

На правах рукописи



Базаев Николай Александрович

ИССЛЕДОВАНИЯ, РАЗРАБОТКА И СОЗДАНИЕ АВТОНОМНОЙ
НОСИМОЙ АППАРАТУРЫ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

Специальность 05.11.17 – Приборы, системы и изделия медицинского
назначения

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора технических наук

Москва – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники»

Официальные оппоненты:

Каграманов Георгий Гайкович, доктор технических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технический университет имени Д.И. Менделеева», заведующий кафедрой мембранной технологии;

Ивахно Наталия Валериевна, доктор технических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тульский государственный университет», заместитель директора Института высокоточных систем им. В.П. Грязева ТулГУ;

Белов Сергей Владимирович, доктор технических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Научного центра лазерных материалов и технологий.

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина), г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «10» марта 2021 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.24 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана в зале Ученого Совета по адресу: 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана и на сайте www.bmstu.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенных гербовой печатью, просьба направлять по адресу: 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1, МГТУ им. Н.Э. Баумана, ученому секретарю диссертационного совета Д 212.141.24

Ученый секретарь
диссертационного совета



Самородов Андрей
Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Развитие современной медицины напрямую связано с необходимостью комплексного подхода в лечении хронических заболеваний, поскольку организм человека является сложной поливариантной системой с большим количеством взаимосвязей. В случае хронической почечной недостаточности основная задача здравоохранения состоит в создании высокоэффективных систем искусственного очищения крови, которые компенсируют утраченную экскреторную функцию природных почек.

Диссертационная работа посвящена решению научной проблемы восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения с помощью автономной носимой аппаратуры для искусственного очищения крови. Работа данной аппаратуры базируется на приближении процессов фильтрации и реабсорбции, происходящих в почках с помощью методов регенерации биологических жидкостей для длительного перитонеального диализа.

Создание отечественной автономной носимой аппаратуры для длительного перитонеального диализа позволит сформировать основу для импортозамещения (сегодня 99 % диализной аппаратуры, используемой в Российской Федерации, зарубежного производства). Эффект от внедрения автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа позволит решить следующие задачи национального проекта «Здравоохранение»: снижение смертности населения трудоспособного возраста и обеспечение оптимальной доступности для населения медицинских организаций, оказывающих медико-санитарную помощь. Согласно официальной статистике, в России только 20 % нуждающихся обеспечены заместительной почечной терапией. Основная причина – дороговизна процедуры диализа и удалённость диализных центров от места жительства пациентов. Актуальность диссертационной работы также подтверждается её направленностью на преодоление технологических барьеров дорожной карты «Хелснет» Национальной технологической инициативы (НТИ) и соответствием приоритетам Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации, пункту в): переход к персонализированной медицине, к высокотехнологичному здравоохранению, к технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов.

Степень разработанности темы. В России основы проектирования аппаратуры искусственного очищения крови

заложили Козлов Ю.Г., Хайтлин А.И., Гринвальд В.М., Нефёдкин С.И., Эвентов В.Л. Васильев Ю.Б., Веденков В.Г., Викторов В.А., Ершов Ю.А. и др. В период с 1970 по 2001 г было создано несколько моделей аппаратов для гемодиализа со сливом диализирующего раствора и комплектов расходных материалов к ним. Последней и наиболее современной версией является аппарат Ренарт-200, разработанный под руководством Селищева С.В. в НИУ МИЭТ в 2009–2012 гг. Разработкой автономной аппаратуры для гемодиализа с регенерацией диализата занимались Гринвальд В.М., Нефёдкин С.И., Шадиев Б.Ш. и др.

Применяемая в клинической практике аппаратура для искусственного очищения крови (гемодиализа) обладает рядом недостатков: низкая автономность, сложность использования в домашних условиях, высокая интенсивность воздействия на организм, значительные массогабаритные характеристики и количество расходных материалов. Альтернативой гемодиализу является перитонеальный диализ, позволяющий пациентам самостоятельно проводить процедуру искусственного очищения крови в домашних условиях. При этом по таким параметрам как сохранение остаточной функции почек, физиологичность искусственного очищения крови и качество жизни пациентов перитонеальный диализ превосходит гемодиализ. Однако и перитонеальный диализ обладает недостатками: необходимость частой замены диализирующего раствора (в случае дневного диализа) и большой расход диализата (при автоматизированном ночном диализе).

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений в области искусственного очищения крови является создание автономного носимого аппарата для длительного перитонеального диализа без смены диализирующего раствора. Технологии для осуществления таких процедур признаются прорывными, а развитие науки и техники для их получения – приоритетными в соответствии с «Программой разработки прорывной аппаратуры» (FDA, США).

Мировые тенденции в области создания биомедицинской аппаратуры восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения заключаются в миниатюризации и последующем переходе к имплантируемым системам для замещения функций природных почек. При этом оба эти этапа характеризуются принципиально новым научно-техническим подходом.

Целью работы является решение научной проблемы восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов с хронической почечной недостаточностью средствами автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа, имеющей важное социально-экономическое значение для перехода к персонализированной медицине и высокотехнологичному здравоохранению.

Для достижения поставленной цели решены следующие **задачи**:

1. Разработка биотехнической модели восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов средствами автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа.

2. Исследование биотехнических моделей регенерации диализата и разработка эффективной подсистемы регенерации диализата для автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа.

3. Разработка биотехнической модели корректировки эквивалентного объёма жидкости пациента, находящегося на длительном перитонеальном диализе.

4. Проектирование автономного носимого аппарата для перитонеального диализа, состоящего из подсистем управления, рециркуляции, энергопитания, регенерации диализата, регуляции концентрации глюкозы и корректировки эквивалентного объёма жидкости пациента.

5. Проведение биомедицинского эксперимента с целью оценки эффективности функционирования автономного носимого аппарата для длительного перитонеального диализа и подтверждения возможности его использования в практическом здравоохранении.

Объектом исследования являются биотехнические системы с аппаратурой для замещения экскреторной функции почек.

Предмет исследования являются автономные носимые системы для искусственного очищения крови методом перитонеального диализа

Теоретическая и практическая значимость работы.

Теоретическая значимость работы заключается в следующем:

1. Впервые в России разработана биотехническая модель восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов средствами автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа, позволяющая обеспечивать следующие технические характеристики: масса аппарата – 4 кг, время автономной

работы – 8 ч, время работы расходных материалов – 12 ч (удаление до 1 л жидкости, скорость элиминации мочевины – 0,8 г/ч, креатинина – 0,1 г/ч, мочевой кислоты – 0,05 г/ч, фосфатов – 40 мг/ч).

2. Подсистема регенерации диализата позволяет: увеличить время использования диализата при перитонеальном диализе в 4 раза, проводить корректировку химического состава диализата, поддерживать ионный состав диализата в диапазоне 7 % от начальных значений.

3. Разработанная техническая система электролизного удаления мочевины на графитовых электродах позволяет увеличить скорость элиминации мочевины в 1,5 раза по сравнению с аналогичными системами с титан-платиновыми электродами.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

1. Разработанная биотехническая модель восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов позволила изготовить первый отечественный автономный носимый аппарат для перитонеального диализа.

2. Результаты диссертационной работы могут быть использованы при создании отечественного производства персонализированной аппаратуры нового поколения для жизнеобеспечения пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанная биотехническая модель регенерации диализата позволяет производить удаление мочевины, креатинина, мочевой кислоты, фосфатов и белковых соединений с массовыми скоростями 0,8 г/ч; 0,1 г/ч; 0,05 г/ч; 40 мг/ч и 10 мг/ч соответственно, при этом ионный состав диализата поддерживается в диапазоне значений $\pm 7\%$ от начальных значений.

2. Разработанная биотехническая модель позволяет восстанавливать нарушенную поливариантную систему мочевыделения биологических объектов, что выражается в снижении концентрации общего белка, креатинина, фосфатов, мочевины, α_1 -микроглобулина, β_2 -микроглобулина.

3. Разработанный автономный носимый аппарат позволяет увеличить длительность процедуры перитонеального диализа от одного комплекта расходных материалов с 4-6 до 12 ч.

Результаты работы внедрены в учебный процесс «Национального исследовательского университета «Московский институт электронной техники» при обучении студентов по

направлению «Биотехнические системы и технологии»; нашли отражение в научно-исследовательских и опытно-конструкторских работах АО «ЗИТЦ» и АО «Завод Протон»; используются в научно-практической деятельности Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты диссертационной работы получены с использованием современной серийно выпускаемой поверенной аппаратуры. Результаты моделирования совпадают с экспериментально полученными данными. Эффективность предлагаемого подхода к восстановлению нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов с помощью автономного носимого аппарата для перитонеального диализа подтверждена результатами лабораторных и биомедицинских экспериментов.

Все результаты, представленные в диссертации, получены лично автором либо под его непосредственным руководством. Участие соавторов сводится к методическим консультациям или получению экспериментальных результатов по разработанным автором методикам.

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на всероссийских и международных конференциях, в том числе: XI Российско-Германская конференция (Аахен, 2015 г.); XII Российско-Германская конференция (Суздаль, 2016 г.); XIII Российско-Германская конференция (Аахен, 2018 г.); XX-XV Всероссийская конференция «Микроэлектроника и информатика», (Москва, 2013-2018 гг.); II международная конференция и выставка «Физтех-Мед 2015: Физика живых систем. Прошлое, настоящее и будущее» (Москва, 2015 г.); XLIII Конгресс европейского общества искусственных органов (Польша, 2016 г.); XLIV Конгресс европейского общества искусственных органов (Вена, 2017 г.); XLV Конгресс европейского общества искусственных органов (Мадрид, 2018 г.); LIV Ежегодный конгресс Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (Мадрид, 2017 г.); LV Ежегодный конгресс Европейской почечной ассоциации и Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) (Копенгаген, 2017 г.); Международная конференция инженеров в секции биомедицинской инженерии IEEE (Москва 2017, 2018 гг., Казань

2018 г., Екатеринбург 2018 г.); Международный биомедицинский саммит Сеченовского университета SIBS (Москва, 2018 г.).

Работа над диссертацией выполнялась в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2014–2020 годы» и в целях реализации «дорожной карты» НТИ «Хелснет». Исследования по тематике диссертационной работы проводились в рамках следующих проектов: «Исследования и разработка базовых технологий для создания носимого аппарата внепочечного очищения крови» (2014–2016 гг.), «Исследование и разработка портативного автоматического аппарата для длительной персональной инсулинотерапии пациентов» (2016–2018 гг.), «Исследование научно-технологических принципов проектирования персонализированной носимой аппаратуры для низкопоточной экстракорпоральной детоксикации организма и изготовление опытных образцов аппарата» (2017–2020 гг.), в том числе в рамках Соглашения № 14.579.21.0152, идентификатор проекта RFMEFI57917X0152.

Результаты диссертационной работы были использованы в проекте повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди мировых научно-образовательных центров (Программа «5-100») в рамках деятельности Института бионических технологий и инжиниринга Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

За работы, которые являются частью данной диссертации, автору получил право получения гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских учёных-кандидатов наук (МК-7863.2016.4).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 98 печатных работ (13 из них без соавторов), в том числе 36, соответствующих требованиям ВАК для докторских диссертаций, среди которых 5 патентов на изобретения и 7 авторских свидетельств на программы для ЭВМ.

Объём и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, списка сокращений, списка литературы. Основное содержание работы изложено на 320 страницах, работа содержит 206 рисунков и 58 таблиц. Список литературы включает 200 библиографических источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи, определены направления исследований, отражены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

В первой главе приводится анализ современного научно-технического состояния аппаратуры для восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения пациентов с хронической почечной недостаточностью и принципы её функционирования.

Биологическая поливариантная система мочевыделения выполняет такие жизненно важные процессы, как удаление уремических токсинов, регуляцию водного и ионного баланса организма, выработку гормонов. При её нарушении развивается хроническая почечная недостаточность, и для таких пациентов используется диализная аппаратура, которая компенсирует утраченную экскреторную функцию почек.

В настоящее время существует два клинически применяемых метода искусственного очищения крови: гемодиализ (ГД) и перитонеальный диализ (ПД). При гемодиализе кровь забирается из организма, очищается под воздействием диализата в специальном массообменном устройстве (диализаторе), после чего возвращается в кровеносную систему. Процедура проводится раз в три дня, при этом одновременно расходуется до 150 л диализата. При перитонеальном диализе управляющая среда (диализат) помещается в брюшную полость пациента, и процессы массопереноса происходят через перитонеальную мембрану. Объём используемого диализата для взрослого человека составляет от 2 до 3 л, а частота замены – от 4 до 6 ч.

Основными недостатками перечисленных методов являются значительный расход диализата, ограниченная мобильность пациентов во время диализа, необходимость использования аппаратуры в специализированных помещениях, низкая биосовместимость и физиологичность. В последние 25–30 лет особое внимание уделяется созданию носимой персонализированной аппаратуры для внепочечного очищения крови, которая позволит устранить такие недостатки существующей аппаратуры, как низкая автономность, сложность эксплуатации в домашних условиях, высокая интенсивность воздействия на организм, значительные массогабаритные характеристики и количество используемых

расходных материалов. Ключевым отличием такой аппаратуры является осуществление регенерации диализата с целью увеличения времени его использования.

Исполнение автономной носимой аппаратуры для искусственного очищения крови может базироваться как на методе ГД, так и на методе ПД, однако последний имеет ряд преимуществ: выше качество жизни пациентов, возможность проведения процедуры диализа в домашних условиях, дольше сохраняется остаточная функция почек, скорость очищения крови от продуктов метаболизма сравнима со скоростью очищения организма природными почками, удаляются высокомолекулярные метаболиты.

На сегодняшний день можно выделить два прототипа (Рисунок 1) автономного носимого аппарата для перитонеального диализа: WEAKID (Нидерланды) и AWAK (США, Сингапур).



Рисунок 1. Прототипы автономных носимых аппаратов для перитонеального диализа: слева – WEAKID (Нидерланды), справа – AWAK (США, Сингапур)

Каждый из этих аппаратов содержит систему регенерации диализата. Для регенерации диализата используются следующие физические принципы:

- сорбция (использование активированных углей для удаления низкомолекулярных метаболитов из отработанного диализата);
- электролиз (электроокисление мочевины на поверхности платиновых электродов, погружённых в диализат, путём пропускания через них электрического тока);
- катализ химических реакций (использование уреазы для катализа реакции гидролиза мочевины);

– селективное связывание веществ (формирование на поверхности активированных углей активных центров, повышающих сорбционную ёмкость по отношению к требуемым метаболитам).

Автономный носимый аппарат для ПД (далее - Аппарат) в общем виде представляет собой совокупность взаимосвязанных гидравлических и электрических элементов (Рисунок 2).

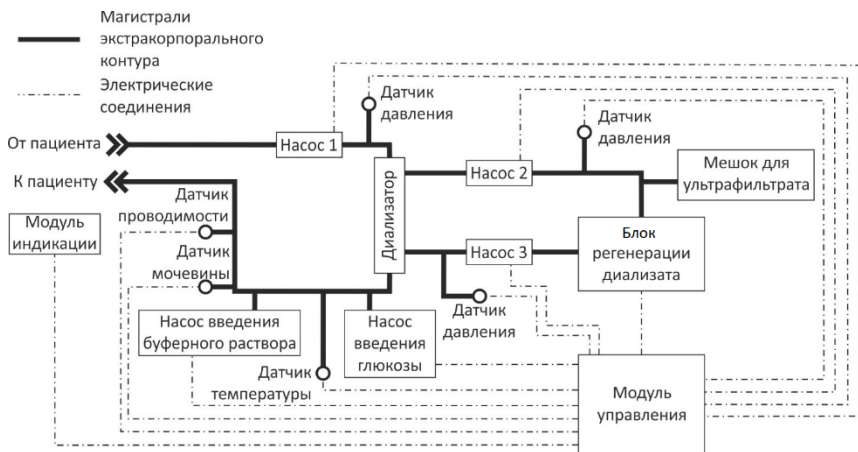


Рисунок 2. Структура автономного носимого аппарата для ПД

Модуль управления задаёт параметры процедуры, сбор, обработку и анализ данных, получаемых с датчиков и исполнительных элементов, обеспечивает контроль безопасности и взаимодействие с пациентом. Перемещение диализата по экстракорпоральному контуру осуществляется тремя роликовыми насосами: первый забирает диализат из брюшной полости, второй и третий – создают возможность перемещения диализата в контуре регенерации и удаления излишков жидкости в мешок для ультрафильтрата.

Блок регенерации диализата удаляет продукты метаболизма, переходящие в него из организма пациента во время диализа. На выходе из экстракорпорального контура насосом буферного раствора корректируется ионный состав, а насосом введения глюкозы – осмолярность диализата. Контроль температуры, проводимости и давления обеспечивается системой соответствующих датчиков.

Реализация такой схемы порождает сложную и избыточную техническую структуру, которой пациент не сможет пользоваться

самостоятельно из-за большого количества подключений и расходных материалов.

Диссертационная работа направлена на создание биотехнической модели восстановления поливариантной системы мочевого выделения человека с Аппарата. Требования к Аппарату были сформулированы, исходя из характеристик природной почки и системного подхода при проектировании биотехнической системы (БТС) восстановления поливариантной системы мочевого выделения человека (Рисунок 3).

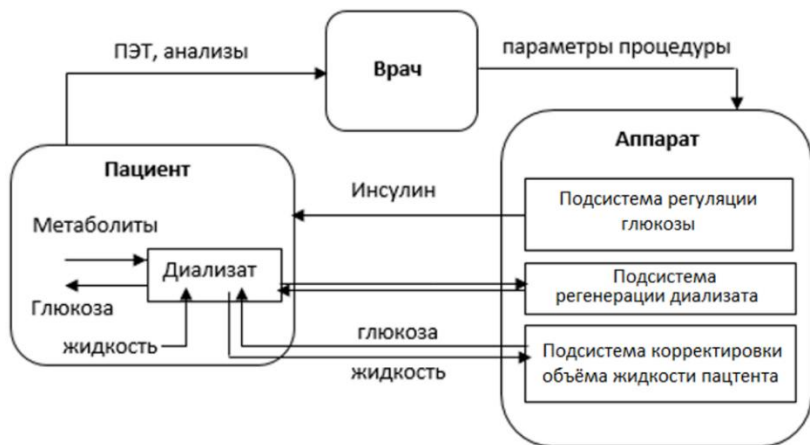


Рисунок 3. Биотехническая система восстановления поливариантной системы мочевого выделения

В Аппарате можно выделить подсистему регуляции глюкозы (компенсация роста концентрации глюкозы в крови пациента при перитонеальном диализе), и подсистему регенерации диализата (удаление продуктов метаболизма из диализата с целью повышения длительности его использования) и подсистему коррективы объёма жидкости пациента (регулирование удаляемой из организма жидкости). Исходя из характеристик здоровой природной почки, определим следующие функциональные требования к разрабатываемому Аппарату: 1) удаление из диализата продуктов метаболизма: мочевина – 0,8 г/ч, креатинин – 0,1 г/ч, мочевая кислота – 0,05 г/ч, фосфаты – 40 мг/ч); 2) стабилизация водного баланса (возможность удаления излишков жидкости от 0 до 1 л за процедуру); 3) стабилизация ионного баланса организма (поддержание концентрации ионов натрия, хлора, кальция, калия в пределах $\pm 7\%$ от начального значения); 4) коррективка концентрации глюкозы в

крови пациента на ПД. Приемлемые для пациента технические характеристики Аппарата: 1) время работы без смены расходных материалов – не менее 12 ч; 2) автономность; 3) масса не более 4 кг; 4) габариты не более 600 × 500 × 300 мм.

Вторая глава посвящена разработке и исследованиям биотехнической модели подсистемы регенерации диализата автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа (Рисунок 4).

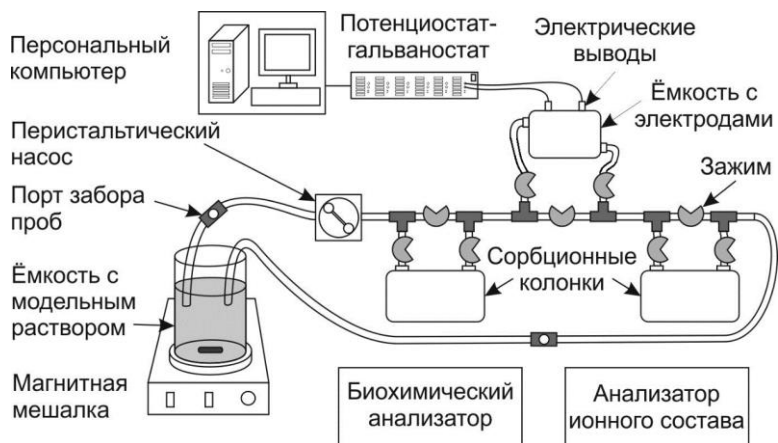


Рисунок 4. Модель подсистемы регенерации диализата

В качестве модельного раствора использовался диализат с добавлением мочевины, креатинина и мочевой кислоты с начальными концентрациями 30–35 ммоль/л, 800–900 мкмоль/л и 150–200 мкмоль/л соответственно. Рециркуляция раствора в контуре осуществлялась с расходом 40–70 мл/мин. Объём сорбционной колонки – 75 мл. Электрохимическая ячейка представляет собой ёмкость объёмом 300 мл с расположенными в нём электродами. Проходящий через диализат электрический ток регулировался потенциостатом-гальваностатом ПИ-Pro-100. Концентрация метаболитов и ионов измерялась с помощью биохимического анализатора StatFax 3300 и анализатора АЭК соответственно.

Исследования пассивных методов регенерации диализата

Пассивными методами являются сорбция и катализ химических реакций. Для испытаний были выбраны следующие промышленно выпускаемые активированные угли: WTD816, Каусорб-212, 607С,

БАУ-А, ФАС и гемосорбенты: ГСГД-100, СНК-100, ОВОСОРБ. Результаты испытаний и критерии выбора сорбента представлены в Таблице 1.

Активированный уголь Каусорб-212 обладает хорошей сорбционной ёмкостью по отношению к креатинину и мочевой кислоте, дешёвый, однако значительно подщелачивает диализат. В диссертационной работе разработана методика предварительной обработки Каусорб-212 для снижения его негативного воздействия на pH диализата, которая заключающаяся в его последовательной обработке дистиллированной водой (1 ч), 0,3 М раствором соляной кислоты (4 ч), дистиллированной водой (1 ч), насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 ч) и дистиллированной водой (1 ч). Обработанный активированный уголь обозначен в Таблице 1 как Каусорб+. Для повышения сорбционной ёмкости активированного угля Каусорб+ по отношению к мочеvine разработан метод модификации введением в его структуру этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), которая приводит к снижению растворимости мочевины с её последующим осаждением на поверхность сорбента. Для удаления белковых соединений в структуру активированного угля вводится гексогидроксодифеновая кислота (ГГДИФ), активирующая агломерацию белковых молекул при взаимодействии с водно-белковыми растворами. Синтезирован сорбент на основе уреазы, иммобилизированной на сефарозу для катализа реакции гидролиза мочевины.

Выбор сорбента осуществлялся методом многокритериальной оценки. Как можно видеть, наибольшим значением функции эффективности обладает активированный уголь Каусорб+.

Исследование электрохимического метода регенерации диализата

При пропускании электрического тока через диализат на поверхности электродов происходит разложение ряда веществ, в том числе анодное разложение мочевины. Долгое время «золотым стандартом» электродов для разложения мочевины являлось платиновое покрытие на титановой подложке. Однако платина является редким и дорогостоящим металлом. Кроме того, в ходе электролиза платина переходит в диализат, что может привести к её накоплению в организме пациента.

Таблица 1.

Результаты испытаний сорбционных материалов

Критерий	БАУ-А	ФАС	WTD 816	Каусорб	Каусорб+*	ГСГД	ЭДТА*	ГГДДФ*	Уреаза*	Вес критерия
Средняя скорость удаления (6 часов):										
креатинин, мг/ч	27	223	70	88	91	95	46	50	71	0,1
мочевина, мг/ч (в первый час)	96	275	332	300	296	40	340	12	96	0,1
мочевая к-та, мг/ч	20	58	18	28	30	52	15	58	46	0,1
рН диализата, –	6,6	7,1	9,3	9,6	7,4	7,7	7,4	6,8	9,0	0,16
Стоимость, тыс.руб./кг	0,2	12	0,2	0,25	0,4	3,8	0,6	0,6	1,3	0,3
Изменение Na^+ , %	7	5	7	7	7	2	10	15	40	0,1
Изменение Ca^{2+} , %	5	20	50	5	5	2	62	69	20	0,07
Изменение Cl^- , %	5	5	5	15	15	1	3	3	3	0,07
Значение $F \times 10$, –	6,9	5,5	6,0	4,6	7,3	4,9	6,1	5,3	2,3	–

* разработанный/подготовленный сорбент.

В связи с этим одной из актуальных задач являлся поиск альтернативных платине материалов, обладающих сравнимой электро-каталитической активностью по отношению к мочеvine, однако более дешёвых и биосовместимых.

В диссертационной работе рассмотрены никель-кобальтовые сплавы, углеродные материалы, металлы платиновой группы, алмазные и алмазоподобные покрытия, допированные различными металлами. Результаты оценки электро-каталитической активности наилучших образцов: графит – $1,47 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$, C-SiC_(Mo) – $1,20 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$, Ti-Pt_(вп) – $0,97 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$, Ti-SiC_(алм) – $0,16 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$, Ti-Rh_(зо) – $0,15 \text{ мг/см}^2/\text{ч}$.

Результаты проведённых исследований показали, что графит обладает в 1,5 раза большей электрокаталитической активностью по отношению к мочеvine, чем платина. В Таблице 2 представлены результаты регенерации модельного раствора с помощью электролиза. Как можно видеть, графит превосходит платину по всем показателям.

Таблица 2.

Результаты электрохимической регенерации диализата

Показатель	Ca^{++} , ммоль/л	K^+ , ммоль/л	Na^+ , ммоль/л	Cl^- , ммоль/л	Мочев., ммоль/л	pH, –
$ \Delta _{\text{PI}}$	0,06	0,08	5,9	43,0	9,0	1,4
$ \Delta _{\text{C}}$	0,02	0,02	2,7	5,0	16,0	0,6

С целью повышения эффективности электролиза на графитовых электродах был проведен ряд исследований и получены следующие результаты.

1. Определена зависимость скорости удаления мочевины от плотности тока, протекающего через электролизёр (Рисунок 5). Оптимальная плотность тока – 5 mA/cm^2 (критерии оптимальности: скорость удаления мочевины и расход электроэнергии).

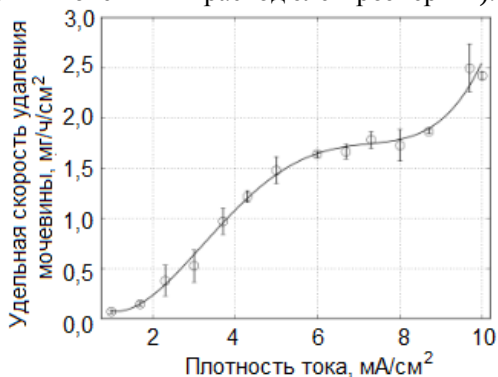


Рисунок 5. Зависимость удельной скорости удаления мочевины от плотности тока

2. Скорость удаления мочевины линейно зависит от силы тока, протекающего через электролизёр, и не зависит от концентрации мочевины в диализате (в диапазоне концентраций 7–50 ммоль/л).

3. Скорость удаления мочевины максимальна при смене полярности электродов каждые 5 мин (рассмотренный диапазон 0–10 мин).

4. Скорость удаления мочевины не зависит от расхода диализата через электролизёр (в диапазоне от 40 до 100 мл/мин) и от межэлектродного расстояния (в диапазоне от 1 до 5 мм).

5. Ионный состав диализата «Баланс» в наибольшей степени стабилен при электролизе (Таблица 3).

Таблица 3.

Изменение ионного состава диализата при электролизе

Параметр	ΔNa^+	ΔCl^-	ΔCa^{2+}	pH_{end}
Размерность	ммоль/л			—
Extraneal 8,25%, pH=7	-2,3	+13,2	+0,1	6,4
Balance 1,5%, pH=7	-0,6	+1,4	+0,1	7,1
Fresenius CAPD 2,25%, pH=5,5	-4,3	+39,2	-0,1	6,7

6. Скорость разрушения (убыль массы) электрода в ходе электролиза составляет $1,2 \pm 0,3$ мг/ч, что соответствует ресурсу непрерывного использования электролизёра – 1 год (образуемые в процессе электролиза мелкодисперсные углеродные частицы эффективно сорбируются выходным фильтром).

7. Скорость разложения воды при электролизе – $5,0 \pm 0,1$ г/ч.

В результате проведенных исследований разработана и запатентована подсистема регенерации диализата автономного носимого аппарата для перитонеального диализа (Рисунок 6).

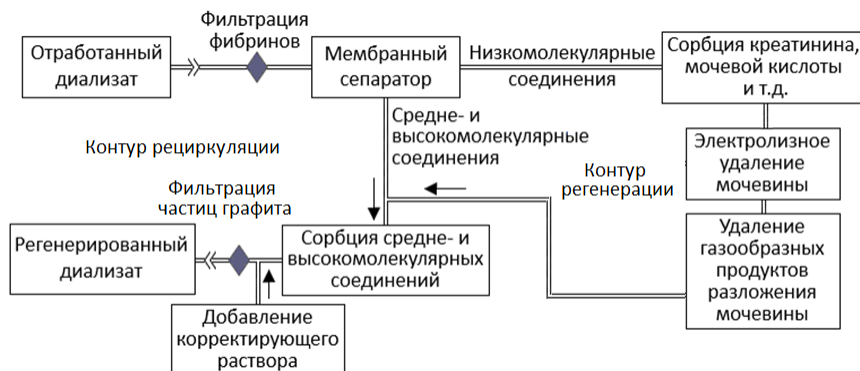


Рисунок 6. Схема подсистемы регенерации диализата автономного носимого аппарата для перитонеального диализа

Подсистема регенерации диализата отделяет низкомолекулярные соединения для их элиминации в контуре сорбционно-электрохимической регенерации (сорбенты Каусорб+ и ГГДИФ, электролиз на графитовых электродах). Средне- и высокомолекулярные соединения удаляются из диализата в контуре рециркуляции сорбентами Каусорб+ и ГГДИФ.

На входе в контур рециркуляции производится фильтрация фибринов, а на выходе – углеродных частичек от активированного угля и электродов.

Третья глава посвящена разработке биотехнической модели восстановления нарушенной поливариантной системы мочевого выделения человека с помощью Аппарата, физическая модель которой представлена на Рисунке 7. В качестве имитатора пациента выступает термостат, поддерживающий диализат в рабочей ёмкости при постоянной температуре 37 °С и программируемый дозатор, имитирующий переход продуктов метаболизма из крови в диализат.



Рисунок 7. Физическая модель биотехнической системы восстановления нарушенной поливариантной системы мочевого выделения

Аппарат подключается к имитатору пациента с помощью испытательной магистрали, снабжённой системой коннекторов и разъёмов. Аппарат управляется с помощью персонального компьютера через интерфейс пользователя. Физическая модель позволяет в лабораторных условиях проводить испытания Аппарата в условиях, максимально приближенных к клиническим, а также воспроизводить возможные нештатные ситуации при эксплуатации Аппарата.

Для математического моделирования биотехнической системы представим её в виде трёх резервуаров, разделённых полупроницаемыми мембранами (Рисунок 8).

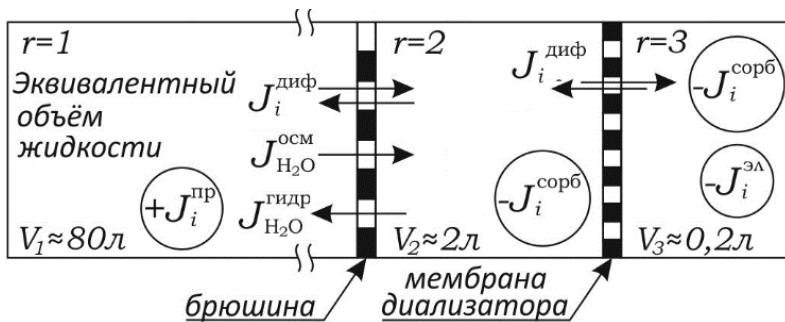


Рисунок 8. Схема переноса веществ в биотехнической модели

Модель биотехнической системы состоит из двух частей: модели искусственного очищения крови и модели регуляции глюкозы в крови. Модель искусственного очищения крови представима в виде:

$$\begin{cases}
 \frac{dN_M^1}{dt} = \frac{dN_M^{IP}}{dt} + D_M^B \cdot \nabla C_M^{12} \cdot S_B - \frac{dV_{OCM}}{dt} \cdot C_M^1 + \frac{dV_\Gamma}{dt} \cdot C_M^2 \\
 \frac{dN_M^2}{dt} = -D_M^B \cdot \nabla C_M^{12} \cdot S_B + \frac{dV_{OCM}}{dt} \cdot C_M^1 - \frac{dV_\Gamma}{dt} \cdot C_M^2 + D_M^D \cdot \nabla C_M^{23} \cdot S_D - \frac{dN_M^{COPB,2}}{dt} \\
 \frac{dN_M^3}{dt} = -D_M^D \cdot \nabla C_M^{23} \cdot S_D - \frac{dN_M^{COPB,3}}{dt} - \frac{dN_M^{\text{эл}}}{dt} \\
 \frac{dV_{OCM}}{dt} = \frac{\kappa}{\eta} \cdot S_M \cdot \nabla p_\Sigma \\
 \frac{dN_M^{\text{эл}}}{dt} = \frac{\theta \cdot I}{F \cdot z_u} \\
 \frac{dV_\Gamma}{dt} = \lambda \cdot V_2 \\
 \frac{dN_M^{COPB,W}}{dt} = -k_1 \cdot N_M^W \cdot (A_m - N_{M0}^W + N_M^W) + k_2 \cdot (N_{M0}^W - N_M^W) \\
 \Delta p_\Sigma = \sum_j i_j \cdot R \cdot T \cdot \Delta C_j
 \end{cases}$$

где N_M^1, N_M^2, N_M^3 – количество рассматриваемого метаболита (M) в соответствующем резервуаре; D_M^B, D_M^D – коэффициенты диффузии брюшины и диализатора для рассматриваемого метаболита; S_B, S_D – эффективная площадь брюшины и диализатора; $\frac{dN_M^{IP}}{dt}, \frac{dN_M^{COPB}}{dt}, \frac{dN_M^{\text{эл}}}{dt}$ –

скорости изменения количества вещества, вырабатываемого в процессе метаболизма пациента, удаляемого в ходе сорбции и электролиза в аппарате соответственно; $\nabla C_M^{12}, \nabla C_M^{23}$ - градиенты концентрации метаболита на границе резервуаров 1-2 и 2-3; C_M^1, C_M^2 - концентрация рассматриваемого метаболита в первом и втором резервуарах; $\frac{dV_{осм}}{dt}, \frac{dV_{\Gamma}}{dt}$ - скорость переноса объёма жидкости между резервуарами 1 и 2 за счёт осмотического и гидростатического давлений; κ – коэффициент фильтрации; η – динамическая вязкость диализата; ∇p_{Σ} – градиент осмотического давления на брюшине; i_j – изотонический коэффициент для j -го осмотического агента; R – универсальная газовая постоянная; T – температура; λ и θ – коэффициенты пропорциональности; ΔC_j - разница концентраций j -го осмотического агента в крови и в диализате; k_1, k_2 - константы скорости адсорбции и десорбции; A_m – общее количество активных центров на сорбенте; N_{M0}^w, N_M^w - количество метаболита в резервуаре W в начальный и текущий моменты времени; V_2 - объём диализата, находящийся в брюшной полости пациента; z_u - количество электронов, высвобождающихся при разложении одной молекулы мочевины; I - сила тока электролизёра; F - константа Фарадея.

Объём резервуара 1 соответствует эквивалентному объёму жидкости пациента. Объём резервуаров 2 и 3 соответствует объёму диализата в контурах рециркуляции и регенерации соответственно. Мембраны, разделяющие резервуары, идентичны по своим характеристикам брюшине и мембране диализатора. Через мембраны осуществляется массоперенос, обусловленный диффузией, осмосом и гидростатическим давлением. Прирост продуктов метаболизма осуществляется в резервуаре 1. Удаление продуктов метаболизма из системы происходит в резервуарах 2 и 3 за счёт процессов сорбции и электролиза.

При моделировании регуляции концентрации глюкозы в крови (КГК) будем считать, что на изменение её динамики влияют только приёмы пищи и введение инсулина. Тогда общее уравнение динамики КГК можно представить в виде:

$$G(t) = G_0 + \sum_i \frac{m_{fi} \cdot v_i}{km_T} \cdot \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\alpha\left(t - t_i - \tau_{gluc} - \frac{\tau_1}{GI_i}\right) / \frac{\tau_1}{GI_i}\right)} \right) - \sum_j \frac{\mu \cdot n_j}{km_T} \cdot \left(\frac{1}{1 + \exp\left(-\beta\left(t - t_j - \tau_{ins} - \tau_2\right) / \tau_2\right)} \right),$$

где $G(t)$ – КГК; $G(0)$ – начальная КГК; α – нормировочный коэффициент; t_i – время приема пищи; τ_{gluc} – время задержки начала усвоения пищи; τ_1 – время полного усвоения чистой глюкозы; $\overline{GI_i} = GI_i / 100$ – нормированный гликемический индекс; μ – коэффициент, описывающий количество расщепленной глюкозы единичной дозой инсулина; n_j – количество введенного инсулина; m_T – масса тела человека; k – относительное содержание жидкости в теле человека; β – нормировочный коэффициент; t_j – время введения инсулина, τ_{ins} – время задержки начала действия инсулина, τ_2 – время до пика действия инсулина.

Апробация модели искусственного очищения крови проводилась по результатам перитонеального эквilibристического теста (ПЭТ) от четырёх пациентов с хронической почечной недостаточностью. ПЭТ представляет собой процедуру перитонеального диализа с заданной периодичностью забора проб для определения количества метаболитов в диализате, а также объёма жидкости в брюшной полости. Поскольку состав диализата подбирается таким образом, чтобы минимизировать воздействие на ионный состав плазмы крови, при оценке осмотического давления будем принимать в расчёт только глюкозу. Результаты моделирования представлены на Рисунках 9 и 10 и в Таблице 4.

Среднеквадратические отклонения модельных значений от экспериментальных данных составили 0,35 ммоль/л (электролиз) и 54,7 мкмоль/л (сорбция). Результаты моделирования динамики концентрации глюкозы в диализате и метаболитов в крови пациента на примере мочевины представлены на Рисунке 11.

Результаты моделирования показали, что скорость удаления мочевины природной почкой при классическом ПД, при ПД с использованием циклэра и автономного носимого аппарата для длительного перитонеального диализа с регенерацией диализата соответственно составляет 20; 5,8; 7,6 и 8,7 г/сутки.

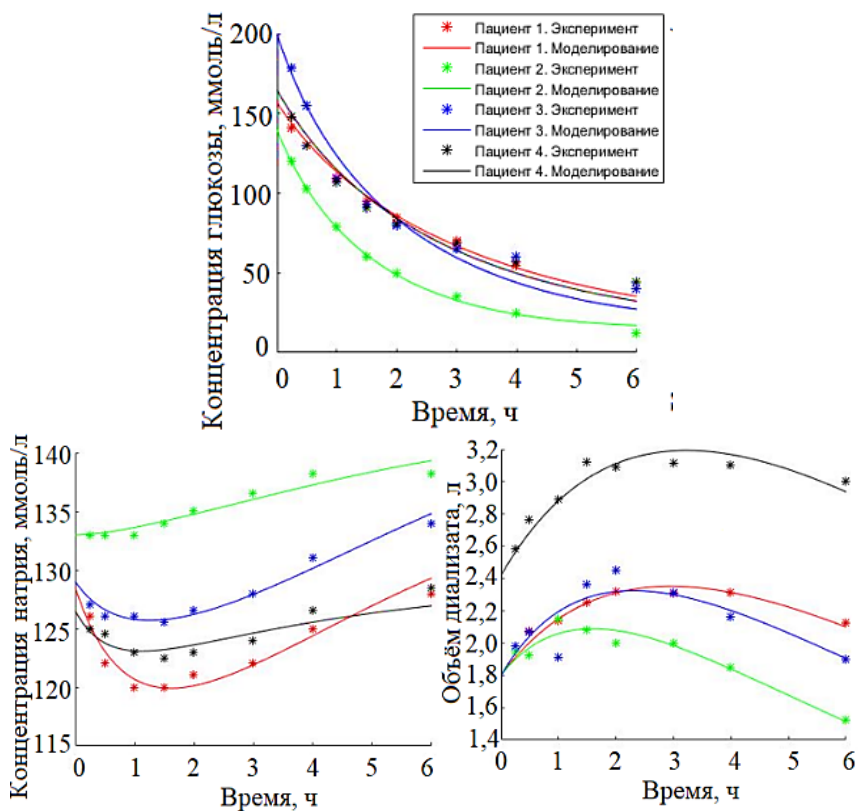


Рисунок 9. Динамика концентрации глюкозы, ионов натрия и объёма диализата в брюшной полости

Таблица 4.

Результаты моделирования ПЭТ

№	СКО _g , ммоль/л	$\langle \delta \rangle_g$, %	СКО _{Na} , ммоль/л	$\langle \delta \rangle_{Na}$, %	СКО _д , мл	$\langle \delta \rangle_d$, %
1	3,1	3,9	0,8	0,5	35	1,2
2	2,1	7,2	0,6	0,4	50	1,9
3	9,8	12,0	0,5	0,4	120	3,8
4	6,9	8,9	0,8	0,5	64	1,9

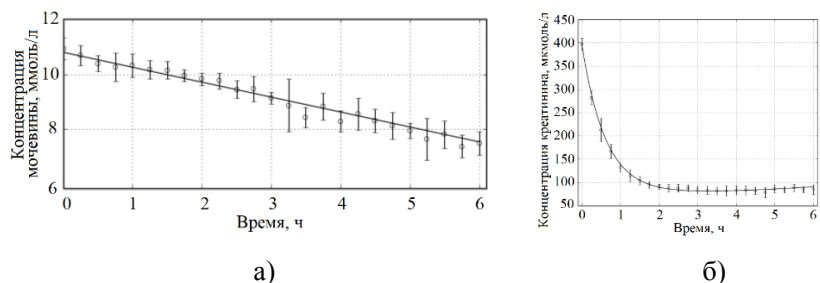


Рисунок 10. Динамика концентрации мочевины и креатинина при электролизе (а) и сорбции (б)



Рисунок 11. Моделирование концентрации глюкозы и мочевины в диализате и крови при диализе с помощью разработанного Аппарата

Апробация математической модели регуляции КГК проводилась на базе данных DirecNet. На Рисунке 12 представлен пример моделирования.

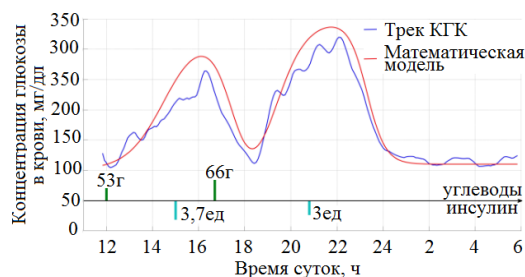


Рисунок 12. Иллюстрация математического моделирования КГК

На основе математической модели разработан алгоритм краткосрочного прогнозирования КГК. Оценка его точности осуществлялась по десяти суточным трекам КГК, полученным от разных пациентов с шумовой составляющей в 10 и 25% от текущего

значения. При этом погрешность прогнозирования составила 3 и 14 % соответственно.

Четвёртая глава посвящена разработке и созданию автономного носимого аппарата для ПД. На Рисунке 13 представлена его функциональная схема.

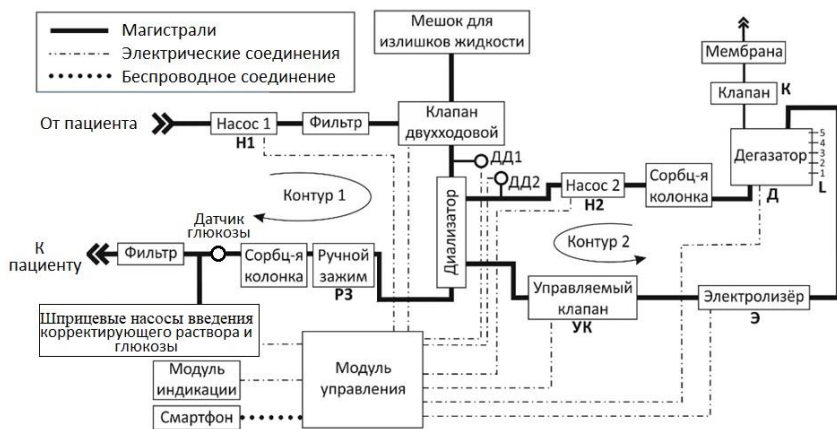


Рисунок 13. Функциональная схема автономного носимого аппарата для перитонеального диализа

Роликовые насосы Н1 и Н2 осуществляют забор, возврат и перемещение диализата в контурах рециркуляции и регенерации. Для отделения и перехода низкомолекулярных соединений в контур регенерации используется диализатор с системой контроля нулевого трансмембранного давления вдоль всей длины волокон, которая включает датчики давления (ДД1 и ДД2), систему электродов в дегазаторе ($L = 1-5$) и управляемый клапан, осуществляющий контролируемое пережатие магистрали с целью создания необходимого давления на выходе диализатора. Сорбционные колонки обеспечивают удаление креатинина, мочевой кислоты, р-крезола, фосфатов, белков и др., электролизёр – удаление мочевины, дегазатор – удаление продуктов разложения мочевины, шприцевые насосы – введение корректирующего раствора и осмотического агента. Забор излишков жидкости осуществляется с помощью двухходового клапана. Модуль управления контролирует и регламентирует работу исполнительных элементов.

Для ПД существует несколько видов диализирующего раствора, отличающихся друг от друга либо типом осмотического агента, либо

его концентрацией. От концентрации осмотического агента зависит объем жидкости, который можно удалить из пациента. При этом в процессе ПД осмотический агент переходит в кровь, что снижает осмолярность диализата и с течением времени может привести к реабсорбции жидкости. Помимо сложности контроля жидкости, есть задача контроля концентрации глюкозы в крови (при ПД каждый раз используется свежий раствор с высокой концентрацией глюкозы, что приводит к дополнительной нагрузке на организм, особенно у пациентов с сахарным диабетом). Использование датчика глюкозы и инфузomата концентрата глюкозы, объединённых в систему, позволит как поддерживать концентрацию глюкозы в диализате на минимально допустимом уровне (баланс гидростатических и осмотических сил), так и регулировать скорость перехода жидкости из организма в диализат (за счёт добавления болюса глюкозы).

Подсистема корректировки эквивалентного объёма жидкости включает в себя проточный датчик концентрации глюкозы в диализате и шприцевый насос введения концентрата глюкозы (Рисунок 14). После регенерации проточный датчик определяет концентрацию глюкозы в диализате, и шприцевый насос вводит необходимое количество глюкозы для поддержания её постоянной концентрации.

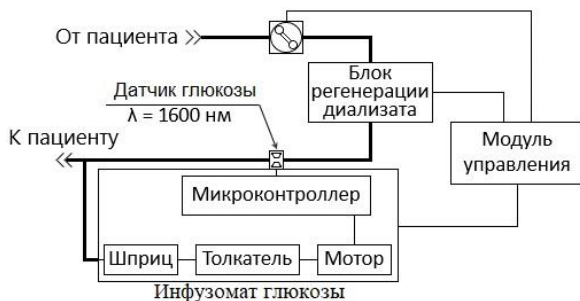


Рисунок 14. Подсистема корректировки осмолярности диализата

Подсистема регуляции глюкозы в крови представляет собой устройство для подкожного введения инсулина. Его функциональная схема и внешний вид представлены на Рисунок 15.

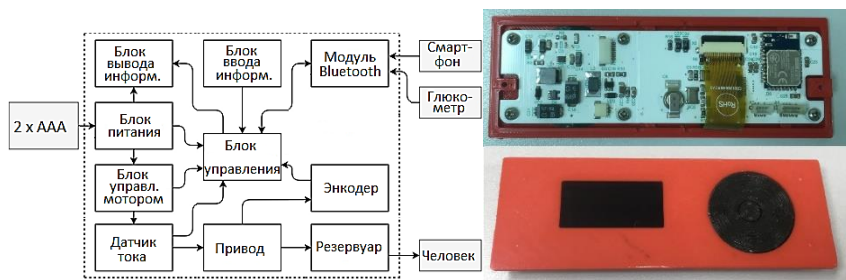


Рисунок 15. Функциональная схема и внешний вид подсистемы регуляции глюкозы автономного носимого аппарата перитонеального диализа

Подсистема регуляции КГК позволяет вводить инсулин в базальном или болюсном режиме с расходом от 0,05 до 50 Ед./ч с погрешностью не более 10 %.

Экстракорпоральный контур автономного носимого аппарата для ПД (Рисунок 16) представляет собой комплект расходных материалов однократного применения и выполнен в виде короба с уложенными в него элементами (сорбционная колонка, диализатор, магистрали, фильтры и т.д.).

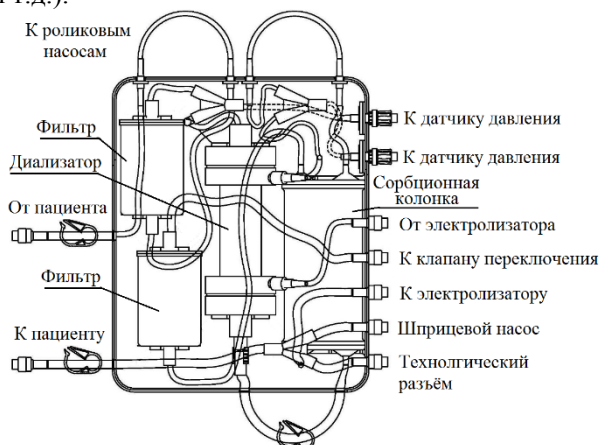


Рисунок 16. Схема комплекта магистралей для разработанного Аппарата

Электролизёр и дегазатор изготовлены в едином корпусе (Рисунок 17) и представляют собой техническую проточную систему, позволяющую проводить электролиз на графитовых электродах (всего

двенадцать электродов общей площадью 500 см^2). Сорбционная колонка выполнена в виде корпуса с четырьмя полостями, заполняемыми сорбентом, и системой каналов для перетекания жидкости между ними. В комплект расходных материалов входит одна сорбционная колонка (135 г активированного угля Каусорб+ и 45 г активированного угля с ГГДИФ). Разработанные элементы автономного носимого аппарата для ПД и Аппарат в сборе с комплектом расходных материалов представлены на Рисунке 17.



Рисунок 17. Фотография элементов разработанного автономного носимого аппарата для перитонеального диализа и Аппарата в сборе

На Рисунке 18 представлен алгоритм функционирования автономного носимого аппарата для ПД в виде диаграммы состояний.

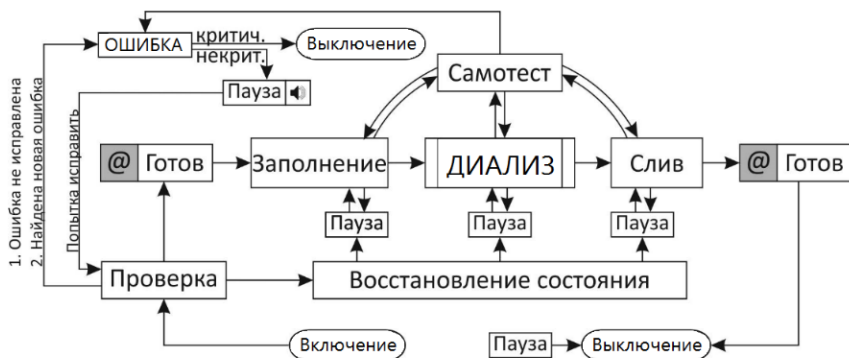


Рисунок 18. Диаграмма состояний автономного носимого аппарата для перитонеального диализа

После включения Аппарат проходит процедуру проверки работоспособности своих элементов или, в случае если он подключён к USB-разъёму, переходит в сервисный режим работы (для сервисной службы и лечащих врачей). Если Аппарат исправен, то устанавливается связь со смартфоном. Далее устанавливается способ последнего выключения Аппарата и производится либо восстановление состояния, либо переход в состояние «Готов», из которого можно начать новую процедуру диализа. Аппарат работает в трёх основных режимах – полуавтоматическое заполнение, диализ и слив со сменой расходных материалов. Первый и третий режимы осуществляются через информационные окна с перечнем необходимых действиях. После выхода в режим диализа процедура искусственного очищения крови производится в автоматическом режиме без участия пациента.

При работе Аппарата производится самотестирование элементов и системы в целом, и в случае возникновения проблемных ситуаций Аппарат переходит в состояние «Ошибка». Критические ошибки приводят к экстренной остановке работы Аппарата, при этом пользователю выводятся инструкции по возобновлению работы. Возможен переход Аппарата в состояние «Пауза», позволяющее ему либо перейти в другой режим функционирования, либо завершить работу.

Пятая глава посвящена лабораторным испытаниям и организации биомедицинского эксперимента для подтверждения возможности использования автономного носимого аппарата для ПД в практическом здравоохранении.

В лабораторных условиях эксперимент состоял в регенерации модельного раствора отработанного диализата в течение 24 ч с забором образцов раствора каждый час. Эксперимент проводился непрерывно, при этом расходные материалы (насосные сегменты и трубки, сорбционные колонки, электролизёр и пр.) не менялись.

В ходе эксперимента скорости удаления метаболитов составили: мочевина – $0,83 \pm 0,03$ г/ч, креатинин – $0,106 \pm 0,09$ г/ч, мочевая кислота – $0,12 \pm 0,1$ г/ч, фосфаты – 63 ± 5 мг/ч, белок (альбумин) – $0,01 \pm 0,001$ г/ч. В Таблице 5 представлена динамика ионного состава диализата. Подтверждена возможность забора жидкости из имитатора пациента в мешок для ультрафильтрата объёмом от 0,1 до 1 л. Таким образом, показано, что ресурс расходных материалов может превышать 24 ч, при этом показатели ионного состава диализата при регенерации стабильны.

Таблица 5.

Динамика ионного состава диализата при его непрерывной регенерации

Время, ч	0	6	12	18	24
Na ⁺	125±1	126±2	128±3	127±3	124±3
Ca ²⁺	1,18±0,01	1,17±0,02	1,18±0,02	1,11±0,03	1,16±0,02
Cl ⁻	97,5±0,1	97,8±0,2	97,5±0,3	99,5±0,4	100,5±0,6
pH	5,6±0,3	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1	7,4±0,1

Испытания датчика глюкозы проводились в лабораторных условиях на диализате, в который добавлялся концентрат глюкозы или вода, для контролируемого изменения концентрации глюкозы в диапазоне от 30 до 400 мг/дл. Результаты были нанесены на шкалу Паркс, при этом в зону А попало 68,1% измерений, в зону В – 29,3 %, в зону С – 2,6 %, в зоны D и E – 0 %.

Был организован медико-биологический эксперимент на животной модели (свинья, массой 50 кг). Схема эксперимента: 1) постановка катетеров для осуществления перитонеального диализа; 2) промывание брюшной полости в течение суток и перитонеальный эквilibристический тест (день 1); 3) введение рентген-контрастного вещества для индукции острой почечной недостаточности (день 2); 4) получение референсных данных по динамике концентрации метаболитов без использования Аппарата (день 3); 5) исследование воздействия Аппарата на животную модель (день 4); 6) проведение операции по удалению почек; 7) исследование воздействия аппарата на животную модель (день 5); 8) получение референсных данных по динамике концентрации метаболитов без использования Аппарата (день 6). Результаты анализов крови представлены в Таблице 6, где Ф – фосфор, Ц – цистатин С, α_1 - α_1 -микроглобулин, β_2 - β_2 -микроглобулин.

Таблица 6.

Результаты испытания Аппарата (показатели биохимии крови)

Показатель	Белок	М	К	Ф	Ц	α_1	β_2
	г/л	ммоль/л			мг/дл		нг/дл
День 1	54,7	3,4	91	2,2	0,9	46	333
День 2	51,4	1,8	64	2,3	0,2	69	331
День 3	52,5	4,1	156	2,9	0,6	102	405
День 4	51,0	2,9	150	2,9	0,8	92	298
День 5	73,0	4,3	233	4,1	0,4	164	404
День 6	67,1	15,7	634	4,5	0,7	167	395

Медико-биологический эксперимент показал, что автономный носимый аппарат для перитонеального диализа позволяет поддерживать биохимические показатели крови во время острой почечной недостаточности и в 3 раза сократить рост основных показателей почечной недостаточности при отсутствии почек.

В заключении представлен сравнительный анализ технических характеристик разработанного автономного носимого аппарата для ПД с ближайшими аналогами (Таблицы 7 и 8). По критериям эффективности разработанный аппарат не уступает ближайшим аналогам, а по некоторым – превосходит их. Важно отметить, что средние скорости удаления метаболитов (см. Таблицу 7), для разработанного аппарата рассчитаны исходя из длительности эксперимента – 24 ч, в то время как для аппаратов «WEAKID» и «AWAK» – исходя из времени работы – 8 ч.

Таблица 7.

Сравнение эффективности функционирования разработанного аппарата с ближайшими аналогами

Критерий	Аппарат	WEAKID	AWAK
Управляемый забор жидкости	да	нет	нет
Концентрации ионов натрия в диализате, %	±7	±15	±11
Концентрации ионов кальция в диализате, %	±7	±15	-100
Концентрации ионов хлора в диализате, %	±7	±15	±23
рН диализата	7,4	6,8	6,3
Средняя скорость удаления мочевины, г/ч	0,8	0,4	0,6
Средняя скорость удаления креатинина, г/ч	0,1	0,3	0,1
Средняя скорость удаления мочевой к-ты, г/ч	0,1	0,3	0,1
Средняя скорость удаления фосфатов, г/ч	0,6	0,3	0,1
Средняя скорость удаления белков, г/ч	0,1	–	0,1

Таблица 8.

Сравнение технических характеристик разработанного аппарата с ближайшими аналогами

Критерий	Аппарат	WEAKID	AWAK
Форм-фактор	Рюкзак	Пояс	Сумка
Масса, кг	4	3,2	2
Время работы расходных материалов, ч	12	–	6-8
Время работы аккумуляторы, ч	8	–	8
Клинические испытания	2021/22	2020/22	С 2019

В заключении подтверждена актуальность диссертационной работы и важность полученных результатов для создания отечественной научно-технической, а также технологической базы для создания производства принципиально нового вида аппарата для ПД на территории Российской Федерации.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Основные результаты диссертационной работы.

1. Разработана биотехническая модель восстановления нарушенной поливариантной системы мочевыделения средствами автономной носимой аппаратуры для перитонеального диализа. Разработанная модель позволяет компенсировать утраченную экскреторную функцию почек и производить искусственное очищение крови методом длительного непрерывного перитонеального диализа с корректировкой эквивалентного объема жидкости пациента.

2. Разработана биотехническая модель регенерации диализата, позволяющая снижать концентрацию продуктов метаболизма в отработанном диализате для увеличения времени его использования с 4 до 12 ч. Техническая реализация подсистемы регенерации позволяет удалять из отработанного диализата мочевины 0,8 г/ч, креатинин 0,1 г/ч, мочевую кислоту 0,05 г/ч, фосфаты 40 мг/ч. Кроме того, подтверждено удаление р-крезола и белков. При этом состав регенерированного диализата по ионам (натрий, калий, кальций, хлор) поддерживается в диапазоне 7 % от начальных значений.

3. Разработана биотехническая модель корректировки эквивалентного объема жидкости пациента при проведении длительного перитонеального диализа. Предложена подсистема управления осмолярностью диализата за счёт управляемого изменения концентрации глюкозы в нём. Техническая реализация подсистемы включает в себя дозатор, работающий в контуре с обратной связью по концентрации осмотического агента в диализате.

4. Разработан и изготовлен автономный носимый аппарат для длительного перитонеального диализа. Аппарат выполнен в виде рюкзака. Общий вес Аппарата составляет 4 кг. Время работы от комплекта расходных материалов составляет не менее 12 часов. Время автономной работы – 8 ч. По эффективности функционирования Аппарат не уступает известным зарубежным аналогам, а по некоторым параметрам – превосходит их, главным образом, в

возможностях поддержания ионного состава диализата при его регенерации.

5. Проведён биомедицинский эксперимент для оценки эффективности функционирования автономного носимого аппарата для длительного перитонеального диализа, по результатам которого показано, что применение разработанных технических средств позволяет восстанавливать нарушенную поливариантную систему мочевыделения животной модели с хронической почечной недостаточностью.

Основные выводы по диссертационной работе.

1. Результаты диссертационной работы применимы в области медицины для жизнеобеспечения пациентов с острой и хронической почечной недостаточностью.

2. Результаты диссертационной работы имеют значительный потенциал для организации производства принципиально нового вида аппаратуры для заместительной почечной терапии.

3. Результаты диссертационной работы можно применить для решения актуальных задач в других научных областях, обладающих возможностью практического использования и внедрения, среди которых: животноводство и ветеринария (лечение отравлений), промышленность (очистка сточных вод), энергетика (топливные элементы).

4. В результате проведённых работ создан первый отечественный автономный носимый аппарат для перитонеального диализа.

Список опубликованных монографий:

1. Базаев Н.А. Биотехнические системы искусственного очищения крови. Ставрополь: Логос. 2019. 160 с. (10 п.л.)
2. Bazaev N.A., Zhilo N.M., Grinvald V.M., Selishchev S.V. Wearable dialysis: current state and perspectives. // Wearable Technologies. Croatia. 2018. Chapter 5. P. 91–106. (10 п.л./1 п.л.)

Список основных публикаций

3. Базаев Н.А. Разработка системы автономного искусственного жизнеобеспечения пациентов с хронической почечной недостаточностью // Биомедицинская радиоэлектроника. 2020. №2. С 57-66. (0,5 п.л.)
4. Базаев Н.А. Особенности построения автономной носимой аппаратуры искусственного очищения крови // Известия вузов. Электроника. 2020. Т 25. №3. С.255-264. (0,5 п.л.)

5. Базаев Н.А. Автономный носимый аппарат для перитонеального диализа. // Медицинская техника. 2020. №2. С.4-6. (0,25 п.л.)
6. Ферментативный метод удаления мочевины из отработанного диализирующего раствора / Н.А. Базаев [и др]. Медицинская техника. 2016. № 2. С. 48–51. (0,25 п.л./0,13 п.л.)
7. Современные методы и средства регенерации диализирующего раствора. / Н.А. Базаев [и др]. Биотехносфера. 2013. № 3. С 2–6. (0,25 п.л./0,1 п.л.)
8. Базаев Н.А., Путря Б.М., Стрельцов Е.В. Носимая аппаратура для искусственного очищения крови. // Медицинская техника. 2014. № 6. С. 15–18. (0,25 п.л./0,15 п.л.)
9. Математическая модель биотехнической системы внепочечного очищения крови с помощью носимого аппарата «Искусственная почка» / Н.А. Базаев [и др]. Медицинская техника. 2015. № 5. С. 52–55. (0,25 п.л./0,12 п.л.)
10. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Пожар К.В. Перспективы использования носимой аппаратуры внепочечного очищения крови. // Медицинская техника. 2015. № 6. С. 44–47. (0,25 п.л./0,15 п.л.)
11. Базаев Н.А., Бизюков И.О., Стрельцов Е.В. Математическое моделирование сорбционных процессов при регенерации диализирующего раствора в носимом аппарате «искусственная почка». // Медицинская техника. 2016. № 5. С. 22–24. (0,25 п.л./0,15 п.л.)
12. Bazaev N.A., Lindholm B. A mathematical model of extrarenal purification of human blood using a wearable artificial kidney based on peritoneal dialysis. // Biomedical Engineering. 2016. Vol.50. No. 4. P. 219–223. (0,25 п.л./0,18 п.л.)
13. Испытания экспериментального образца носимого аппарата «Искусственная почка» / Н.А. Базаев [и др]. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Том XIX. № 3. 2017. С. 46–52. (0,5 п.л./0,2 п.л.)
14. Базаев Н.А., Пржиялговская А.В., Руденко П.А. Особенности использования микросхемы AD5933 в качестве измерителя импеданса при проектировании малогабаритных систем // Известия вузов. Электроника. 2016. Том 21. № 3. С.279-285. (0,4 п.л./0,15 п.л.)

15. Принципы построения носимой аппаратуры искусственного очищения крови / Н.А. Базаев [и др]. Медицинская техника. 2017. №6. С. 13–18. (0,3 п.л./0,15 п.л.)
16. Базаев Н.А. Конвективный массоперенос метаболитов в диализаторах. // Вестник Московского государственного областного университета. 2010. №3. С.80-85 (0,3 п.л.)
17. Носимый аппарат для низкопоточной детоксикации организма методом перитонеального диализа / Н.А. Базаев [и др]. Медицинская техника. 2018. № 3. С. 1–4. (0,25 п.л./0,12 п.л.)
18. Носимый аппарат для постоянного автоматизированного перитонеального диализа с диализно-сорбционной регенерацией диализирующего раствора / Н.А. Базаев [и др]. Медицинская техника. 2018. № 4. С. 1–4. (0,25 п.л./0,12 п.л.)
19. Базаев Н.А. Способ искусственного очищения крови с регенерацией диализирующего раствора в экстракорпоральном контуре и устройство для его осуществления. Патент на изобретение № 2692329 от 24.06.2019 г.
20. Базаев Н.А., Пожар К.В., Стрельцов Е.В. Устройство для электрохимического разложения мочевины. Патент на изобретение № 2593896 от 14.04.2015 г.
21. Базаев Н.А., Пожар К.В., Лебедев Р.А., Стрельцов Е.В. Устройство для сорбционной очистки отработанного диализата. Патент на изобретение № 2624516 от 22.05.2015 г.
22. Базаев Н.А. Устройство для удаления мочевины из отработанного диализирующего раствора. Патент на изобретение № 2661718 от 20.03.2017 г.
23. Базаев Н.А., Пожар К.В., Костяева В.В. Устройство сорбционной очистки биологических жидкостей. Патент на изобретение № 2721494 от 14.06.2019 г.
24. Стрельцов Е.В., Базаев Н.А. Программа управления электролизёром носимого аппарата внепочечного очищения крови с регенерацией диализирующего раствора. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2018661987 от 27.07.2018 г.
25. Базаев Н.А., Пожар К.В., Стрельцов Е.В. Программа управления экспериментальным образцом носимого аппарата «искусственная почка». Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2015616228 от 12.03.2015 г.