



УКРАЇНА

(19) UA (11) 2154 (13) U
(51) 7 A61M1/00, A61M1/38, A61M5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРИСТРІЙ "ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНА КЛІТИННА ШТУЧНА ПЕЧІНКА" ПРИ ЛІКУВАННІ ПЕЧІНКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ "ЕКІПАЖ"

1

2

(21) 2003087870

(22) 20.08.2003

(24) 17.11.2003

(46) 17.11.2003, Бюл. № 11, 2003 р

(72) Чорномиз Віталій Дмитрович

(73) Чорномиз Віталій Дмитрович

(57) 1. Пристрій "Екстракорпоральна клітинна штучна печінка" при лікуванні печінкової недостатності, що містить імплантований в черевну порожнину перитонеальний катетер Тенкгофа, до якого підключений контур, що виконаний з можливістю від'єднання його від катетера та складається із послідовно з'єднаних забірного, перекачувального, очищувального засобів, ємності для збору асцитів та колонку з сорбентами, який відрізняється тим, що вхід колонки з сорбентами підключено до виходу ультрафільтра, а вихід - до посудини для збору ультрафільтрату, з можливістю його підключення внутрішньовенно, причому внутрішньовенно підключають систему з двох контурів.

2. Пристрій по п.1, який відрізняється тим, що перший контур виконано у вигляді контуру з двокаскадною плазмаімуносорбцією, наприклад із послідовно з'єднаних забірного, перекачувального гемосорбційного засобів, сорбційної колонки, двох перекачувальних засобів, між якими встановлено ультрафільтр, причому вихід останнього перекачувального засобу приєднано до другого забірного

засобу.

3. Пристрій по п.2, який відрізняється тим, що паралельно до виходу гемосорбційного засобу та входу сорбційної колонки підключено другу сорбційну колонку, а до ультрафільтра підключено резервуар для збору асцитів.

4. Пристрій по п.2, 3, який відрізняється тим, що до входу другої сорбційної колонки підключений резервуар з альбуміном.

5. Пристрій по п.1, який відрізняється тим, що другий контур включає послідовно з'єднані ємність з асцитом, перекачувальний засіб, лазерний пристрій, синглетно-оксигенальний апарат, який підключено до забірного засобу першого контуру.

6. Пристрій по п.5, який відрізняється тим, що як лазерний пристрій використовують, наприклад, лазерний пристрій "Шатл".

7. Пристрій по п.5, який відрізняється тим, що як синглетно-оксигенальний апарат використовують, наприклад, синглетно-оксигенальний апарат "Мит-11".

8. Пристрій по п.1, який відрізняється тим, що як забірний засіб використано, наприклад, внутрішньовенну голку.

9. Пристрій по п.1, який відрізняється тим, що як перекачувальний засіб використано, наприклад, роликовий насос.

Заявлена корисна модель може бути використана в терапії, хірургії, онкології при лікуванні захворювань, зв'язаних з погіршенням детоксикаційного потенціалу печінки, який приводить до розвитку синдрому хронічної детоксикації, при гепаторинальному синдромі, гастроентерології, в відділеннях інтенсивної терапії при лікуванні хворих цирозом печінки, та на етапах підготовки до трансплантації печінки.

Розвиток методів екстракорпоральної детоксикації із застосуванням нового покоління дегідратуючих сорбентів в Україні дав новий поштовх до удосконалення методик по створенню моделей «штучної печінки», що раніше застосовувалися в «Клініці еферентної терапії». Теоретичне обґрунтування основних механізмів заміщення функцій

печінки та їх практичне втілення при складних гепатитах та цирозах було опубліковано раніше [1,2,3].

Дослідження показали, що сорбційні методи заміщують лише детоксикаційну функцію печінки, не змінюючи та не покращуючи при цьому білково-синтетичну, видільну, обмінну, метаболічну та ін. функції. Під час проведення сорбційної терапії були отримані позитивні результати у лікуванні гепатитів, інтоксикацій та ін., але відсоток покращення функціонального стану печінки при декомпенсованих цирозах та гепаторинальному синдромі виявився дуже низьким.

Способи покращення ефективності лікування за рахунок об'єднання сорбційних методів та гемодіалізу у хворих в стані печінкової коми, склали

(19) UA (11) 2154 (13) U

низький відсоток виживання, що не перевищує 30%

Застосування біологічної «допоміжної печінки», при лікуванні печінкової недостатності за рахунок перфузії крові через свині гепатоцити, дали незначний клінічний ефект та викликали ряд імунологічних зсувів

Застосування ізольованих гепатоцитів шляхом введення їх у портальну систему, печінку, в підшкірну клітковину, селезінку [4, 5, 6] показало ефективність цих методів, при яких збільшилась якість життя та зменшилась летальність. Однак при внутрішньопортальному введенні були відмічені алергічні реакції. Внутрішньопортальне введення ксеногепатоцитів тварин з гострою печінковою недостатністю показало, що якщо вводити гепатоцити під певним тиском, із певною швидкістю, то вони фіксуються в печінці [7]

Лікування хворих із печінковою недостатністю при допомозі біогемоперфузії із застосуванням гепатоцитів свині дало можливість досягти певного лікувального ефекту, що проявилось у проясненні свідомості та покращенні біохімічних показників у пацієнтів. Однак ефект від лікування зберігався на протязі перших 2-х діб. Використання клітин у поєднанні з плазмафорезом дало можливість досягти стійкішого відновлюючого процесу

Kodama та ін [8] розробили систему, що використовує первинну культуру свинних гепатоцитів, як було описано у дослідженнях компанії «Excor Medical» [9]. У своїх дослідженнях вони використовували полісульфонові мембрани, через які здійснювався контакт в біореакторі гепатоцитів із плазмою. Система була достатньо ефективною під час випробування її на моделі шемічної печінкової недостатності у свиней

Miyoshi й Ohshima та ін [10] використовували у своїй праці культуру гепатоцитів, прикріплених до матриксу з полівінілформальдегідної смоли. Матеріал з прикріпленими до нього первинними гепатоцитами пацієнтів містився в спеціальній колонці. Дослідження показали тривале зберігання метаболічних функцій гепатоцитів

Перше покоління систем біоштучної підтримки печінки (BLAD), визнане в клінічних умовах, було засноване на використанні картриджів із поліими волокнами, що містять у собі культуру гепатоцитів в екстракорпоральному просторі. Компанія «CirceBiomedical» використовувала в своїх апаратах «Hepat Assist» [11] криоконсервовані первинні свинні гепатоцити, прикріплені до вкритих колагеном декстринових частин. Перша та друга фази клінічних досліджень цього апарату були проведені Demetrio в медичному центрі Лос-Анджелеса, Bismuth у госпіталі Paul Brousse (Париж)

Фірма «Vitagen» використовувала клітини C3A (похідні ліній гепатобластоми людини HepG2), котрі прикріплювались та росли в екстракапілярному просторі в пристроях ELAD (Extracorporeal Liver Assist Device). Ці клітини проявляли високу біохімічну активність, здатність синтезувати альбумін та здійснювати цитохром-P-450-залежний метаболізм. Послідовно були здійснені розширені клінічні дослідні, під час яких пацієнти були розділені на 2 групи: ті, що потребували і ті, що не потребували трансплантації печінки

Інша корпорація «Excor Medical» [12] також використовує у своїх приладах BLSS (Bioartificial Liver Support System) первинну культуру високої густини свинних гепатоцитів. На даний час система «Hepat Assist» проходить 2-3 фази клінічних досліджень

У переважній більшості пристроїв та підходів використовуються первинні свинні гепатоцити. Цей вибір зумовлено неповною схожістю гепатоцитів людини та свиней, а також доступністю свинних гепатоцитів. Не зважаючи на це, використання свинних гепатоцитів супроводжується й певним ризиком

1. Згідно до вимог американської Адміністрації продовольчих та лікарських засобів (FDA), при використанні свинних гепатоцитів повинні використовуватися певні породи свиней, що утримуються в належних умовах. Це пов'язано, перш за все, з проблемою потенційного розвитку імунної відповіді у пацієнтів після перфузії їх, крові через ксеногепатоцити

2. Важливим також є питання захисту свинних гепатоцитів від дії потенційно активних факторів імунного захисту пацієнтів у період перфузії

3. Інша проблема використання ксеногепатоцитів пов'язана з можливістю активного інфікування культури клітин людини свинним ендемічним ретровірусом (PERV)

Найбільш близьким до даного винаходу є пристрій «штучна печінка» [13]. Приведемо сукупність суттєвих ознак, які співпадають з заявленими суттєвими ознаками який містить імплантований в черевну порожнину перитонеальний катетер Тенкофа до якого підключений контур, що виконаний з можливістю від'єднання його від катетера та складається із послідовно з'єднаних, забірної, перекачувального, очищувального засобів, ємність для збору асцитів та колонку із сорбентами

Як очищувальний засіб використано, наприклад, ультрафільтр. В якості перекачувального засобу використовують, наприклад роликівий насос, а як очищувальний засіб другого контуру використано, наприклад, колонку із сорбентами

До недоліків даного винаходу слід віднести те, що використання «штучної печінки» забезпечує лише ефективну сорбційну чистку та виведення токсичних речовин, насамперед білок-зв'язаний токсин, але не дає можливість ефективно застосувати її в термінальних стадіях печінкової недостатності, в терапії цирозів та гепаторенального синдрому

Перед винаходом поставлене завдання удосконалити відому конструкцію «штучну печінку» таким чином, щоб її можна було застосувати в термінальних стадіях печінкової недостатності, в терапії цирозів та гепаторенального синдрому

Завдання вирішується шляхом удосконалення відомого пристрою, що містить імплантований в черевну порожнину перитонеальний катетер Тенкофа до якого підключений контур, що виконаний з можливістю від'єднання його від катетера та складається із послідовно з'єднаних, забірної, перекачувального очищувального засобів, ємність для збору асцитів та колонку із сорбентами відповідно до даного винаходу таким чином, щоб підключений до організму людини пристрій виконував на-

ступні функції:

- забір асцитів з черевної порожнини через катетер;
- гемосорбцію на альбуміновому контурі;
- кріоплазмобмін;
- асцитосорбцію з реінфузією внутрішньовенною (далі в/в);
- синглетно-оксигенальною терапією;
- лазерний вплив;
- ізолювану ультрафільтрацію;
- трансплантацію гепаточитів;
- виконуючи режим регіональної діалізи.

Якщо розглядати окремо призначення раніш перерахованих функцій (процедур), то в них передбачаються наступні лікувальні ефекти: детоксикаційний, білково-синтетичний, видільний, антиоксидантний, метаболічний, що тим самим дає змогу використати їх в термінальних стадіях печінкової недостатності в терапії цирозів та гепаторенального синдрому.

Механізми дії неперервної кріоплазмасорбції, оксигенотерапії (озонотерапії), ультрафільтрації, асцитосорбції з реінфузією очищеного асцитів внутрішньовенно, лазерного впливу, регіональної діалізи, рідкого суперочищеного альбуміну з метою підвищення біосумісності відомі та описані в літературі [14,15,16].

Заявлена сукупність суттєвих ознак є вичерпною. За відсутності однієї з них технічний результат не може бути досягнутий.

Розглянемо роботу пристрою "Екіпаж".

Пристрій містить:

1. Контур 1, (фіг.1), який складається з катетера Тенкгофа (не показано) імплантованого в черевну порожнину 2, послідовно з ним сполученим: забірним засобом, наприклад, внутрішню голку (непоказана), перекачувальним засобом у вигляді роликового насоса 3, вихід якого підключений до входу очищувального засобу (в переважному варіанті виконання контуру 1)-ультрафільтра 4.

Ультрафільтр 4, з'єднаний вивідним каналом як з резервуаром для збору асцитів 5 так із колонкою із сорбентами 6.

Замітимо, що контур 1 виконаний також з можливістю:

- збору ультрафільтрату із виходу колонки з сорбентами, наприклад, делігандезуючими, в посудину 7 для збору ультрафільтрату (стерильні флакони);
- введення очищеного асцитів, виконуючи часткову реінфузію через забірний засіб, розміщений на виході колонки (не показано) внутрішньовенно (в/в).

2. Систему із двох контурів 8(фіг.2):

- Перший контур 9 виконаний у вигляді контуру з двокаскадною плазмімунсорбцією, наприклад, послідовно з'єднаних: забірної(непоказана), перекачувального 10, гемосорбційного засобів 11.

Гемосорбційний засіб 11 (любий засіб, що виділяє з крові плазму) з'єднаний, як з сорбційною колонкою 12, так із резервуаром з альбуміном 13, який разом з виходом сорбційної колонки 12 сполучений з входом іншої (ще одної) сорбційної колонки 14.

Контур 9 також містить ультрафільтр 15 до якого підключений резервуар 16 для збору асцитів,

причому вхід ультрафільтра 15 через перекачувальний засіб, наприклад, роликовий насос 17 з'єднаний з виходом другої сорбційної колонки 14, а вихід із наступним перекачувальним засобом 18.

Для отримання поставленої перед винаходом задачі (наявності сукупності всіх суттєвих ознак) вихід перекачувального засобу 18, містить, наприклад, внутрішню голку (непоказана) для введення очищеного ультрафільтрату разом із підсадкою ізолюваних ембріональних гепаточитів 19;

- Другий контур 20, підключений до забірної засобу першого контуру 9 та містить послідовно з'єднані: резервуар з асцитом 21, перекачувальний засіб у вигляді роликового насоса 22, лазерний пристрій, наприклад, "Шатл" 23, і апарат "МІТ-11" чи "Наdejда" або інший для оксигенації 24.

Робота пристрою:

Пацієнту проводять лапароцентез та імплантують у черевну порожнину 2 перитоніальний катетер Тенкгофа.

Проводять первинний забір білка (альбуміну та його фракцій), плазми та асцитичної рідини.

Підключають до катетера перший контур 1, а саме забірний засіб, від якого асцитична рідина, перекачувальним засобом 3, видаляється із черевної порожнини до ультрафільтра 4, де вона ультрафільтрується.

Концентрований асцит збирається у резервуарі 5, для збору асцитів та при необхідності піддається кріопреципітації (Кріопреципітація - метод відомий в літературі, використовується для осадження фібриногену, лейкоцитів та інш.). Ультрафільтрат потрапляє у сорбційну колонку 6 з делігандезуючими сорбентами, завдяки використанню яких більш ефективно видаляються токсичні речовини, так як очищають асцит, доводять його до властивостей рідкого сорбенту тобто альбуміну, а завдяки біологічній мембрані 2, тобто черевній транспортується білок-зв'язані речовини згідно їх, молекулярної маси. Причому кліренс речовин, які є причиною печінкової енцефалопатії проходить за рахунок біологічної мембрани і за рахунок ультрафільтрації.

Проводять повторний забір білка в плазмі та асцитичній рідині, після чого проводять часткову реінфузію очищеного асцитів в/в, що дозволяє підтримувати гемодинаміку судин, так як додаткове видалення вазоконструкторів, може визвати незначні гемодинамічні зміни.

Проведення багаторазового альбумінізованого перитоніального діалізу не змінює концентрацію білка в асцитичній рідині, а відповідно і в кров'яному руслі, що вкрай не бажано робити при декомпенсованих цирозах.

Підключають в/в систему з двох контурів 8 із двокаскадною плазмімунсорбцією, наприклад, через внутрішньовенну голку (непоказана), кров від якої перекачується насосом 10 до гемосорбційного засобу 11-виділяється плазма яка разом з альбуміном із резервуара 13 та очищеним осадком через колонку з сорбентами 12 направляється у другу колонку та повторно очищується і перекачується насосом 17 до ультрафільтра 15. З ультрафільтра 15 концентрований асцит, очищена плазма перекачувальним засобом 18 разом із під-

садкою ембріональних гепатоцитів 19 вводиться в/в.

Разом з зазначеними процедурами роблять предилію очищеного асцит 21, підключаючи до забірної засоби контур 20 у якому очищується концентрований асцит, який зберігається в резервуарі 21 та з якого асцит перекачувальним засобом 22 направляється до пристрою з лазерним впливом, наприклад, "Шатл" 23 та оксигенується в апараті "МИТ-11" чи іншому 24. Як зазначалось лазерний вплив та оксигенація відомі з [14-16].

Відмітимо, що регіональна предилію допомагає роз'єднувати білок-зв'язані токсини, а використання двокаскадної плазмімуносорбції дозволяє нам адсорбувати білок-зв'язані печінкові токсини, циркулюючі імунотоксини, каприлак, компоненти жовчі.

Що стосується введення ембріональних гепатоцитів, для лікування печінкової недостатності та гепаторенального синдрому, то відмічено позитивну суб'єктивну динаміку, покращення функціонального стану печінки, що проявляються результатами біохімічних, морфологічних (результати біопсії) досліджень.

Тому можна сказати, що пристрій "ЕКІПАЖ" із приведеними раніш функціями (процедурами) дозволяє нам використовувати його в клінічній практиці та є єдиним пристроєм, що може застосовуватись в термінальних стадіях печінкової недостатності. Не виключена можливість застосування даної технології, в терапії цирозів та гепаторенального синдрому.

Список використаної літератури:

1. Chomomyz V.D. Samatskaya V.V. Sakhno L.A. Cirrhosis: adsorptive purification and reinfusion of ascitic fluid.// European Congress of IHPBA - Budapest, 1999-P. 179-183.

2. Гальперин З.И., Семендяева М.И., Неклюдова Е.А. Недостаточность печени.-М.: Медицина, 1978.- с.328.

3. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. Медицина, 1989.- С.132-144.

4. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. - М.: Медицина, 1978. - с.218.

5. Keynes W.M. Hemodialysis in the treatment of liver failure. Lancet. 1968; 2:1236-1238.

6. Маргулис М.С., Ерухимов Е.А., Андрейман Л.А. и др. Способ лечения печеночной недостаточности.-Ав. свидетельство. №1113131. - 1984.

7. Бруслик В.Г., Логинов А.С., Сперанский М.Д., Васина Н.В. Способы применения изолированных гепатоцитов для лечения острой печеночной недостаточности // Вестн. РАМН.-1994. -№5. - С.8-14.

8. O'Grady J.G., Gimson A.E., O'Brien C.J. et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1988; 94:1186-1192.

9. Sussman N.L., Kelly J.H. Extracorporeal liver support: cell-based therapy for the failing liver. Am J Kidney Diseases. 1997; 30 (Suppl. 4): 66-71.

10. Miyoshi H., Oookawa K., Ohshima N. Hepatocyte culture utilizing porous polyvinyl formal resin maintains long-term stable albumin secretion activity. J Biomaterials Sci Polymer Edition. 1998; 9: 227-237.

11. Gerlach J., Stall P., Schnoy N., Bucherl E.S.B. Membranes as substrates for hepatocyte adhesion in liver support bioreactors. Int J Artif Organs. 1990; 13; 7: 788-93.

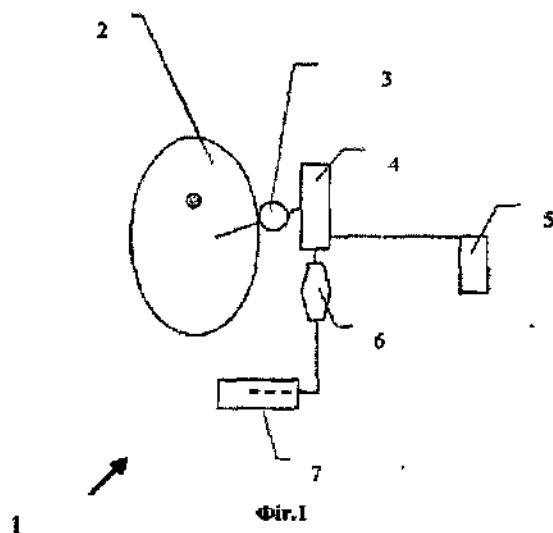
12. Sussman N.L., Kelly J.H. Extracorporeal liver support: cell-based therapy for the failing liver. Am J Kidney Diseases. 1997; 30 (Suppl. 4): 66-71.

13. Патент на корисну модель UA 1563 від 16.12.2002р.

14. Черномыз В.Д. "Эфферентная терапия при воспалительных и гнойно-некротических заболеваниях гепатобилиарной зоны". Методические рекомендации., Киев, 1998г.

15. Черномыз В.Д., Сарнацкая В.В. и др. «Использование системы искусственной печени в лечении пациентов с острой и хронической печеночной недостаточностью». Европейская медико-биологическая конференция. Вена, 1999г.

16. Николаев В.Г., Черномыз В.Д. и др. «Искусственная печень: система для регенеративного удаления гидрофобных компонентов желчи и их предшественников. Сорбционные электрохим. Игравитац. Методы в соврем. Медицине» 3 Всероссийская конференция. Москва, 1999г. С.85-87.



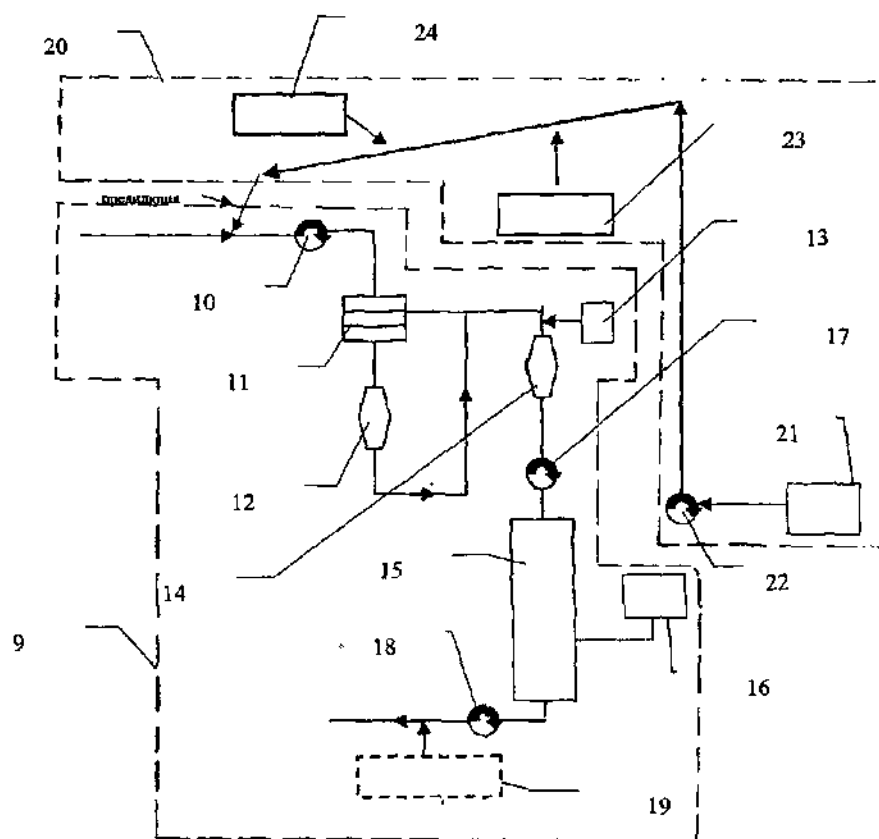


Fig. 2

