

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

В.А. Беспалов, С.В. Селищев

Пазл для имплантируемой искусственной почки

Аннотация

По современным представлениям имплантируемая искусственная почка является актуальной общемировой целью развития гражданского сектора продукции полупроводниковой микроэлектроники. Это сложная цель, для достижения которой, с одной стороны, нужно оценивать ее как единое целое, а с другой стороны – оценивать по частям, фрагментам, собирая междисциплинарный научно-технический пазл.

В 2019 году был создан международный консорциум по созданию имплантируемых искусственных почек – Kidney Implant Development Network Worldwide (KIDNEW) (<https://www.imec-int.com/en/kidnew>). Ключевым участником этого консорциума является расположенная в Бельгии некоммерческая организация – Межуниверситетский центр исследований и разработок в области микроэлектроники IMEC (Interuniversity Micro Electronics Center), основанный в 1984 году и являющийся в данной области одним из мировых лидеров. IMEC развивает сотрудничество с Россией, в том числе с МИЭТ.

В обзоре представлены результаты междисциплинарных научно-технических исследований, направленных на разработку искусственных объектов, имитирующих свойства природной антропоморфной почки, на базе конвергенции фундаментальных знаний физиологии и полупроводниковой микроэлектроники, закономерностей функционирования мочевыделительной системы и искусственных трехмерных, мультимасштабных микрофлюидных сетей с целью продвижения на пути создания искусственной имплантируемой почки.

Обсуждаются возможные пути международной кооперации.

Введение

По современным представлениям, перспективы развития технологий заместительной почечной терапии в значительной мере связаны с разработкой, созданием, массовым производством искусственных имплантируемых почек [1]. Это является современной общемировой задачей: число пациентов с хронической почечной недостаточностью неуклонно растет по всему миру, затраты на заместительную почечную терапию для них также неуклонно растут, а технологии для такой терапии практически не изменялись за последние 50 лет и базируются главным образом на гемодиализных процедурах в стационарных центрах, число которых катастрофически растет. Так, в США в 1987 году было 80 000 центров, а в 2016 году – уже 450 000. Причем они потребляют большое количество высококачественной воды: 120...240 л на каждую четырехчасовую сессию, которую пациенту нужно проводить 3-4 раза в неделю. По всему миру ежегодный расход воды на эти цели составляет 156 млрд литров, электричества – 1,62 млрд киловатт-часов, что эквивалентно годовому потреблению энергии небольшим европейским городом. Кроме того, эти процедуры производят 625 т в год пластиковых отходов от одноразовых диализаторов и других вспомогательных материалов. Только в США на эти цели из федерального бюджета тратится 35 млрд дол. в год, приблизительно 100 000 дол. в год на одного пациента [2], [3].

Если исходить из того, что население Российской Федерации приблизительно в 2 раза меньше населения США, число больных, нуждающихся в заместительной почечной терапии, тоже в 2 раза меньше, то необходимые расходы Российской Федерации по уровню США на эти нужды можно оценить величиной 17,5 млрд дол. в год. В настоящее время обеспеченность заместительной почечной терапией в пересчете на 1 млн населения Российской Федерации приблизительно в 10 раз меньше, чем в США [4, рис. 3], т. е. требуемые текущие ежегодные затраты можно оценить величиной в 1,75 млрд дол., что составляет значительную часть всех расходов РФ на медицину.

В связи с тем, что смертность американцев от почечной недостаточности очень высока и продолжает увеличиваться, а в последние 30 лет не происходило существенного прогресса в технологиях сбережения здоровья пациентов с почечной недостаточностью и ресурсы для трансплантации донорских почек крайне ограничены, президент США Дональд Трамп 10 июля 2019 года принял исполнительный указ о неотложных мерах по сбережению здоровья почек американцев. Одно из ключевых положений этого указа, п. 6, относится к неотложному ускорению работ по разработке и внедрению носимых и имплантируемых искусственных почек [5]. В 2019 году был создан международный консорциум по созданию имплантируемых искусственных почек – Kidney Implant Development Network Worldwide (KIDNEW). Ключевым участником этого

консорциума является расположенная в Бельгии некоммерческая организация – Межуниверситетский центр исследований и разработок в области микроэлектроники IMEC (Interuniversity Micro Electronics Center), основанный в 1984 году и являющийся в данной области одним из мировых лидеров. IMEC развивает сотрудничество с Россией, в том числе с МИЭТ.

По современным представлениям, имплантируемая искусственная почка является актуальной общемировой целью развития гражданского сектора полупроводниковой микроэлектроники. В конечном счете она должна стать массовой продукцией, аналогично кардиостимуляторам [6].

Современные научно-технические требования к ней состоят в следующем [7]:

- пространственные размеры должны быть меньше, чем у природных почек;
- скорость клубочковой фильтрации ~ 120 мл/мин;
- должны быть процессы самоочистки мембран;
- материалы должны быть биосовместимыми;
- система должна функционировать без внешнего диализата.

Первые шаги

В 1912 году была создана профессиональная организация Институт радиотехники инженеров (ИРЭ) – Institute of Radio Engineers (IRE), которая существовала до 31 декабря 1962 г. С 1 января 1963 г. она объединилась с Американским институтом инженеров-электриков (АИЕЕ) для формирования Института инженеров по электротехнике и радиоэлектронике (ИЕЭЭ) [8]. По результатам пятидесятилетней деятельности ИРЭ в мае 1962 года был опубликован специальный выпуск журнала «Труды ИРЭ» [9]. В нем ведущими мировыми специалистами по широкому спектру направлений электроники, с одной стороны, были представлены достижения, а с другой стороны – прогнозы развития электроники на пятьдесят лет вперед, т. е. к 2012 году.

В области биомедицинской электроники профессор Lee V. Lusted предсказывал, что к 2012 году почти все органы тела можно будет заменять искусственными органами со встроенными в тело человека системами управления на базе использования микрокомпонентов, микротехнологий, широкого набора пластиковых материалов. Кроме того, для обеспечения задач энергопитания можно будет использовать специальные электрические схемы в виде татуировок на поверхности кожи [10]. Чуть позже целесообразность и возможность создания искусственной имплантируемой почки стали обсуждаться на научных конференциях [11].

В начале нашего века профессор Donald A. B. Lindberg обсудил реализацию предсказаний профессора Lee V. Lusted: технологии замены органов базируются на технологиях трансплантации донорских органов, есть существенный прогресс в технологиях имплантации кардиостимуляторов [12].

Следует отметить, что первую в мире успешную трансплантацию почки выполнил 23 декабря 1954 г. Джозеф Мюррей, нобелевский лауреат 1991 года, в Бостоне, США. В нашей стране первую успешную трансплантацию почки человеку выполнил академик Б.В. Петровский в апреле 1965 года. За цикл работ по пересадке почки в клинике Б.В. Петровскому, Н.А. Лопаткину, Ю.М. Лопухину, Г.М. Соловьеву и В.И. Шумакову в 1971 году была присуждена Государственная премия СССР [13].

Диализат – искусственный, природный, природоподобный

Для внепочечного искусственного очищения крови как при гемодиализе, так и при перитонеальном диализе, как для стационарных, так и для носимых моделей, необходимо использовать достаточно большое количество диализирующего раствора, который готовится путем смешивания диализных концентратов и высококачественной воды. Так, например, стационарному современному гемодиализному аппарату

«2008K@Home» фирмы «Fresenius» для одной сессии требуется не меньше 100 кг высококачественной воды, а носимому аппарату по технологии AWAK (Automated wearable artificial kidney) необходим приблизительно 1 кг раствора диализата без подключения к внешнему водоснабжению [14]. Следует отметить, что в мире до настоящего времени нет коммерчески доступных носимых аппаратов искусственной почки. Продолжаются исследования по выбору материалов для сорбентов, технологий регенерации диализирующих растворов [14], [15].

Природные почки реализуют две основные функции: размерно-селективную ультрафильтрацию крови с образованием клубочкового фильтрата; пассивный и активный канальцевый транспорт клубочкового фильтрата с электролитами и другими растворенными веществами вместе с водой, в сложной трехмерной системе из миллиона компактно упакованных нефронов. Для выполнения этих функций почкам необходимо поставлять достаточно большое количество воды.

Так, у здорового молодого мужчины скорость клубочковой фильтрации составляет значительную величину – 180 л/сут. (125 мл/мин). Эта величина существенно больше объема фильтрации жидкости через стенки всех капилляров в организме – приблизительно 4 л/сут. Так как средний общий объем плазмы в организме человека составляет примерно 3 л, это означает, что вся плазма фильтруется в почках 60 раз в сутки, т. е. 2,5 раза в час. Способность почек фильтровать такой объем плазмы дает им возможность экскретировать значительное количество конечных продуктов обмена веществ и очень точно регулировать элементный состав жидкостей внутренней среды организма [16].

Таким образом, стационарные гемодиализные аппараты нуждаются в большом количестве диализата, носимые – приблизительно в 100 раз меньшем [14]. Имплантируемые аппараты должны функционировать без диализата (см., например, [17]). Однако в них, как и в природной почке, должно быть достаточно количество ультрафильтрата (природоподобного диализата), благодаря которому будут осуществляться процессы очищения крови. Стратегия разработки искусственной имплантируемой почки должна быть сфокусирована на проектировании очень эффективного процесса ультрафильтрации с последующими процессами реабсорбции солей и воды [18].

Насосы

Почечный кровоток у среднего взрослого человека составляет примерно 1100 мл/мин, т. е. 20...25 % от общего сердечного выброса – 5000 мл/мин. Причем масса почек составляет менее 1 % от общей массы тела [16]. При гемодиализе типичные скорости кровотока составляют 200...300 мл/мин, а скорость потока диализата – 500 мл/мин, что обеспечивается перистальтическими насосами [19]. Широкий ассортимент насосов используется для исследовательских целей в носимых имплантируемых моделях, в том числе по направлению kidney-on-a-chip [7].

Для решения задач, связанных с обеспечением достаточно-го кровотока через имплантируемую искусственную почку, могут оказаться полезными результаты, полученные при имплантации вспомогательных насосов крови. Так, у пациентов после имплантации им прибора поддержки кровообращения желудочка «Sputnik» наблюдалось увеличение скорости клубочковой фильтрации с $(51,8 \pm 10,2)$ до $(76,2 \pm 12,6)$ мл/мин/1,73 м² [20]. Для пациентов высокой группы риска с острой почечной недостаточностью после имплантации им вспомогательного насоса крови «Impella» пропадала необходимость в гемодиализе [21]. В первом эксперименте с интрааортным насосом «Aortix» было отмечено увеличение выделения мочи и его позитивное влияние на почечную недостаточность [22]. Рассматриваются возможности использования насосов для совершенствования сосудистого доступа при гемодиализе [23], [24].

Гломерулярная (клубочковая) фильтрация, реабсорбция, секреция

В природной почке основное значение имеют процессы гломерулярной (клубочковой) фильтрации, канальцевой реаб-

сорбции и секреции [16]. Хроническую почечную недостаточность по скорости клубочковой фильтрации разделяют на несколько стадий: от нормы (90...120 мл/мин) до терминальной стадии (меньше 15 мл/мин) [25]. Поэтому главная задача для имплантируемой искусственной почки – обеспечить величину скорости клубочковой фильтрации как можно ближе к соответствующей величине природной почки. Это непростая задача. В настоящее время удается достичь величины приблизительно в 10 раз меньшей. Однако следует отметить, что существенное увеличение клубочковой фильтрации описано в работе [26].

Вызывает удивление и восхищение, что природная почка в своих каналах реабсорбирует более 99 % фильтрата (173 л/сут.), полученного из клубочков, и выводит, секретирует токсические вещества со скоростью 1,4 л/сут. в мочевой пузырь [7].

В настоящее время исследования такого рода процессов осуществляют в основном по технологиям kidney-on-a-chip [27]. Существенно, что такие технологии открывают путь к массовому производству [28], как это принято в полупроводниковой микроэлектронике.

Продолжаются исследования по технологиям биопринтинга почек [29]-[31].

Энергообеспечение, корпусирование, имплантация

С точки зрения верхнего уровня системного анализа, имплантируемую искусственную почку можно представлять как черный ящик с заданными входами и выходами. Для этого можно использовать методы неравновесной термодинамики. Так, было показано, что для природной почки энергозатраты на процессы сепарации составляют 20...50 мВт, что на два порядка меньше затрат на метаболические процессы (6 Вт) и существенно меньше работы (360 мВт), реализуемой за счет процессов, связанных с давлением [32]. Таким образом, для обеспечения функционирования имплантируемой искусственной почки, по-видимому, понадобятся внешние источники энергии типа представленных в [33].

Существенное значение имеют корпусирование типа описанного в [34] и процедуры имплантации [35].

Международное сотрудничество, российское участие

Для успешной деятельности по дорожной карте для инноваций по сохранению здоровья почек нужно развивать международное сотрудничество [1], [6], [36]. Для этого сформулированы следующие рекомендации [36]:

- 1) исследования, связанные с болезнями, должны получать в ЕС финансовую поддержку, соответствующую времени болезни и связанным с ней социальными издержкам. Поэтому нефрологическое сообщество должно запросить дополнительную финансовую поддержку ЕС;
- 2) ЕС должен поддерживать сбор, интеграцию данных о частоте, расходах на здравоохранение и расходах, связанных с потерей производительности из-за хронических болезней почек;
- 3) необходимо расширение интеграции различных экспертных знаний. Одной из желательных целей является разработка имплантируемой искусственной почки международным консорциумом и предоставление ее людям по всему миру бесплатно в качестве гуманитарной помощи во имя мира;
- 4) необходим фокус на увеличении финансирования для разработки продукта путем привлечения организаций пациентов, а также путем поиска благотворительности;
- 5) нужно ставить перед собой стратегические цели и формулировать свои запросы;
- 6) нужно выстраивать сильную европейскую сеть;
- 7) необходимо принимать участие в текущих инициативах;
- 8) следует выбирать значительные источники вдохновения;
- 9) следует идти к абсолютно вдохновляющей совместной цели, гарантируя, что все участники также выполняют подцели, которые важны для них лично.

Данные рекомендации можно отнести и к потенциальным российским участникам, в том числе из Института биомедицинских систем Национального исследовательского университета «Московский институт электронной техники», которые имеют опыт в исследованиях и разработках носимых диализных систем [37], имплантируемых малогабаритных насосов крови [38], беспроводных систем энергообеспечения имплантируемых медицинских приборов [39], технологиях лазерной печати нанокompозитов [40], опыт сотрудничества с IMES.

В целом все, кто вдохновится возможностью приложить свои усилия для работы по имплантируемой искусственной почке, могут обращаться непосредственно к профессору Селищеву Сергею Васильевичу по электронной почте: sersel@miec.ru.

Результаты данной работы были представлены С.В. Селищевым на международной конференции «Фундаментальные проблемы биомедицинской радиоэлектроники: междисциплинарные подходы и современные вызовы», г. Москва, 26-27 ноября 2020 г., в докладе «На дороге к созданию искусственной имплантируемой почки».

Список литературы:

1. Ash S.R., Groth T., Wieringa F.P. Summary of the 2020 IFAO-ASAIO Session on implantable artificial kidney // ASAIO Journal. 2020. Vol. 66. № 10. PP. e126-e127.
2. EDITORIAL. End chronic kidney disease neglect // Nature. 2020. Vol. 579. P. 173.
3. Huff C. How artificial kidneys and miniaturized dialysis could save millions of lives // Nature. 2020. Vol. 579. PP. 186-188.
4. Томиллина Н.А., Бикбов Б.Т. Состояние заместительной терапии при хронической почечной недостаточности в России в 1998-2011 гг. (по данным регистра Российского диализного общества) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. XVII. С. 35-58.
5. Executive Order 13879 of July 10, 2019 «Advancing American Kidney Health» // Trump D. Federal Register. Vol. 84. № 135. Monday, July 15, 2019 / <https://www.whitehouse.gov/presidential-actions/executive-order-advancing-american-kidney-health/>.
6. Wieringa F.P., Sheldon M. The Kidney Health Initiative innovation roadmap for renal replacement therapies: Building the yellow brick road, while updating the map // Artificial Organs. 2020. Vol. 44. PP. 111-122.
7. Dang B.V., Taylor R.A., Charlton A.J. et al. Towards portable artificial kidneys: The role of advanced microfluidics and membrane technologies in implantable systems // IEEE Reviews in Biomedical Engineering. 2020. Vol. 13. PP. 261-279.
8. History of the IEEE / <https://www.ieee.org/about/ieee-history.html>.
9. Berkner L.V. IRE – The first 50 years // Proceedings of the IRE. 1962. Iss. 5. PP. 559-560.
10. Lusted L.B. Bio-medical electronics – 2012 A.D. // Proceedings of the IRE. 1962. Iss. 5. PP. 636-637.
11. Waugh H.V., Adlsee A.J. The feasibility of an artificial implantable kidney // Proceedings of the 19th Ann. Int. Conf. IEEE EMBS. 1997. Vol. 6. PP. 2568-2571.
12. Lindberg D.A.B. Bio-medical electronics – Update // Proceedings of the IEEE. 2000. Vol. 88. № 4. PP. 590-592.
13. Кабанова С.А., Богопольский П.М. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России) // Трансплантология. 2015. № 2. С. 49-58.
14. Himmelfarb J., Ratner B. Wearable artificial kidney: Problems, progress and prospects // Nature Reviews Nephrology. 2020. Vol. 16. PP. 558-559.
15. Van Geldera M.K., Jonga J.A.W., Folkertsma L. et al. Urea removal strategies for dialysate regeneration in a wearable artificial kidney // Biomaterials. 2020. Vol. 234. Article 119735.

16. *Vander A.* Физиология почек / 5-е изд., пер. с англ. – СПб.: Издательство «Питер», 2000. 256 с.
17. *Hestekin J.A., Hestekin C.N., Morrison G.A., Paracha S.A.* Dialysate free artificial kidney device / Patent WO 201 9/067007 A1.
18. *Fissel W.H., Roy S.* The implantable artificial kidney // *Seminars in Dialysis*. 2009. Vol. 22. № 6. PP. 665-670.
19. *Galletti P.M., Colton C.K., Lysaght M.J.* Artificial Kidney // *The Biomedical Engineering Handbook: Second Edition*. – Ed. Joseph D. Bronzino, Boca Raton: CRC Press LLC, 2000.
20. *Gautier S.V., Shevchenko A.O., Itkin G.P. et al.* Artificial heart in Russia: Past, present, and future // *Artificial Organs*. 2020. Vol. 00. PP. 1-4.
21. *Flaherty M.P., Moses J.W., Westenfeld R. et al.* Impella support and acute kidney injury during high-risk percutaneous coronary intervention: The Global cVAD Renal Protection Study // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2019. PP. 1-11.
22. *Vora A.N., Schuyler J.W., DeVore A.D. et al.* First-in-human experience with Aortix intraaortic pump // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2019. Vol. 93. PP. 428-433.
23. *Lawson J.H., Niklason L.E., Roy-Chaudhury P.* Challenges and novel therapies for vascular access in haemodialysis // *Nature reviews nephrology*. 2020. Vol. 16. PP. 586-602.
24. *Loree II H.M., Agyapong G., Favreau E.G. et al.* In vitro study of medical device to enhance arteriovenous fistula eligibility and maturation // *ASAIO Journal*. 2015. Vol. 61. № 4. PP. 480-486.
25. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) / National Kidney Foundation.
26. *Wang T., Liang Z., Oi Z. et al.* 3D nm-Thin biomimetic membrane for ultimate molecular separation // *Materials horizons*. 2020. Iss. 9.
27. *Zanetti F.* Kidney-on-a-chip / In book: *Organ-on-a-chip*. – Academic Press, 2020. Chapter 7. PP. 233-253.
28. *Naderi A., Bhattacharjee N., Folch A.* Digital manufacturing for microfluidics // *Ann. Rev. Biomed. Eng.* 2019. Vol. 21. PP. 325-364.
29. *Wragg N.M., Burke L., Wilson S.L.* A critical review of current progress in 3D kidney biomanufacturing: Advances, challenges, and recommendations // *Ren. Replace Ther.* 2019. Vol. 5:18.
30. *Nishinakamura R.* Human kidney organoids: Progress and remaining challenges // *Nat. Rev. Nephrol.* 2019. Vol. 15. PP. 613-624.
31. *Garreta E., Kamm R.D., Chuva de Sousa Lopes S.M. et al.* Rethinking organoid technology through bioengineering // *Nat. Mater.* 2020.
32. *Louw R.H., Rubin D.M., Glasser D. et al.* Thermodynamic consideration in renal separation processes // *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2017. Vol. 14. № 2.
33. *Khan S.R., Pavuluri S.K., Cummins G. et al.* Wireless power transfer techniques for implantable medical devices: A review // *Sensors*. 2020. Vol. 20. 3487.
34. *Rustogi P., Judi J.W.* Electrical isolation performance of microgasket technology for implant packing / *IEEE 70th Electronic Components and Technology Conference (ECTC)*. Orlando, FL, USA, 2020. PP. 1601-1607.
35. *Watanabe Ai., Miki N.* Connecting mechanism for artificial blood vessels with high biocompatibility // *Micromachines*. 2019. Vol. 10. 429.
36. *Wieringa F.P., Sheldon M., Ash S.R. et al.* Moving ahead on the Kidney Health Initiative innovation roadmap, a transatlantic progress update // *Artificial Organs*. 2020. Vol. 44. № 4. PP. 1125-1134.
37. *Bazaev N.A., Zhilo N.M., Grinvald V.M. et al.* Wearable dialysis: Current state and perspectives // *Wearable Technologies*. Croatia. 2018. Chapter 5. PP. 91-106.
38. *Telyshev D., Denisov M., Pugovkin A. et al.* The progress in the novel pediatric rotary blood pump sputnik development // *Artif. Organs*. 2018. Vol. 42. PP. 423-443.
39. *Danilov A.A., Aubakirov R.R., Mindubaev E.A. et al.* An algorithm for the computer aided design of coil couple for a misalignment tolerant biomedical inductive powering unit // *IEEE Access*. 2019. № 7. PP. 70755-70769.
40. *Savelyev M.S., Gerasimenko A.Y., Vasilevsky P.N. et al.* Spectral analysis combined with nonlinear optical measurement of laser printed biopolymer composites comprising chitosan/SWCNT / *Analytical Biochemistry*. 2020. Vol. 598. Article 113710. PP. 1-8.

Владимир Александрович Беспалов,
д-р техн. наук, профессор, ректор,
НИУ «Московский институт
электронной техники»,
Сергей Васильевич Селищев,
д-р физ.-мат. наук, профессор, директор,
Институт биомедицинских систем,
НИУ «Московский институт
электронной техники»,
г. Москва, г. Зеленоград,
e-mail: sersel@miee.ru

**ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ,
РУКОВОДИТЕЛЕЙ СЛУЖБ ИНФОРМАЦИИ И БИБЛИОТЕК!
ПРЕДЛАГАЕМ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ
«МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА»
НА 2021 ГОД.**

**В редакции можно оформить и оплатить льготную подписку с любого месяца.
Стоимость подписки : 1500 руб. – за один номер,
4500 руб. – на первое полугодие 2021 года (3 номера), 9000 руб. – на 2021 год (6 номеров).**

Наши тел.: (495) 695-10-70, 695-10-71.