

ТЕОРИЯ И КОНСТРУИРОВАНИЕ

*Н.А. Базаев, В.М. Гринвальд, Б.М. Путря, А.М. Шпикалов,
Ю.В. Тарасов, Ю.И. Филиппов, М.Д. Боярский*

Носимый аппарат для постоянного автоматизированного перитонеального диализа с диализно-сорбционной регенерацией диализирующего раствора

Аннотация

Предложены технология диализно-сорбционной регенерации отработанного раствора для перитонеального диализа и на ее основе концепция построения носимого аппарата для постоянного автоматизированного перитонеального диализа.

Создание современной носимой аппаратуры для длительной детоксикации организма основано на методах эфферентной терапии и опирается на результаты:

- теоретических и практических исследований отечественных и зарубежных специалистов в области разработки и клинического применения современных методик искусственного очищения биологических жидкостей организма;
- анализа принципов построения биотехнических систем (БТС) искусственного очищения с использованием интра- и экстракорпоральных искусственных органов;
- теоретических работ в области создания технических средств для жизнеобеспечения больных с хронической и острой почечной и полиорганной недостаточностями.

Для длительного жизнеобеспечения больных с утраченной функцией почек в практике заместительной почечной терапии (ЗПТ) сегодня успешно используется перитонеальный диализ (ПД), который относится к интракорпоральным методам ЗПТ.

При ПД элиминация из биологических жидкостей организма метаболитов, накапливающихся при уремии, осуществляется в брюшной полости пациента, в которой регулярно (несколько раз в сутки) осуществляется субституция стерильного диализирующего раствора (раствора для перитонеального диализа (РПД), при этом в качестве «массообменного устройства» используется брюшина (перитонеальная мембрана) пациента.

ПД не изменяет коренным образом повседневную деятельность больного человека, позволяет уменьшить психологическое воздействие на больного – его зависимость от клиники и аппаратного обеспечения, позволяет проводить лечение в домашних условиях, а также существенно повысить безопасность лечения [1].

В настоящее время в клинической практике используются ручной ПД и автоматизированные варианты хронического перитонеального диализа [2].

К ручному ПД относится постоянный амбулаторный перитонеальный диализ – ПАПД, при проведении которого в брюшную полость пациента через специально установленный катетер заливают в ручном режиме стерильный РПД 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.

Автоматизированные варианты хронического перитонеального диализа проводятся преимущественно ночью, во время сна больного, с применением специальных аппаратов – циклеров. Циклер обеспечивает в автоматическом режиме нагревание, инфузию РПД в полость брюшины, эвакуацию отработанного РПД из брюшной полости и взвешивание раствора для контроля ультрафильтрации [2], [4].

Однако возможности влиять на эффективность перитонеального диализа (на адекватность ПД экстракорпоральными методами ЗПТ, например гемодиализу) ограничены и касаются в основном только объема РПД, используемого больным в сутки. Оптимальным вариантом повышения эффективности ПД является увеличение объема РПД, заполняющего брюшную полость, в сочетании с уменьшением времени экспозиции РПД в брюшной полости (увеличением частоты обмена РПД).

Поэтому для обеспечения адекватности перитонеального диализа больному приходится использовать в сутки до 5...6 одноразовых контейнеров с РПД общим объемом 15...18 л. Введение одноразово в брюшную полость пациента до 2,5...3,0 л раствора создает дискомфорт в физическом состоянии пациента: появление болей в спине, чувство перерастянутости живота и затруднения дыхания. Можно также предполагать рост

частоты образования грыж и протечек ввиду увеличения внутрибрюшного давления [5].

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

Другими технологиями искусственного очищения, которые также успешно применяются в клинической практике являются непрерывные продолжительные низкопоточные методы ЗПТ [6], [7] и сорбционная терапия, обеспечивающая элиминацию из биологических жидкостей организма метаболитов (токсинов).

Сегодня повышенный интерес к методам низкопоточной продолжительной ЗПТ обусловлен их эффективностью, безопасностью и недостаточной адекватностью клинического воздействия обычной диализной терапии, особенно при острой почечной недостаточности [8].

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 ЗПТ, осуществлять контроль электролитов, обмена жидкостями и кислотно-щелочного баланса.

Сорбционные технологии экстракорпорального искусственного очищения основаны на процессах адсорбции, абсорбции, ионного обмена и широко применяются в клинической практике для элиминации из крови (гемосорбция), плазмы (плазмасорбция), лимфы (лимфосорбция) продуктов метаболизма. Техническая реализация современных сорбционных методов детоксикации организма основана на низкопоточном транспорте биологических жидкостей через стерильную колонку однократного применения, заполненную сорбентом.

Анализ достоинств автоматизированного перитонеального диализа и технологии низкопоточной продолжительной ЗПТ в сочетании с сорбционной технологией очистки физиологических сред позволил разработать диализно-сорбционный метод, обеспечивающий непрерывный низкопоточный автоматизированный перитонеальный диализ с постоянной регенерацией отработанного РПД.

Результаты научно-исследовательских и экспериментальных работ по регенерации РПД и сорбционной очистке диа-

лизирующей среды [9]–[11] показали перспективность работ по созданию экспериментального образца носимого аппарата, обеспечивающего элиминацию из стерильного РПД посредством мембранного массообменного устройства в экстракорпоральный контур, заполненный нестерильным диализирующим раствором, уремических метаболитов и ионов, а затем их сорбцию с использованием сорбционных материалов.

Разрабатываемый экспериментальный образец носимого аппарата должен обеспечивать постоянный, в течение 24 ч, низкопоточный автоматизированный ПД, что позволит значительно увеличить адекватность искусственного очищения, поскольку транспортирование и очищение отработанного РПД будут осуществляться в непрерывном режиме круглосуточно. Проведение ПД в непрерывном низкопоточном режиме приблизит эффективность процесса элиминации метаболитов из организма пациента к эффективности экскреторной функции почек здорового человека и снизит негативные воздействия, связанные с дискретным процессом удаления продуктов жизнедеятельности из организма.

Использование мембранного массообменного устройства позволяет значительно упростить эксплуатацию аппарата: сохранить стерильность контура перитонеального раствора при замене отработанных сорбционных материалов в нестерильном экстракорпоральном контуре, а также обеспечить возможность регулирования объема ультрафильтрации, удаляемого из брюшной полости. В качестве мембранного массообменного устройства применен гемодиализатор, обеспечивающий массоперенос из перитонеального раствора в диализат низко- и среднемолекулярных (в том числе белковых) соединений и управление скоростью ультрафильтрации при низких значениях вакуумметрического давления в полости по диализату гемодиализатора.

Для проведения эффективной сорбции из отработанного диализата таких метаболитов, как билирубин, мочевая кислота и креатинин, могут быть применены активированные угли марок 607С, WTD 816 и КАУСОРБ-212. Удаление избытка калия обеспечивается клиноптилолитом (цеолитом) $\text{Na}_6[\text{Al}_6\text{Si}_6\text{O}_{32}] \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Для удаления из отработанного диализата мочевины и белковых соединений были разработаны и изготовлены образцы специализированных (селективных) сорбентов.

Белки являются нежелательными продуктами перитонеального диализа. Однако белковые соединения с молекулярной массой до 30 000...40 000 Да проникают в РПД через перитоне-

Носимый аппарат для постоянного автоматизированного перитонеального диализа с диализно-сорбционной технологией регенерации РПД

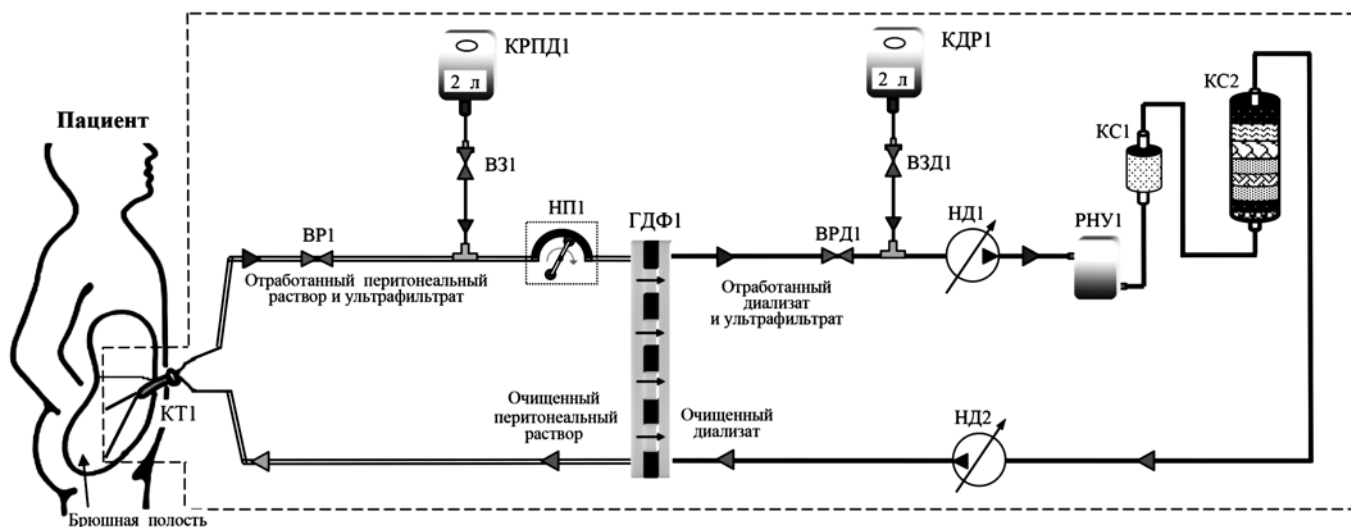


Рис. 1. Биотехническая система постоянного автоматизированного перитонеального диализа с диализно-сорбционной технологией регенерации РПД; КТ1 – катетер; ВЗ1 – вентиль заполнения; ВР1 – вентиль рециркуляции;

КРПД1 – контейнер перитонеального раствора; НП1 – насос перфузионный; ГДФ1 – гемодиализатор; ВЗД1 – вентиль заполнения диализатом; НД1, НД2 – насосы диализата; РНУ1 – резервуар накопительный ультрафильтрата; ВРД1 – вентиль рециркуляции диализата; КС1, КС2 – колонки сорбционные

альную мембрану, что приводит к «налипанию» белковой массы на поверхности используемых сорбентов и снижению эффективности сорбции.

Результаты экспериментальных работ подтвердили теоретические положения по созданию селективных материалов для сорбции мочевины и белков из физиологических растворов. Это позволило сформулировать концепцию технического построения аппарата для низкопоточной детоксикации организма с диализно-сорбционной технологией регенерации отработанного РПД. Предлагаемая технология устраняет необходимость предварительного последовательного преобразования азотосодержащих соединений, например мочевины, в аммиак, углекислый газ и воду, что характерно для уреазного метода разложения мочевины.

Структурная гидравлическая схема носимого аппарата для низкопоточного автоматизированного ПД с диализно-сорбционной технологией регенерации РПД в составе биотехнической системы представлена на рис. 1.

Для инфузии в брюшную полость пациента стерильного РПД используется двухпросветный катетер КТ1.

Заполнение брюшной полости РПД осуществляется из контейнера КРПД1 насосом НП1 через открытый клапан ВЗ1 и полость перитонеального раствора гемодиализатора ГДФ1.

После заполнения вентиль ВЗ1 закрывается, открывается вентиль рециркуляции ВР1 и начинается рециркуляция перитонеального раствора с объемной скоростью 150 мл/мин между брюшной полостью и полостью перитонеального раствора гемодиализатора ГДФ1.

Заполнение экстракорпорального контура диализирующим раствором осуществляется из контейнера КДР1 насосами НД1 и НД2 через открытый клапан ВЗД1, резервуар РНУ1, сорбционную колонку КС1 (обеспечивающую утилизацию из отработанного диализата избытка калия), сорбционную колонку КС2 (обеспечивающую утилизацию из отработанного диализата уремических метаболитов) и полость по диализату гемодиализатора ГДФ1. После заполнения вентиль ВЗД1 закрывается, открывается вентиль рециркуляции ВРД1 и начинается рециркуляция диализирующего раствора с объемной скоростью 350 мл/мин.

Крово- и лимфоток брюшины обеспечивают значительное трансмембранное перемещение электролитов, азотсодержащих продуктов метаболизма, пептидов, некоторого количества плазменных белков и белково-связанных токсинов в РПД [12].

В гемодиализаторе ГДФ1 под воздействием диффузионного, фильтрационного и конвективного переноса через мембрану массообменника низко-, среднемолекулярных и белковых соединений и жидкости в диализирующий раствор осуществляется регенерация отработанного перитонеального раствора. Для элиминации из отработанного диализирующего раствора уремических метаболитов используется сорбционная колонка, состав сорбентов которой представлен на рис. 2.

Сорбционная колонка КС2 (см. рис. 2) содержит композицию следующих сорбционных материалов: модифицированного активированного угля У-ГГДИФ; активированного угля БАУ, насыщенного оксидом магния (MgO); активированного угля ФАС; гранулята поликарбоновой кислоты (ПЭДТА) и триацетата целлюлозы (ТАЦ); композицию катионообменной смолы КУ-23 с углем ФАС; карбоната магния; оксида магния и активированного угля.

В первом слое модифицированный активированный уголь обеспечивает элиминацию из диализата белковых соединений. Модифицированный активированный уголь получен путем введения в структуру активированного угля БАУ практически неводорастворимой гексагидроксодифеновой кислоты (ГГДИФ) – дубильного вещества, активирующего при взаимодействии на высокоразвитой поверхностной структуре с водно-белковыми растворами коагуляцию и агрегацию белковых молекул.

Применение ГГДИФ смещает pH раствора в сторону кислотной среды: $\text{pH} = 4,5...5,0$. Поэтому для стабилизации значений водородного показателя в диапазоне $\text{pH} = 7,2...7,4$

во втором слое применяется активированный уголь БАУ, насыщенный оксидом магния (MgO), – далее АУНОМ.

В третьем слое для удаления из отработанного диализата креатинина применяется фармацевтический активированный уголь ФАС. Аналогичными свойствами обладает активированный уголь КАУСОРБ.



Рис. 2. Состав сорбционной колонки, используемой для элиминации из отработанного диализирующего раствора уремических метаболитов

Для элиминации из диализата мочевины в сорбционной колонке используется гранулят в составе поликарбоновой кислоты (ПЭДТА) и триацетата целлюлозы (ТАЦ). Поскольку ПЭДТА обладает свойствами внутренней соли, для оптимальной работы ПЭДТА в отношении мочевины требуется создание щелочной среды с $\text{pH} \sim 8,5...9,0$. Такие значения pH достигаются расположением слоя АУНОМ перед применением ПЭДТА-ТАЦ в сорбционной колонке.

Положительные и отрицательные заряды мочевины взаимодействуют с зарядами ПЭДТА, являющейся амфотерным соединением. Значительная молекулярная масса гранулята приводит к резкому снижению растворимости и осаждению мочевины на сорбенте.

Далее для стабилизации значений pH выходного раствора в диапазоне 7,2...7,4 используется композиция катионообменной смолы КУ-23 (сульфопроизводное сополимера полистирола-дивинилбензола) в сочетании с фармацевтическим углем ФАС.

Для элиминации мочевой кислоты из отработанного диализата применяется карбонат магния. Использование практически нерастворимого в воде карбоната магния значительно снижает содержание мочевой кислоты, а также свободного фосфора. Поскольку удельная поверхность кристаллического карбоната магния невелика, для увеличения удельной поверхности карбонат магния нанесен на активированный уголь БАУ.

Мочевая кислота, взаимодействуя с карбонатом магния, образует малорастворимый в воде уреид магния, однако эта реакция протекает с выделением диоксида углерода. Для устранения данного недостатка применяется оксид магния (MgO) в качестве связующего агента для диоксида углерода.

Прямое использование оксида магния является затруднительным, так как он представляет собой мелкодисперсный порошок, нерастворимый в воде, но медленно реагирующий с водой с образованием гидроокиси, вымываемый и распространяемый по сорбционной колонке в отсутствие фиксации. Поэтому он фиксируется на развитой поверхности активированного угля БАУ.

На выходе из сорбционной колонки очищенный диализат транспортируется через слой активированного угля, обеспечивающего дополнительную фильтрацию раствора от взвешенных частиц.

Элиминация из диализата избытка калия осуществляется посредством клиноптилолита, расположенного в сорбционной колонке КС1 (см. рис. 1).

Регулирование скорости ультрафильтрации [скорости удаления жидкости из РПД перитонеального (интракорпорального) контура] обеспечивается изменением трансмембранного давления посредством насосов НД1 и НД2 экстракорпорального контура (см. рис. 1).

По окончании срока эксплуатации изделий однократного применения для их замены осуществляют слив РПД и диализирующего раствора.

Управление экспериментальным образцом носимого аппарата осуществляется смартфоном, на который установлена специализированное программное обеспечение. Составные части аппарата устанавливаются на конструктив, размещаемый в рюкзаке, что обеспечивает свободу перемещения и эксплуатации. Длительность функционирования аппарата от автономного источника питания составляет ориентировочно 5 ч, а замену изделий однократного применения планируют производить через каждые 12 ч эксплуатации.

Заключение

Разработана технология диализно-сорбционной регенерации РПД, основанная на использовании диализа для очистки отработанного РПД с последующей регенерацией диализирующей среды сорбционным методом.

Принципиальной новизной предложенной технологии является применение мембранного массообменного устройства обеспечивающего:

- отделение контура брюшной полости пациента, заполненного стерильным РПД, от экстракорпорального контура с нестерильной диализирующей средой;
- возможность применения нестерильных материалов однократного применения для регенерации диализирующей среды;
- возможность регулирования объема удаляемого ультрафильтрата.

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: 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 (дата доступа: 14.12.2017).

5. Клинический протокол: перитонеальный диализ / <http://docplayer.ru/34518217-Klinicheskiy-protokol-peritonealnyy-dializ.html> (дата доступа: 10.03.2018).
6. Современная медицина. Продленные низкотоочные методы ЗПТ / <https://www.mtd-slovar.ru> (дата доступа: 10.11.2017).
7. 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.
8. Эфферентная терапия / Под ред. А.Л. Костюченко. – СПб.: ИКФ Фолиант, 2000. С. 25-99.
9. Gordon A., Lewin A.J., Marantz L.B. et al. Sorbent regeneration of dialysate // *Kidney International*. 1976. Vol. 10. PP. 277-283.
10. Эвентов В.Л. Методы и средства регенерации диализирующего раствора в аппаратах «искусственная почка» / Автореф. дис. ... канд. техн. наук. – М., 1989. 27 с.
11. 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.
12. Перитонеальный диализ / <https://znai.ru/art/400219000.php> (дата доступа: 10.11.2017).

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник,
отдел высокотехнологических медицинских изделий,
АО «Зеленоградский
инновационно-технологический центр»,
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,
Борис Михайлович Путря,
инженер,
научно-исследовательская лаборатория систем
искусственной биомедицинской регуляции,
Институт биомедицинских систем НИУ МИЭТ,
Андрей Михайлович Шпикалов,
ст. научный сотрудник,
Федеральный институт
промышленной собственности,
Юрий Владимирович Тарасов,
проектный менеджер,
ООО «Бета-тех»,
Юрий Иванович Филиппов,
научный сотрудник,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии»
Минздрава России,
Максим Дмитриевич Боярский,
генеральный директор,
ООО «Бета-тех»,
г. Москва,
e-mail: vicgrin@gmail.com