

Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева

На правах рукописи



**Саркисов Артур Игоревич**

**РАЗРАБОТКА, ИССЛЕДОВАНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ  
ПЛАЗМОФИЛЬТРА СПИРАЛЬНОЙ КОНСТРУКЦИИ**

05.17.18 – мембраны и мембранная технология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре промышленной экологии

**Научный руководитель:** доктор технических наук, профессор **Десятов Андрей Викторович**, профессор кафедры промышленной экологии, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

**Официальные оппоненты:** доктор технических наук, доцент **Шайхиев Ильдар Гильманович**, заведующий кафедрой инженерной экологии Казанского национального исследовательского технологического университета.  
кандидат химических наук, **Петухов Дмитрий Игоревич**, младший научный сотрудник кафедры неорганической химии Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева РАН.

Защита состоится « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 212.204.06 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047, г. Москва, Миусская, пл., д.9)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на сайте РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета Д 212.204.06, к.х.н.



В.Т. Новиков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность.** Современный уровень развития медицины требует дальнейшего совершенствования фильтрующих устройств, содержащих биосовместимые мембраны для сепарации крови. К ним относятся плоскостные и полуволоконные плазмофильтры, которые используют с целью фильтрации плазмы из крови пациентов и доноров. Однако широкая доступность и эффективность этих изделий ограничена по многим причинам.

Вместе с тем известно, что фильтрующие устройства рулонного типа имеют высокие технико-экономические показатели и постепенно вытесняют другие конструкции из областей, где требуется фильтрация жидкостей. Например, в процессах водоподготовки. Обусловлено это тем, что стали доступны современные мембраны с высокими функциональными и эксплуатационными характеристиками, а также созданы автоматизированные технологии сборки мембранных модулей.

Рулонные фильтрующие устройства имеют преимущества и в медицине: небольшой объем заполнения, что существенно для крови, и большую поверхность мембраны, спирально свернутой в малом объеме. Производство несложно масштабировать и экономически выгодно, т.к. потребность в плазмофильтрах исчисляется сотнями тысяч изделий в год.

В мировой практике до сих пор не создан медицинский мембранный аппарат - плазмофильтр спиральной (рулонной) конструкции однократного применения. По-видимому, в силу высокой сложности традиционных способов герметизации и серийной сборки одноразовых рулонных мембранных модулей, а также жестких требований надзорных органов к качеству, эффективности и безопасности таких медицинских изделий.

Создание плазмофильтра спиральной конструкции, исследование его свойств и методов применения представляется актуальной и комплексной задачей, прежде всего, с целью повышения эффективности лечения пациентов методом мембранного фильтрационного плазмафереза. Актуальность задачи связана еще и с тем, что, применяя рулонные технологии намотки мембран, можно быстро создать и автоматизировать массовое производство одноразовых плазмофильтров с низкой себестоимостью.

*Часть исследований финансировалась в рамках госконтракта от 22.12.2015, № 223 АГР/19224. «Разработка плазмofильтра однократного применения для получения плазмы доноров». Программа «Развитие-2», направление «Наука о жизни». Регистр. номер НИОКТР: АААА-А16-116012510152-1 от 25.01.2016.*

**Цель работы.** Разработка, исследование и оптимизация конструкции и параметров спирального плазмofильтра, технологии сепарации крови на его основе и внедрение изделия в практику. Для достижения цели решались следующие задачи.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительный анализ плазмofильтров различного конструктивного исполнения. Оценить их преимущества и недостатки.
2. Отобрать наилучшие мембраны и сетки для конструирования плазмofильтра
3. Разработать детали и конструкцию плазмofильтра, способ герметизации и сборки мембранного модуля и плазмofильтра.
4. Создать стенд, с помощью которого определить условия безопасной сепарации крови, параметры плазмofильтра и гидродинамики, обеспечивающие высокую производительность, селективность и длительность фильтрации плазмы.
5. Провести токсикологические, технические и медицинские испытания по параметрам качества, эффективности и безопасности и внедрить изделие в практику.

**Научная новизна.**

1. Создана новая для медицины спиральная конструкция, превосходящая поволоконные и плоскорамные конструкции плазмofильтров по большинству параметров.
2. Определены режимы радиационной стерилизации (макс. доза 25 кГр), трансмембранное давление (до 250 мм Hg) и скорость течения крови (диапазон 30-100 мл\мин), при которых спиральный плазмofильтр без гемолиза и коагуляции крови сепарирует ее на клетки и плазму, соответствующую донорским требованиям.
3. Впервые найдены и исследованы безопасные импульсные режимы течения крови в плазмofильтре спиральной конструкции, повышающие выход потока плазмы до 1/3 от потока крови.

**Практическая значимость работы.**

1. Разработанный плазмofильтр спиральной конструкции:

- выдержал стерилизационные, технические, токсикологические и медицинские приемочные испытания, регламентируемые ПП РФ от 27.12.2012 № 1416. Разрешен к применению Росздравнадзором и внесен в Госреестр медицинских изделий.

- является жизненно необходимым и важнейшим изделием медицинского назначения (Перечень к ПП РФ от 30.09.2015 г. № 1042, код ОКП 9444, пункт. 14),

- признан высокотехнологичным и импортозамещающим медизделием (ТН ВЭД ЕАЭС: код 9018): Перечни к приказам Минпромторга РФ от 23.06.2017 г. № 1993 и Правительства Москвы от 11.10.2016 г. № П-18-12-227/6, пункт 527.

2. В «Чистых помещениях» (класса ISO 7) с использованием разработанной технологии герметизации спирального мембранного модуля организовано производство (лицензия № ФС-99-04-004885) плазмофильтров, качество которых подтверждено декларацией о соответствии РОСС RU.АГ58.Д01988.

3. Плазмофильтр спиральной конструкции внедрен в медицинскую практику: его регулярно приобретают и используют более 40 медицинских организаций (контракты №№ 0373100113718000087, 0154200002718000774, 31806274804 и др.).

**На защиту выносятся следующие основные положения:**

1. Конструкция, новый способ герметизации мембранного модуля плазмофильтра, положенные в основу создания серийного производства.

2. Параметры плазмофильтра и гемодинамики, позволяющие без гемолиза и коагуляции крови безопасно и длительно фильтровать плазму с незначительным снижением высокой начальной производительности.

3. Импульсные режимы течения крови в плазмофильтре, снижающие концентрационную поляризацию и повышающие выход плазмы, полноценной по составу компонентов.

4. Результаты практического применения и показатели работы спирального плазмофильтра при проведении процедур лечебного мембранного плазмафереза.

**Вклад автора** состоял в определении цели и задач исследования, постановке медико-технических экспериментов, участии в разработке ТУ 9444-007-17669405-2012, руководства по эксплуатации плазмофильтра, статистической обработке и анализе полученных результатов, написании докладов, статей и патентов.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы представлены в виде докладов и стендовых сообщений на 8 международных и Российских конференциях с международным участием: Международная конференция, посвященная 100-летию первого плазмафереза. «Терапевтический аферез – от истории через настоящее к будущему». Санкт-Петербург, 2013; Ежегодные научно-практические конференции Центрального федерального округа РФ совместно с 21-й и 22-й конференциями Московского общества гемафереза. «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза». Москва-Тверь, 2013; Москва-Углич, 2014; Всероссийские научные конференции с международным участием. «Мембраны-2013», Владимир, 2013 и «Мембраны-2016», Н. Новгород, 2016; VI международная научно-практическая конференция "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине" г. С-Петербург, 2014; Десятая, юбилейная международная конференция «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», Москва, 2016. 1V Международная конференция специалистов производственной и клинической трансфузиологии. Москва, 2018.

**Публикации.** По результатам диссертационного исследования опубликовано 18 работ, в т.ч. 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 4 патента на изобретения и промобразец, методические рекомендации для госпиталей МО РФ.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, приложения, список литературы, включающий 120 источников. Объем диссертации составляет 177 страниц машинописного текста, 29 табл., 77 рис.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность темы, обозначена научная новизна и практическая значимость работы, определены цели и задачи исследования.

**Глава 1.** 1.1. *По патентным и литературным источникам проведен анализ методов* сепарации крови, а также сравнительный анализ мембранных аппаратов - плазмофильтров, используемых в медицине для сепарации крови. Выявлены три вида конструкций: половолоконные и динамический плазмофильтры, созданные на основе ассиметричных мембран, и отечественные плоскорамные плазмофильтры, созданные на основе трековых мембран. Оценены их достоинства и недостатки,

показавшие, что половолоконные и плоскорамные конструкции требуют усовершенствований. В связи с этим разработан не имеющий аналогов в медицине плазмофильтр спиральной конструкции на основе ранее не использовавшейся для сепарации крови отечественной микрофильтрационной композитной мембраны производства НТЦ «Владипор».

1.2. *Обобщены медико-технические и технологические требования к плазмофильтру, его элементам, материалам и, прежде всего, к мембране. Эти требования, предотвращающие при использовании плазмофильтра потенциально опасные ситуации для пациентов и врачей, положены в основу его разработки. Основные из них: нетоксичность материалов, стерильность, апиrogenность, гемосовместимость и гипоаллергенность, максимальная площадь укладки мембраны, минимальный объем заполнения кровью и минимальный ее контакт со всеми конструктивными элементами плазмофильтра.*

1.3. *Ввиду отсутствия стандартного оборудования разработаны и изготовлены: мембранная ячейка 40 см<sup>2</sup> объемом 5 мл и экспериментальный стенд с контрольно-измерительным блоком для стерильной работы с 1000 мл бычьей крови. Стенд совместно с ячейкой и аппаратами для плазмафереза позволил исследовать сепарацию крови опытными образцами плазмофильтра, оптимизировать конструкцию и функциональные характеристики.*

1.4. *В основу теоретических расчетов и планирования экспериментов положены адаптированные к сепарации крови физические и математические модели, которые приближенно описывают гидродинамику небиологических жидкостей в рулонных мембранных модулях.*

**Глава 2. Конструкционная и технологическая часть.** *Выбор мембраны для сепарации крови проведен среди полимерных микрофильтрационных плоских отечественных мембран. В ячейке исследовали мембраны с различной гидрофильностью на их способность при сепарации крови пропускать в плазму с минимальными потерями общий белок, в т.ч. альбумин, и в максимальной степени предотвращать проникновение в плазму клеток крови. Эксперименты проводили при потоке крови  $Q_k = 60$  мл/мин и давлении  $P_{вх} = 100$  мм Hg, часто используемых в медицинской практике. Результаты экспериментов систематизированы в таблице 1.*

**Таблица 1.** Основные характеристики исследованных мембран.

	Параметр	Мембрана				
		МФФК-3Г	МФФК-4Г	ММПА-0,2	ММПА-0,45	ТМ
1	Ср. размер пор, мкм	0,45	0,6	0,2	0,45	0,45
2	Гидрофильность	высокая	высокая	средняя	средняя	низкая
3	Краевой угол смачивания, $\Theta^0$	38	38	60	60	75
4	Альбумин в плазме, % от исх.	92,4	93,5	90,0	93,5	91,4
5	Общий белок в плазме, % от исх.	97,0	97,6	93,4	96,4	95,7
6	К-во эритроцитов в плазме, $10^8/л$	4	8	60	80	10

МФФК-3Г/4Г - композитные мембраны, ММПА-0,2/0,45 - изотропные мембраны, ТМ – трековая мембрана (для сравнения). Здесь и далее отклонение значений параметров от приведенных в таблицах менее  $\pm 10\%$ . По совокупности критериев, главный из которых минимальное количество клеток в отфильтрованной плазме, для конструирования спирального плазмофилтра выбрана мембрана МФФК-3Г.

*Разработка и изготовление сеток каналов крови и плазмы.* Сплетены и исследованы 12 видов сеток трикотажного, ситового узелкового и безузелкового плетения из поли- и монофиламентных полиамидных нитей толщиной 0,08-0,3 мм, частотой плетения 9 - 42 нити на 1 см. Для формирования каналов крови и плазмы плазмофилтра экспериментально отобраны 2 вида однослойных сеток (рис. 1).



**Рис. 1.** Ситовая сетка. Плетение без узелков под углом  $45^0$ . Монофиламентное волокно – 0,1 мм для канала крови (слева), и 0,2 мм для канала плазмы (справа)

*Разработка технологии сборки и герметизации спирального мембранного модуля.* Для массового производства разработан и запатентован новый способ герметизации мембранного спирального модуля. В отличие от известного трудоемкого способа последовательной герметизации периметра каждого мембранного полотна по мере намотки лепестков, новым способом одновременно герметизируют сразу все мембранные швы одной стороны уже собранного модуля.



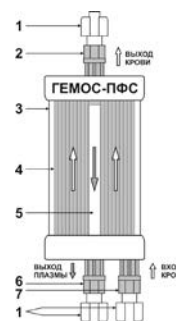


**Рис. 2.** Схема в развернутом и свернутом виде 1-го лепестка мембранного модуля и его 3-х лепестковый вариант (справа). Лепесток (пакет) – целостный элемент из 2-х мембран, проложенных сеткой, герметичный по 3 - м сторонам.

Новый способ позволил изготавливать в единицу времени на порядок больше мембранных модулей и создать серийное производство.

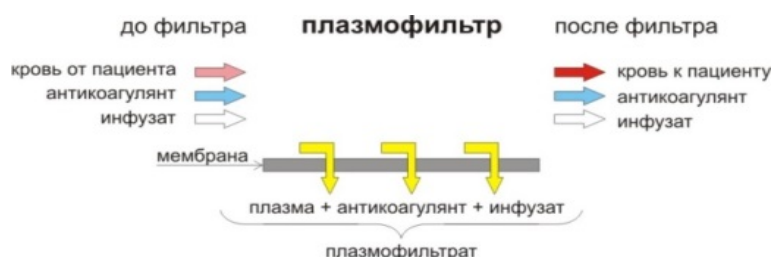
*Разработка конструкции и опытных образцов спирального плазмофильтра.*

По разработанной конструкторской документации БТМ 00.600.700 изготовлены детали и собраны опытные образцы плазмофильтра (рис.3).



**Рис.3.** Фотографии опытных образцов (в лотках) плазмофильтра (в середине). Схема конструкции в разрезе (справа). 1- колпачки, 2-штуцер выхода крови, 3-корпус, 4-спиральный модуль, 5-коллектор плазмы, 6-штуцер выхода плазмы, 7-штуцер входа крови. Стрелками показаны направления потоков крови и плазмы.

**Глава 3. Расчетно-экспериментальная часть.** Один из методов плазмафереза, который часто используют на практике, схематично представлен на рис.4.



**Рис.4.** Схема лечебного плазмафереза с разбавлением крови перед сепарацией.

Выведена формула (1), позволяющая оценить истинное

содержание плазмы в плазмофильтрате с учетом ее разведения антикоагулянтом и

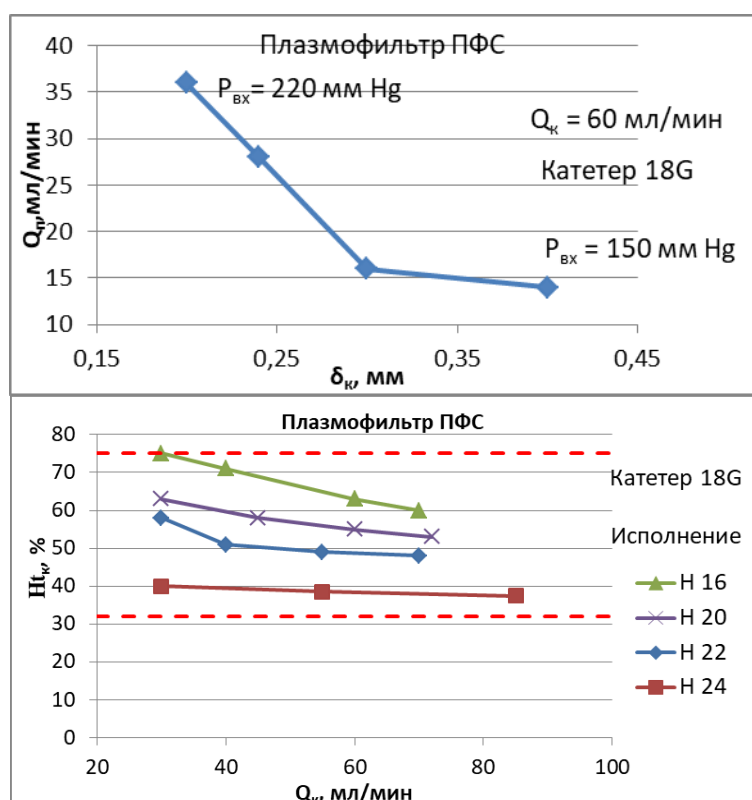
инфузатом (0,9 % р-р NaCl), а также формула (2), устанавливающая зависимость потока плазмофильтрата от потока крови, начального и конечного гематокрита.

$$Q_{\Pi}^{\phi} = Q_{\text{пф}} (1 + (Q_a + Q_d) / (1 - H_{t_n}) Q_k)^{-1} \quad (1), \quad Q_{\text{пф}} = (1 - H_{t_n} / H_{t_k}) Q_k \quad (2),$$

где  $Q_k$ ,  $Q_a$ ,  $Q_d$ ,  $Q_{\text{пф}}$ ,  $Q_{\Pi}^{\phi}$  – соответственно объемные скорости потоков крови, антикоагулянта, инфузата (дилуванта), плазмофильтрата и плазмы в плазмофильтрате,  $H_{t_n}$  и  $H_{t_k}$  – начальный и конечный гематокрит.

Расчеты по формулам 1 и 2, приведенные в диссертационной работе, показали хорошее совпадение с другими методами расчетов (Свитцов А.А., 2006) и, в частности, по содержанию общего белка в крови и плазме (Воинов В.А., 2010). Формулы (1,2) упрощают врачу расчет удаляемых объемов плазмы при плазмаферезе.

*Экспериментальная часть.* Исследовано влияние *различных по толщине сеток* канала крови на скорость фильтрации плазмы. Проведен поиск *площади мембраны*, в максимально допустимой степени ( $H_{t_k} \leq 75\%$ ) деплазмирующей кровь. Результаты экспериментов представлены на рис.5.



**Рис. 5.** Зависимость скорости фильтрации плазмы от толщины сетки канала крови (вверху). Степень деплазмирования крови (внизу) спиральными плазмофильтрами с различной площадью мембран: исполнения Н 16 – Н 24.

Функция  $Q_{п}$  (рис. 5 вверху) показывает, что сетка толщиной 0,2 мм обеспечивает наилучший результат. Сетки меньшей толщины не применимы, т.к. давление в плазмофилт্রে становится выше 250 мм Нг и повреждает кровь. Семейство кривых (рис.5 внизу) описывает степень деплазмирования крови плазмофилтрами с различной площадью мембраны. Плазмофилтр Н16 с площадью мембраны 243 см<sup>2</sup> максимально ( $Ht_k = 75\%$ ) концентрирует кровь при  $Q_k = 30$  мл/мин, ниже которой плазмофилтры всех исполнений быстро тромбируются. Такой филтр имеет высокий выход плазмы и пригоден в педиатрии ( $Q_k=30-60$  мл/мин). Для взрослых пациентов необходима скорость крови  $Q_k=60-120$  мл/мин. При таких скоростях перфузии (рис.5 внизу) меньше концентрируется кровь и нужен филтр исполнение Н15 с большей площадью мембраны 262 см<sup>2</sup>, имеющий повышенный выход плазмы.

#### *Определение необходимого количества лепестков.*

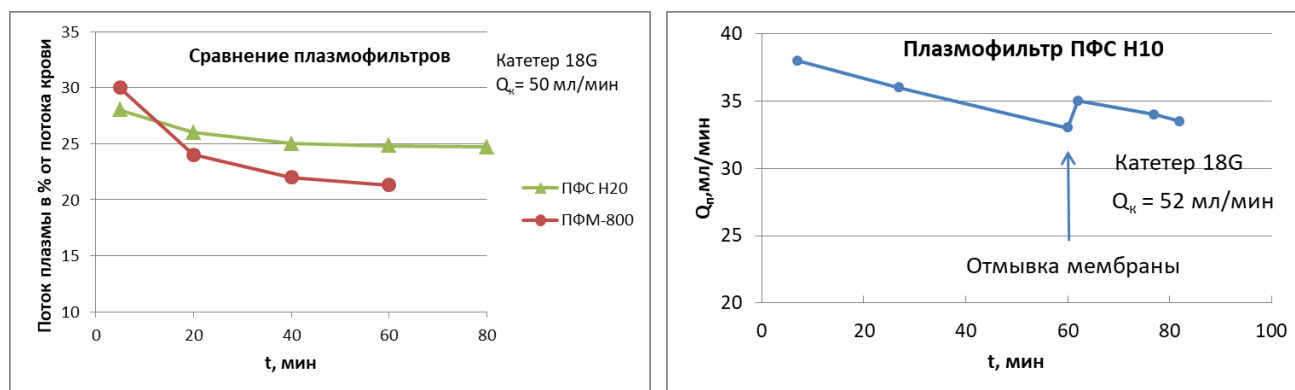
Эксперименты с однолепестковым плазмофилтром показали, что протяженный канал плазмы обладает большим гидравлическим сопротивлением, уменьшающим отток плазмы. В связи с этим были исследованы 2-х, 3-х и 4-х лепестковые модули (фотография рис.6), имеющие одинаковую площадь мембраны.



**Рис.6.** Фильтрация плазмы плазмофилтром с 2-х, 3-х и 4-х лепестковым модулем.

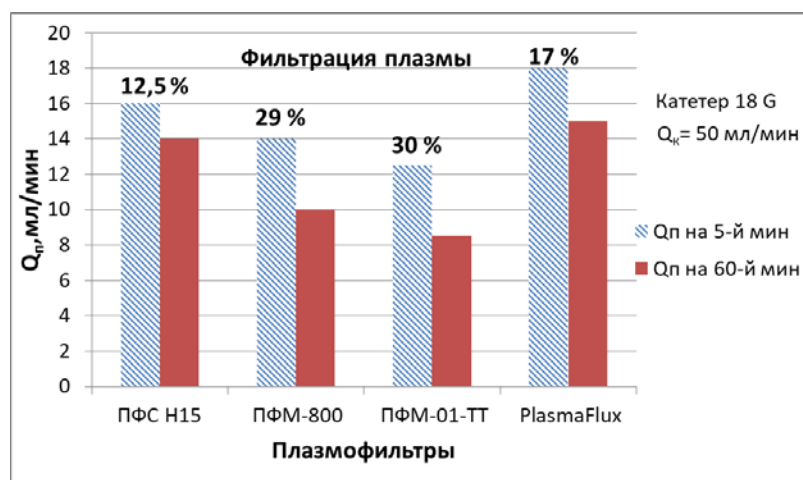
Из экспериментальных данных (рис.6) следует, что модуль из 4-х лепестков не имеет преимуществ перед модулем из 3-х лепестков, а технология сборки многоэлементной конструкции значительно сложнее. 2-х лепестковая конструкция сильно уступает 3-х и 4-х лепестковой по производительности фильтрации плазмы. На основании этих данных для производства выбрана 3-х лепестковая конструкция.

Сравнительное исследование фильтрации плазмы плазмофильтрами различного конструктивного исполнения (рис.7 и 8).



**Рис.7.** Снижение потока плазмы (слева) от продолжительности ее фильтрации: на 12,5% у спирального ПФС и на 29% у плоскорамного ПФМ-800 плазмофильтра. Частичное восстановление потока плазмы (справа) путем его кратковременного прерывания (1 мин) при поддержании постоянного потока крови.

Метод рекомендован клиникам и используется в медицинской практике.



**Рис.8.** Фильтрация плазмы в начале и в конце процедуры. ПФС/ПФМ/PlasmaFlux - спиральный/ плоскорамный/ волоконный фильтры. По степени сохранения за 1 час скорости фильтрации плазмы ПФС превосходит ПФМ и PlasmaFlux плазмофильтры,

немного уступая последнему по начальной производительности.

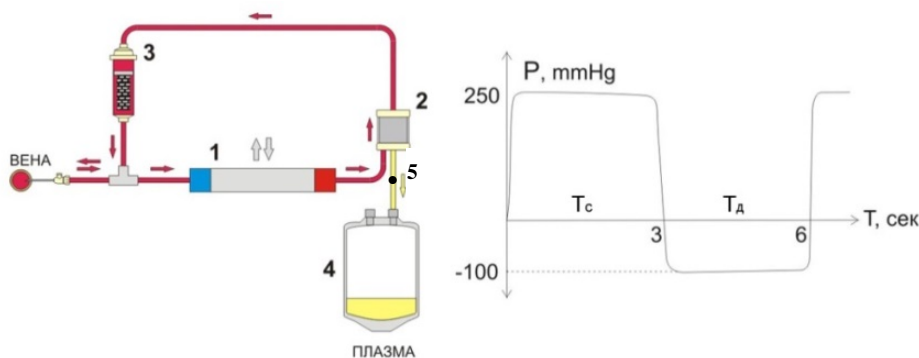
Проведено сравнение спирального и других типов плазмофильтров (табл.2).

При значительно меньших габаритах, массе (30 г) и объеме заполнения кровью (5 мл) спиральный плазмофильтр по удельной производительности фильтрации плазмы превосходит почти в 3 и 5 раз (при потоке крови 50 мл/мин и ТМД - 100 мм Нг) соответственно плоскорамный и волоконный плазмофильтры, уступая динамическому плазмофильтру Plasmacell.

**Табл. 2.** Сравнение основных параметров плазмофильтров

Параметр	Плазмофильтр			
	Гемос-ПФС	ПФМ-800	ТРЕ-1000	Plasmacell
Мембр. модуль	спиральный	плоскораменный	половолоконный	динамический
Мембрана: $S_p/S, \text{ см}^2$	композитная 262 /320	изотропная ТМ 800/1250	ассиметричная 1350/1500	изотропная 70/80
$K_{Sp/S}, \%$	81	64	90	87,5
$K_k, \text{ см}^2/\text{см}^3$	11	30	4	1
Уд. производит. плазмофильтра, $10^{-3} \text{ мл/мин} \cdot \text{см}^2$	57	17,5	12	214
Заполнение, мл	5	20	67	7

*Исследование импульсных режимов сепарации крови.* Экспериментально установлено, что эти режимы снижают концентрационную поляризацию (КП) и повышают выход плазмы в спиральном плазмофильтре, встроенном (рис. 9) в разработанный для этой цели одноигольный экстракорпоральный контур.

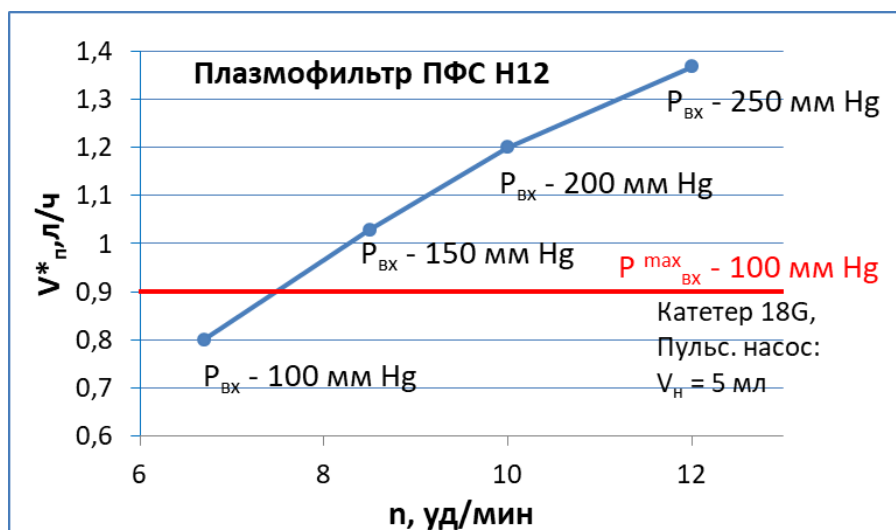


**Рис.9.** Схема контура для импульсной сепарации крови. 1 – пульсовый насос, 2 – плазмофильтр, 3 – ловушка воздуха, 4 – контейнер плазмы, 5 – клапан.

Линии отбора и возврата крови соединены через тройник. Стрелками показаны направления потоков крови и плазмы. Справа – график давления крови над мембраной. Одно из объяснений снижения КП состоит в следующем.

В фазу давления  $T_c$  пульсовая волна прижимает клетки крови к мембране фильтрующимся потоком плазмы и формирует КП. В фазу разрежения  $T_d$ , передаваемого через тройник на мембрану с селективной стороны, возникает ограниченный клапаном 5 небольшой обратный ток плазмы, приподнимающий клетки над мембраной. Набегающая пульсовая волна следующего цикла вначале смывает некоторое количество клеток с мембраны и частично разрушает КП. Затем, фильтруя плазму, вновь создает КП. Циклы повторяются, в среднем 6 сек.

Объем плазмы, извлекаемой из циркулирующей в организме крови за процедуру плазмафереза, проводимой в импульсном режиме, представлен на рис.10.



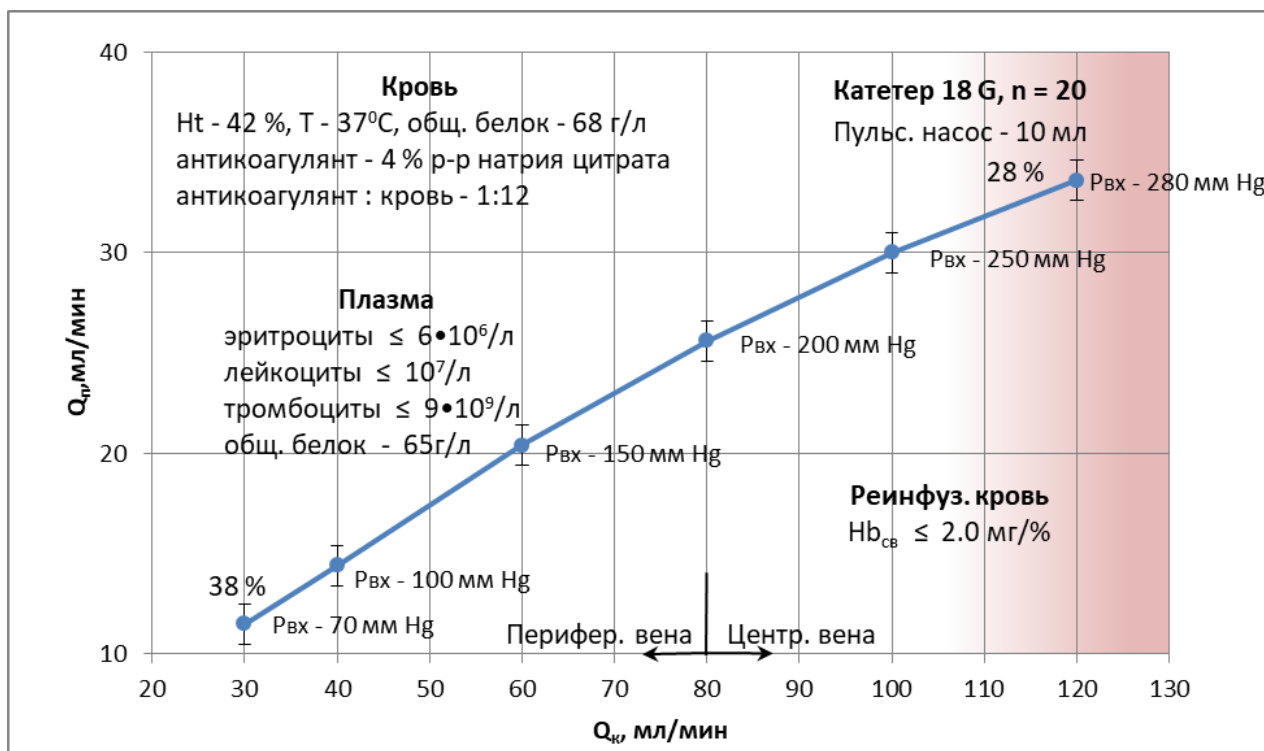
**Рис. 10.** Усредненный (п-5) объем плазмы  $V^*$  за 1 час фильтрации при импульсном потоке крови в 1-игольном контуре. Зависимость от частоты пульсаций насоса. Горизонтальная линия – динамический

плазмофильтр Plasmacell при постоянном потоке.

Спиральный плазмофильтр ПФС исполнение Н12 ( $S_p=336 \text{ см}^2$ ), начиная с частоты пульсаций насоса 7,5 уд/мин, превосходит плазмофильтр Plasmacell, работа которого ограничена давлением 100 мм Hg и постоянным потоком крови 60 мл/мин. Спиральный плазмофильтр, не повреждая кровь, работает при импульсном давлении до 250 мм Hg и потоке крови до 100 мл/мин. Если разомкнуть тройник (рис.9) и перейти к 2-х игольному контуру, в котором, в отличие от 1-игольного контура, нет противотока плазмы, отмывающего мембрану от оседающих клеток и уменьшающего КП, то выход плазмы снижается на 15-20 %, а при постоянном потоке крови - на 25 – 30 %.

**Глава 4. Испытательная часть.** Проведен полный цикл испытаний спирального плазмофильтра по параметрам качества, эффективности и безопасности применения в соответствии с требованиями Росздравнадзора, ПП РФ от 27.12.2012 № 1416, ГОСТа 15.013-94 и ТУ 9444-007-17669405-2012. Протоколы стерилизации, токсикологических, технических и медицинских испытаний с участием пациентов приведены в Приложении к диссертационному исследованию.

**Глава 5. Практическое применение.** Процедуры плазмафереза с участием 20 пациентов и 5 доноров проводили в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, ФНКЦ ФХМ и КБ 119 ФМБА России, использующих спиральный плазмофильтр в клинической практике. Результаты исследований представлены в виде усредненной фильтрационной характеристики плазмофильтра ПФС исполнение Н 15 (рис. 11), а показатели качества донорской плазмы - в табл. 3.



**Рис. 11.** Фильтрационная характеристика. Плазмифильтр ПФС Н15 ( $S_p = 262 \text{ см}^2$ ).

В медицинских исследованиях уточнены, ранее определенные *in vitro* безопасные для пациентов и доноров параметры импульсной гидродинамики:  $P_{вх} \leq 250 \text{ мм Hg}$ ,  $30 \leq Q_k \leq 100 \text{ мл/мин}$ ,  $Ht_k \leq 70 - 75 \%$ ,  $2 \leq T_d \leq 5 \text{ сек}$ ,  $3 \leq T_c \leq 7 \text{ сек}$ ,  $5 \leq n \leq 12 \text{ уд/мин}$ ,  $n^{-1} = T = T_c + T_d$ , которые обеспечивают высокий выход плазмы в диапазоне:  $0,28 Q_k \leq Q_{п} \leq 0,38 Q_k$ .

**Таблица 3.** Показатели качества донорской плазмы (n-5), фильтруемой спиральным плазмифильтром ПФС Н15 ( $S_p = 262 \text{ см}^2$ ).

№	Показатель	Кровь до фильтрации	Кровь после фильтрации	Плазма	Требования НТД*
1	Эритроциты $\times 10^{12}$ /л	$4,0 \pm 0,2$	-	$(4,0 \pm 1,0) \times 10^{-6}$	$< 6 \times 10^{-3}$
2	Лейкоциты $\times 10^9$ /л	$8,4 \pm 0,2$	-	$(2,0 \pm 1,0) \times 10^{-3}$	$< 0,1$
3	Тромбоциты $\times 10^9$ /л	$190 \pm 20$	-	$5,5 \pm 1,5$	$< 50$
4	Hb <sub>св</sub> , мг%	$< 10$	$< 10$	$< 10$	$< 10$
5	Фактор VIII, ме	$1,2 \pm 0,1$	-	$1,0 \pm 0,1$	$> 0,7$
6	Общий белок, г/л	$70 \pm 5$	-	$67,5 \pm 1,0$	$> 55$
7	Цветность	-	-	желтая	желтая

\*НТД – требования, утв. ПП РФ от 26.01.2010, № 29 «Тех. регламент».

Плазма соответствует требованиям НТД. Плазмофильтр фильтрует качественную плазму.

*Экологическая безопасность.* После использования спиральный плазмофильтр, являющийся одноразовым полимерным изделием, в силу компактности и малой массы (30 г) легче поддается утилизации и меньше загрязнит окружающую среду по сравнению с известными плазмофильтрами, имеющими большие габариты и массу.

В **заключении** намечены перспективы использования спирального плазмофильтра в различных областях медицины, биотехнологии и ветеринарии для мембранной фильтрации физиологических жидкостей и концентрирования клеток.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлено, что гидрофилизированная композитная микрофильтрационная мембрана МФФК-3Г на основе фторполимерной композиции производства НТЦ «Владипор» обладает необходимыми характеристиками для использования в плазмофильтре спиральной конструкции, сепарирующим кровь на клетки и плазму с коэффициентом просеивания белков – 97,0 %.

2. Сконструированы, изготовлены, исследованы и экспериментально подобраны наилучшие конфигурации полимерных сеток для плазмофильтра 3-х лепестковой спиральной конструкции, обеспечивающей высокий выход плазмы при наименьшем количестве элементов и операций по его сборке.

3. Разработан новый способ быстрой и надежной герметизации целостного спирального мембранного модуля, в отличие от известной поэтапной герметизации в процессе его сборки, позволивший создать технологию серийного производства.

4. Впервые для мембранной сепарации крови разработан одноразовый спиральный плазмофильтр, элементы и характеристики которого исследованы и оптимизированы в экспериментах *in vitro*, в доклинических и клинических исследованиях с участием пациентов и доноров.

5. Плазмофильтр спиральной конструкции при кратно меньших габаритах и объеме заполнения кровью (5 мл) превосходит плоскорамные и полуволоконные плазмофильтры по основным параметрам. При одинаковых гидродинамических условиях имеет соответственно в 3 и 5 раз большую удельную производительность фильтрации плазмы с небольшим 12,5% снижением высокой начальной производительности за время процедуры плазмафереза. Качество плазмы удовлетворяет донорским требованиям (ПП РФ от 26.01.2010 № 29 «Тех. регламент»).



6. Разработаны и внедрены в медицинскую практику безопасные импульсные режимы течения крови без ее гемолиза и коагуляции, повышающие выход потока плазмы в спиральном плазмодифльтре в среднем до  $33 \pm 5$  % от потока крови.

7. Токсикологические, технические, доклинические и клинические испытания, проведенные в соответствии ПП РФ от 27.12.2012 № 1416, показали: плазмодифльтр отвечает требованиям Росздравнадзора, предъявляемым к медицинским изделиям, что подтверждено выдачей регистрационного удостоверения РЗН № 2013/713, разрешающего производство и применение плазмодифльтра однократного применения под наименованием «Гемос-ПФС». Плазмодифльтр регулярно используют в клинической практике более 40 медицинских учреждений.

**Основное результаты диссертации изложены в публикациях:**

1. **Саркисов А.И.,** Десятов А.В., Кручинина Н.Е. Исследование импульсных перфузионных режимов, снижающих концентрационную поляризацию при мембранной фильтрации плазмы //Вестник технологического университета. 2018. Т.21, №12, С. 88-94.

2. **Саркисов А.И.,** Десятов А.В. Оптимизация конструкции и исследование фильтрационных характеристик спирального мембранного плазмодифльтра //Вестник технологического университета. 2018. Т.21, №11, С. 92-98.

3. **Комов В.В., Саркисов А.И.** Доклинические и клинические испытания плазмодифльтра «Гемос-ПФС // Эфферентная терапия, 2013, Т.19, № 1, С. 39-40.

4. **Баюклин А.В., Саркисов А.И.,** Высочин И.В. Отечественные изделия для детоксикации. IV Международная конференция специалистов производственной и клинической трансфузиологии //Трансфузиология. Москва, 2018, С.19-21.

5. **Саркисов А.И.** Плазмодифльтр и способ его сборки //Патент № 2642272 на изобретение. Оpubл. 24.01.2018. Бюл. № 3.- 14 с.

6. **Саркисов А.И.** Устройство для очищения крови //Патент РФ № RU 89131 на промышленный образец. Оpubл. 16.06.2014. Бюл. № 2. – 6 с.

7. **Саркисов А.И.** Способ плазмафереза в одноигольном контуре и устройство для его осуществления // Патент РФ № 2491100 на изобретение. Оpubл. 20.05.2014. Бюл. № 24. – 22 с.

8. **Саркисов А.И.** Плазмодифльтр //Патент РФ № 2514545 на изобретение. Оpubл. 24.04.2014. Бюл. № 12. – 11 с.

9. **Саркисов А.И.**, Комов В.В. //Отечественные плазмофильтры для детоксикации. В сб. материалов 10-й международ. конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». Москва, 2016 С. 42.

10. **Саркисов А.И.** Плазмосепаратор //В сб. материалов XIII Всероссийской конференции «Мембраны-2016». Н.-Новгород, 2016, С. 504-506.

11. **Саркисов А.И.**, Куц Г.И. Новые спиральные плазмофильтры для сепарации крови //В сб. материалов XIII «Всероссийской конференции (с международным участием) «Мембраны-2016». Н.- Новгород, 2016. С. 501-503.

12. **Саркисов А.И.** Анализ возможности использования плазмофильтров для заготовки донорской плазмы //В сб. статей VI международная научно-практическая конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии и медицине». 2014, Санкт – Петербург. Т. 14, С. 118 – 120.

13. **Саркисов А.И.** Сравнительные характеристики отечественных плазмофильтров //В сб. материалов конференции Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гемафереза совместно с 22-й конференцией Московского общества гемафереза. Москва-Углич. 2014. С. 56.

14. **Стец В.В.**, **Козинцев В.П.**, **Саркисов А.И.** и др. //Методика проведения аппаратного плазмафереза. Методические рекомендации. М., Научно-методический Центр ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, изд. второе, дополненное. 2014, С.1-48.

15. **Саркисов А.И.** Сравнительные характеристики мембран, модулей и фильтров для плазмафереза //В сб. материалов «Всероссийской конференции «Мембраны-2013». Владимир. 2013. С. 255-256.

16. **Саркисов А.И.**, Куц Г.И. Выбор мембраны для фильтрации плазмы// В сб. материалов Всероссийской конференции «Мембраны-2013». Владимир. 2013. С. 267-268.

17. **Саркисов А.И.** Спиральный плазмофильтр //В сб. материалов Всероссийской конференции «Мембраны-2013». Владимир. 2013. С. 108-109.

18. **Комов В.В.**, **Саркисов А.И.** Результаты испытаний плазмофильтра «Гемос-ПФС // В сб. материалов конференции «Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции, гемафереза» совместно с 21-й конференцией Московского общества гемафереза. Москва-Тверь, 2013, С. 39.