



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 62848

(13) A

(51) 7 A61M1/36

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВІНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРИСТРІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕЧІНКОВОЇ І НИРКОВО-ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

2

(21) 2003077182

(22) 30 07 2003

(24) 15 12 2003

(46) 15 12 2003, Бюл. № 12, 2003 р.

(72) Ніколаєв Володимир Григорович

(73) Ніколаєв Володимир Григорович

(57) Пристрій для лікування печінкової і нирково-печінкової недостатності, що включає систему насосів, сполучних магістралей, напівпроникну

мембрану і колонку з вуглецевим сорбентом, який відрізняється тим, що у сорбційній колонці міститься непокритий вуглецевий адсорбент, біолізований сироватковим альбуміном людини, причому перед входом у колонку розміщений концентруючий елемент, ультрафільтр чи діалізатор крові, на вході якого розміщені незалежні цитрат-гепаринові дозатори, а вихід колонки обладнаний блоком для подачі очищеного альбуміну

Винахід відноситься до медицини і медичної техніки і може бути використаний для очищення крові і плазми крові при печінковій і нирково-печінковій недостатності

Відомі пристрої для лікування печінкової і поліорганної недостатності (апарат "штучна печінка" або "біоштучна печінка"), наприклад Ash SR Hemofiltration and plasmafiltration devices and methods Patent USA 5536412 from 16 07 1996, Li L, Yang D, Huang J, Xu X, Chen Y, et al Treatment of hepatic failure with artificial liver support system Clin Med J (Eng) 2001, 114(9), 941-5, Chamuleau RA Artificial liver support in the third millennium Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol, 2003,31(2) 117-28

За прототип прийнята типова схема біоштучної печінки (F D Watanabe, C J-P Mullon, A A Demetriou, et al Clinical experience with a bioartificial Liver in the treatment of severe liver failure A phase I clinical trial Annals of Surgery, v 222, № 5, pp 484-494, 1997) Відповідно до цієї схеми, кров пацієнта перекачується насосом у спеціальний масообмінний пристрій (плазмосепаратор), де клітини крові відокремлюються від її рідкої частини - плазми, яка надходить до колонки з покритим активованим вугіллям, потім у нагрівач і оксигенатор, далі - у біореактор з печінковими клітинами, і, нарешті, попадає у вихідну магістраль біореактора, де, з'єднуючись із клітинами крові, повертається в організм пацієнта

Ця схема має ряд істотних недоліків. По-перше, використання плазмосепаратора з наступним очищенням відділеної плазми істотно подорожчує процедуру детоксикації в порівнянні з прямим очищенням цільної крові. По-друге, використання в системі покритого активованого вугілля

різко знижує ефективність адсорбції через значний дифузійний опір полімерного покриття. Крім того, у системі відсутня можливість видалення надлишку рідини з організму хворого, що важливо для лікування поліорганної недостатності і, зокрема, гепато-ренального синдрому у хворих з термінальною фазою цирозу печінки. Нарешті, відсутність у біореакторі структур, що збирають і відводять жовч, робить цей біореактор з печінковими клітинами, в кращому випадку, аналогом печінки з перев'язаними жовчаними протоками, тобто створює модель механічної жовтяниці, що сама по собі є досить важким варіантом печінкової недостатності. Остання обставина робить особливо необхідним наявність потужної сорбційної системи, здатної видаляти з крові пацієнта блокувані компоненти жовчі і їх попередників, побудувати яку на основі покритих вуглецевих сорбентів зовсім не можливо. Відсутній у цій схемі і компонент, що забезпечує ефективний транспорт гідрофобних токсинів з тканин організму до поглинальних пристроїв

Задачею винаходу є удосконалення схеми і створення нового апарату для ефективного прегепатоцитарного видалення блокуваних токсинів, і ультрафільтрації крові, що може бути використаний як самостійно, так і у вигляді сорбційно-фільтраційного блоку біоштучної печінки, шляхом перфузії цільної крові, підданий комбінованій цитрат-гепариновій стабілізації і сконцентрованої на ультрафільтрі чи діалізаторі, через біолізований непокритий вуглецевий гемосорбент з одночасною трансфузією використаного для біолізації очищеного сироваткового альбуміну, що забезпечує ефективний транспорт і поглинання блокуваних токсинів, а також високу біосумісність

(13) A

(11) 62848

(19) UA

системи поряд із значним (у 3-4 рази) зниженням вартості кожного сеансу очищення крові

Поставлена задача вирішується тим, що в пристрої, що складається із системи насосів, сполучних магістралей, напівпроникних мембран і колонки з вуглецевим сорбентом, у сорбційній колонці міститься непокритий біолізований вуглецевий сорбент, причому перед входом у колонку розташовано концентруючий елемент (ультрафільтр

чи діалізатор крові), на вході якого розміщені незалежні цитрат-гепаринові дозатори, а вихід колонки обладнаний блоком для подачі очищеного альбуміну

Використання непокритого сорбенту значно поліпшує адсорбцію білок-зв'язаних печінкових токсинів за рахунок усунення дифузійного опору покриття, як, наприклад, це показано в таблиці 1

Таблиця 1

Результати стандартного шутельного експерименту з видалення некон'югованого білірубину з розчину сироваткового білка альбуміну активованим вугіллем, покритим ацетатом целюлози, і непокритим

Тип сорбенту	Ємність сорбенту, мг/г	
	Покритий	Непокритий
Кокосове активоване вугілля	0,11 ± 0,03	0,42 ± 0,04
Синтетичне вугілля ГСГД	1,20 ± 0,28	9,80 ± 0,60

Умови експерименту шутелювання 6мл 3% розчину сироваткового альбуміну людини, що містить 20мг% некон'югованого білірубину і 50мг тестованого сорбенту протягом 4 годин

На Фіг 1а приведені дані по росту опору мікроколонки з непокритим сорбентом в умовах перфузії цільної гепаринізованої крові

У той же час, біолізація гранул сорбенту шляхом пропущення через нього, наприклад, 10% розчину сироваткового альбуміну, перешкоджає підвищенню опору колонки, що виникає внаслідок утворення тромбів на поверхні цих гранул, як це показано, наприклад, на Фіг 1б Для цієї же мети служить і включення в схему апарата цитратного

мікродозатора, додатково до гепаринового, що також підвищує сумісність непокритого гемосорбенту з кров'ю, перешкоджає тромбоутворенню на його поверхні і росту гідродинамічного опору колонки (Фіг 1, крива в) Одночасно, концентрація крові на мембрані ультрафільтра чи діалізатора перед входом у колонку, з одного боку, дозволяє видалити з неї надлишок рідини і деяких вільно розчинених речовин, включаючи частину цитрат-кальцієвих комплексів, а, з іншого боку, підвищує концентрацію білка і білок-зв'язаних токсинів у крові, яка очищується, що, у свою чергу, приводить до підвищення ефективності роботи сорбенту (Табл 2)

Таблиця 2

Вплив концентрації альбуміну і некон'югованого білірубину на поглинання останнього вуглецевим адсорбентом у стандартних мікроколоночних експериментах

Умови	Адсорбція білірубину, мг/г
3% розчин альбуміну + 20 мг% білірубину	142,0
6% розчин альбуміну + 40 мг% білірубину	295,0

При цьому, розташування на виході з колонки блоку подачі альбуміну, очищеного на сорбенті в процесі його біолізації, дозволяє поліпшити транспортну ємність плазми крові пацієнта, що переносить білок-зв'язані печінкові та уремичні токсини від органів і тканин хворого до місця їх виведення,

тобто до сорбційної колонки Сказане ілюструється Табл 3, яка демонструє вплив сорбційного очищення 10% сироваткового альбуміну на його комплексоутворюючі властивості, виражені через теплоту комплексоутворення ($-\Delta H_c$, кДж/М) з основними маркерними лігандами

Таблиця 3

Вплив сорбційного очищення офіційного (фармакопейного) 10% розчину сироваткового альбуміну людини на теплоту комплексоутворення з основними маркерними лігандами, ($-\Delta H_c$, кДж/М)

Ліганди	Офіційний САЛ	Високоочищений САЛ
Каприлат натрію	0	37,20 ± 0,58
Фенол	11,30 ± 0,30	27,00 ± 0,25
Саліцилат натрію	15,86 ± 0,60	24,35 ± 0,60
Дезоксихолат натрію	-2,60 ± 0,30	-16,50 ± 0,58

В цілому, поряд з підвищенням ефективності, здешевлення процедури досягається за рахунок перфузії цільної крові і застосування сорбентів, не

покритих полімерними оболонками

На Фіг 2 представлена схема винаходу

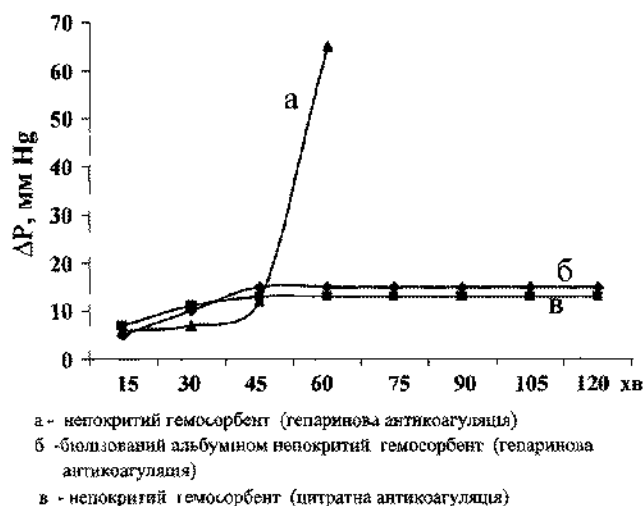
Пристрій складається з мікродозаторів 1 і 2

для роздільної подачі гепарину і цитрату у вхідну магістраль апарата, насоса 3 подачі крові пацієнта в діалізатор (ультрафільтр) 4, манометрів 5, 6, 7, 8 для контролю тиску в магістралях апарата, насоса 9 для видалення ультрафільтрату, колонки 10 з непокритим біолізованим адсорбентом, насоса 11 для подачі розчину очищеного сироваткового альбуміну з ємкості 12 на вхід колонки, детектора пухирців повітря 13 і аварійного клапана 14.

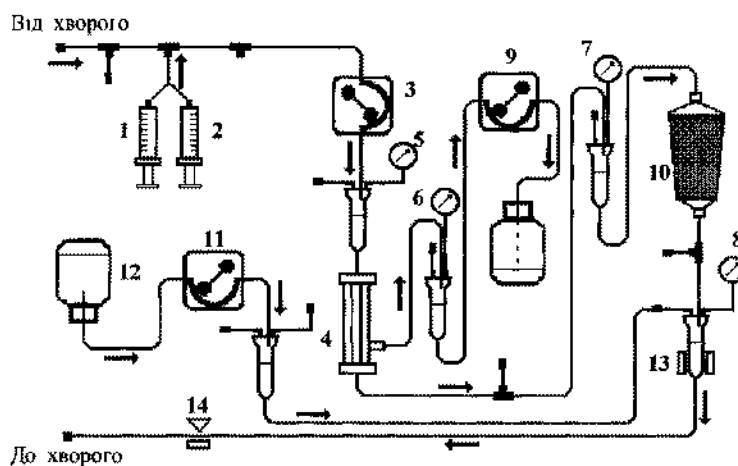
Пристрій працює таким чином:

Кров, яка відкачується насосом 3 з вени хво-

рого, стабілізується роздільною подачею гепарину і цитрату дозаторами 1 і 2, концентрується на вході у колонку 10 шляхом відбору ультрафільтрату з діалізатора 4 за допомогою насоса 9 і очищується на колонці під контролем тиску, вимірюваних манометрами 5, 6, 7, 8, а потім розбавляється за допомогою насоса 11 очищеним розчином альбуміну 12 на виході із колонки 10 перед детектором 13 і аварійним клапаном 14 і повертається в організм пацієнта. Стрілками позначені напрямки руху крові та інших рідин в апараті.



Фіг. 1



Фіг. 2