializa może również skutkować tzw. syndromem niewyrównania dializacyjnego (ang. dialysis disequilibrium syndrome), czyli zespołem objawów neurologicznych najprawdopodobniej związanych z wywołanym dializą spadkiem osmolarności osocza krwi powodującym obrzęk mózgu. Pomimo stosowania różnych metod zapobiegania oraz reagowania na powyższe komplikacje podczas hemodializy, problemy te stanowią poważne utrudnienie zarówno dla pacjentów, jak i dla personelu medycznego.

Dynamiczna wymiana wody i substancji pomiędzy poszczególnymi częściami organizmu człowieka (w obrębie układu krążenia i układu limfatycznego oraz poprzez półprzepuszczalne błony komórkowe i ściany kapilar) oraz autonomiczna regulacja ciśnienia krwi związane są, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i podczas zabiegów hemodializy, z szeregiem złożonych mechanizmów hemodynamicznych i neurohormonalnych, których wzajemne interakcje trudno jest przewidywać lub analizować bez pomocy modeli matematycznych. Oparte na odpowiednim modelu symulacje komputerowe mogą umożliwić ilościową analizę procesów zachodzących w organizmie pacjenta podczas hemodializy (w różnych możliwych scenariuszach terapii) i tym samym pozwolić na lepsze zrozumienie fizjologicznych lub patofizjologicznych mechanizmów wywołujących reakcje układu sercowo-naczyniowego obserwowane w praktyce klinicznej.

Istnieje wiele modeli matematycznych opisujących rozkład oraz transport wody i substancji w organizmie człowieka wykorzystywanych do analizy zmian objętości krwi podczas infuzji płynów w resuscytacji płynowej lub do symulacji kinetyki wody i substancji podczas zabiegów hemodializy. Istnieje również szereg modeli układu krążenia i mechanizmów jego regulacji (przede wszystkim tzw. barorefleksu, tj. mechanizmów szybkiej regulacji ciśnienia krwi). Do symulacji oraz analizy zachowania się układu krążenia podczas zabiegów hemodializy niezbędne jest jednak odpowiednie połączenie w/w modeli, gdyż tylko równoległy opis poszczególnych procesów (transportu krwi, wody i substancji, zmian osmolarności poszczególnych przestrzeni płynowych, mechanizmów regulacji układu sercowo-naczyniowego itd.) pozwala na dokładną analizę zmian objętości i ciśnienia krwi podczas terapii dializacyjnej. Tymczasem, wśród wielu modeli systemów fizjologicznych brak było odpowiednio zintegrowanego modelu matematycznego opisującego (bez znacznych uproszczeń) wspomniane zagadnienia i procesy transportu dla wszystkich istotnych substancji osmotycznie aktywnych.

W związku z powyższym, celem niniejszej rozprawy było opracowanie kompleksowego fizjologicznego modelu układu krążenia oraz wymiany wody i substancji w organizmie człowieka umożliwiającego dogłębną analizę dynamiki wahań ilości wody, stężeń poszczególnych substancji oraz ciśnienia krwi podczas hemodializy. Celem rozprawy było w szczególności połączenie, rozszerzenie i udoskonalenie istniejących modeli układu krążenia, mechanizmów regulacji ciśnienia krwi oraz rozkładu i transportu wody i substancji osmotycznie aktywnych w organizmie człowieka tak, aby uzyskać możliwie dokładny wielokompartментowy model transportu jonów (sodowego, potasowego, chlorowego, wodorowęglanowego oraz innych kationów i anionów), substancji o małej masie cząsteczkowej (mocznika i kreatyniny), białek (albuminy i globulin), czerwonych krwinek (erytrocytów) oraz osocza krwi i wody w obrębie całego organizmu człowieka (tj. w naczyniach krwionośnych, płynie śródmiąższowym i komórkach) oraz w układzie dializatora w celu analizy zmian ciśnienia, objętości i osmolarności krwi podczas hemodializy.

Powyższy cel został zrealizowany, a niniejsza rozprawa przedstawia szczegółowy opis opracowanego modelu, zastosowanych równań oraz przyjętych założeń. Rozprawa zawiera liczne odniesienia do możliwie aktualnej wiedzy fizjologicznej dotyczącej funkcjonowania układu krążenia oraz transportu wody i substancji w organizmie człowieka (w szczególności w czasie hemodializy), szczegółowe objaśnienie zastosowanych metod modelowania poszczególnych zjawisk i procesów oraz uzasadnienie przyjętych wartości poszczególnych parametrów i warunków początkowych modelu.

Opracowany model opisuje dwufazowy przepływ krwi (osocza oraz zawieszonych w nim erytrocytów) pomiędzy 9 kompartmentami sercowo-naczyniowymi z uwzględnieniem przetoki tętniczo-żylną (dostępu naczyniowego dla terapii dializacyjnej) oraz 3 kompartmentami krążenia pozaustrojowego. Model opisuje również transport wody i substancji w niej rozpuszczonych pomiędzy łożyskiem naczyniowym a kompartmentem pozanaczyniowym (przez ściany kapilar), pomiędzy pozanaczyniowymi kompartmentami wewnątrzkomórkowym i zewnątrzkomórkowym (przez błonę komórkową) oraz pomiędzy osoczem krwi a erytrocytami (przez błonę komórkową erytrocytów). Model uwzględnia mechanizmy kontroli ciśnienia krwi regulujące opór naczyń obwodowych, częstość pracy serca, kurczliwość mięśnia sercowego oraz pojemność naczyń żylnych w odpowiedzi na zmiany ciśnienia w dwóch lokalizacjach układu krążenia – w dużych tętnicach (baroreceptory tętnicze) oraz w prawym przedsionku serca (baroreceptory sercowo-płucne). Model opisuje również absorpcję i przepływ chłonki z przestrzeni śródmiąższowej do naczyń żylnych. Opracowany model umożliwia opis dynamicznych zmian objętości, ciśnień

oraz stężeń poszczególnych substancji we wszystkich kompartmentach naczyniowych oraz pozanaczyniowych, dzięki czemu może dostarczyć cennych informacji na temat procesów zachodzących w organizmie człowieka (zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i podczas hemodializy).

Model opisuje szybkie mechanizmy regulacji układu krążenia w odpowiedzi na zmiany objętości krwi wywołane usuwaniem wody i substancji w dializatorze. Mimo że model nie opisuje wprost długoterminowych mechanizmów regulacji ciśnienia krwi, zastosowano w nim specjalne podejście do symulacji okresu przed dializą (kiedy pacjent gromadzi nadmiar płynu i substancji) z uproszczonym przedstawieniem długo-okresowej adaptacji układu sercowo-naczyniowego do przewodnienia organizmu oraz obecności przetoki tętniczo-żylniej.

Opracowany model umożliwia symulację całej procedury hemodializy z uwzględnieniem napełniania układu pozaustrojowego krwią pacjenta. W rozprawie przedstawiono i porównano dwa możliwe scenariusze tego procesu: przypadek, gdy płyn wypełniający układ dializatora przed dializą jest podawany pacjentowi oraz przypadek, gdy płyn ten jest usuwany, zmniejszając tym samym ilość krwi krążącej w organizmie. Oba scenariusze charakteryzują się podobną końcową odpowiedzią układu krążenia, ale różnią się istotnie w początkowej fazie procedury, co pokazuje, że zmiany hemodynamiczne zachodzące podczas hemodializy wywołane są nie tylko pracą dializatora, ale odzwierciedlają również wcześniejszy proces pobierania części krwi pacjenta w celu napełnienia układu dializatora.

Poprawność modelu została zbadana na podstawie danych klinicznych pochodzących od pacjentów Uniwersytetu Medycznego w Lublinie oraz danych dostępnych w literaturze. W obu przypadkach odpowiednie „dostrojenie” wybranych parametrów modelu pozwoliło na uzyskanie dobrego dopasowania wyników symulacji do dostępnych danych dotyczących stężeń poszczególnych substancji i/lub parametrów hemodynamicznych (błąd średniokwadratowy około 1.5%).

Przeprowadzono również lokalną analizę wrażliwości modelu. W szczególności zbadano wrażliwość zmian średniego ciśnienia tętniczego krwi podczas standardowego 4-godzinnego zabiegu hemodializy na zmiany wartości poszczególnych parametrów modelu. Zidentyfikowano w ten sposób parametry, których niewielkie zmiany mają największy wpływ na obserwowane w modelu ciśnienie tętnicze krwi. Model okazał się być dość odporny na niewielkie zmiany wartości parametrów, wykazując tylko dla nielicznych parametrów względną wrażliwość ciśnienia krwi powyżej 0.1 (dla wszystkich zbadanych parametrów względna wrażliwość obserwowanego ciśnienia krwi na zmiany ich wartości nie przekraczała jedności).

Oprócz zbadania odporności modelu na niewielkie (infinitesimalne) zmiany parametrów, przeprowadzono również analizę wpływu dużych zmian wybranych parametrów mechanizmów barorefleksu oraz zmian wrażliwości objętości wyrzutowej serca na zmiany ciśnienia w przedsionkach w celu zbadania jak potencjalne upośledzenie lub nadaktywność powyższych mechanizmów wpływa na zmiany ciśnienia krwi podczas hemodializy. Pokazano, że parametry opisujące mechanizm regulacji oporu naczyniowego (w szczególności amplituda zmian oporu) mają znacząco wyższy wpływ na ciśnienie krwi podczas dializy w porównaniu do pozostałych mechanizmów baroregulacji. Uszkodzenie tego mechanizmu może zatem prowadzić do hipotensji śródodializacyjnej. Z drugiej strony, jego nadaktywność (zwiększona amplituda zmian) może być źródłem hipertensji śródodializacyjnej. Pokazano również, że wrażliwość objętości wyrzutowej komór serca na zmiany ciśnienia w przedsionkach (zwłaszcza w przypadku

prawej komory) ma istotny wpływ na zmiany ciśnienia krwi podczas hemodializy (wysoka wrażliwość komór prowadzi do hipotensji, zaś niska wrażliwość sprzyja hipertensji).

W rozprawie przedstawiono symulacje reakcji układu sercowo-naczyniowego na zabieg hemodializy u pacjenta referencyjnego dla różnych parametrów zabiegu (różna ilość usuwanej wody na drodze ultrafiltracji oraz różne stężenia poszczególnych jonów w płynie dializacyjnym). Zgodnie z przewidywaniem, wzrost ilości usuwanej wody prowadzi do zwiększonego spadku ciśnienia tętniczego krwi w trakcie zabiegu. Niespodziewanie, dla mniejszej objętości usuwanej wody, ciśnienie tętnicze wykazuje tendencję do utrzymującego się wzrostu ciśnienia krwi, co można wytłumaczyć przewagą aktywności nisko-ciśnieniowych baroreceptorów sercowo-płucnych nad aktywnością baroreceptorów tętnicznych. Zmiany składu płynu dializacyjnego mają niewielki wpływ na śróddializacyjne ciśnienie krwi (największe znaczenie, choć również niewielkie, ma stężenie sodu).

Opracowany model został również zastosowany do analizy zmian hematokrytu oraz stężenia hemoglobiny i białka całkowitego we krwi podczas dializy. Pokazano, że poziom hemoglobiny oraz białka całkowitego zmieniają się podczas dializy w podobnym stopniu, w związku z czym ich wykorzystanie do estymacji względnych zmian objętości krwi powinno prowadzić do zbliżonych wyników. Estymowanie zmian względnych objętości krwi na podstawie zmian hematokrytu może natomiast prowadzić do niedoszacowania rzeczywistych zmian objętości krwi na skutek osmotycznej wymiany wody pomiędzy erytrocytami a osoczem krwi. Powyższa obserwacja została podparta analizą danych pochodzących od pacjentów poddawanych regularnym dializom w Uniwersytecie Medycznym w Lublinie. Pokazano również, że moment rozpoczęcia pomiarów powyższych parametrów krwi może wpływać na obliczane na ich podstawie względne zmiany objętości krwi na skutek intensywnej zmiany objętości krwi na początku procedury hemodializy (w szczególności w przypadku, gdy płyn wypełniający układ dializatora jest podawany pacjentowi).

Przedstawiony model stanowi kompleksową platformę do szczegółowej analizy mechanizmów baroregulacji ciśnienia krwi, osmotycznych ruchów wody oraz transportu substancji w organizmie pacjenta podczas hemodializy. Opracowany model oraz zaprezentowane wyniki symulacji stanowią krok w stronę lepszego zrozumienia zmian zachodzących w układzie krążenia oraz w obrębie pozanaczyniowych przestrzeni płynowych na skutek zmian objętości i osmolarności krwi wywoływanych zabiegiem dializy.