

На правах рукописи

Гринвальд Виктор Матвеевич

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИНЦИПОВ ПОСТРОЕНИЯ
БИОТЕХНИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И РАЗРАБОТКА
АППАРАТУРЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО
ИСКУССТВЕННОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ**

Специальность 05.11.17

Приборы, системы и изделия медицинского назначения

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора технических наук



Москва – 2012

Работа выполнена на кафедре биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ» Министерства образования и науки РФ

Официальные оппоненты:

Бурлаков Роберт Иванович – доктор технических наук, старший научный сотрудник, Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана, факультет биомедицинской техники, профессор;

Костылев Валерий Александрович – доктор физико-математических наук, профессор, Институт медицинской физики и инженерии, директор;

Сушкова Людмила Тихоновна – доктор технических наук, профессор, Владимирский государственный университет имени Александра Григорьевича и Николая Григорьевича Столетовых, заведующая кафедрой биомедицинской инженерии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» (ВНИИИМТ) Росздравнадзора.

Защита состоится «12» декабря 2012 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.141.14 при Московском государственном техническом университете имени Н.Э. Баумана по адресу: 105005, Москва, 2-я Бауманская ул., д. 5, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МГТУ им. Н.Э. Баумана

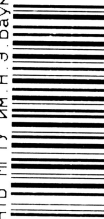
Автореферат разослан «27» сентября 2012 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Самородов
Андрей Владимирович

НТБ МГТУ им. Н.Э. Баумана



2011363

Григальд В. М. Исследование

Введение

Сегодня в мире искусственное очищение успешно и интенсивно применяется:

- для терапевтического лечения и профилактики заболеваний внутренних органов и систем организма;
- для лечения острой почечной недостаточности;
- для длительного жизнеобеспечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) в терминальной стадии;
- для подготовки больных к пересадке почки и в послеоперационный период.

В практику эфферентной медицины (от латинского «efferent» – выводить) наиболее широкое клиническое внедрение получили мембранные технологии экстракорпорального искусственного очищения, основанные на применении мембранных массообменных устройств. К таким технологиям относятся мембранный плазмаферез, изолированная ультрафильтрация, гемодиализ, гемофильтрация и гемодиафильтрация.

Эффективность клинического применения этих методов эфферентной терапии определяется механизмами молекулярной диффузии, конвекции и фильтрации через полупроницаемые мембраны массообменного устройства (плазмодифльтра, ультрафильтра, диализатора, гемофильтра или гемодиафильтра) низко- и среднемолекулярных веществ, входящих в состав крови, а также параметрами управляющих сред – в общем случае инфузата, замещающего и диализирующего растворов, каждая из которых непосредственно или через мембрану массообменного устройства воздействует на кровь пациента.

Не утратили своей актуальности и сорбционные методы искусственного очищения крови, базирующиеся на процессе поглощения веществ из биологических жидкостей организма.

Актуальность работы

Впервые в 1943 году Willem Kolff успешно применил в клинике «искусственную почку», которая стала первым искусственным органом, получившим массовое распространение. Более чем за 65 лет принципы создания технических средств для экстракорпорального искусственного очищения крови были развиты и дополнены, что позволило сформировать самостоятельное направление медицинской науки и техники искусственного жизнеобеспечения, занимающееся исследованием, разработкой, производством и клиническим применением аппаратуры для экст-

ракорпоральных методов искусственного очищения крови (АИО).

Широкий диапазон регулирования и эффективность нормализующих воздействий на человеческий организм, детерминированность, доступность и безопасность обуславливают в наше время регулярное использование АИО для длительного жизнеобеспечения около 2 млн. больных во всем мире с ХПН, что позволяет им вести активный образ жизни, а в большинстве случаев и сохранять работоспособность.

Однако, если в Японии заместительной почечной терапией обеспечены 2018 человек на 1 млн. жителей, в США – 1556, в Германии – 998, в Австрии – 858, в Финляндии – 685, то в нашей стране этим видом высокотехнологичной медицинской помощи могут пользоваться не более 143 человек на 1 млн. жителей, что составляет около 17 % от нуждающихся и не более 15 % от уровня развитых стран мира.

Для преодоления сложившейся безрадостной ситуации особую значимость приобретает оптимальный выбор структуры и обоснование требований к функциональным параметрам и конструктивному выполнению разрабатываемой АИО, обеспечивающей в биотехнической системе экстракорпорального искусственного очищения крови (биотехнической системе с использованием экстракорпоральных искусственных органов – далее БТС) реализацию известных и перспективных методов эфферентной терапии. Первостепенным также становится решение задачи по рациональной организации производства в необходимых для здравоохранения количествах высококачественной АИО, которая по своим нормализующим возможностям должна соответствовать естественному очищению, происходящему в организме.

Повышение детерминированности нормализующего воздействия и безопасности АИО невозможно также без создания и дальнейшего совершенствования одноразовых кровопроводящих изделий.

Также в последние годы актуализировались задачи по оптимизации индивидуальных критериев оценки эффективности и адекватности искусственного очищения, удешевлению применения АИО.

Вместе с тем необходимо отметить, что общим закономерностям построения АИО, как составной части БТС, должного внимания не уделяется: разнообразные сведения о методах искусственного очищения крови и описания конкретных технических решений дают богатый фактический материал, но требуют последующего анализа для выявления обобщенных характеристик технического уровня и тенденций развития.

В этой связи, основываясь на результатах исследований искусственных органов (В.И. Шумаков, А.А. Писаревский), методов эфферентной

терапии (Н.А. Лопаткин, Ю.М. Лопухин), биотехнических систем и инженерной физиологии (В.М. Ахутин, В.Н. Новосельцев, А.И. Хайтлин) исследование принципов построения БТС и разработка автоматизированной АИО в целом и ее составных частей представляется актуальной задачей: понимание требований к структуре, функциональным параметрам, техническим характеристикам и конструктивному выполнению может способствовать созданию качественной отечественной АИО.

Объект исследования – аппаратура для эфферентной терапии и её медико–технические характеристики, обеспечивающая нормализующее воздействие на организм методами гемосорбции, мембранного плазмафереза, изолированной ультрафильтрации, гемодиализа, гемофильтрации и гемодиафильтрации в БТС.

Предмет исследования – принципы построения биотехнической системы искусственного очищения крови с использованием экстракорпоральных искусственных органов, анализ процессов массопереноса в БТС и обоснование системного подхода к разработке медико–технических требований и АИО, обладающей клинической результативностью, безопасностью и доступностью.

Цель работы и основные задачи исследования

Цель настоящей диссертационной работы – исследование принципов построения БТС и разработка научных основ проектирования автоматизированной АИО, обладающей клинической эффективностью, безопасностью и доступностью.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие научно–технические задачи:

1. Провести моделирование и определить целевые функции БТС.
2. Разработать математическую модель БТС.
3. Обосновать структуру и функциональные параметры АИО.
4. Исследовать схемные и технические решения и предложить классификацию АИО.
5. Разработать техническое обеспечение и алгоритмы функционирования автоматизированной АИО со сливом, рециркуляцией и регенерацией диализирующего раствора.
6. Исследовать принципы построения аппаратуры для низкочастотных методов детоксикации и кровопроводящих изделий однократного применения для искусственного очищения крови.
7. Использовать результаты научно–технических исследований для разработки, производства и применения АИО.

Методы исследования

Поставленные задачи решались путем сочетания теоретических и экспериментальных методов исследования. Теоретические исследования проводились с позиции системного анализа структуры БТС, математического моделирования исходных и конечных состояний очищаемого организма, изучения принципов построения АИО со сливом, рециркуляцией и регенерацией диализирующего раствора и аппаратуры для низкопоточных методов детоксикации.

Экспериментальные исследования проводились посредством изучения технических характеристик разработанных на основе результатов теоретических работ и изготовленных АИО и кровопроводящих изделий однократного применения в процессе проведения их технических и медицинских испытаний.

Достоверность результатов

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на анализе научной литературы по искусственным органам, эфферентной медицине, биотехническим системам и инженерной физиологии, механике жидкости, гидродинамики, гидравлическим машинам и электрохимии, сопоставимости полученных результатов теоретических исследований с теоретическими оценками, приведенными в работах других авторов, и подтверждается результатами экспериментальных исследований, отраженными в протоколах приемочных технических, государственных и медицинских испытаний, проведенных учреждениями, аккредитованными соответственно для каждого вида испытаний.

Основные научные положения, выносимые на защиту

1. Модель структуры БТС, общие закономерности функционирования АИО.

2. Математическая модель БТС.

3. Методология построения автоматизированной АИО со сливом, рециркуляцией и регенерацией диализата, аппаратуры для низкопоточных методов детоксикации и кровопроводящих изделий однократного применения, классификация АИО, перфузионных и диализных систем.

4. Медико-технические требования к автоматизированной АИО со сливом, рециркуляцией и регенерацией диализата, к аппаратуре для низкопоточных методов детоксикации и к кровопроводящим изделиям однократного применения.

5. Принципы технического обеспечения автоматизированной АИО.

Научная новизна работы

1. Разработана модель БТС, предложены ее целевые функции и ма-

тематическое описание процессов массопереноса при экстракорпоральном искусственном очищении крови методами мембранного плазмафеза, изолированной ультрафильтрации, гемодиализа, гемофильтрации и гемодиафильтрации с учётом реологии крови и многокомпонентности крови, диализирующего и замещающего растворов, и позволяющая прогнозировать изменения в организме больного концентраций электролитов, низко- и среднемолекулярных веществ, а также удаление из организма избытка жидкости.

2. Обоснованы структура, функциональные и технические характеристики и предложена классификация АИО, показывающая единство принципов построения полифункциональной автоматизированной АИО, способной удовлетворять современным медико-техническим требованиям.

3. Предложены принципы построения составных частей АИО, положенные в основу технических решений, обеспечивающих перфузию крови, приготовление и распределение диализата, инфузию лекарственных сред и замещающих растворов, регулирование ультрафильтрации, электрохимическую регенерацию диализата и низкотоковую детоксикацию.

4. Разработаны медико-технические требования к АИО и кровопроводящим изделиям однократного применения, методы испытаний и применения аппаратуры:

- при индивидуальном искусственном очищении методами гемодиализа и гемодиафильтрации со сливом диализата в моно- и полиблочных гемодиализных аппаратах;

- при индивидуальном искусственном очищении методами гемодиализа в полиблочных гемодиализных аппаратах с универсальным перфузионным блоком и со специализированными блоками диализата со сливом, рециркуляцией и регенерацией диализата и низкотоковой детоксикацией.

5. Разработаны научно обоснованная нормативно-техническая документация, алгоритмы функционирования, техническое и программное обеспечение, позволяющие проектировать автоматизированную полифункциональную АИО, обладающую клинической эффективностью, безопасностью и доступностью при осуществлении экстракорпорального искусственного очищения крови различными методами.

Практическая ценность и реализация результатов работы

В результате выполненных работ получены научно обоснованные технические решения, внедрение которых внесло значительный вклад в

развитие научно-технического прогресса в данной области медицинской техники: использование результатов диссертации позволяет обоснованно разрабатывать различные виды автоматизированной АИО, оценивать характеристики этой аппаратуры и применять технические средства искусственного очищения в эфферентной медицине.

С учетом результатов проведенных научных и практических исследований разработаны:

- комплекс технических средств «ДИАЦЕНТР» с централизованным автоматическим приготовлением и распределением диализирующего раствора для одновременного проведения гемодиализа у 8 пациентов;
- индивидуальные автоматизированные гемодиализные аппараты со сливом диализирующего раствора: АИП–А–01, АИП–А–02, АДС–1И1Н–А–01 (далее АДС–01), АДС–1И1Н–А–02 (далее АДС–02), АГд–А–БК–П–03 (далее АГд–03), АГДС–1И2Н–П–БК–04 «РЕНАРТ 200» (далее АГДС–04) и АИП для экстремальной медицинской помощи;
- индивидуальные автоматизированные гемодиализные аппараты с регенерацией диализата АДР–1И1Н–РГ–А–01 (далее АДР–01) и АГДР–1И1Н–02 (далее АГДР–02);
- российско–шведский гемодиализный аппарат в составе российского перфузионного блока БП–1И1Н–А–03 (далее БП–03) и блока диализата DFM 10–1 фирмы «Gambro» (Швеция);
- перфузионные блоки БП–02, БП–03 и БП–05, насос (перфузионный) Н–01, перфузионная система СП–01;
- насос волнометрический инфузионный НВИ–01;
- насос шприцевый инфузионный НШИ–10;
- монитор параметров ультрафильтрации МПУФ–01;
- аппараты для приготовления концентрата АПК–01 и АПК–02;
- магистраль инфузионная однократного применения МИ–01;
- комплект кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа КМКгд–01.

Результаты диссертационной работы получили широкую практическую реализацию при организации серийного производства АИО на предприятиях медицинской промышленности и военно–промышленного комплекса: НПО «Красногвардеец» (г. Санкт–Петербург), КПО «Медаппаратура» (Республика Украина, г. Киев), ОКБ «Авиаавтоматика» (г. Курск), Электромеханическом заводе «Авангард» (ныне РФЯЦ–ВНИИЭФ, г. Саров Нижегородской обл.), опытном производстве ЗАО «ВНИИМП–ВИТА» и ОАО «Зеленоградский инновационно–технологический центр» (Москва).

С использованием рекомендаций диссертации проведено обоснование организации производства на ОАО «Владимирский химический завод» комплекта кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа КМКгд-01 на основе отечественного сырья и технологий.

Изготовлено около 1000 гемодиализных аппаратов, 3000 перфузионных систем, блоков и насосов, а также более 50 тыс. комплектов кровопроводящих магистралей однократного применения.

Результаты диссертационной работы использованы при разработке нормативно-технической документации, в частности, ГОСТ 27422-87 «Аппараты для внепочечного очищения крови. Общие технические условия», пособия для врачей «Метод одноигольного мембранного плазмафереза с плазмофильтром ПФМ на портативном аппарате БП-05», а также при создании типового технического оснащения гемодиализного центра в Городской клинической больнице № 50 г. Москвы.

Личный вклад автора

Диссертационная работа представляет собой обобщение материалов теоретических и экспериментальных исследований по созданию АИО.

Лично автором или при его активном личном участии:

1) проведено моделирование целевых функций БТС;

2) разработаны:

– модель структуры БТС;

– математическая модель БТС, описывающая процессы массопереноса при экстракорпоральном искусственном очищении крови методами мембранного плазмафереза, изолированной ультрафильтрации, гемодиализа, гемофильтрации и гемодиафильтрации с учётом реологии крови и многокомпонентности крови, диализирующего и замещающего растворов;

– аналитические выражения для дозы искусственного очищения крови и зависимости изменения концентрации метаболитов в организме больного от дозы искусственного очищения крови;

– классификации АИО, перфузионной и гемодиализной аппаратуры;

– медико-технические требования, предъявляемые к современным перфузионным системам и кровопроводящим магистральям, гемодиализной аппаратуре и аппаратуре для низкопоточных методов детоксикации организма;

– модели структур диализных и перфузионных систем и кровопроводящих магистралей для двух- и одноигольной перфузии;

– принципы построения гемодиализной аппаратуры и её составных

частей, положенные в основу технических решений, обеспечивающих перфузию крови, приготовление и распределение диализирующего раствора, регулирование ультрафильтрации, электрохимическую регенерацию отработанного диализата;

– научные основы термической регенерации отработанного диализирующего раствора и принципы построения электрохимических регенераторов отработанного диализата с использованием биметаллических титан–платиновых электродов;

3) предложены:

– математические описания ударного объема и скорости перфузии, обеспечиваемой двухроликowym перфузионным насосом, с учетом влияния конструктивных и эксплуатационных параметров;

– концепция построения аппаратуры, позволяющей реализовывать в клинической практике современные низкотоочные методы заместительной терапии;

4) обобщены результаты системной компьютеризации АИО;

5) разработана конструкторская документация, внедрено в серийное производство и клиническую практику 10 моделей гемодиализной аппаратуры, 4 модели перфузионной аппаратуры, монитор параметров ультрафильтрации, комплект кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа, а также аппаратура для инфузионной терапии и приготовления концентрата диализирующего раствора.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы докладывались на Республиканской конференции «Современные проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии» (Ташкент, 1982), Всесоюзной конференции «Современные тенденции развития медицинского приборостроения» (Москва, 1986), Всесоюзной научно–технической конференции «Применение микропроцессоров и микроЭВМ в медицинском приборостроении» (Москва, 1987), семинаре «Аппаратура искусственного жизнеобеспечения медицинского назначения» (Москва, 1990), Республиканской научно–технической конференции «Новые возможности современного медицинского приборостроения» (пос. Ворзель Киевской обл., Украина, 1991), научных конференциях «Медицинская физика–93» и «Медицинская физика–95» (Москва, 1993, 1995), I Международной (XII Всероссийской) конференции по автоматизированному электроприводу (Санкт–Петербург, 1995), Международных конференциях по биомедицинскому приборостроению «БИОМЕДПРИБОР–96», «БИОМЕДПРИБОР–98» и «БИОМЕДПРИБОР–2000» (Москва, 1996, 1998,

2000), 2-й Международной конференции «Радиоэлектроника в медицинской диагностике» (Москва, 1997), семинаре–презентации «Современные российские медицинские технологии» (Вьетнам, г. Ханой, 1999), научно–техническом семинаре по проблемам разработки блока электрохимического окисления продуктов гемодиализа (США, г. Ливермор, Ливерморская национальная лаборатория, 2001), V-ой и VII-ой Международных научно–технических конференциях «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии ФРЭМЭ’ 2002 и ФРЭМЭ’ 2006» (Владимир, 2002; Суздаль, 2006), VII научно–практической конференции хирургов Федерального управления «Медбиоэкстрем» «Актуальные вопросы гнойно–септической хирургии» (г. Саров, 2004), I-ом Съезде физиологов СНГ (Москва, 2005), IV конференции Российского диализного общества (Санкт–Петербург, 2005), семинаре по подготовке к проведению испытаний аппарата «искусственная почка» с регенерацией диализирующего раствора (США, г. Новый Орлеан; 2005), научно–техническом семинаре по результатам испытаний аппарата с регенерацией диализата (США, г. Лас–Вегас, 2006), 4-й, 5-ой и 6-ой Российско–Баварской конференциях по медицинской технике (Москва, 2008, 2010; Германия, г. Мюнхен, 2009).

Публикации

Содержание диссертационной работы отражено в 81-й печатной работе, в том числе: 3-х коллективных монографиях, 24-х публикациях в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК, 5-ти авторских свидетельствах, 7-ми патентах РФ на изобретение и 3-х патентах РФ на промышленный образец.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 8-ми глав, основных результатов и выводов, заключения, списка литературы из 310 наименований и 11-ти приложений. Основной текст диссертации изложен на 326 страницах, содержит 8 таблиц и 89 рисунков. Приложения изложены на 61 странице и содержат выписки из Государственного реестра медицинских изделий и протоколов заседаний комиссии Комитета по новой медицинской технике Министерства здравоохранения РФ, Регистрационные удостоверения и титульные листы нормативно–технической документации на АИО, разработанную с использованием результатов диссертационной работы.

Общий объем диссертации составляет 387 страниц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена теоретическим исследованиям БТС и ее аппаратурной реализации.

Искусственное очищение естественного (биологического) организма рассматривается как множество взаимосвязанных процессов управления и диагностики, происходящих в управляющих F_{aj} и в исполнительных F_{dj} элементах искусственных органов $F_j = \{F_{aj}, F_{dj}\}$ ($j=1, \dots, m$) (рис. 1).

В наиболее общем случае вне зависимости от функционального назначения, конструктивного выполнения и методики применения экстракорпорального искусственного органа F_j в его управляющем элементе F_{aj} в результате обработки поступающей информации I_{kj} генерируется управляющая среда Φ_{aj} . В исполнительном элементе F_{dj} непосредственно или через искусственные мембраны управляющая среда Φ_{aj} воздействует на управляемую среду Φ_{bj} , принадлежащую организму. В результате управляющего воздействия среда Φ_{bj} (например, кровь) преобразуется в среду Φ_{jb} , а продукты взаимодействия сред Φ_{bj} и Φ_{aj} образуют дренируемую среду Φ_{dj} , которая может использоваться в управляющем элементе F_{aj} для получения диагностической информации I_{aj} о состоянии организма и о режиме искусственного жизнеобеспечения.

Предложено рассматривать экстракорпоральное искусственное очищение крови как частный случай искусственного жизнеобеспечения, которое происходит с использованием экстракорпоральных искусственных органов F_j в биотехнической системе искусственного очищения крови $S_{но}$ (рис. 2)

$$S_{но} = \{M_b, M_o, F_n, F_n, F_z, F_n, S_z, K_c\}, \quad (1)$$

при этом АИО рассматривается как составная часть БТС.

В общем случае при экстракорпоральном искусственном очищении из кровеносной системы S_b организма пациента M_b отбирается кровь Φ_{bo} , которая перемещается в экстракорпоральном контуре по исполнительному каналу связи S_z (трубопроводам кровопроводящих магистралей) перфузирующим органом $F_n = \{F_{an}, F_{dn}\}$, где F_{an} – управляющий элемент (перфузионный блок), передающий механическую энергию Φ_{an} в исполнительный элемент F_{dn} (насосный сегмент или насосную камеру кровопроводящей магистрали). После нормализующего воздействия кровь Φ_{bk} возвращается пациенту.

Инфузия лекарственных сред, например гепарина, производится инфузирующим органом $F_n = \{F_{an}, F_{dn}\}$, где F_{an} – управляющий элемент (инфузионный насос), транспортирующий лекарственную среду Φ_{an} в

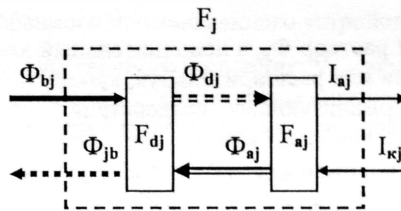


Рисунок 1. Экстракорпоральный искусственный орган

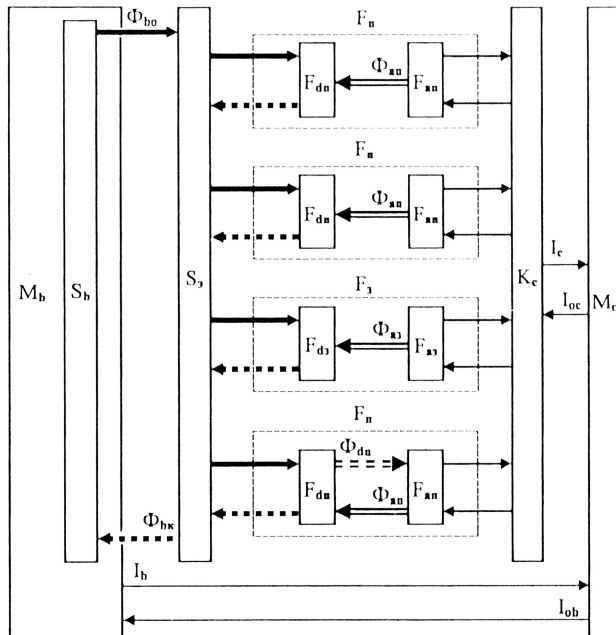


Рисунок 2. Биотехническая система искусственного очищения крови с использованием экстракорпоральных искусственных органов

исполнительный элемент $F_{dн}$ – инфузионный узел магистрали.

При искусственном очищении с замещением удаляемой жидкости (например при гемодиализации) инфузия замещающего раствора Φ_{a3} производится инфузирующим органом $F_3 = \{F_{a3}, F_{d3}\}$, где F_{a3} – управляющий элемент (блок замещающего раствора), транспортирую-

щий замешающий раствор $\Phi_{аз}$ в исполнительный элемент $F_{дз}$ – ловушку воздуха магистрали или расширительную камеру (камеру вливания).

В органе $F_{н}$ нормализующего воздействия приготавливается управляющая среда $\Phi_{ан}$, которая осуществляет нормализующее воздействие на перфузат в массообменном устройстве $F_{дн}$. Образующаяся при этом дренируемая среда $\Phi_{дн}$ может использоваться для получения информации о режимах искусственного очищения крови. Классическим примером органа нормализующего воздействия является блок диализата гемодиализного аппарата. В блоке диализата (управляющем элементе $F_{ан}$) приготавливается диализат (управляющая среда $\Phi_{ан}$), который и осуществляет нормализующее воздействие на перфузат в диализаторе или гемодиафилт্রে $F_{дн}$. Отработанный диализат и ультрафильтрат (дренируемая среда $\Phi_{дн}$) транспортируются обратно в блок диализата. Информационное взаимодействие элементов $F_{ап}$, $F_{ан}$, $F_{аз}$, $F_{дн}$ между собой и оператором M_o (I_c , I_{oc}) обеспечивается управляющим каналом связи K_c .

Исходя из клинических задач искусственного очищения и обобщая результаты исследований, целевые функции БТС могут быть представлены в следующем виде:

$$\begin{cases} \lim_{t \rightarrow t_k} C_i = C_{ик} & \text{при условии } |dC_i / dt| \leq W_{i \max}, \\ \lim_{t \rightarrow t_k} V = V_k & \text{при условии } |dV / dt| \leq U_{\max}, \end{cases} \quad (2)$$

где C_i – концентрации веществ B_i ($i=1, \dots, m$) во внутренней среде организма, к которым относятся электролиты, низко- и среднемолекулярные органические продукты обмена веществ; V – объем жидкости в организме; dC_i / dt – скорость изменения концентрации C_i вещества B_i во внутренней среде организма; dV / dt – скорость выведения из организма избытка жидкости; $W_{i \max}$ и $U_{\max}$ – максимально физиологически допустимые значения соответственно скорости изменения концентрации C_i вещества B_i во внутренней среде организма и скорости выведения из организма избытка жидкости при естественном очищении; t_k – время искусственного очищения, в течение которого концентрация C_i вещества B_i изменится до конечной концентрации $C_{ик}=C_i(t_k)$, а объем жидкости до конечного значения объема $V_k=V(t_k)$.

Предложено математическое описание дозы искусственного очищения крови DAC (Dose of artificial clarification):

$$DAC = \frac{K_{му}^{(B_i)} \cdot t}{V_3}, \quad (3)$$

где $K_{\text{му}}^{(B_i)}$ – клиренс мембранного массообменного устройства (ММУ) по веществу B_i ; t – время искусственного очищения; V_s – эквивалентный объем физиологической среды (внутренней среды организма).

При гемодиализной терапии адекватное искусственное очищение организма достигается при $1,4 \leq DAC \leq 1,7$.

Разработана математическая модель (4) БТС, описывающая процессы массопереноса при экстракорпоральном искусственном очищении крови методами мембранного плазмафереза, изолированной ультрафильтрации, гемодиализа, гемофильтрации и гемодиафильтрации с учетом реологии крови и многокомпонентности крови, диализирующего и замещающего растворов:

$$\left\{ \begin{aligned} & C_{B_i}^{(k)} = C_{B_i}^{(o)} \exp \left(- \frac{K_{\text{му}}^{(B_i)} \cdot t}{0,65 \cdot M_{\text{орг}}} \right), \\ & \frac{\partial \bar{g}_b}{\partial t} = \frac{\eta_b \cdot 7,73 \cdot 10^{-6} \cdot C_p \cdot (1 + 2,5 \cdot H + 0,0735 \cdot H^2)}{\rho_{\text{пл}} \cdot (1 - H) + 1090 \cdot H} \Delta \bar{g}_b - \\ & \quad - \frac{1}{\rho_{\text{пл}} \cdot (1 - H) + 1090 \cdot H} \text{grad } P_b, \\ & \frac{\partial \bar{g}_d}{\partial t} = \frac{\eta_d}{\rho_d} \Delta \bar{g}_d - \frac{1}{\rho_d} \text{grad } P_d, \quad \frac{\partial \bar{g}_s}{\partial t} = \frac{\eta_s}{\rho_s} \Delta \bar{g}_s - \frac{1}{\rho_s} \text{grad } P_s, \\ & \frac{\partial C_{ib}}{\partial t} = - \frac{Q_{ib}}{S_b} \cdot \frac{\partial C_{ib}^{(z)}}{\partial z} - \frac{2 \cdot \left(\frac{D_i^{\text{лиф.}}}{\delta_b} + \frac{Q_{UF}}{S_{\text{мем}} \cdot \epsilon_i} \right) \cdot (C_{ib} - C_{id})}{R_{\text{вн}}}, \\ & \frac{\partial C_{id}}{\partial t} = \frac{Q_{id}}{S_d} \cdot \frac{\partial C_{id}^{(z)}}{\partial z} + \frac{2 \cdot \left(\frac{D_i^{\text{лиф.}}}{\delta_b} + \frac{Q_{UF}}{S_{\text{мем}} \cdot \epsilon_i} \right) \cdot (C_{ib} - C_{id})}{\frac{R_d}{\sqrt{N}} + R_{\text{вн}} + \delta_b}, \\ & Q_{UF} = \frac{\pi \cdot D_{\text{пор}}^4 \cdot (P_b - P_d)}{8 \cdot \eta_{\text{пл}} \cdot \delta_b} \cdot S_{\text{мем}}, \\ & \bar{g}_b = \frac{1}{\rho_{\text{пл}} \cdot (1 - H) + 1090 \cdot H} \sum_i \rho_{ib} \cdot \bar{g}_{ib}, \quad \bar{g}_d = \frac{1}{\rho_d} \sum_i \rho_{id} \cdot \bar{g}_{id}, \quad \bar{g}_s = \frac{1}{\rho_s} \sum_i \rho_{is} \cdot \bar{g}_{is}, \end{aligned} \right. \quad (4)$$

где $C_{B_i}^{(o)}$ и $C_{B_i}^{(k)}$ – концентрации веществ B_i в организме соответственно до и после искусственного очищения; $M_{орг}$ – масса организма; $\bar{Q}_b, \bar{Q}_{ib}$ – соответственно векторы скоростей потока и i -го компонента потока крови; $\bar{Q}_d, \bar{Q}_{id}$ – соответственно векторы скоростей потока и i -го компонента потока диализата; $\bar{Q}_s, \bar{Q}_{is}$ – соответственно векторы скоростей потока и i -го компонента потока замещающего раствора (субституата); P_b, P_d, P_s – соответственно давление в потоке крови, диализата и замещающего раствора; $\eta_b, \eta_d, \eta_s, \eta_{пл}$ – соответственно динамическая вязкость воды, диализата, замещающего раствора и плазмы крови; C_p – концентрация белков плазмы крови; H – гематокрит; $\rho_{пл}, \rho_{ib}$ – соответственно плотность плазмы крови и i -ой компоненты крови, ρ_d, ρ_{id} – соответственно плотность диализата и его i -ой компоненты; ρ_s, ρ_{is} – соответственно плотность замещающего раствора и его i -ой компоненты; Q_{ib} – объемная скорость потока i -ой компоненты крови; Q_{id} – объемная скорость потока i -ой компоненты диализата; S_b, S_d – соответственно площади поперечных сечений полостей по крови и диализату ММУ; $D_i^{диф}$ – коэффициент диффузии i -ой компоненты ультрафильтрата; δ_n – толщина мембраны ММУ; R_d – радиус полости по диализату ММУ; N – количество полых волокон в ММУ; $S_{мсм}$ – площадь активной поверхности мембраны ММУ; ϵ_i – коэффициент просеивания мембраны по веществу B_i (i -ой компоненте); Q_{UF} – скорость ультрафильтрации; $R_{вн}$ – внутренний диаметр полого волокна ММУ; $D_{пор}$ – диаметр пор мембраны; C_{ib} – среднее значение концентрации вещества B_i в крови (i -ой компоненты крови); C_{id} – среднее значение концентрации вещества B_i в диализате (i -ой компоненты диализата); $\partial C_{ib}^{(z)} / \partial z, \partial C_{id}^{(z)} / \partial z$ – соответственно градиент концентрации i -ой компоненты крови и диализата вдоль мембраны ММУ.

Проведено обоснование структуры и функциональных характеристик АИО и разработана её классификация, показывающая единство принципов построения полифункциональной автоматизированной АИО.

Вторая глава посвящена исследованиям принципов построения и технической реализации современных перфузионных систем (СП).

Целью функционирования перфузионной системы при экстракорпоральном искусственном очищении является обеспечение длительной, физиологически безопасной циркуляции крови в экстракорпоральном

контуре со скоростями перфузии, позволяющими достигать необходимого заданного клинического результата за выбранное оператором время искусственного очищения.

На основании обобщения принципов построения и технической реализации и с учетом особенностей клинического применения предложена классификация современных СП, разработаны модели структур СП для двухигольной перфузии с роликовым и мембранным насосами и для одноигольной перфузии с одним и двумя роликовыми насосами. Исходя из клинической эффективности и безопасности применения разработаны обобщенные медико-технические требования, предъявляемые к современным СП, сформулированы и обоснованы требования к составу.

Перфузионные системы с роликовым насосом для двухигольной перфузии получили наиболее широкое признание в медицинской практике экстракорпорального искусственного очищения крови.

При функционировании роликового насоса перемещение жидкости на его выходе осуществляется за счет механического вытеснения роликами роликовой головки объема жидкости, находящегося во внутренней полости насосного сегмента, в результате его окклюзионного кругового обкатывания вдоль неподвижной цилиндрической поверхности ложа (рис. 3).



Рисунок 3. Взаимодействие ролика роторного привода перфузионного насоса с насосным сегментом кровопроводящей магистрали

Транспортирование жидкости на входе роликового насоса происходит под воздействием силы упругого восстановления, возникающей в момент сжатия насосного сегмента роликами. С целью определения влияния параметров эксплуатации (давлений на входе $P_{вх}$ и выходе $P_{вых}$ роликового насоса и времени t_n функционирования насоса) на ударный объем (объем, транспортируемый насосом за один оборот роликовой головки) и соответственно на скорость перфузии проведены экспериментальные исследования насосных сегментов кровопроводящих магистралей иностранных фирм-производителей, а также комплекта кровопроводящих магистралей однократного

Зависимость изменения ударного объема роликового насоса от времени перфузии при вакуумметрическом давлении на входе насоса, равном нулю

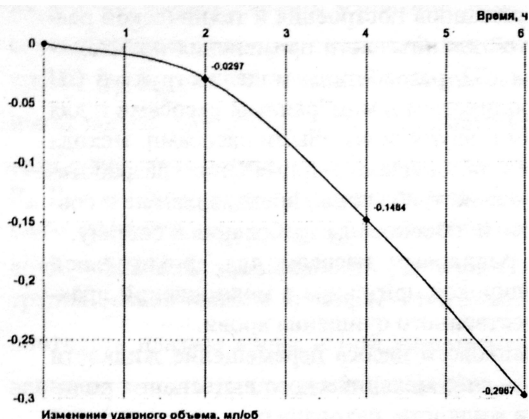


Рисунок 4

Зависимость изменения ударного объема роликового насоса от вакуумметрического давления на его входе

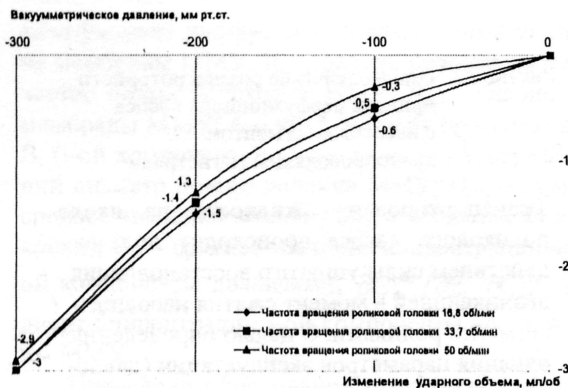


Рисунок 5

применения для гемодиализа КМКГд-01, производства Владимирского химического завода.

Результаты исследований показали, что длительные циклические механические воздействия, которым подвергается насосный сегмент, приводят к постепенному уменьшению ударного объема (рис. 4 и 5) и, как следствие, к снижению расхода, создаваемого роликовым насосом. Поэтому для детерминированного исследования зависимости расхода роликового насоса от его конструктивных и эксплуатационных параметров введено понятие начального ударного объема ($V_{нвч}$). Для искусственного очищения с использованием перфузионного роликового насоса с количеством роликов, равным Z , проведено моделирование

и разработаны математические описания начального ударного объема:

$$V_{нвч} = 0,25\pi^2 \cdot d_c^2 \cdot (D_n - D_c) \cdot \left(1 - Z \cdot \pi^{-1} \cdot \arctg \frac{D_p}{D_n}\right), \quad (5)$$

$$V_{\text{нач}} = 0,25\pi^2 \cdot d_c^2 \cdot (D_n - D_c) - 1,34 \cdot Z \cdot d_c^2 \times \\ \times \sqrt{\frac{d_c \cdot (D_n - D_c)}{D_n - D_p - 2 \cdot (D_c - d_c)}} \left[D_p + (D_c - d_c) - \frac{d_c \cdot (D_n - D_c)}{D_n - D_p - 2 \cdot (D_c - d_c)} \right], \quad (6)$$

где d_c и D_c — соответственно внутренний и внешний диаметры насосного сегмента; D_n — диаметр ложе; D_p — диаметр роликов.

Экспериментальные исследования показали, что приведенные аналитические выражения (5) и (6) позволяют оценить значение начального ударного объема с погрешностью не более 3 %.

Разработано аналитическое выражение для определения расхода Q_{PH} , создаваемого двухроликовыми перфузионными насосами, которыми оснащена современная АИО:

$$Q_{PH} = V_{\text{нач}} \cdot (1 - k_t \cdot t_n^2 - k_p \cdot P_{\text{вх}}^2 - k_{P_t} \cdot P_{\text{вх}}^2 \cdot t_n^{0,5}) \cdot \Omega, \quad (7)$$

где k_t — коэффициент, учитывающий изменение начального ударного объема насосного сегмента от длительности его обкатывания роликовой головкой; k_p — коэффициент, учитывающий начальное воздействие вакуумметрического давления на входе насоса на ударный объем; k_{P_t} — коэффициент, учитывающий длительность воздействия вакуумметрического давления на входе насоса на ударный объем, Ω — частота вращения роликовой головки.

В частности, расход, создаваемый роликовыми насосами, которыми оснащены отечественные перфузионные блоки БП-02, БП-03, БП-05, перфузионная система СП-01, а также перфузионные системы отечественных гемодиализных аппаратов АДС-02, АГД-03, АИП для экстремальной медицинской помощи и АГДС-04 описывается уравнением:

$$Q_{PH} = 9,6 \cdot (1 - 1 \cdot 10^{-3} \cdot t_n^2 - 3,6 \cdot 10^{-6} \cdot P_{\text{вх}}^2 - 2,5 \cdot 10^{-6} \cdot P_{\text{вх}}^2 \cdot t_n^{0,5}) \cdot \Omega. \quad (8)$$

Проведено исследование перфузионных систем для одноигольной перфузии с двумя насосами и предложена аналитическая модель эффективной (средней) скорости перфузии за цикл одноигольной перфузии.

Третья глава посвящена исследованиям и разработке аппаратуры для гемодиализа (АГД).

Гемодиализный аппарат определен как совокупность взаимосвязанных технических средств, предназначенных для временной или постоянной активной замены выделительной функции естественной почки посредством целенаправленного воздействия в ММУ на кровь управляющей среды — диализирующего раствора (вещественной среды), трансмембранного давления (энергетической среды) или комбинирован-

2011363

ной (вещественно-энергетической) и состоящий из двух функциональных систем: перфузионной (СП) и диализной (СД).

Разработаны классификация и медико-технические требования, предъявляемые к АГД и отражающие современный уровень её технической реализации и тенденций дальнейшего развития.

Современная автоматизированная АГД позволяет проводить как традиционный гемодиализ с использованием ацетатного или бикарбонатного концентрата и изолированную ультрафильтрацию, так и гемофильтрацию и гемодиофильтрацию. Клиническая эффективность указанных методов искусственного очищения, характеризуемая стабилизацией параметров крови (ионного состава и температуры) на заданном уровне, детоксикацией и ультрафильтрацией, определяется функциональными и техническими возможностями применяемой АГД.

Для режимов функционирования АГД представлены математические модели процесса массопереноса в биотехнической системе гемодиализа, описываемые следующими выражениями:

1) при функционировании АГД в режиме слива диализата

$$\frac{V_a}{K_{id}} \cdot \frac{dC_{ia}}{dt} + C_{ia} = 0 ; \quad (9)$$

2) при функционировании АГД в режиме рециркуляции диализата

$$\frac{V_a}{K_{id}} \cdot \frac{dC_{ia}}{dt} + C_{ia} = C_i^{(d)} , \quad (10)$$

$$\frac{V_d^{(n)}}{K_{id}} \cdot \frac{dC_i^{(d)}}{dt} + C_i^{(d)} = C_{ia} ; \quad (11)$$

3) при функционировании АГД в режиме регенерации диализата

$$\begin{aligned} - \text{для } \frac{K_{ip}}{K_{id}} < 1 \quad \left\{ \begin{aligned} \frac{V_a}{K_{id}} \cdot \frac{dC_{ia}}{dt} + C_{ia} &= C_i^{(d)} , \\ \frac{V_a}{K_{id}} \cdot \frac{dC_i^{(d)}}{dt} + \left(1 + \frac{K_{ip}}{K_{id}}\right) \cdot C_i^{(d)} &= C_{ia} , \end{aligned} \right. \quad (12) \end{aligned}$$

$$- \text{для } \frac{K_{ip}}{K_{id}} \geq 1 \quad \frac{V_a}{K_{id}} \cdot \frac{dC_{ia}}{dt} + C_{ia} = 0 , \quad (13)$$

где C_{ia} – концентрация вещества V_i в эквивалентном объеме; $C_i^{(d)}$ – концентрация i -ой компоненты диализата; $V_d^{(n)}$ – объем диализата в n -й период рециркуляции ($n=1, \dots, N_{\text{рец}}$); K_{id} и K_{ip} – соответственно клиренс диализатора и регенератора по i -ой компоненте.

Целью функционирования СП гемодиализного аппарата является физиологически безопасное транспортирование крови в экстракорпоральном контуре через полость по крови ММУ со скоростями перфузии, позволяющими достигать заданной дозы искусственного очищения за выбранное оператором время искусственного очищения.

По своей структуре, функциональным и техническим параметрам СП гемодиализного аппарата является частным случаем перфузионной аппаратуры.

Диализная система определена как совокупность взаимосвязанных элементов гемодиализного аппарата, предназначенных для создания вакуумметрического давления в полости по диализату ММУ, приготовления и перемещения через нее диализирующего раствора с заданными характеристиками и обеспечивающих управляющее воздействие на кровь методами диализа и ультрафильтрации.

Проведено моделирование структур диализных систем. Предложена классификация и обоснованы принципы построения и технической реализации генераторов диализата с дискретным и непрерывным приготовлением диализата, обеспечивающих автоматическое приготовление термостабилизированного, деаэрированного диализата заданного состава с равномерным распределением концентрации составляющих компонентов в объеме раствора, и распределителей диализата с дискретным и непрерывным транспортированием диализата, предназначенных для перемещения диализата через ММУ с расходом, при котором достигается гарантированное значение клиренса ММУ, и регулирование трансмембранного давления, при котором обеспечивается заданная скорость ультрафильтрации.

Исследованы схемные решения генераторов и распределителей диализата с непрерывным и дискретным приготовлением и транспортированием диализата отечественных аппаратов АИП–А–01, АИП–А–02, АДС–01, АДС–02, АГД–03 и АГДС–04. Предложен алгоритм управления приготовлением диализата, реализованный в гемодиализном аппарате АДС–02.

Рассмотрены расходометрический и изоволюметрический методы контроля скорости ультрафильтрации и их техническая реализация в современной АГД. Предложено математическое описание скорости ультрафильтрации для расходометрического метода, основанного на применении лазерных доплеровских измерителей скорости потока.

Обоснована техническая реализация элементной базы современной АГД.

Четвертая глава посвящена анализу методов регенерации диализата, теоретическому обоснованию и экспериментальным исследованиям конструкции и режимов функционирования регенерирующих устройств, обеспечивающих элиминацию из отработанного диализата основных продуктов гемодиализа, и построению на их основе гемодиализных аппаратов с регенерацией диализирующего раствора.

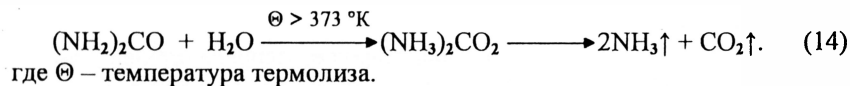
Регенерация диализата позволяет кардинально повысить физиологичность и автономность АГД, существенно уменьшить (со 120–150 л до 3–5 л) объем диализата, взаимодействующий с организмом пациента.

При этом регенерирующее устройство должно обеспечивать удаление из отработанного диализата в процессе гемодиализа длительностью 4–5 ч: 40–50 г мочевины, 4–5 г мочевой кислоты, 4–5 г креатинина, 0,8–1,0 г неорганического фосфора и до 5 г калия при условии сохранения первоначального ионного состава диализата и pH раствора.

Анализ методов регенерации диализата показал, что наиболее изученными являются сорбционный, термический и электрохимический с сорбционной доочисткой методы регенерации диализата.

Эффективность сорбционного метода определяется свойствами сорбентов и их массой. Применение различных композиций сорбентов позволяет селективно удалить из диализата заданные количества основных органических продуктов гемодиализа, а также избыток калия и фосфатов. Несмотря на простоту конструктивного выполнения, сорбционный метод не нашел широкого клинического применения в связи с особенностями ионного обмена при регенерации диализата.

Разработаны основы термической регенерации диализата. Например, термолиз мочевины протекает по следующей реакции:



Определена кинетика разложения мочевины, креатинина и мочевой кислоты. Представлены математические модели для определения концентрации азотосодержащих органических компонентов в зависимости от времени термолиза диализата и установлена зависимость изменения констант скорости разложения мочевины, креатинина и мочевой кислоты от температуры термолиза. Определены энергии активации процесса термического разложения азотосодержащих органических компонентов отработанного диализата.

Проведены экспериментальные исследования технологического цикла термической регенерации диализата с использованием разрабо-

танного блока термической регенерации, для которого предложена математическая модель объема заполнения термического регенератора в зависимости от технологических параметров процесса регенерации – заданной скорости разложения метаболитов, длительности и температуры термолиза.

Проведены исследования метода электрохимической регенерации диализата, обеспечивающего удаление азотосодержащих метаболитов из отработанного диализата путем их прямого управляемого электрохимического окисления и предложены физико – химические модели итоговых процессов электролиза отработанного диализата.

Показано, что электролиз отработанного диализата сопровождается образованием вредных побочных продуктов, сообщающих раствору некоторую токсичность, приводит к изменению pH раствора, а также к образованию газовой фазы. Для обеспечения соответствия регенерируемого диализата медицинским требованиям предложено электрохимически обработанный диализат подвергать сорбционной очистке, а газы, образующиеся при электролизе, утилизировать.

Разработана реакционная модель процесса окисления мочевины на биметаллических титан–платиновых электродах и приведена оценка условий появления в регенерируемом растворе побочных продуктов разложения. Предложена методика расчета основных технических характеристик электролизера отработанного диализата и разработана конструкция монополярного 4-х секционного электролизера с параллельным электрическим соединением электродов в каждой секции и с последовательным гидравлическим соединением секций. Показано, что при уменьшении концентрации мочевины в диализате процессы ее электрохимического окисления с образованием минимального количества побочных продуктов реакции могут быть обеспечены посредством дискретного регулирования анодного тока электролизера при условии сохранения заданной анодной плотности тока.

Исследования процесса электролиза модельного раствора отработанного диализата с поликомпонентным составом органических продуктов жизнедеятельности показали, что скорость окисления мочевины нелинейно изменяется от токовой нагрузки в электролизере и для разработанной конструкции электролизера эта зависимость описывается следующим степенным уравнением:

$$v_m = k_m \cdot I_p^{0,55}, \quad (15)$$

где v_m – скорость окисления мочевины; k_m – константа анодной реакции окисления мочевины; I_p – рабочий ток электролиза.

Результаты экспериментальных исследований подтвердили достоверность теоретических расчетов и оценок, проведенных при создании систем регенерации диализата (рис. 6).

Пятая глава посвящена разработке и исследованию принципов системной компьютеризации АИО.

Под компьютеризацией АИО понимается автоматизация управления, основанная на использовании информационно взаимосвязанных микропроцессорных устройств (МПУ), специализированного программного обеспечения и централизованным выполнением в компьютере наиболее сложных информационных преобразований.

Проанализированы принципы компьютеризации АИО на примере аппаратуры для гемодиализной терапии. Рассмотрены схемы управления полиблочными гемодиализными аппаратами с децентрализованными МПУ и интерфейсом, с децентрализованными МПУ и централизованным интерфейсом и с централизованными МПУ и интерфейсом.

Предложено в полиблочных гемодиализных аппаратах осуществлять автоматизированное управление взаимосвязанными автономными МПУ перфузионного блока и блока диализата, а интерфейс «аппарат – оператор» выполнять централизованным и совмещенным с перфузионным блоком, что упрощает управление аппаратом, позволяет сконцентрировать внимание оператора на целостном отображении множества параметров, характеризующих режим гемодиализа.

Рассмотрены схемы управления моноблочными индивидуальными гемодиализными аппаратами в полимодульном исполнении с децентрализованными МПУ, встраиваемым персональным компьютером (ВПК), децентрализованным и централизованным интерфейсом пользователя.

В АГД в моноблочном исполнении с децентрализованным интерфейсом пользователя управление (задание оператором команд и визуализацию информации о режимах и параметрах очищения крови) рекомендуется выполнять посредством специализированной для искусственного очищения клавиатуры и дисплея, входящих в состав ВПК.

Сформулированы требования к структуре микропроцессорной системы управления, к МПУ модулей аппарата и к функциональному назначению ВПК.

Шестая глава посвящена исследованиям аппаратуры для современных низкопоточных методов эфферентной терапии, обеспечивающей непрерывное продолжительное (до нескольких суток) транспортирование крови и управляющих сред через ММУ при лечении острой почечной, печеночной и полиорганной недостаточности.

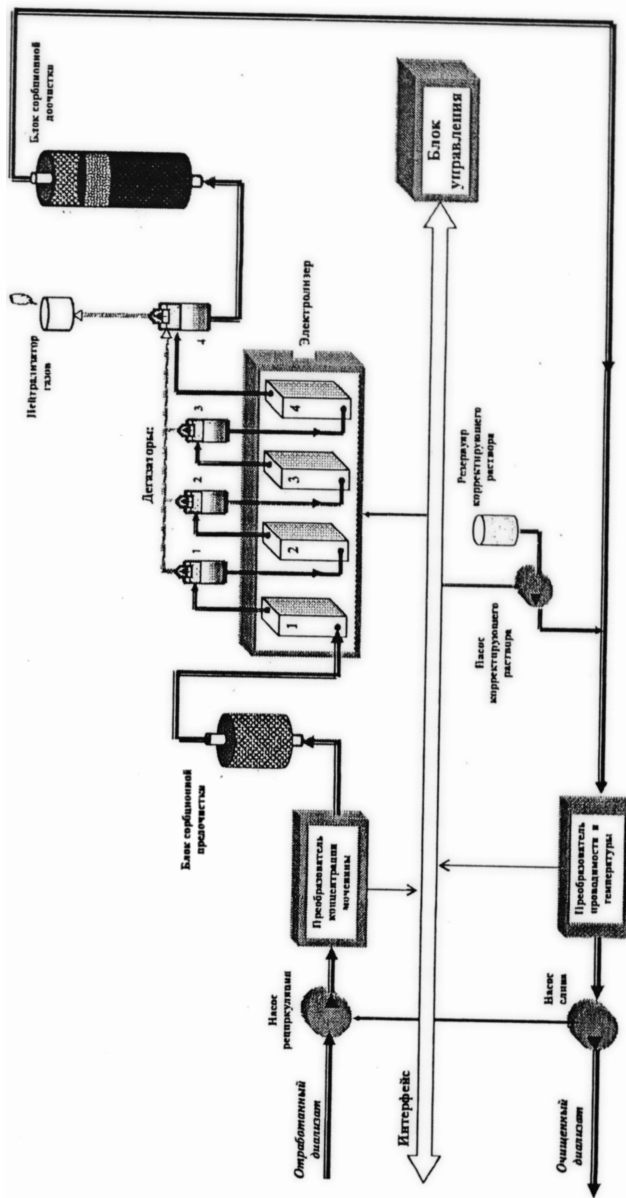


Рисунок 6. Структурная схема системы регенерации диализата гемодиализного аппарата АГДР-101N-02

Предложена концепция построения и разработаны медико–технические требования, предъявляемые к современной аппаратуре для низкопоточной детоксикации организма.

В седьмой главе определена функциональная роль одноразовых кровопроводящих изделий, эксплуатируемых совместно с АИО.

Установлено влияние характеристик этих изделий на эффективность технического оснащения и определены возможности создания универсальных магистралей с минимальной конструктивной избыточностью. Предложены медико–технические требования, предъявляемые к современным кровопроводящим магистралям, разработаны модели структур кровопроводящих магистралей для двухигольной и одно– и двухнасосной одноигольной перфузии с использованием роликовых насосов.

Восьмая глава посвящена практической значимости работы.

При активном участии или под руководством автора были разработаны, внедрены в серийное производство и клиническую практику 10 моделей гемодиализных аппаратов (рис. 7 и 8), 4 модели перфузионной аппаратуры (рис. 9), монитор параметров ультрафильтрации, аппаратура для инфузионной терапии, приготовления концентрата диализирующего раствора и проверки параметров АГД, а также комплект кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа (рис. 10). Изготовлено около 1000 гемодиализных аппаратов, 3000 перфузионных систем, блоков и насосов, а также более 50 тыс. комплектов кровопроводящих одноразовых магистралей. Соответствие разработанной аппаратуры современным требованиям подтверждено результатами проведенных технических приемочных и медицинских испытаний, а также Государственными приемочными испытаниями встроенных средств измерений.

Научное обоснование функциональных и технических параметров и методов их проверки послужили основой для разработки ГОСТ 27422-87 «Аппаратура для внепочечного очищения крови. Общие технические условия».

Медико–технические требования к изделиям однократного применения для экстракорпорального искусственного очищения крови обобщены в ГОСТ Р ИСО 8637–99 «Гемодиализаторы, гемофильтры и гемоконцентраторы. Технические требования и методы испытаний» и ГОСТ Р ИСО 8638–99 «Комплект кровопроводящих магистралей для гемодиализаторов, гемофильтров и гемоконцентраторов. Технические требования и методы испытаний», в аутентификации которых автор принимал активное участие.

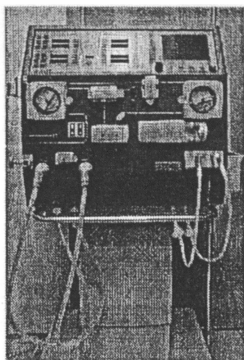


Рисунок 7. Гемодиализный аппарат АГДС-04 последнего поколения, позволяющий проводить все виды гемодиализной терапии

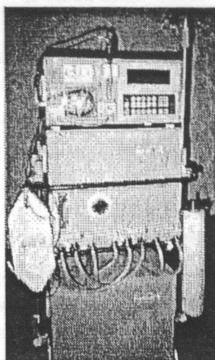


Рисунок 8. Первый отечественный серийный гемодиализный аппарат АДР-01 с регенерацией диализата

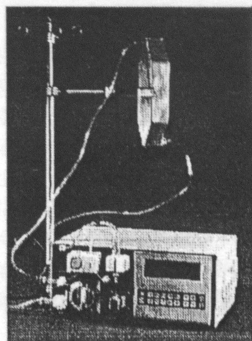


Рисунок 9. Блок перфузионный БП-03 с роликовым насосом



Рисунок 10. Комплект кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа КМКгд-01

Технические аспекты клинического применения перфузионной аппаратуры изложены в пособии для врачей «Метод одноигольного мембранного плазмафереза с плазмофильтром ПФМ на портативном аппарате БП-05».

Результаты многолетней теоретической и практической деятельности автора по системному решению сложных и актуальных проблем разработки, производства и применения аппаратуры для экстракорпоральной детоксикации организма отражены в коллективной монографии «Аппаратура искусственного очищения крови».

Разработка АИО потребовала решения и ряда организационных проблем, связанных с координацией исследований, разработок и производства, маркетинга, клинического применения и технического обслуживания.

Главная практическая ценность проделанной работы заключается в создании отечественных технических средств для экстракорпорального искусственного очищения крови, обеспечивающих сохранение жизни тысячам больных. Учитывая, что в этом виде медицинской помощи нуждаются прежде всего люди трудоспособного возраста, решение данной проблемы имеет большое социальное значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная диссертационная работа обобщает многолетний опыт деятельности автора по решению сложной научно-технической проблемы — исследованию научных основ системного построения, разработке, внедрению в серийное производство и клиническую практику АИО.

Основные результаты и выводы

1. Проведено моделирование внутренней среды организма по электролитам, низко- и среднемолекулярным метаболитам и жидкости при нормальной жизнедеятельности и при патологических состояниях организма.

2. Показано, что при искусственном очищении жизнеобеспечиваемый организм, информационно взаимосвязанный с оператором, вместе с аппаратурой (техническими средствами управления и диагностики) составляют биотехническую систему искусственного очищения крови.

3. Разработана модель структуры биотехнической системы искусственного очищения крови с использованием экстракорпоральных искусственных органов, каждый из которых состоит из управляющего и исполнительного элемента: в управляющем элементе генерируется управляющая среда, непосредственно или через искусственные мембраны воздействующая в исполнительном элементе на управляемую среду организма пациента в общем случае с образованием дренируемой среды, которая может использоваться в управляющем элементе для получения диагностической информации о состоянии пациента и о режиме искусственного очищения.

4. Проведено аналитическое моделирование целевых функций БТС.

5. Предложены:

- математическая модель БТС, описывающая процессы массопереноса при экстракорпоральном искусственном очищении крови методами мембранного плазмафереза, изолированной ультрафильтрации, гемодиализа, гемофильтрации и гемодиафильтрации с учётом реологии крови и многокомпонентности крови, диализирующего и замещающего растворов;

- аналитические выражения для дозы искусственного очищения крови и зависимости изменения концентрации метаболитов в организме больного от дозы искусственного очищения крови;

- математические модели процессов массопереноса в биотехнической системе гемодиализа с рециркуляцией, со сливом и с регенерацией

диализата;

- рекомендации по выбору объема диализата при рециркуляции и расхода диализата при сливе диализирующего раствора.

6. Определен состав и разработаны классификации АИО по степени управляемости исполнительными кровопроводящими массообменными устройствами, подсоединению к сердечно-сосудистой системе организма и техническому исполнению, а также по назначению.

7. Предложены классификации перфузионной и гемодиализной аппаратуры, показывающие единство принципов построения для каждого класса аппаратуры вне зависимости от конструктивного выполнения и методов клинического применения.

8. Разработаны и апробированы в АИО медико-технические требования, предъявляемые к современным перфузионным системам и кровопроводящим магистралям, гемодиализной аппаратуре и аппаратуре для низкопоточных методов детоксикации организма.

9. Разработаны модели структур перфузионных систем для двухигольной и одно- и двухнасосной одноигольной перфузии с использованием насосов роликового и мембранного типа и кровопроводящих магистралей для двухигольной и одно- и двухнасосной одноигольной перфузии с использованием насосов роликового типа.

10. Предложены математические описания:

- ударного объема и скорости перфузии, создаваемой двухроликowym перфузионным насосом, с учетом влияния конструктивных и эксплуатационных параметров при двухигольной перфузии;

- эффективной (средней) скорости перфузии за цикл при одноигольной перфузии.

11. Разработаны и реализованы принципы построения гемодиализной аппаратуры и её составных частей, положенные в основу технических решений, обеспечивающих:

- регулируемую и контролируемую одно- и двухигольную перфузию крови с использованием насосов роликового типа;

- приготовление диализирующего раствора с использованием генераторов диализата с дискретным и непрерывным функционированием;

- распределение диализирующего раствора с дискретным и непрерывным перемещением диализата и регулированием ультрафильтрации;

- электрохимическую регенерацию отработанного диализата.

12. Предложена структура АИО с универсальным перфузионным блоком, обеспечивающим перфузию управляемой среды через массообменное устройство и возможность централизованного управления эле-

ментами экстракорпоральных искусственных органов при различных методах искусственного очищения.

13. Разработаны научные основы термической регенерации отработанного диализирующего раствора и принципы построения электрохимических регенераторов отработанного диализата с использованием биметаллических титан-платиновых электродов.

14. Проведены теоретическое обоснование и экспериментальные исследования конструкции и режимов функционирования электролизера диализирующего раствора на основе биметаллических титан-платиновых электродов, обеспечивающего электрохимическое окисление в отработанном диализате основных органических продуктов гемодиализа.

15. Обобщены результаты системной компьютеризации аппаратуры экстракорпорального искусственного очищения крови, которая предусматривает:

- использование универсальных методик управления АИО;
- интенсификацию сбора, обработки и использования информации, что способствует совершенствованию технического уровня АИО и тем самым улучшает показатели клинической результативности, физиологической безопасности и быстродействия методов экстракорпорального искусственного очищения крови;
- моделирование гемодиализной терапии, прогнозирование эффективности различных нормализующих воздействий и рекомендаций оптимального варианта по показателям, определяющим физиологическое состояние пациента и клинические задачи искусственного очищения;
- автоматизированное программирование нормализующего воздействия на организм пациента.

16. Предложена концепция построения аппаратуры, позволяющей реализовывать в клинической практике современные низкопоточные методы заместительной терапии.

17. На основании результатов теоретических и экспериментальных исследований, полученных при выполнении диссертационной работы, впервые в нашей стране:

- разработаны медико-технические требования, нормативно-техническая документация, алгоритмы функционирования, методы испытаний и технического обслуживания автоматизированной АИО и магистралей однократного применения для гемодиализной и инфузионной терапии;
- созданы: комплекс «ДИАЦЕНТР» для одновременного гемодиализа у 8 пациентов, индивидуальные гемодиализные аппараты АИП–А–01,

АИП–А–02 и АДС–01 со сливом диализата, АДС–02 и АГд–03 со сливом диализата и с универсальным перфузионным блоком, АГДС–04 со сливом диализата и с графическим дисплеем, АДР–01 и АГДР–1И1Н–02 с электрохимической регенерацией диализирующего раствора, АИП для экстремальной медицины, российско-шведский гемодиализный аппарат, перфузионные блоки БП–02, БП–03, БП–05 и насос Н–01, перфузионная система СП–01, монитор параметров ультрафильтрации при гемодиализе МПУФ–01, насосы для инфузионной терапии НВИ–01 (волюметрический) и НШИ–10 (шприцевый), аппараты АПК–01 и АПК–02 для приготовления концентрата диализирующего раствора;

– проведены работы по разработке и организации производства комплекта кровопроводящих магистралей однократного применения для гемодиализа КМКгд–01 с использованием отечественного сырья и на отечественном оборудовании и инфузионной магистрали МИ–01.

Результаты диссертационной работы использованы при внедрении в серийное производство и при клиническом применении разработанной АИО и одноразовых кровопроводящих магистралей. Объем производства разработанной аппаратуры составил: около 1000 гемодиализных аппаратов, 3000 перфузионных блоков и более 50 тыс. комплектов кровопроводящих магистралей однократного применения.

Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях:

1. Аппаратура искусственного очищения крови / В.М. Гринвальд [и др.]; Под ред. В.А. Викторова. – М.: ЗАО «ВНИИМП–ВИТА», 2002. – 230 с.

2. ГОСТ 27422–87 Аппараты для внепочечного очищения крови. Общие технические условия / В.М. Гринвальд [и др.]. – М.: Госстандарт СССР, 1988. – 46 с.

3. Метод одноигольного мембранного плазмафереза с плазмодифильром ПФМ на аппарате БП–05: Пособие для врачей / В.А. Воинов [и др.]. – СПб.: ГНЦ пульмонологии, 1999. – 17 с.

4. Гринвальд В.М. Функциональная роль аппаратуры для гемодиализа в биотехнической системе искусственного очищения // Медицинская техника. – 1999. – № 2. – С. 9–14.

5. Гринвальд В.М. Моделирование структуры аппаратов для гемодиализа // Медицинская техника. – 2001. – № 4. – С. 20–27.

6. Гринвальд В.М. Классификация аппаратов для гемодиализа // БИОМЕДПРИБОР–2000: Труды Международной конференции по

биомедицинскому приборостроению. – М., 2000. – Т.2. – С. 98–101.

7. Викторов В.А., Хайтлин А.И., Гринвальд В.М. Закономерности управления и диагностики в биотехнических системах искусственного очищения // Медицинская техника. – 1994. – № 6. – С. 3–7.

8. Викторов В.А., Гринвальд В.М. Актуальные проблемы мониторинга в биотехнических системах искусственного очищения крови // Радиоэлектроника в медицинской диагностике: Сборник докладов 2-й Международной конференции. – М., 1997. – С. 162–164.

9. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. Моделирование процесса массопереноса в гемодиализаторе // Медицинская техника. – 2008. – № 6. – С. 31–35.

10. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. Распределенная модель массопереноса в гемодиализаторе // Медицинская техника. – 2009. – № 3. – С. 1–4.

11. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В. Математическая модель биотехнической системы гемодиализа // Медицинская техника. – 2010. – № 3. – С. 1–7.

12. Grinvald V.M. Coverning of artificial organs in Biotechnical Systems of artificial purification // Medical and Biologikal Engineering and Computing. – 1997. – V. 35, Suppl. 1. – P. 593.

13. Системное построение компьютеризированной аппаратуры искусственного очищения крови / В.А. Викторов [и др.] // Медицинская техника. – 1994. – № 3. – С. 4–9.

14. Гринвальд В.М., Киселев Б.Л. Перфузионные системы для гемодиализа // Медицинская техника. – 2004. – № 1 – С. 3–7; № 2. – С. 3–7.

15. Базаев Н.А., Гринвальд В.М. Аналитическая модель расхода перфузионного роликового насоса гемодиализного аппарата // Приборы. – 2010. – № 11. – С. 45–48.

16. Управление роликовым насосом при экстракорпоральном очищении / В.М. Гринвальд [и др.] // БИОМЕДПРИБОР–96: Тезисы докладов Международной конференции по биомедицинскому приборостроению. – М., 1996. – С. 111–112.

17. Наумов В.Г., Гринвальд В.М., Киселев Б.Л. Влияние свойств насосного сегмента перфузионной магистрали на расход перфузата // БИОМЕДПРИБОР–2000: Труды Международной конференции по биомедицинскому приборостроению. – М., 2000, – Т. 2. – С. 120–121.

18. Гринвальд В.М. О контроле состава диализирующего раствора в аппарате «искусственная почка» // Современные проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии: Тезисы докладов Республиканской

конференции. – Ташкент, 1982. – С. 89–91.

19. Гринвальд В.М. Регулирование распределения раствора в диализных аппаратах для искусственного очищения крови // Медицинская техника. – 1992. – № 6. – С. 33.

20. Гринвальд В.М., Максимов Е.П. Терморегулирование и тепловой баланс в искусственной почке // Современные проблемы гемодиализа и гемосорбции в трансплантологии: Тезисы Республиканской конференции. – Ташкент, 1982. – С. 93–94.

21. Патент на изобретение № 2141346 А61 М 1/14, RU. Аппарат «искусственная почка» / В.М. Гринвальд, Б.Л. Киселев, Е.П. Максимов, Е.Х. Войцеховская, Н.Н. Фомичева, С.Г. Носков, С.И. Стрелков, А.Д. Туряев, И.И. Ражев // Б.И. – 1999. – № 32.

22. Гринвальд В.М., Каминский Ю.Д. Измерение расхода ультрафильтрата методом лазерной доплеровской интерферометрии // Медицинская техника. – 1994. – № 5. – С. 14–17.

23. Патент на изобретение № 2149027 А61М 1/14, RU. Аппарат «искусственная почка» / В.М. Гринвальд, Б.Л. Киселев, Е.П. Максимов, В.Г. Наумов, Г.М. Лещинский, В.В. Родин, И.М. Филиппов, О.В. Шукров, С.В. Каледин // Б.И. – 2000. – № 14.

24. Система мониторинга параметров ультрафильтрации при экстракорпоральном очищении крови / В.М. Гринвальд [и др.] // Радиоэлектроника в медицинской диагностике: Сборник докладов 2-ой Международной конференции. – М., 1997. – С. 159–161.

25. Гринвальд В.М., Таронишвили Э.Ю., Хайтлин А.И. О системной компьютеризации диализной аппаратуры // Медицинская техника. – 1992. – № 4. – С. 9–13.

26. Микропроцессорное управление аппаратурой экстракорпорального внепочечного очищения крови / Е.Х. Войцеховская [и др.] // Медицинская техника. – 1989. – № 3. – С. 18–24.

27. Принципы построения микропроцессорной системы комплекса технических средств для внепочечного очищения крови / Е.Х. Войцеховская [и др.] // Применение микропроцессоров и микроЭВМ в медицинском приборостроении: Тезисы докладов Всесоюзной научно-технической конференции. – М., 1987. – Вып. 8. – С. 7.

28. Конструкция и первые результаты испытаний диализного аппарата АДР–01 с регенерацией диализирующего раствора / В.М. Гринвальд [и др.] // Медицинская техника. – 1993. – № 3. – С. 28–31.

29. Гринвальд В.М., Яковлева А.А., Лещинский Г.М. Исследование принципов построения электрохимического регенератора диализиру-

шего раствора для аппарата «искусственная почка» // Медицинская техника. – 2002. – № 4. – С. 14–20.

30. Блок электрохимического окисления продуктов гемодиализа – разработка и исследование / В.М. Гринвальд [и др.] // Медицинская техника. – 2003. – № 2. – С. 3–7.

31. Исследование свойств сорбционных материалов, используемых для утилизации побочных продуктов электрохимической регенерации диализирующего раствора / Г.М. Лещинский [и др.] // Новые промышленные технологии. – 2005. – № 1. – С. 34–39.

32. Коррекция состава диализирующего раствора при его электрохимической регенерации / Е.П. Максимов [и др.] // Медицинская техника. – 2003. – № 2. – С. 8–10.

33. Патент на изобретение № 2223120, С2 А61М 1/14, RU. Способ электрохимической регенерации диализирующего раствора при гемодиализе и устройство для его осуществления / В.М. Гринвальд, Е.П. Максимов, Н.Н. Фомичева, Г.М. Лещинский, С.Г. Носков, В.В. Родин, С.И. Стрелков, А.Д. Туряев, Б.Ш. Шадиев, С.В. Шишкин // Б.И. – 2004. – № 4.

34. Патент РФ № 2008927 С1, 1994. Способ очистки диализирующего раствора в аппарате «искусственная почка» / В.М. Гринвальд, Г.А. Залко, Ю.Н. Михайлов, В.М. Подгаецкий, В.Ф. Свидченко, А.Г. Стрелкин, В.Н. Семин, А.С. Сюлаев // Открытия, изобретения,... – 1994. – № 5.

35. Гринвальд В.М. О регенерации диализирующего раствора в диализных аппаратах // Новые возможности современного медицинского приборостроения: Тезисы докладов Республиканской научно-технической конференции. – пос. Ворзель (Киевская обл.), 1991. – С. 42.

36. Инфузионные насосы для длительных инфузий / В.А. Викторов [и др.] // БИОТЕХНОЛОГИЯ–2000: Тезисы докладов семинара-презентации инновационных научно-технических проектов с международным участием. – Пушкино, 2000. – С. 43–44.

37. Эвентов В.Л., Андрианова М.Ю., Гринвальд В.М. Мониторинг содержания мочевины в диализирующем растворе // БИОМЕДИЦИНБОР–98: Тезисы докладов Международной конференции по биомедицинскому приборостроению. – М., 1998. – С. 188–189.

38. А.с. № 1001945, А61М 1/03. Устройство для гемофильтрации / Ю.Г. Козлов, В.М. Гринвальд, Б.Л. Киселев, Г.К. Лисицина, А.И. Хайтлин // Б.И. – 1983. – № 9.

39. Extracorporeal Liver Support System / V. Ryabinin [et all.] // Int. J. Artif. Organs. – 2000. – V. 23, № 8. – P. 566.