

### ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

*Н.А. Базаев, В.М. Гринвальд, С.В. Селищев, А.Г. Строков*

#### **Носимый аппарат для низкопоточной детоксикации организма методом перитонеального диализа**

##### **Аннотация**

Предложена концепция построения носимой аппаратуры для низкопоточной детоксикации организма методом перитонеального диализа с использованием диализно-сорбционной или диализно-электрохимической с сорбционной доочисткой технологиями регенерации отработанного раствора для перитонеального диализа.

Заместительная почечная терапия (ЗПТ) сегодня успешно и интенсивно используется для лечения острой почечной и полиорганной недостаточности, длительного жизнеобеспечения больных с утраченной функцией почек, которым регулярно 2...3 раза в неделю в течение всей жизни проводятся сеансы гемодиализа продолжительностью 4...5 ч, а также для подготовки больных к пересадке почки и в послеоперационный период.

В практической медицине ЗПТ наиболее широкое клиническое признание получили гемодиализ и его разновидности как одни из самых универсальных и эффективных методов искусственного очищения организма, перитонеальный (интракорпоральный) диализ, а также продленные низкопоточные методы ЗПТ.

Одной из альтернативных методик программного гемодиализа является гемодиализ с регенерацией диализирующего раствора (диализата). Регенерация диализата позволяет уменьшить объем используемого диализирующего раствора в 30...50 раз (со 150 до 3...5 л), что достигается за счет непрерывной элиминации из отработанного диализата продуктов диализа.

Для лечения больных с хроническими заболеваниями почек наряду с гемодиализом клиническое распространение получил перитонеальный диализ. Роль полупроницаемой мембраны диализатора, через которую метаболиты, накапливающиеся в организме при уремии, диффундируют в диализирующий раствор, выполняет брюшина пациента.

Перитонеальный диализ обеспечивает значительно большую «автономность» пациента по сравнению с гемодиализом, не изменяет коренным образом повседневную деятельность больного человека, позволяет уменьшить психологическое воздействие на больного – его зависимость от аппарата и клиники, проводить лечение в домашних условиях, а также существенно повысить безопасность лечения [1].

Однако в отличие от гемодиализа, элиминационную эффективность которого можно повысить, увеличивая площадь ди-

ализатора, скорость кровотока и диализирующего раствора, возможности влиять на эффективность перитонеального диализа ограничены и касаются в основном только объема раствора для перитонеального диализа (РПД), используемого больным в течение суток.

Поэтому для обеспечения адекватности перитонеального диализа больному приходится использовать в течение суток до 6 одноразовых контейнеров с РПД общим объемом 12 л. Введение одноразово в брюшную полость пациента до 2...2,5 л раствора создает дискомфорт в физическом состоянии пациента.

Кроме того, наиболее частым заболеванием, связанным с применением перитонеального диализа, является перитонит – воспаление брюшной полости, причиной которого является микробное загрязнение. Вероятность заболевания перитонитом пропорциональна частоте замены РПД в брюшной полости.

В настоящее время в клинической практике используют ручной ПД и автоматизированные варианты хронического перитонеального диализа с применением специальных аппаратов – циклеров, функционирующих в автоматическом режиме (APD, automated peritoneal dialysis) [2].

К ручному ПД относится постоянный амбулаторный перитонеальный диализ – ПАПД (CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis), при проведении которого в брюшную полость пациента через специально установленный катетер заливают в ручном режиме стерильный раствор для перитонеального диализа объемом от 2 до 2,5 л. Через 4...6 ч (экспозиция должна быть достаточной для процесса обмена электролитами между кровью и РПД) раствор в брюшной полости заменяют на чистый, а отработанный РПД сливают. В течение суток процедуру повторяют 3...5 раз. Инфузию и слив раствора из брюшной полости осуществляют под воздействием сил гравитации [2]-[4]. ПАПД получил сегодня наибольшее распространение в медицинской практике ПД.

Постоянный циклерный перитонеальный диализ – ПЦПД (CCPD, continuous cycler-assisted peritoneal dialysis) проводится преимущественно в ночное время во время сна больного. При этом для автоматического обмена РПД 3...5 раз за ночь используется циклер. Циклер обеспечивает автоматическое нагревание, инфузию РПД в полость брюшины, эвакуацию отработанного РПД из брюшной полости и взвешивание раствора для контроля ультрафильтрации [2], [4].

Другим автоматизированным вариантом ПД является ночной интермиттирующий (прерывистый) перитонеальный диализ – НИПД (NIPD, nocturnal intermittent peritoneal dialysis), который проводится ночью также с использованием циклера. При этом аппарат автоматически проводит от 5 и более обменов РПД.

Еще одним вариантом автоматизированного хронического перитонеального диализа с применением циклера является приливной перитонеальный диализ – ППД (TRPD, tidal peritoneal dialysis), при котором проводится от 5 и более ночных автоматических обменов РПД, но при этом в процессе каждого обмена около 1 л РПД остается в брюшной полости, т. е. осуществляется частичная замена РПД, что обеспечивает непрерывность ПД [2], [4].

Рассмотрим более подробно интракорпоральное очищение организма пациента при перитонеальном диализе.

Перитонеальный диализ (ПД) – метод ЗПТ, основанный на диффузионном, фильтрационном и конвективном переносах через брюшину низко-, среднемолекулярных и белковых соединений, а также жидкости в диализирующий раствор, находящийся в полости брюшины [5].

Брюшина (лат. peritoneum) представляет собой серозную оболочку толщиной около 1 мм, покрывающую внутренние стенки брюшной полости и поверхность внутренних органов. Брюшина имеет гладкую поверхность и сформирована двумя листками – висцеральным (покрывающим органы) и париетальным (пристеночным), переходящими друг в друга и получившими название перитонеальной мембраны [6], [7]. Висцеральный и париетальный листки образуют узкое замкнутое щелевидное пространство – брюшинную полость (лат. cavitas peritonei), объем которой, по литературным данным, составляет от 30 до 100 мл, заполненную серозной жидкостью [8], [9].

Площадь брюшины взрослого человека составляет по разным данным от 1 до 2 м<sup>2</sup>, а «активная» для ПД площадь поверхности брюшины равна около 0,5 м<sup>2</sup>, при этом плотность капиллярной сети брюшины равна примерно 75 000 капилляров на 1 мм поверхности [10].

Скорость кровотока через органы брюшной полости составляет около 1200 мл/мин [11], [12]. Однако транспорт крови, который осуществляется через капиллярную сеть брюшины, активной с точки зрения ПД, по литературным данным [3], [13], находится в диапазоне от 40 до 70 мл/мин.

Диализирующая способность перитонеальной мембраны определяется капиллярной сетью брюшины, расположенной достаточно близко к брюшной полости.

Поры перитонеальной мембраны обеспечивают возможность для значительного трансмембранного перемещения из кровеносной и лимфатической микроциркуляторной системы брюшины воды, электролитов, азотсодержащих продуктов метаболизма, пептидов. Показано, что поры перитонеальной мембраны составляют всего 4 % всей ее поверхности [11] и подразделяются на [14]-[16]:

- ультрамалые поры с радиусом 2...4 Å, проникаемые только для воды и составляющие около 1...2 % от общей гидравлической проницаемости перитонеальной мембраны;
- малые поры с радиусом около 40...50 Å, обеспечивающие конвективный и диффузионный потоки низко- и среднемолекулярных веществ;
- большие поры с радиусом около 250...300 Å, которые в основном за счет конвективного массопереноса осуществляют транспорт крупных молекул, например таких, как альбумин [16]. Количество крупных пор примерно в 12 500 раз меньше, чем малых.

Необходимо отметить также, что, по литературным данным, перитонеальная мембрана проницаема для растворенных веществ с молекулярной массой до 30 000...40 000 Да, а осмотический транспорт воды обеспечивается ультрамалыми и малыми порами [13], [14], [16].

Показателем эффективности (адекватности) диализной терапии является «диализная доза» [17], [18]. В практической медицине при гемодиализной терапии адекватное искусственное очищение крови достигается при диализной дозе в диапазоне от 1,4 до 1,7 [17], [18]. Для контроля адекватности дозы диализа при перитонеальной диализной терапии используется понятие «недельная доза диализа».

Средние значения показателей эффективности вариантов перитонеального диализа приведены в *табл. 1* (с использованием данных [2]). Как видно из анализа данных, повышение эффективности применения ПД достигается увеличением объема используемого РПД.

Таблица 1

Показатели эффективности методов перитонеального диализа

Методы диализа и их варианты		Объем отработанного РПД в неделю, л	Недельная доза диализа
ПД	Гемодиализ		
ПАПД	–	56	1,3...1,7
ПЦПД	–	70	1,4...1,7
НИПД	–	98	1,4...1,7
ППД	–	196	1,9...2,2
–	4-часовой, 3 раза в неделю	360	–

Для лечения пациентов с острыми и хроническими заболеваниями почек, а также при полиорганной недостаточности сегодня успешно применяются непрерывные продолжительные низкопоточные методы ЗПТ [19], которые, уступая в скорости традиционным методам экстракорпорального искусственного очищения, обеспечивают постоянное поддержание гомеостаза организма больного [20].

В основе успеха этих методов лечения лежит непрерывность (продолжительность) процедуры (от 12 ч до нескольких суток), что позволяет достигать оптимальных значений снижения метаболитов, обеспечивать более физиологичную коррекцию гомеостаза организма больного по сравнению с высокоэффективными традиционными методами экстракорпорального искусственного очищения крови, осуществлять контроль за балансом жидкости, электролитов и рН.

Сегодня повышенный интерес к низкопоточной терапии обусловлен ее эффективностью, безопасностью и недостаточной адекватностью клинического воздействия обычной гемодиализной терапии, особенно при остром повреждении почек [21].

Комбинацию достоинств автоматизированного перитонеального диализа и эффективности и адекватности непрерывной продолжительной низкопоточной терапии в сочетании с регенерацией жидких физиологических сред может обеспечить предлагаемый к исследованию метод непрерывного низкопоточного автоматизированного перитонеального диализа с постоянной регенерацией отработанного РПД.

Данный метод позволяет осуществлять в режиме «online» (при постоянном включении) элиминацию и утилизацию из отработанного РПД объемом 1...1,5 л, постоянно рециркулирующего через интра- и экстракорпоральный контуры, продуктов жизнедеятельности при сохранении заданного исходного состава и концентрации компонентов РПД в течение до 24 ч, что обеспечивает возможность замены РПД в брюшной полости не более 1 раза в сутки.

Техническая реализация предлагаемого метода ЗПТ создает реальные предпосылки для разработки носимой аппаратуры

для низкопоточной детоксикации организма больного методом перитонеального диализа (рис. 1).

Предлагаемый к созданию аппарат должен обеспечивать постоянное в течение 24 ч низкопоточное транспортирование управляемой (РПД) и управляющей (диализирующей) сред через мембранное массообменное устройство, позволяя значительно увеличить адекватность искусственного очищения, поскольку транспортирование и очищение отработанного РПД будет осуществляться в непрерывном режиме круглосуточно, что приблизит процесс элиминации метаболитов из организма пациента к экскреторной функции почек здорового человека и снизит негативные воздействия, связанные с дискретным процессом удаления продуктов жизнедеятельности из организма. Аппарат также, при необходимости или по желанию пациента, может быть использован в качестве циклера для ночного автоматизированного перитонеального диализа.

После заполнения в автоматизированном режиме перитонеальной полости (см. рис. 1) раствором для ПД начинается процесс массопереноса из кровеносной и лимфатической систем брюшины воды, электролитов и продуктов метаболизма в РПД и его рециркуляция между интракорпоральным (внутри брюшной полости) и экстракорпоральным (через мембранное массообменное устройство) контурами, при этом в мембранном массообменном устройстве (ММУ) экстракорпорального контура осуществляется регенерация РПД, основанная также на диффузионном, фильтрационном и конвективном переносах через мембрану ММУ продуктов перитонеального массопереноса, находящихся в отработанном РПД.

Применение мембранного массообменного устройства (диализатора или гемодиализатора) для удаления из отработанного РПД продуктов метаболизма дает возможность не поддерживать стерильным контур регенерации диализата, а также (теоретически) отказаться от применения в составе РПД осмотического компонента, необходимого для удаления избытка жидкости из организма пациента (ультрафильтрата). В предлагаемом варианте аппарата процесс ультрафильтрации может обеспечиваться регулированием трансмембранного давления насосами диализата на входе и выходе мембранного массообменного устройства аналогично регулированию скорости ультрафильтрации при гемодиализе.

Проведенные теоретические и экспериментальные исследования методов регенерации диализирующих растворов показали, что для удаления из отработанного диализирующего раствора продуктов перитонеального массопереноса система регенерации диализата может быть реализована на основе сорбционной технологии очистки или технологии электрохимической регенерации с сорбционной доочисткой.

Таким образом, диализ отработанного РПД в сочетании с возможностью сорбции или электрохимического разложения продуктов массопереноса в диализирующей среде позволяет использовать диализно-сорбционный или комбинированный (диализно-электрохимический с сорбционной доочисткой) методы регенерации отработанного РПД.

Эффективность диализно-сорбционной технологии определяется характеристиками используемого массообменного устройства, а также свойствами применяемых сорбентов и их массой, от которой зависит суммарная сорбционная емкость. Использование мембранных массообменных устройств с заданными характеристиками мембраны позволяет элиминировать из отработанного РПД вещества с определенной молекулярной массой (например, средние молекулы), а применение композиции сорбентов дает возможность селективно удалять из диализата заданные количества основных органических продуктов диализа, а также избыток калия и фосфатов.

Комбинированная технология очищения диализирующего раствора основана на электролизе органических продуктов диализа в отработанном диализате и сорбционной доочистке электрохимически обработанного раствора. Скорость электрохимического разложения продуктов диализа при комбинированной технологии утилизации определяется свойствами материала электродов, площадью их поверхности, токовой нагрузкой на электролизер. Для обеспечения соответствия электрохимически обработанного диализата медицинским требованиям к составу и концентрациям компонентов и нетоксичности диализирующий раствор на выходе электролизера подвергается сорбционной очистке, а газы, образующиеся при электролизе, утилизируются [22].

Вне зависимости от технологии регенерации отработанного РПД и технической реализации регенерирующего устройства повышение адекватности перитонеального диализа (дозы диализа) достигается увеличением суточного объема использованного РПД. При этом, при автоматизированном ПД с применением диализной технологии регенерации РПД в режиме «online», достижение комфортности процедуры во многом зависит от скорости перемещения РПД в брюшной полости пациента.

Будем рассматривать брюшину (перитонеальную мембрану) с позиций мембранного массообменного устройства, в котором в полости по крови (в капиллярной сети брюшины) скорость кровотока в среднем равна 50 мл/мин [3], [13], а систему регенерации РПД (см. рис. 1) – как генератор свежеприготовленного перитонеального раствора с заданными параметрами по составу и концентрации компонентов, функционирующий аналогично генератору диализата в аппарате для гемодиализа со сливом диализата.

При гемодиализе со сливом диализата при кратности изменения концентрации диализируемого вещества от 2 до 10 кратность расхода диализата [отношение расхода диализата к скорости кровотока (в данном случае – отношение объемной скорости РПД к скорости кровотока в капиллярной сети перитонеальной мембраны)] рекомендуется выбирать в диапазоне от 2,5 до 5,0 [18].

Тогда на основании принятых допущений и при значении кратности объемной скорости РПД, равном 3, объемная скорость рециркуляции РПД в контуре, соединяющем брюшную полость и мембранное массообменное устройство (см. рис. 1), должна быть равна 150 мл/мин.

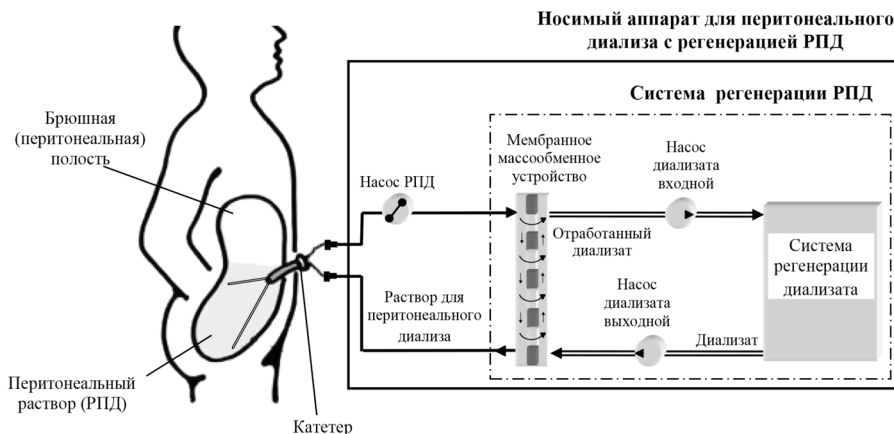


Рис. 1. Биотехническая система интракорпорального искусственного очищения с экстракорпоральной регенерацией РПД

Применяя аналогичные рассуждения к системе регенерации диализата как генератору свежеприготовленного диализирующего раствора, обеспечивающего очищение отработанного РПД в мембранном массообменном устройстве, в котором используется современная высокопроницаемая мембрана, и принимая значение кратности объемной скорости диализата равным 2,5 (в данном случае отношение объемной скорости диализата к объемной скорости РПД), объемная скорость рециркуляции диализирующего раствора в экстракорпоральной контуре через полость по диализату мембранного массообменного устройства должна быть не менее 380 мл/мин. Данные значения объемной скорости транспортирования РПД коррелируются со значениями, приведенными в [1].

Таким образом, при расходе РПД 150 мл/мин и проведении ПД каждый день в течение 12 ч, недельный объем используемого РПД будет равен 756 л, что значительно превышает объем отработанного РПД при автоматизированном перитонеальном диализе методом ППД (см. табл. 1).

Проведенные исследования и полученные теоретические данные являются основой для проведения аналитических расчетов и экспериментальных исследований характеристик технической составляющей биотехнической системы с экстракорпоральной регенерацией РПД с использованием диализно-сорбционной или диализно-электрохимической с сорбционной доочисткой технологий регенерации отработанного РПД. Полученные при дальнейших исследованиях результаты и будут определять медико-технические параметры аппарата для низкопоточной детоксикации организма методом перитонеального диализа.

**Прикладные научные исследования и экспериментальные разработки проводятся при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 14.579.21.0152, уникальный идентификатор работ RFMEFI57917X0152).**

#### Список литературы:

1. Перитонеальный диализ / <http://бмэ.орг/index.php> (дата доступа к ресурсу 10.11.2017).
2. Гуревич К.Я., Константинов Ю.В., Шумилкин В.Р., Беляков Н.А., Гуревич А.К. Перитонеальный диализ / Методические рекомендации для врачей. – СПб., 1999.
3. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа / Под ред. проф. Е.Б. Мазо. – М.: Гэотар-мед, 2001. 320 с.
4. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии методом перитонеального диализа. Клинические рекомендации / [http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/PD\\_guidelines\\_Rus\\_16f.pdf](http://www.nephro.ru/content/files/recomendations/PD_guidelines_Rus_16f.pdf) (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
5. Ческовский А.В., Ивачев Д.А. Перитонеальный диализ – альтернатива гемодиализу / <http://kbb.chita.ru/assets/files/documents/hirurgiya/2013/peritonealni-dializ.doc> (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
6. Лосев Г.Ю. Малоинвазивная хирургия у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих перитонеальный диализ / Автореф. дис. к-та м.н. – М., 2007.
7. Серозная оболочка / <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
8. Брюшинная полость / <http://www.km.ru/zdorove/encyclopedia/bryushinnaya-polost> (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
9. Полость живота. Брюшинная полость. Брюшина. Париетальная брюшина. Висцеральная брюшина. Ход брюшины / <http://meduniver.com/Medical/Topochka/387.html> MedUniver (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
10. Анатомия и физиология брюшины / <http://www.vip-doctors.ru/stomak/brushina.php> (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
11. Трухманов Р.С., Астахов П.В., Шумский В.И. Постоянный перитонеальный диализ как эффективный способ лечения

больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в амбулаторных условиях (показания, противопоказания, механизмы действия и основные осложнения) // Альманах клинической медицины. МОНИКИ. 2004. № 7.

12. Перитонеальный диализ / Под ред. Р.К. Аткинса, Н.М. Томсона, П.К. Фаррелла. – М.: Медицина, 1984.
13. Перитонеальный диализ. Эффективная медицина / <https://www.rosmedzdrav.ru/xuro/uro/0034.shtml> (дата доступа к ресурсу 15.12.2017).
14. Томилина Н.А., Андрусев А.М. Перитонеальный диализ. В кн.: Нефрология. Т. 2 / Под ред. С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2013. 256 с.
15. Перитонеальный диализ / [http://www.bbmed.ru/info/peritodia-lysis\\_1.html](http://www.bbmed.ru/info/peritodia-lysis_1.html) (дата доступа к ресурсу 15.12.2017).
16. Каграманов Г.Г. Диффузионные мембранные процессы / Уч. пособие. – М.: РХТУ им. Менделеева, 2009. 73 с.
17. Rationale for Guideline Kt/V Urea Targets for Hemodialysis. Hemodialysis Adequacy (Kt/V) Targets. Contribution from the KDOQI 2006 Hemodialysis Update Workgroup // Am. J. Kidney Dis. 2006. Vol. 48 (Suppl. 1). PP. 1-322.
18. Гринвальд В.М. Исследование принципов построения биотехнической системы и разработка аппаратуры экстракорпорального искусственного очищения крови / Автореф. дис. д-ра техн. наук. 12.12.2012 / МГТУ, 2012. С. 36.
19. Унароков З.М., Борисов А.С., Мухомедова Т.В. Современные аспекты заместительной почечной терапии при критических состояниях // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2008. № 1. С. 85-89.
20. Гуревич К.Я. Современные методы заместительной терапии острой почечной недостаточности / Лекции и программные доклады VII Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. Под ред. Ю.С. Полушина. – СПб., 2000. С. 24-29.
21. Эфферентная терапия / Под ред. А.Л. Костюченко. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. С. 25-99.
22. Лецинский Г.М., Родин В.В., Стрелков С.И., Шадиёв Б.Ш., Гринвальд В.М., Фомичева Н.Н. Исследование свойств сорбционных материалов, используемых для утилизации побочных продуктов электрохимической регенерации диализирующего раствора // Новые промышленные технологии. 2005. № 1. С. 34-39.

*Николай Александрович Базаев,  
канд. техн. наук, зав. научно-исследовательской  
лабораторией систем искусственной  
биомедицинской регуляции,  
Институт биомедицинских систем НИУ МИЭТ,  
ст. научный сотрудник,  
Институт бионических технологий и инжиниринга  
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,  
Виктор Матвеевич Гринвальд,  
д-р техн. наук, гл. научный сотрудник,  
Институт биомедицинских систем НИУ МИЭТ,  
ст. научный сотрудник,  
Институт бионических технологий  
и инжиниринга Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,  
Сергей Васильевич Селищев,  
д-р физ.-мат. наук, профессор, директор,  
Институт биомедицинских систем НИУ МИЭТ,  
Александр Григорьевич Строчков,  
д-р мед. наук, зав. отделом трансплантации  
и заместительной почечной терапии,  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский  
центр трансплантологии и искусственных органов  
им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава,  
2. Москва,  
e-mail: vicgrin@gmail.com*