

19. Региональные особенности медико-демографических процессов в Тверской области / Е.Г. Королюк и др. // Вестник новых медицинских технологий [Электронный ресурс]. – 2014. – № 1. – Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-mediko-demograficheskikh-protseessov-v-tverskoy-oblasti>. – 09.02.2019.

Regional'nyye osobennosti mediko-demograficheskikh protseessov v Tverskoy oblasti / Ye.G. Korolyuk i dr. // Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy [Elektronnyy resurs]. – 2014. – № 1. – Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-osobennosti-mediko-demograficheskikh-protseessov-v-tverskoy-oblasti>. – 09.02.2019.

20. Белоусов, О.А. Динамика половозрастного состава населения Тверской области / О.А. Белоусов // Вестник ТвГУ. Серия «Экономика и управление». – 2011. – № 10. – С. 75–84.

Belousov, O.A. Dinamika polovozrastnogo sostava naseleniya Tverskoy oblasti / O.A. Belousov // Vestnik TvGU. Seriya «Ekonomika i upravleniye». – 2011. – № 10. – С. 75–84.

21. Федеральный проект «Старшее поколение» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3>. – 07.02.2019.

Federal'nyy proyekt «Starsheye pokoleniye» [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: <https://rosmintrud.ru/ministry/programms/demography/3>. – 07.02.2019.

*Ершов Всеволод Евгеньевич (контактное лицо) – аспирант кафедры травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. +7-920-157-72-72; e-mail: vsedoc@yandex.ru.*

УДК 616.61-008.64-036.12-085

Д.В. Федерякин<sup>1</sup>, Н.И. Базаев<sup>3</sup>, А.Ю. Садов<sup>1</sup>, А.В. Калинов<sup>1</sup>, Т.Ф. Сабитов<sup>1</sup>, С.В. Веселов<sup>2</sup>, В.Н. Сибилев<sup>1</sup>

## НОСИМЫЙ АППАРАТ «ИСКУССТВЕННАЯ ПОЧКА» НА ОСНОВЕ СОРБЕНТА: ИСПЫТАНИЯ *IN VITRO* И НА ЖИВОТНОЙ МОДЕЛИ

<sup>1</sup> Кафедра хирургии и анестезиологии-реанимации,

<sup>2</sup> Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет МЗ РФ,

<sup>3</sup> Институт биомедицинских систем Национального исследовательского университета «МИЭТ»

Статья представляет результаты экспериментального исследования эффективности проведения перитонеального диализа с помощью носимого аппарата «искусственная почка» на животной модели, воспроизводящей острое повреждение почек при контраст-индуцированной нефропатии и хроническую почечную недостаточность после двусторонней нефрэктомии. Настоящая конструкция аппарата «искусственной почки» не позволяет осуществлять жизнеобеспечение пациентов с отсутствующими почками из-за недостаточной емкости сорбционной колонки, но обеспечивает возможность проведения заместительной почечной терапии в случаях острого повреждения почек с наличием остаточной их функции.

**Ключевые слова:** носимый аппарат «искусственная почка», регенерация диализирующего раствора, животная модель, сорбент.

## WEARABLE APPARATUS OF «ARTIFICIAL KIDNEY» BASED ON SORBENT: TESTS *IN VITRO* AND IN ANIMAL MODELS

D.V. Federyakin<sup>1</sup>, N.I. Bazaev<sup>2</sup>, A.Yu. Sadov<sup>1</sup>, A.V. Kalinov<sup>1</sup>, T.F. Sabitov<sup>1</sup>, S.V. Veselov<sup>1</sup>, V.N. Sibilev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tver State Medical University,

<sup>2</sup> National Research University of Electronic Technology

The article presents the results of an experimental study of the effectiveness of peritoneal dialysis using a wearable apparatus «artificial kidney» in an animal model that reproduces acute kidney damage with contrast-induced nephropathy and chronic renal failure after bilateral nephrectomy. This design of the device «artificial kidney» does not allow for life support patients with missing kidneys due to insufficient capacity of the sorption column, but allows for renal replacement therapy in cases of acute kidney injury with their residual function.

**Key words:** wearable apparatus of «artificial kidney», dialysis solution regeneration, animal model, sorbent.

### Введение

Разработка носимого аппарата «искусственная почка» (АИП) является одним из перспективных направлений в области заместительной почечной

терапии, поскольку позволит перевести пациентов на домашний (ночной) диализ и сократить затраты на процедуру искусственного очищения крови [1]. В настоящее время в той или иной степени разра-

ботанности существуют три концепции построения острого повреждения почек (ОПП) [2]. Первая – аналог патрона REDY [3], в основе концепции лежит принцип катализа реакции гидролиза мочевины с помощью фермента уреазы с последующей стабилизацией химического состава раствора за счет активированного угля, оксида и фосфата циркония. Вторая концепция заключается в комбинации сорбции и электролиза [4]. Электролиз позволяет разложить мочевины, сорбенты – некоторые метаболиты и продукты электролиза. В основу третьей концепции положена комбинация использования сорбентов широкого спектра (активированный уголь) с сорбентами, которые позволяют селективно элиминировать из диализата фосфаты, белки и мочевины – вещества, которые не сорбируются активированным углем.

Коллективом авторов проведены работы по созданию АИП на основе комбинации сорбентов, проведены его лабораторные испытания на модельных растворах, отработанном растворе для перитонеального диализа (РПД), а также проведены испытания на животной модели. В качестве животной модели использовалась свинья. В данной работе представлены результаты испытаний и предоставлено заключение о перспективности данного метода регенерации диализата.

### Цель исследования

Испытание носимого АИП *in vitro* и на животной модели с острым повреждением почек и нефрэктомией обеих почек с оценкой эффективности заместительной почечной терапии (ЗПТ).

### Материалы и методы

Испытуемый АИП реализует метод перитонеального диализа (ПД) с регенерацией отработанного диализата в сорбционной колонке (СК), которая состоит из активированного угля Каусорб-212 (35 г) и слоев синтезированного сорбента для удаления белков и мочевины (35 г).

Стеновые испытания аппарата проводились на отработанном растворе для перитонеального диализа от пациентов с хронической почечной недостаточностью: 1) с регенерацией 2 л раствора в течение 6 ч для оценки возможности элиминации метаболитов; 2) с регенерацией 2 л раствора в течение 12 ч с постоянным добавлением метаболитов для оценки длительности работы одного комплекта расходных материалов.

Испытания на животной модели проводились на свинье массой 50 кг, которой были имплантированы два катетера для перитонеального диализа. Острое повреждение почек было вызвано внутривенным введением 50 мл рентгенконтрастного вещества. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) была вызвана двусторонней нефрэктомией; было проведено гистологическое исследование правой почки для подтверждения ОПП. Во время эксперимента проводился перитонеальный диализ с регенерацией раствора АИП. По окончании эксперимента модель-

ному животному была проведена эвтаназия. В данном испытании АИП включает в себя корпус, изготовленный из оргстекла, на котором установлены его исполнительные элементы – гидравлический и электрический контур (рис. 1).

Гидравлический контур представляет собой магистраль (изготовлена из ПВХ-трубок с внутренним/внешним диаметром 4,6/6,3 мм, а также тройников, разъемов, фильтров и безыгольных соединений (Prtomerla, Монако); входного и выходного глубинных фильтров МКВг.П-500 (полипропиленовая мембрана 500 см<sup>2</sup>, поры 0,2–20 мкм, Технофильтр, Россия); сорбционной колонки. Колонка содержит слой активированного угля Каусорб-212 (35 г), слой синтезированного сорбента (рис. 2 и 3) для удаления белков и мочевины (иммобилизация гексагидроксидифеновой кислоты и сополимера этилендиаминтетрауксусной кислоты в структуре активированного угля ФАС) – 35 г.

Магистраль подсоединяется к двум установленным в брюшной полости катетерам для перитонеального диализа (В. Braun Celsite T203J, Германия): один используется для забора диализата из брюшной полости, а второй для возврата регенерированного раствора. Электрический контур включает в себя роликовый насос с датчиком давления, трехходовой клапан для удаления ультрафильтрата, модуль управления и ноутбук с программой, позволяющей управлять органами аппарата (рис. 4).

*Испытания на стенде.* Для оценки влияния аппарата на отработанный РПД проведены испытания: в колбу, размещенную в жидкостном термостате при температуре 36 °С, заполненную модельным



Рис. 1. Внешний вид АИП

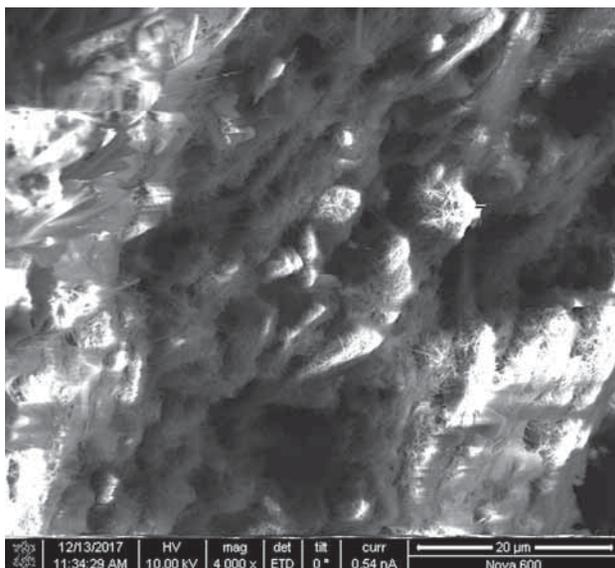


Рис. 2. АСМ-снимок иммобилизованного модификатора на поверхности угля Каусорб с увеличением  $1 \times 4000$

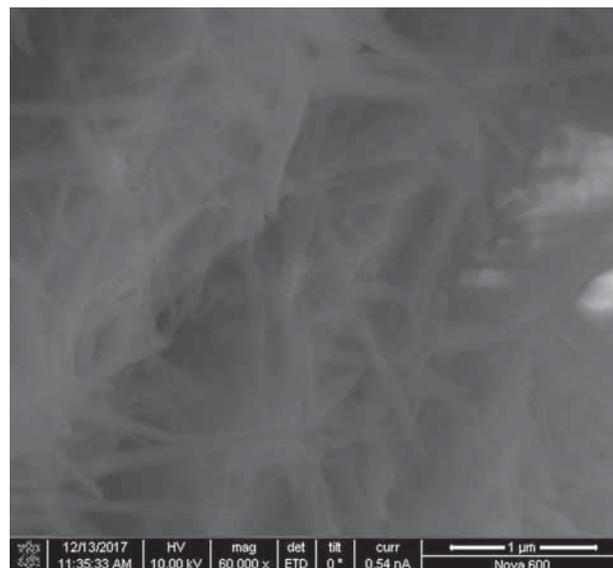


Рис. 3. АСМ-снимок иммобилизованного модификатора на поверхности угля Каусорб с увеличением  $1 \times 60\,000$

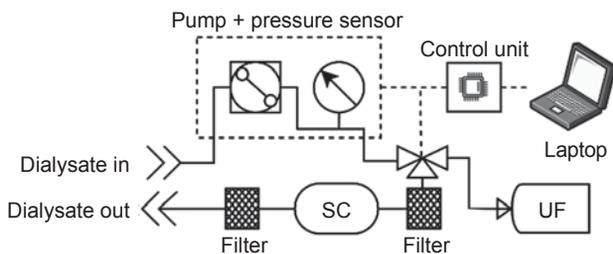


Рис. 4. Схема АИП: SC – сорбционная колонка, UF – мешок для сбора ультрафильтрата

раствором объемом 2 л, погружались входная и выходная трубки АИП (подключаемые к брюшинным катетерам пациента), после контур АИП включали в режиме диализа с расходом 50 мл/мин. Длительность эксперимента составляла 6 часов, забор проб осуществлялся из колбы каждый час.

Для оценки времени работы расходных материалов (сорбционной колонки) эксперимент проводился таким же образом, однако каждый час после забора проб 1 л раствора в колбе заменялся на 1 л исходного модельного раствора. Длительность эксперимента при этом была 12 ч.

Модельный раствор был приготовлен смешиванием 12 л отработанного РПД от 5 пациентов с ХПН. Анализы проводились с помощью биохимического анализатора StatFax 3300 (Awareness Technology, USA; intrinsic error 1%; reagents variation coefficients for measuring concentration of urea – 2,79%, creatinine – 3,97%, phosphorus – 2,15%) и анализатора электролитов АЕК-01 (KvertiMed, Russia; absolute error for pH  $\pm 0,03$ ).

*Испытания на животной модели.* Этический комитет ТГМУ (Тверь, Россия) одобрил проведение испытаний аппарата *in vivo*. В качестве животной модели были выбраны свиньи как подходящие животные для проведения перитонеального диализа [5, 6].

Для выполнения эксперимента выбран самец свиньи массой 50 кг. Протокол операции: в брюшную полость лапароскопически были установлены 2 катетера Тенкхофа для перитонеального диализа; проведена катетеризация внутренней яремной вены для забора крови для анализов. В ходе исследования применялась стандартная медикаментозная седация препаратами «Ксила» [7] и «Золетил» [8] по медицинским показаниям.

Индукция ОПП производилась путем введения 50 мл рентгеноконтрастного вещества «Ультравист» (Bayer Schering Pharma AG, Германия) [9]. Через сутки проведено заполнение брюшной полости раствором (2 л в брюшной полости, 270 мл в магистральной аппаратуры) и подключение лабораторного животного к аппарату на 24 часа.

Затем лабораторному животному была проведена двусторонняя нефрэктомия. Правая почка отправлена на гистологическое исследование с целью подтверждения почечной недостаточности после введения рентгеноконтрастного препарата. После операции было произведено заполнение брюшной полости РПД (2 л) и подключение животного к АИП на 24 часа. После этого аппарат был отключен, взята кровь на анализ, животное оставлено без заместительной почечной терапии на сутки для оценки динамики показателей крови. Затем был взят анализ крови и проведена эвтаназия.

**Результаты испытания на стенде.** Стендовые испытания показали, что аппарат может удалять из отработанного раствора мочевины, креатинин и фосфор, стабилизировать pH в течение 12 ч. Во время испытаний на животной модели гистологическое исследование удаленной почки подтвердило развитие ОПП после введения рентгеноконтрастного вещества, что позволяет использовать данный метод в качестве модели для испытания ЗПТ. Биохимические показатели крови (общий белок, мочевины, креатинин, фос-

фор, альфа-1-макроглобулин, бета-2-микроглобулин) выросли спустя сутки после возникновения ОПП, и уменьшились спустя сутки работы АИП. После нефрэктомии анализ крови показал, что аппарат замедляет рост концентрации измеренных показателей. Результаты эксперимента на отработанном РПД представлены на рис. 5–6.

Можно видеть, что в ходе 6-часового эксперимента аппарат стабильно удаляет из раствора мочевины (в среднем 0,16 г/ч), креатинин (в среднем 17 мг/ч), фосфор (в среднем 8 мг/ч), при этом нормализуя pH раствора. По результатам 12-часового эксперимента очевидно, что сорбционной емкости расходных материалов достаточно для 12 ч непрерывной работы аппарата.

**Результаты испытания на животной модели с острым повреждением почек.** Показатели анализа крови до введения рентгенконтрастного вещества перед включением аппарата и после его выключения представлены в табл. 1.

Исходная концентрация общего белка в крови была близкой к нижней границе нормы, к началу работы аппарата она приблизилась к верхнему референсному значению, но к концу эксперимента снизилась до исходного уровня, что можно объяснить выделением белков из крови в диализат и задержкой их в фильтрах аппарата.

Концентрация одного из основных маркеров диализа – креатинина – спустя сутки после введения РКП выросла на 93 мкмоль/л, что свидетельствует

о наступлении ОПП. После 24 часов работы аппарата наблюдалось снижение концентрации на 6,3 мкмоль/л, что свидетельствует о том, что АИП компенсировал последствия ОПП в отношении клиренса креатинина.

Другой диализный маркер – мочевины – в крови животного показывает значительное повышение с нижней границы физиологической нормы почти до верхней границы, что является следствием острого нарушения работы почек. После работы аппарата этот показатель снизился до среднефизиологического значения. Концентрация фосфора заметно выросла после индуцирования ОПП, но аппарат замедлил нарастание его концентрации в крови.

Цистатин С – это диализный маркер, предлагаемый в качестве показателя остаточной функции почек. Его клиренс обеспечивается ренально, а не перитонеально [10], что объясняет рост его концентрации после введения РКП и отсутствие влияния аппарата на его уровень. Уровни бета-2-микроглобулина и альфа-1-макроглобулина резко выросли после введения рентгенконтрастного препарата, но упали после суток работы аппарата.

**Результаты испытания на животной модели с хронической почечной недостаточностью.** Результаты анализа крови до нефрэктомии, перед выключением аппарата и через сутки после выключения представлены в табл. 2.

После нефрэктомии правая почка животного была отправлена на гистологическое исследова-

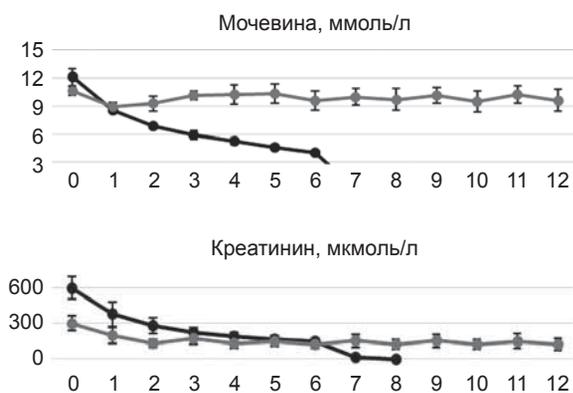


Рис. 5. Результаты эксперимента по удалению мочевины и креатинина на модельном растворе

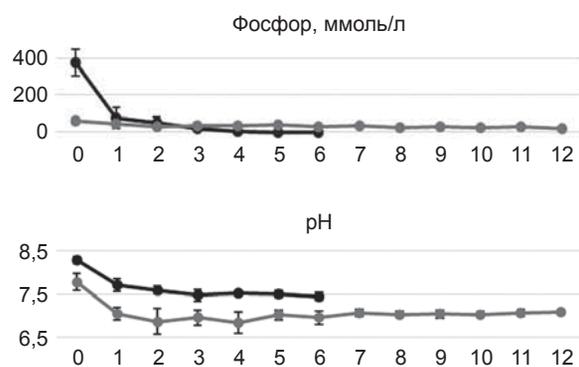


Рис. 6. Результаты эксперимента по удалению фосфора и поддержанию pH на модельном растворе

Таблица 1

**Концентрации веществ в крови животного с ОПП**

Вещество / время	0 (перед введением контраста)	24 часа (включение аппарата)	48 часов (выключение аппарата)
Общий белок, г/л	51,4	62,5	51,0
Мочевина, ммоль/л	1,8	4,1	2,9
Креатинин, мкмоль/л	63,5	156,3	150,0
Фосфор, ммоль/л	2,3	2,9	2,9
Цистатин С, мг/л	0,2	0,6	0,7
Альфа-1-макроглобулин, мг/дл	68,8	102,1	91,8
Бета-2-микроглобулин, нг/мл	330,8	405,1	298,4

Таблица 2

**Концентрации веществ в крови животного с ХПН**

Вещество / время	48 часов (перед нефрэктомией)	72 часа (выключение аппарата)	96 часов (перед эвтаназией)
Общий белок, г/л	51,0	73,0	67,1
Мочевина, ммоль/л	2,9	4,3	15,7
Креатинин, мкмоль/л	150,0	232,7	634,2
Фосфор, ммоль/л	2,9	4,1	4,5
Цистатин С, мг/л	0,7	0,4	0,7
Альфа-1-макроглобулин, мг/дл	91,8	163,6	166,6
Бета-2-микроглобулин, нг/мл	298,4	404,3	395,7

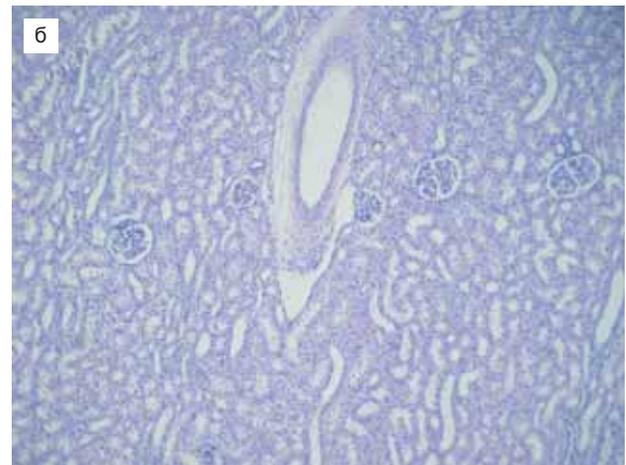
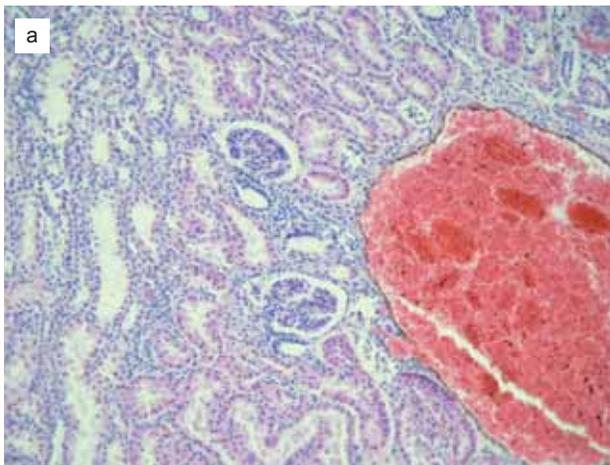


Рис. 7. Гистологический срез почек здорового животного (а) и с контраст-индуцированной нефропатией (б).  
Окраска гематоксилин-эозином, увеличение ×100

ние. Фотографии срезов почечной ткани здорового животного (а) и после контраст-индуцированной нефропатии (б) представлены на рис. 7: отмечено расстройство кровообращения с запустеванием сосудов коры и капилляров клубочков, что подтверждает развитие ОПН у лабораторного животного.

Особо стоит отметить, что через 10 часов после операции у животных был диагностирован перитонит (избыточное количество фибрина в диализате), из-за чего через 6,5 часа была проведена замена входного фильтра аппарата.

Очевидно, что без проведения ЗПТ нарастает концентрация основных диализных маркеров – мочевины и, в особенности, креатинина – со значительным превышением нормальных физиологических значений.

**Заключение**

Были проведены стендовые и пилотные медико-биологические испытания носимого аппарата «искусственная почка», реализующего перитонеальный диализ с регенерацией отработанного диализата комплексной сорбционной колонкой. Стендовые испытания продемонстрировали возможность удалять мочевины (0,16 г/ч), креатинин (17 мг/ч) и мочевую кислоту (8 мг/ч) с помощью аппарата без смены расходных

материалов до 12 часов. Испытания на животной модели показали, что аппарат позволяет уменьшать содержание в крови мочевины, креатинина, фосфора, альфа-1-макроглобулина и бета-2-микроглобулина в случае острого повреждения почек, но не при хронической почечной недостаточности, где модулю регенерации РПД не хватает емкости сорбционной колонки. Повышение сорбционной емкости может быть реализовано путем наращивания объема сорбента в колонке или увеличения количества субстрата модификатора путем улучшения технологии синтеза сорбентов.

**Выводы**

1. Настоящая конструкция аппарата «искусственной почки» не позволяет осуществлять жизнеобеспечение пациентов с отсутствующими почками (из-за недостаточной емкости сорбционной колонки).
2. Аппарат «искусственной почки» обеспечивает возможность проведения заместительной почечной терапии в случаях острого повреждения почек с наличием остаточной их функции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ, идентификатор проекта: RFMEFI57917X0152. Соглашение № 14.579.21.0152 от 26.09.2017.

**Литература/References**

1. Artificial Intelligence for the Artificial Kidney: Poin-  
ters to the Future of a Personalized Hemodialysis Therapy /  
M. Hueso et al. // *Kidney Diseases*. – 2018. – Vol. 4. –  
№ 1. – P. 1–9.  
2. Design Concepts for Wearable Artificial Kidney /  
N.A. Bazaev, V.M. Grinval'd, N.M. Zhilo, B.M. Putrya //  
*Biomedical Engineering*. – 2018. – Vol. 51. – № 6. –  
P. 394–400.  
3. Roberts, M. The regenerative dialysis (REDY) sor-  
bent system / M. Roberts // *Nephrology*. – 1998. – Vol. 4. –  
№ 4. – P. 275–278.  
4. Removal of Urea in a Wearable Dialysis Device: A  
Reappraisal of Electro-Oxidation / M. Wester et al. // *Arti-  
ficial organs*. – 2014. – Vol. 38. – № 12. – P. 998–1006.  
5. An animal model for study of percutaneous access  
devices in CAPD / R.R. Cardona et al. // *Advances in Peri-  
toneal Dialysis: proceedings of the 8th Annual CAPD  
Conference*. – 1988. – Vol. 4. – P. 240–245.  
6. Development and evaluation of a retroperitoneal dia-  
lysis porcine model / Z. Okhunov et al. // *Clinical nephro-  
logy*. – 2016. – Vol. 86. – № 2. – P. 70.

7. Actions of xylazine in young swine / I.A. de Segura  
Gómez et al. // *American journal of veterinary research*. –  
1997. – Vol. 58. – № 1. – P. 99–102.  
8. Henrikson, H. Anaesthetics for general anaesthesia  
in growing pigs / H. Henrikson, M. Jensen-Waern, G. Ny-  
man // *Veterinaria Scandinavica*. – 1995. – Vol. 36. –  
№ 4. – P. 401–411.  
9. Contrast induced nephropathy: updated ESUR con-  
trast media safety committee guidelines / F. Stacul et al. // *Eu-  
ropean radiology*. – 2011. – Vol. 21. – № 12. – P. 2527–2541.  
10. Serum Cystatin C Does Not Predict Mortality or  
Treatment Failure in Peritoneal Dialysis: A Prospective  
Study / M.P. Delaney et al. // *Peritoneal Dialysis Internati-  
onal*. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 94–100.

*Федерякин Денис Владимирович (контактное  
лицо) – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хи-  
рургии и анестезиологии-реаниматологии ФГБОУ ВО  
Тверской государственной медицинской университет  
Минздрава России; 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4.  
Тел. 8-919-058-78-27; e-mail: denic\_federiakina@mail.ru.*

УДК 616.37-002-06-089+543.544

А.К. Гагуа<sup>1</sup>, Е.М. Мохов<sup>2</sup>, Э.С. Акайзин<sup>3</sup>, А.С. Метелев<sup>4</sup>

## ЗНАЧЕНИЕ ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАНКРЕОНЕКРОЗА

<sup>1</sup> ФГБУ Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России,  
<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинской университет Минздрава России,  
<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России,  
<sup>4</sup> ОБУЗ Ивановская областная клиническая больница

**Цель:** изучение возможности использования показателей летучих жирных кислот для интегральной оценки эффективности комплекса лечебных мероприятий при панкреонекрозе. **Материал и методы:** работа основана на результатах изучения у 27 больных с панкреонекрозом концентраций в крови летучих жирных кислот (уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой) на автоматизированном газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000» с капиллярной колонкой «HP-FFAP». Повторные анализы проводили в динамике на второй и третий дни лечения. **Результаты.** Установлено, что сравнительно с первым днем лечения больных с панкреонекрозом на второй день и на третий день регистрируется снижение уксусной, пропионовой, масляной, изовалериановой кислот, суммы летучих жирных кислот; повышение анаэробного индекса. Показатели уксусной кислоты и суммы летучих жирных кислот были статистически значимо ниже во 2-м анализе по сравнению с 1-м. Показатели уксусной, изовалериановой кислот и суммы летучих жирных кислот были статистически значимо ниже в 3-м анализе по сравнению с 1-м. **Заключение.** Показатели уксусной кислоты и суммы летучих жирных кислот крови можно использовать как дополнительные критерии для интегральной оценки эффективности комплекса лечебных мероприятий при панкреонекрозе.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, летучие жирные кислоты, эффективность лечения.

## THE VALUE OF VOLATILE FATTY ACIDS IN ASSESSMENT OF COMPLEX PANCREATIC NECROSIS TREATMENT EFFICIENCY

A.K. Gagua<sup>1</sup>, Ye.M. Mokhov<sup>2</sup>, E.S. Akayzin<sup>3</sup>, A.S. Meteleev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Center of Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of the Russian Federation,  
<sup>2</sup> Tver State Medical University,  
<sup>3</sup> Ivanovo State Medical Academy,  
<sup>4</sup> Ivanovo Regional Clinical Hospital

**Aim:** study of the possibility of using volatile fatty acids as indicators of the integrated assessment of the effectiveness of a complex of therapeutic measures for pancreatic necrosis. **Materials and methods:** the work is based on the results of