

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель: доктор технических наук,
профессор А.В. Десятов

Москва – 2019

Оглавление

Введение.....	4
Актуальность темы исследования	4
Цель и задачи исследования	5
Степень достоверности и апробация результатов	7
Публикации.....	8
Объем и структура диссертации.....	9
Объект, оборудование, материалы, методы и место исследований	9
Глава 1. Анализ методов сепарации крови и мембранных аппаратов.....	15
1.1. Методы сепарации крови	15
1.2. Сравнительный анализ плазмофильтров	16
1.3. Разработка медико-технических требований.....	22
Глава 2. Конструкционная и технологическая часть.....	29
2.1. Выбор мембраны для сепарации крови	29
2.2. Разработка и изготовление сеток.....	38
2.3. Разработка технологии сборки и герметизации мембранного модуля	40
2.4. Разработка конструкции, деталей и изготовление опытных образцов плазмофильтра.....	45
Глава 3. Расчетно-экспериментальная часть	50
3.1. Схема вариантов мембранного плазмафереза.....	50
3.2. Расчет содержания плазмы в плазмофильтрате.....	53
3.3. Разработка и изготовление экспериментального оборудования.....	57
3.3.1. Мембранная ячейка.....	57
3.3.2. Экспериментальный стенд	58
3.4. Экспериментальная часть.....	62
3.4.1. Поиск сеток с наилучшими параметрами.....	63
3.4.2. Нахождение эффективной площади мембраны.....	78
3.4.3. Определение необходимого количества лепестков.....	82
3.4.4. Влияние калибра катетера на фильтрацию плазмы	86

3.4.5. Зависимость фильтрации плазмы от гидродинамических условий	90
3.4.6. Сравнение спирального, плоскокамерных и полволоконного плазмочистителей	102
3.4.7. Исследование импульсных режимов сепарации крови	109
Глава 4. Испытательная часть.....	117
4.1. Испытания на стерилизуемость.....	117
4.2. Токсикологические испытания.....	119
4.3. Технические испытания	119
4.4. Доклинические испытания.....	119
4.5. Клинические испытания.....	121
4.6. Сертификационные испытания	125
Глава 5. Практическое применение спирального плазмочистителя.....	125
5.1. Лечебный плазмаферез.....	125
5.2. Донорский плазмаферез	128
Заключение	130
Выводы	131
Список литературы	134
Приложение А: Основные обозначения	144
Приложение Б: Термины и определения	148
Приложение В: Физические модели и математические формулы.....	155
Приложение Г: Протоколы стерилизации, токсикологических, технических и медицинских испытаний	163
Приложение Д: Регистрационное удостоверение Росздравнадзора, Декларация о соответствии плазмочистителя требованиям ГОСТов	175

Введение

Актуальность темы исследования

Современный уровень развития медицины требует дальнейшего совершенствования фильтрующих устройств, содержащих биосовместимые мембраны для сепарации крови. К ним относятся плоскосторонние [1] и полуволоконные [2] плазмодифильтеры, которые используют с целью фильтрации плазмы из крови пациентов и доноров [3, 4]. Однако широкая доступность и эффективность этих изделий ограничена по многим причинам.

Вместе с тем известно, что фильтрующие устройства рулонного типа [5] имеют высокие технико-экономические показатели и постепенно вытесняют другие конструкции из областей, где необходима фильтрация жидкостей. Прежде всего, тех, где требуется обратный осмос [6, 7-10], тангенциальная микро- [11-14], ультра- [15-19] и нанодифiltrация жидкостей. В наибольшей степени - в процессах водоподготовки [20, 21, 22]. Обусловлено это тем, что стали доступны современные мембраны с высокими функциональными и эксплуатационными характеристиками [23], а также созданы автоматизированные технологии сборки рулонных мембранных модулей [24, 25].

Рулонные сепараторы [26] 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 плазмодифильтерах [1, 27] исчисляется сотнями тысяч изделий в год [28].

В мировой практике до сих пор не создан медицинский мембранный аппарат - плазмодифильтер 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, для повышения эффективности лечения пациентов методом мембранного фильтрационного плазмафереза (плазма + аферез (удаление)). Актуальность задачи связана еще и с тем, что, модифицируя известные рулонные технологии намотки мембран и сборки мембранных модулей [29,30], можно быстро создать и автоматизировать массовое производство плазмофильтров с низкой себестоимостью.

Цель и задачи исследования

Цель исследования

Разработка, исследование и оптимизация конструкции и параметров плазмофильтра спирального типа, технологии сепарации крови на его основе и внедрение изделия в практику.

Для достижения цели решались следующие взаимосвязанные задачи.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ плазмофильтров различного конструктивного исполнения. Оценить их преимущества и недостатки.
2. Отобрать наилучшие мембраны и сетки для конструирования плазмофильтра
3. Разработать детали и конструкцию плазмофильтра, способ герметизации и сборки мембранного модуля и плазмофильтра.
4. Создать стенд, с помощью которого определить условия безопасной сепарации крови, параметры плазмофильтра 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 плазмофильтров по большинству параметров.

2. Определены величины трансмембранного давления (до 250 мм Нг) и скорости течения крови (интервал 30-100 мл\мин), при которых без гемолиза и коагуляции крови спиральный плазмофильтр фильтрует качественную плазму, удовлетворяющую донорским требованиям.

3. Впервые исследованы и найдены безопасные импульсные режимы течения крови в плазмофильтре спиральной конструкции, повышающие выход потока плазмы до 1/3 от потока крови.

Практическая значимость работы

1. Разработанный плазмофильтр 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 перфузии 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.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность и обоснованность выводов, полученных в результате исследования, подтверждается использованием соответствующей

методологии, изучением достаточного объема научной и патентной литературы, нормативной базы, а также оперированием эмпирическими данными, собранными в процессе работы над диссертационным исследованием.

Результаты исследования представлены в виде устных и стендовых докладов на 8-и 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. IV Международная конференция специалистов производственной и клинической трансфузиологии. Москва, 2018.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 18 работ, включая 3 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, 4 патента на группу изобретений и промышленный образец, методические рекомендации для госпиталей Минобороны РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа включает: введение, 5 глав, заключение, выводы, приложения А-Д, список литературы 120 ед. Объем диссертации составляет 177 страниц компьютерного текста, 29 табл., 77 рис.

Объект, оборудование, материалы, методы и место исследований

Объект исследований: плазмодифильтр спиральной конструкции для мембранной сепарации крови и влияние его конструктивных элементов на эксплуатационные и функциональные свойства, безопасность применения, гемодинамику и качество плазмы.

Разработку, исследования и технические испытания опытных образцов плазмодифильтра проводили на базе «Научно-производственного предприятия Биотех-М», изготовление плазмодифильтров - в «Чистых помещениях» класса ИСО 7.

Стерилизацию изделий - на сертифицированном ускорителе УЭЛР-10-10С2 Института биофизики им. А.И. Бурназяна.

Токсикологические исследования и технические испытания - в аккредитованной Росздравнадзором испытательной лаборатории: ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России.

Доклинические исследования – в ветеринарной клинике № 47.

Клинические исследования - в ФГБУЗ КБ № 119, ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

В основу экспериментальных исследований в настоящей работе положены адаптированные к сепарации крови, ранее созданные физические и математические модели, которые приближенно описывают фильтрацию небологических жидкостей в рулонных мембранных модулях [31-34, 35, 36]. При проведении экспериментов и в расчетах учитывалось, что кровь, извлекаемую из организма, фильтруют совместно с раствором антикоагулянта при донорском плазмаферезе. И с добавлением физраствора

к раствору антикоагулянта при лечебном плазмаферезе. Перед фильтрацией потоки антикоагулянта и физраствора смешивают с потоком крови. Диапазон скоростей перфузии крови в плазмофилт্রে, отбираемой из вены, ограничен возможностью венозного кровотока. Величина трансмембранного давления и предельная концентрация деплазмированной крови, возвращаемой в вену, также ограничены из-за возможного гемолиза крови, ее коагуляции или проникновения эритроцитов сквозь поры мембраны в отфильтрованную плазму. Имеются габаритные ограничения, связанные с возможностью радиационной стерилизации, безопасным объемом заполнения плазмофилтра кровью, отбираемой у пациента, временем контакта крови с материалами плазмофилтра, остаточным объемом плазмы.

Теоретический расчет сепарации крови в спиральном модуле не удается провести с необходимой для практики точностью, т.к. в уравнениях гидродинамики отсутствуют малые и постоянные величины, упрощающие расчеты [32, 38-40, 19]. В связи с этим для экспериментальных исследований были отобраны 6 основных взаимосвязанных параметров плазмофилтра, существенно влияющих на сепарацию крови. Конкретные значения параметров подлежали определению. Среди них геометрия каналов крови и плазмы, толщина и частота плетения сеток, задающих щелевой зазор каналов крови и плазмы. Гидравлическое и гидродинамическое сопротивление каналов, площадь мембраны с определенными линейными размерами, влияющими на гидравлический КПД и производительность фильтрации плазмы, количество лепестков (мембранных пакетов) плазмофилтра, сильно связанное с гидродинамическим сопротивлением канала плазмы и со значительными трудозатратами сборки мембранного модуля.

Для экспериментальной отработки оптимальных характеристик и конструкции спирального плазмофилтра, исследования различных мембран, а также определения параметров безопасной сепарации крови созданы: мембранная ячейка – 40 см² объемом 5 мл и стенд с измерительным блоком,

позволяющий сепарировать кровь в условиях максимально приближенных к реальным процедурам лечебного и донорского плазмафереза.

Общая характеристика работы, количество исследований и разработок представлены в табл. 1.

Виды и количество исследований и разработок.

Таблица 1

№	Наименование исследований и разработок	Кол-во
1	<p><i>Теоретический расчет и разработка опытных образцов</i> спирального плазмодифильтра различного конструктивного исполнения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - вывод соотношений, описывающих фильтрацию плазмы из потока крови с учетом добавляемых потоков антикоагулянта и физраствора, - расчет, разработка, изготовление и оптимизация конструктивных элементов, - разработка способа сборки и герметизации мембранного модуля и корпуса. 	28
2	<p><i>Стендовые биотехнические эксперименты с кровью:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - оценка задержки мембран по альбумину, общему белку и эритроцитам, - влияние конфигураций и параметров сеток каналов крови и плазмы на выход плазмы, - поиск безопасных значений параметров перфузии крови, не вызывающих гемолиз, коагуляцию и проникновение клеток в плазму. - определение минимально необходимой площади мембраны и количества лепестков, обеспечивающих: <ul style="list-style-type: none"> - высокую производительность и длительную фильтрацию качественной плазмы, 	140

	- уменьшение стоимости, трудозатрат и времени сборки плазмофильтра.	
3	<i>Токсикологические исследования</i> по параметрам: - стерильность, апирогенность плазмофильтра, - нетоксичность материалов его конструктивных элементов.	4
4	<i>Оценка влияние стерилизующей дозы β/γ радиации и длительности хранения на сохранность функциональных и эксплуатационных свойств.</i>	12
5	<i>Доклинические исследования на собаках:</i>	5
6	<i>Клинические исследования по определению оптимальных импульсных режимов перфузии крови в плазмофильтре:</i> - с участием пациентов с различными заболеваниями, - с участием доноров, сдающих плазму.	26 20 5
	Итого	240

Материалы, оборудование и методы исследований

В экспериментах использовали:

1. Мембраны.

- композитные гидрофилизированные микрофльтрационные плоские мембраны на основе фторсодержащих полимеров ММФК-2Г, ММФК-3Г и ММФК-4Г производства НТЦ Владипор [41- 43].

- изотропные гидрофильные по своей природе полиамидные микрофльтрационные плоские мембраны ММПА - 0,2, ММПА – 0,45 производства Технофильтр [44-46],

в сравнении с трековыми микрофльтрационными мембранами – 0,45 мкм производства ЛЯР ОИЯИ [47-49].

- керамические микрофльтрационные трубчатые мембраны КМФЭ -1, 0,45 [50, 51].

2. Жидкие среды:

- бычья однодневная кровь с гематокритом 32 %, с содержанием общего белка 60 г/л при температуре 37 °С.

- растворы антикоагулянтов – 4 % раствор цитрата натрия в соотношении с кровью 1:12 и раствор глюгицира в соотношении 1:7, гепарин.
- раствор дилуванта – 0,9 % изотонический раствор NaCl.
- раствор этанола – 70 %, дистиллированную воду.
- кровь пациентов и доноров с гематокритом 40 – 50 %.

3. Оборудование:

- мембранная ячейка 40 см² и экспериментальный стенд с измерительным блоком, созданные для исследования мембранной фильтрации крови,
- ультратермостат MLW, ламинарные и химические шкафы, термостат ТС-80, манометры little doctor electronic М6, термометры, аппараты для перфузии крови «Гемос-ПФ» [52] и «Гемма» [53], парусная мешалка, секундомер, гематокритная центрифуга CM-70 SkyLine, гемоглобинометр НемоСие, бинокулярная лупа «Biolan», микроскоп «Cytoval-2», Carl Zeiss, камера Горяева. Все измерительные устройства - поверены.
- набор тefлоновых внутривенных катетеров 16 G - 24 G.
- контейнеры для заготовки крови и плазмы с антикоагулянтом и без него, трубки, коммутационные элементы контура крови: соединители, тройники, четверники, переходники, трехходовые краны.
- измерительные емкости: мензурки, мерные стаканы и градуированные пробирки.

4. Герметики:

- полиуретановые терморезактивные одно -, и двух компонентные,
- силиконовые композиции, МС-полимеры.

5. Клеи и растворители:

- циклогексанон, тетрагидрофуран, метилэтилкетон, хлористый метилен,
- циакриновые клеи, ультрафиолетотверждающие композиции.

6. Стерилизующая β/γ радиационная установка: ускоритель УЭЛР-10-10С2.

7. Методы исследований:

- световая микроскопия, подсчет эритроцитов в камере Горяева, $\times 10^{12}/л$, определение: свободного гемоглобина бензидиновым методом, г/л [54], гемоглобина крови с помощью автоматического гемоглобинометра, г/л; температуры крови термометрированием, $^{\circ}C$; цветовая визуализация потоков крови и плазмы; определение объемной скорости крови, плазмы и растворов с помощью датчиков перфузионных аппаратов, мл/мин, потока плазмы в % от потока крови расчетным методом; гематокрита крови в % микроцентрифужным методом в капиллярах; содержание общего белка и альбумина в крови и плазме – биуретовым и электрофоретическим методами, г/л; хронометрирование, мин; манометрирование, ТМД в мм рт.ст. (мм Hg).
- измерения исследуемого параметра повторяли три раза у каждого из трех опытных образцов изделий, полученные значения обрабатывали с применением статистических методов.

8. *Материалы полимерные:*

- ПВХ - поливинилхлорид, ПП - полипропилен, БОПП – биаксиально ориентированный полипропилен, Ф-2 фторопласт-2, Ф-4 фторопласт-4, Ф-42л фторопласт-42л, ПЭНД-полиэтилен низкого давления, ПЭВД-полиэтилен высокого давления, ПА-полиамид, ПС-полистирол, АБС-акрилонитрилбутадиенстирен, ПЭТФ-полиэтилентерафталат.

9. *Технологии:*

- лазерная раскройка мембран и сеток,
- автоматическая рулонная намотка пленочных материалов,
- резка, перфорирование, склейка, термосварка полимерных деталей, импульсная термогерметизация швов,
- β/γ радиационная стерилизация,
- центрифугирование и мембранная микрофльтрация крови.

10. *Статистическая обработка результатов экспериментов:*

- применялись статистические методы вычисления средних арифметических величин, медианных значений, средних квадратичных отклонений по критерию Стьюдента для малых выборок [55] и методы непараметрической

статистики с использованием критерия Манна-Уитни для оценки различий между сравниваемыми выборками.

Глава 1. Анализ методов сепарации крови и мембранных аппаратов

В настоящей главе проведен анализ, применяемых в медицинской практике методов сепарации крови, сравнительный анализ характеристик мембранных аппаратов - плазмофильтров различного конструктивного исполнения, а также систематизированы и обобщены медико-технические требования к плазмофильтрам.

1.1. Методы сепарации крови

Плазму получают, используя два физических принципа: фильтрационный и гравитационный, с помощью которых проводят разделение крови на компоненты. Фильтрационный метод считается наиболее эффективным, т.к. в нем не используют громоздкие и дорогостоящие центрифуги, требующие отдельных помещений, больших затрат энергии и длительного времени, необходимого для разделения крови на компоненты. Кроме того, в подавляющем большинстве случаев плазму получают дискретными порциями, центрифугируя кровь, собранную в полимерных контейнерах, которые отделяют от контура крови, присоединенного к вене пациента. Не соблюдается основополагающий принцип стерильной работы – замкнутость контура крови пациента или донора в течение всей процедуры сепарации крови.

Фильтрационный метод получения плазмы основан на использовании замкнутого контура плазмофильтрации, содержащего мембранный плазмофильтр. Плазмофильтр является основным элементом мембранного фильтрационного оборудования, которое широко представлено в лечебной практике медицинских учреждений. С помощью плазмофильтра из кровотока пациента удаляют часть плазмы, содержащей патологические субстраты,

которые вызывают то или иное заболевание. Плазмофильтр также необходим для получения плазмы доноров щадящим фильтрационным методом, который все чаще используют вместо центрифужной технологии получения плазмы.

1.2. Сравнительный анализ плазмофильтров

В медицинской практике находят применение 3 вида плазмофильтров:

1. *Плоскокамерные плазмофильтры* на основе трековых мембран, которые представлены отечественными плазмофильтрами ПФМ-800, производства ЗАО «Плазмофильтр» и плазмофильтрами ПФМ-01-ТТ («Роса»), производства ХК «Трекпор Технолоджи». Эти плазмофильтры выпускаются отдельно от экстракорпоральных контуров аппаратов и требуют коммутации с ними в стерильных условиях перед применением.

2. *Половолоконные плазмофильтры* на основе ассиметричных мембран импортного производства, например Plasmoflux фирмы Fresenius (Германия), Prismaflex TRE 1000 фирмы Baxter/Gambro (США/Швеция) и др. Эти плазмофильтры также выпускаются в виде отдельных изделий.

3. *Динамический плазмофильтр* Plasmacell производства фирмы Baxter (США). Представляет собой свернутую в цилиндр диаметром 24 мм вращающуюся мембрану. Плазмофильтр неразъемно соединен с экстракорпоральным контуром аппарата для плазмафереза Autopheresis-C в заводских условиях и не требует стерильных коммутаций.

Все плазмофильтры 1 - 3 являются микрофильтрационными устройствами, имеют размер пор 0,2 – 0,8 мкм, что на порядок меньше размера клеток крови: 2 – 20 мкм. При большем размере пор эритроцит, являясь безъядерной клеткой, может, деформируясь, проникать в плазму сквозь поры мембраны. Плазма, содержащая эритроциты сверх определенного количества, теряет свое качество.

Характеристики плазмофильтров

Динамический плазмофильтр Plasmacell (рис. 1) выполнен из полиамидной мембраны Нейлон-6, имеет объемную пористость около 60 %,

фильтрационную площадь – 80 см^2 , размер пор $0,6 \text{ мкм}$ и обладает естественной гидрофильностью. Мембрана, свернутая в цилиндр, вращается со скоростью до 300 оборотов в минуту в цилиндрическом корпусе. В щелевом зазоре $0,5 \text{ мм}$ между мембраной и корпусом, в котором вдоль мембраны течет кровь, образуются вихри. Эти вихри не позволяют клеткам крови осесть на мембране.



Рис.1. Динамический (фильтрация + центрифугирование) плазмофильтр Plasmacell (Baxter) [56-58].

Благодаря такому механизму не наблюдается значительного снижения со временем производительности фильтрации плазмы, т.к. практически не образуется «вторичная» мембрана, возникающая из-за концентрационной поляризации. По этой же причине плазмофильтр обладает минимальной площадью контакта мембраны с кровью и в небольшой степени активизирует систему свертывания крови. Объем заполнения плазмофильтра кровью – 7 мл . Несмотря на малый объем заполнения плазмофильтра общий объем контура крови, включающий плазмофильтр, составляет около 200 мл . В ряде случаев процедуры вызывают осложнения из-за большого объема отбираемой из кровотока крови. Плазмофильтр работает только при низком ТМД, до 100 мм рт. ст. , и небольших скоростях перфузии крови – до 60 мл/мин , что в ряде случаев недостаточно для эффективного извлечения плазмы в лечебных целях. Аппарат для работы с такими плазмофильтрами отличается высокой стоимостью, большой массой – 90 кг и габаритами. Потребляет $0,5 \text{ кВт}$ электроэнергии и должен иметь в своем составе сложные

в изготовлении устройства: магнитную миницентрифугу для вращения мембраны. Также высока стоимость расходного материала: экстракорпорального контура, в состав которого входит динамический плазмофильтр, накопительная емкость 180 мл, 3-и насосных сегмента и другие элементы. В основном это устройство используют для получения плазмы доноров и практически не используют для проведения лечебного плазмафереза у больных. В особенности у ослабленных больных, с большой кровопотерей. Имеются другие ограничения из-за значительного объема отбираемой у пациента крови в экстракорпоральный контур аппарата.

Половолоконные плазмофильтры могут быть выполнены из различных микрофильтрационных мембран.



Рис.2. Половолоконный плазмофильтр PrismaFlex TPE-1000 (Baxter/Gambro) [2, 59].

Вследствие применения технологии безпорного способа изготовления полые волокна имеют продольно вытянутые поры. Большой продольный размер пор вынуждает уменьшать характерный размер пор до 0,2 мкм и меньше, чтобы сохранить требуемую селективность и не допустить утечку крови в плазму. Пористость мембраны около 60%. Малый диаметр пор приводит к необходимости иметь большую площадь мембраны плазмофильтра до 1500 – 3000 см², чтобы обеспечить приемлемую производительность фильтрации плазмы. В связи с этим такие плазмофильтры обладают большими габаритами цилиндрического корпуса, массой, и на порядок большей стоимостью по сравнению с динамическим и

плоскораменными плазмофильтрами. Большая площадь мембраны в значительной степени активизирует систему свертывания крови из-за ее обширного контакта с чужеродным материалом, что требует применения повышенных доз антикоагулянта. И, главное, такие плазмофильтры имеют большой нежелательный объем заполнения кровью, достигающий до 130 мл. Этот объем крови необходимо отобрать из кровотока пациента для начального заполнения плазмофильтра перед работой с ним. По названным причинам половолоконные плазмофильтры редко используют, в основном в критических случаях, для лечебного высокообъемного плазмафереза, когда необходим плазмообмен, и не используют в донорской практике.

Плоскораменные отечественные плазмофильтры ПФМ-800 и ПФМ-01-ТТ («Роса») в качестве основного фильтрационного элемента имеют слабо гидрофильную трековую мембрану с размером пор 0,45 мкм, поверхностной пористостью 5-8 % и толщиной мембраны 8 -10 мкм.



Рис.3. Плазмофильтры плоскокамерные. Слева – ПФМ-800 [53], справа – ПФМ-01-ТТ/Роса, [1].

Такие плазмофильтры из-за малой толщины (8 – 12 мкм) трековой мембраны обладают, несмотря на плоскораменную конструкцию, достаточно высоким коэффициентом компактности размещения мембран в малом объеме корпуса. Площадь мембраны в ПФМ-800 - 1250 см², в ПФМ-01-ТТ - 1500 см², рабочая площадь мембраны – существенно меньше из-за большой потери фильтрующей площади, необходимой для широких герметизирующих швов. Адгезии герметиков к лавсановой трековой мембране практически отсутствует. Мембраны скрепляют и удерживают от

расслоения полиэтиленовые «заклепки», которые проходят в поры при термогерметизации мембранного модуля. Только такие широкие швы способны удержать скрепленные вместе мембраны под воздействием расслаивающего давления крови.

Небольшое отклонение размера пор от номинального не играет существенной роли при фильтрации плазмы, т.к. размер пор более чем в 10 раз меньше размера эритроцита. Плазма хорошо фильтруется, когда размер пор находится в достаточно широком диапазоне 0,2 – 0,8 мкм. Малая поверхностная пористость трековой мембраны, которая почти на порядок меньше, чем у мембран динамического или половолоконного плазмодифильтра, способствует быстрому перекрытию пор осадком геля и сконцентрировавшимися над мембраной клетками. Кроме того, спустя 15-20 минут от начала процедуры, фильтрация плазмы начинает быстро снижаться - на 25 - 30 % от своего первоначального значения. Такому негативному явлению способствуют низкая гидрофильность трековой мембраны, обладающей повышенным сродством к адгезивным белкам и липидам плазмы. Эти вещества образуют «вторичную» мембрану в виде осевшего на мембране слоя геля, сужающего поры. Никаким способом отмычки удалить этот слой с трековых мембран и восстановить высокую начальную производительность фильтрации плазмы во время процедуры не удастся.

Трековая мембрана обладает низкой прочностью на разрыв [60-62], сильно электризуется, что усложняет сборку модуля.

Коллекторное пространство плазмодифильтров марки ПФМ имеет объем заполнения кровью 20-25 мл. В плазмодифильтре запирается воздух в камере плазмы в момент начального вытеснения воздуха жидкостью из плазмодифильтра, что повышает риск воздушной эмболии. Задержка воздуха и невозможность его удаления обусловлена конструкцией плазмодифильтров ПФМ и расположением штуцеров входа и выхода крови и плазмы относительно плоскости фильтрации. Кроме того, плазмодифильтры обладают значительной площадью контакта мембраны с кровью. Большая поверхность

швов герметизации мембраны намного сокращает полезную фильтрующую площадь мембраны, но не уменьшает площадь ее нежелательного контакта с кровью. Образуется много застойных зон в области швов, приводящих к развитию процессов коагуляции крови и тромбированию каналов крови и плазмы. У ПФМ-01-ТТ, кроме того, кровоток в плазмофилт্রে раздваивается и трижды под прямым углом меняет направление течения с образованием шести застойных зон крови, вызывающих в этих местах ее коагуляцию.

Незначительная гидрофильность трековой мембраны и структура поверхности пор, имеющая электростатический потенциал, обусловленный травлением материала в области ядерных треков, требует использования дорогостоящего антикоагулянта на основе цитрата натрия, предотвращающего коагуляцию крови. Такие свойства мембраны не позволяют в процессе получения плазмы использовать широко распространенный и дешевый антикоагулянт – гепарин, как это имеет место у половолоконных плазмофилтров. К крови необходимо добавлять растворы цитрата натрия. Эти растворы, обязательные для получения донорской плазмы, не всегда применимы при лечебном плазмаферезе с извлечением плазмы больных, например при цитратной гиперчувствительности пациента. Могут возникать нежелательные цитратные реакции, требующие быстрой коррекции антидотами, например, глюконатом кальция. Плазмофилтры на основе трековых мембран при использовании антикоагулянта гепарина работают не более 10-15 минут, после чего резко снижают производительность фильтрации плазмы и быстро тромбируются. Тогда как процедура плазмафереза должна длиться в среднем 1-1,5 часа.

В отличие от динамического и половолоконных плазмофилтров, плазмофилтры ПФМ имеют непрозрачные корпуса. Врач визуально не может контролировать кровоток в плазмофилт্রে и фильтрацию плазмы. Плазмофилтры ПФМ работают при невысоких скоростях перфузии крови не выше 60-80 мл/мин и ТМД до 150 мм рт. ст. при выходе плазмы 25-30 %.

Проведенный анализ конструктивных особенностей и характеристик, находящихся в эксплуатации плазмофильтров, показал, что эти плазмофильтры не в полной мере удовлетворяют современным требованиям, предъявляемым к безопасности и эффективности сепарации крови на плазму и клетки.

1.3. Разработка медико-технических требований

С учетом выявленных достоинств и недостатков, находящихся в эксплуатации плазмофильтров, систематизированы и обобщены требования к параметрам разрабатываемого спирального плазмофильтра [63-65]. Ряд требований сформулирован также и к отдельным элементам плазмофильтра: мембране, сепарационным и дренажным сеткам, корпусу:

- объем заполнения кровью и остаточный объем плазмы в плазмофильтре должны быть небольшим,
- мембраны должно укладываться в единице объема как можно больше,
- площадь мембраны должна быть минимально возможной, но обеспечивать высокую производительность фильтрации плазмы,
- мембрана должна обладать высокой гемосовместимостью и высокой гидрофильностью. Иметь средний размер пор в диапазоне 0,2 – 0,8 мкм. Разброс размеров пор от номинального размера может быть достаточно большим в пределах 25-30 %. Иметь высокую поверхностную и объемную пористость, достигающую до 70-80 %, и сохранять при этом прочностные характеристики. Обладать небольшой толщиной фильтрующего (селективного) слоя. Выдерживать различные технологические манипуляции: изгибы, складывание, стерилизацию и т.п.
- возможность герметизации швов мембраны имеющимися герметиками и с помощью известных на практике способов герметизации: термо-, УЗ-, ТВЧ сварка, клейка.
- стерилизуемость мембраны без ухудшения ее характеристик радиационным, газовым, термическим и другими способами стерилизации,
- минимальная поверхность площади герметизирующих швов мембраны,

- большая рабочая поверхность мембраны по отношению к общей поверхности мембраны плазмофильтра,
- прозрачный, компактный, прочный корпус,
- конструкция мембранного модуля должна обеспечивать кровотоки в плазмофилт্রে без тупиковых и застойных зон, изменения направления кровотока.

Имеется ряд других требований, касающихся конфигураций плазмофильтра и свойств мембраны [66, 67-70].

Перечисленные технические требования расширены и конкретизированы ниже с акцентом на конструктивные требования, которым также должен удовлетворять спиральный плазмофильтр, пригодный для массового производства.

Перечень конструктивных и технических требований, обусловленных свойствами крови и безопасностью ее фильтрации:

Ряд требований сформулирован с учетом спиральной конструкции плазмофильтра:

1. Гемосовместимость мембран, сеток и других элементов плазмофильтра, которые не должны:

- существенно изменять содержание клеток в крови и изменять сами клетки (гемолиз – разрушение эритроцитов, коагуляция);
- активировать систему комплемента, т.е. влиять на иммунную систему;
- вызывать образование микросгустков и тромбирование плазмофильтра;
- нарушать состав крови: не осаждают на мембрану недопустимо большое количество белков, прежде всего основного белка крови – альбумина, липидов, ферментов и других компонентов крови.

2. Возможность стерилизации различными стерилизующими агентами, в т.ч. β/γ радиацией со стерилизующей дозой 20 ± 5 кГрэй, и длительное хранение в стерильном виде с сохранением свойств до 3-х лет,

3. Заполняемость всего объема плазмофильтра и полное удаление воздуха из всех его частей.

4. Максимальный диаметр плазмofильтра, который могут стерилизовать имеющиеся радиационные источники,
5. Минимальный диаметр коллектора, на который может быть плотно намотан пакет из мембран с сетками.
6. Минимально диаметр внутреннего канала коллектора для беспрепятственного оттока плазмы,.
7. Минимальный зазор входа и выхода крови в коллекторном пространстве.
8. Герметичность в рабочем диапазоне давлений.
9. Максимальное время высокопроизводительной фильтрации плазмы с минимальным ее снижением со временем.
10. Концентрирование крови при извлечении плазмы до конечного гематокрита не выше 70-75 %. Кровь должна равномерно распределяться над мембраной, не иметь застойных зон, тупиков, угловых поворотов потока, сужающихся и расширяющихся каналов.
11. Давление на входе плазмofильтра $P_{вх} \leq P_{макс.}$ - меньше максимально допустимого,
12. Потеря напора вдоль мембраны: перепад давления на входе и выходе из плазмofильтра должен быть небольшим $P_{вх}/P_{вых} \leq 2$ при всех допустимых скоростях перфузии крови [71].
13. Скорость перфузии крови: не выше и не ниже определенной. $Q_{мин} \leq Q_k \leq Q_{макс.}$
14. Минимальная теплоизлучающая поверхность плазмofильтра.
15. Мембрана спирального модуля для длительной и высокопроизводительной фильтрации плазмы должна:
 - обладать минимальным гидравлическим сопротивлением по плазме,
 - иметь механическую прочность,
 - обладать стойкостью к компонентам крови, антикоагулянтам и используемым растворам,
 - быть способной к изгибам,

- не выносить частиц материала в кровь и не набухать в крови.
- легко отмываться от осаждающихся белковых, липидных и других компонентов плазмы,
- обладать максимальной гидрофильностью,
- обладать высокой удельной производительностью и селективностью,
- длительно работать с незначительным снижением начальной производительности,
- иметь возможность герметизации мембранных полотен с образованием узких и прочных швов с помощью имеющихся технологий, герметиков и клеев,
- не допускать сильное отложение осадков и изменение морфологии пор,
- иметь возможность отмывания поверхности от осаждающихся клеток во время проведения плазмафереза без разгерметизации экстракорпорального контура.
- не вызывать быструю и сильную концентрационную поляризацию,

Концентрационная поляризация

Перечень используемых на практике способов, снижающих концентрационную поляризацию и уменьшающих отложение осадков на мембране, неизбежно возникающих при фильтрации различных жидкостей, приведен ниже:

1. Механическая и химическая очистка [72].
2. Турбулизация потока [72].
3. Обратная промывка жидкостью или воздухом [22].
4. Изменение температуры или pH [22].
5. Вибрация мембранного модуля [73, 20].
6. Демонтаж и очистка мембранного модуля [74].
7. Пульсация: периодическое изменение скорости потока и давления/разрежения [75, 76].

Способы 1 – 6 непригодны при мембранной сепарации крови. Вызвано это тем, что стерильный и замкнутый контур крови, в который встроен

плазмофильтр, присоединен с помощью иглы или катетера к кровотоку в вене и не может быть разгерметизирован или отсоединен от вены пациента до окончания процедуры. Кровь не может быть подвергнута воздействию травмирующих физических и химических факторов, таких как изменение температуры или pH. Турбулизация потока не возможна из-за низких скоростей потока крови в венах. Обратная промывка плазмой приводит к большой потере целевого продукта. Использование воздуха недопустимо из-за воздушной эмболии. Вибрация мембранного модуля эффективна при больших частотах и амплитудах, но такие режимы приводят к травме крови.

Среди, перечисленных 1-7 известных методов борьбы с концентрационной поляризацией и отложением осадков на мембране, снижающих первоначально высокий выход плазмы, для крови можно использовать только способ п.7. Этот пульсационный способ перфузии крови в спиральном плазмофильтре подробно исследован в настоящей работе.

В следующем разделе к конструктивным и техническим требованиям пп. 1 – 15 и пульсационному способу снижения концентрационной поляризации п.7 добавлены медицинские требования и обязательные требования, предъявляемые Росздравнадзором при регистрации медицинских изделий с целью получения разрешения на производство и применение в медицинской практике.

Медицинские требования к параметрам плазмофильтр

Ниже перечислены основные медицинские требования, предъявляемые к параметрам и конструкции плазмофильтра, которые были учтены на стадии разработки плазмофильтра.

Назначение – сепарация крови пациентов или доноров на клетки и плазму.

Место применения – лечебно-профилактические учреждения, станции заготовки и переливания крови Службы крови России.

Условия применения – асептические.

Персонал, применяющий плазмофильтры: врачи – трансфузиологи.

Для получения права серийного выпуска и применения в медицинской практике разрабатываемый одноразовый спиральный плазмофильтр должен был пройти регистрацию в Росздравнадзоре в соответствии с пунктом 55 Правил государственной регистрации медицинских изделий, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 27.12.2012 г. № 1416 [77].

В связи с этим все конструктивные элементы плазмофильтра и, в первую очередь, материалы, из которых они изготавливаются, еще на этапе разработки должны соответствовать основным критериям названных правил. То есть быть однократного применения, стерильными (с возможностью стерилизации), апиrogenными, нетоксичными, гемосовместимыми, гипоаллергенными, длительно, до 3-х лет, сохранять свои функциональные и эксплуатационные характеристики.

Плазмофильтр также должен удовлетворять таким критериям, как: безопасность и эффективность применения, сформулированных в названных правилах. Кроме того, плазмофильтр должен быть сконструирован таким образом, чтобы удовлетворять требованиям ГОСТ 15.013-94 (Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия) [78].

1. Нетоксичность должна соответствовать требованиям: ГОСТ ISO 10993-2011, ГОСТ ISO 10993-10-2011, ГОСТ ISO 10993-11-2011 [79-81].
2. Апиrogenность: ГОСТ 31214-2003 [82].
3. Стерильность: ГОСТ EN 556-1-2011 [83].
4. Гемосовместимость: ГОСТ ISO 10993-4-2011 [84].

Плазма, полученная посредством сепарации крови плазмофильтром, должна соответствовать требованиям, изложенным в нормативной документации, утвержденной Постановлением Правительства РФ от 26.01.2010 г. № 29 «Технологический регламент».

Таким образом, все ключевые элементы плазмофильтра: мембраны, сепарационные и дренажные сетки, клеи и герметики, коллекторные и крово-

и плазмopроводящие трубки, корпус, а также другие элементы должны быть разработаны и сконструированы с учетом перечисленных требований.

В следующих разделах описана разработка ключевых элементов плазмoфилтpа, оптимальная конструкция и конфигурация составляющих его элементов, новые способы герметизации мембранного модуля, в том числе сборки плазмoфилтpа в условиях (асептических) «чистых помещений», а также полученные результаты, которые соответствуют упомянутой нормативной документации.

Идентификационные характеристики безопасности

В процессе эксплуатации спирального плазмoфилтpа могут возникнуть потенциально опасные ситуации. Для их предотвращения необходимо уже на стадии разработки соблюдать процедуру идентификации характеристик, которая проводится по стандарту EN ISO 14971 [85].

Соответствие данному стандарту – обязательное условие для сертификации плазмoфилтpа и получения европейского сертификата CE, наличие которого необходимо для выведения плазмoфилтpа на европейский рынок и другие международные рынки.

Выявленная совокупность медико-технических и конструктивных требований, идентификационных характеристик и показателей безопасности самого плазмoфилтpа, правил его эксплуатации, регламентируемых надзорными органами Минздрава РФ, заложены в основу конструкции спирального плазмoфилтpа. Выполнение этих требований обеспечило получение качественной плазмы, безопасным для доноров, пациентов и врачей-трансфузиологов мембранным фильтрационным методом с использованием разработанного спирального плазмoфилтpа.

Глава 2. Конструкционная и технологическая часть

2.1. Выбор мембраны для сепарации крови

Эффективность процесса мембранной сепарации крови зависит, в первую очередь, от качества выбранной мембраны, ее материала и структуры. Поскольку размеры клеток крови находятся в диапазоне 2-20 мкм, то для исследований отбирали микрофльтрационные мембраны.

Керамические мембраны

Первоначально в тестовых экспериментах с кровью исследовали трубчатые керамические микрофльтрационные мембраны [86-90]. Эти мембраны ранее не применялись для сепарации крови. Материал таких мембран обладает высокими характеристиками гемосовместимости. Предполагалось, что керамические трубочки, близкие по своим размерам к капиллярам, смогут заменить полволоконную конструкцию плазмофилтра. Кроме того, имеется технологическая возможность сразу изготавливать целостный мембранный модуль, состоящий из 7 и 19 трубчатых каналов.

Для экспериментов с кровью изготовили керамическую микрофльтрационную трубочку (рис.4) с внутренним/наружным диаметром 1,5/3,5 мм длиной 200 мм с внутренним селективным слоем, выполненным из TiO_2 . Средний размер пор 0,45 мкм. Пористость мембраны 80%. По трубочке, расположенной горизонтально, перфузировали кровь со скоростью 30 мл/мин. Плазму, которая вытекала через наружную поверхность трубочки, собирали с помощью наклонного лотка в градуированную пробирку. Внутренняя фильтрующая поверхность трубочки примерно равна 10 см^2 . Определяли количество отфильтрованной плазмы за 10 минут, которое было равно 3 мл. То есть скорость потока плазмы - 0,3 мл/мин.



Рис. 4. Трубчатая керамическая микрофльтрационная единица – слева, мембранный модуль из 7 объединенных вместе единиц – справа [91, 92].

Таким образом, была продемонстрирована потенциальная применимость и перспективность керамических мембран для сепарации крови. Чтобы получить производительность фильтрации плазмы в количестве 25-30% от потока крови как у современных плазмофильтров, целостного мембранного модуля из 19 трубчатых каналов, для которого имелась технология его изготовления, оказалось недостаточно. Необходимо было собрать вместе и загерметизировать пространство между 30-ю трубочками, общая фильтрующая поверхность которых составила бы 300 см^2 . Удельная производительность фильтрации плазмы при этом была бы в 5-10 раз больше, чем у полволоконных плазмофильтров. Однако это направление исследований было отложено из-за больших сложностей, выявленных при сборке и герметизации экспериментального мембранного модуля плазмофильтра, собранного из пучка 7-и трубочек, и высокой стоимости керамических трубочек при единичном производстве.

Полимерные мембраны

Технологические процессы с применением различных мембран [93, 94] существенным образом зависят от свойств мембраны и самого объекта, в отношении которого применяют мембранные технологии. Важной характеристикой мембраны, сильно влияющей на сепарацию крови, является ее смачиваемость, определяющая сродство материала мембраны к плазме крови, которая на 90-93% состоит из воды. С помощью изготовленной мембранной ячейки изучена способность различных полимерных гидрофильных и гидрофобных мембран фильтровать плазму из тангенциального потока крови, предварительно стабилизированной антикоагулянтом.

Оказалось, что использовать микрофльтрационные гидрофобные мембраны, например из поливинилиденфторида ПВДФ (фторопласт-2) и мембрану МФФК (фторопласт-2 + фторопласт-4), не представляется возможным. Не удавалось фильтровать плазму из крови при физиологических (нормальных) величинах трансмембранного давления, максимально - до 250 мм Нг. Необходимо было использовать более высокие давления – 400 мм рт.ст. и выше, при которых возникала травма крови. Наблюдали гемолиз свыше 50 мг%, который указывал на разрушение эритроцитов. Кроме того, плохое сродство к воде мембраны означает ее высокую липофильность. То есть на мембрану оседали липиды плазмы, что неизбежно приводило к быстрому засорению пор.

Сделан вывод, что поверхностный мембранный слой, контактирующий с кровью, должен быть в обязательном порядке гидрофильным или гидрофилизированным. Причем, чем выше гидрофильность, тем лучше мембрана должна разделять кровь на плазму и клетки.

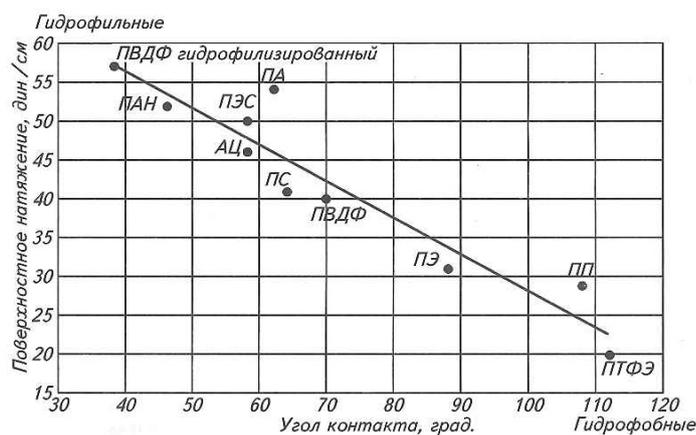


Рис. 5. Смачиваемость материала мембран [5, с. 63].

ПАН – полиакрилонитрил, ПА – полиамид, ПЭС – полиэфирсульфон, АЦ – ацетат целлюлозы, ПС – полисульфон, ПВДФ – поливинилденфторид, ПЭ – полиэтилен, ПП – полипропилен, ПТФЭ – политетрафторэтилен [95,96, 66, 97-99].

Из графика рисунка 5 следует, что гидрофилизированный поливинилденфторид (фторопласт-2) имеет наименьший краевой угол смачивания 38° среди представленных полимеров. То есть обладает наибольшей гидрофильностью. Это свидетельствует о низком поверхностном потенциале материала мембраны, высокой проницаемости жидкости при малых давлениях и низкую адгезию липидов и белков плазмы к материалу мембраны. Такая мембрана создает возможность для высокопроизводительной и длительной фильтрации плазмы, т.к. обладает низкой «засоряемостью» пор.

В связи с тем, что ПВДФ-гидрофилизированная мембрана является импортным дорогостоящим изделием, у НТЦ «Владипор» [100, 101, 41] была приобретена серийно выпускаемая отечественная гидрофилизированная композитная мембрана МФФК-3Г/4Г. Как и у ПВДФ-мембраны, ее селективный слой выполнен из фторопласта-2, но с добавлением фторопласта-4. Краевой угол смачивания у этой мембраны также близок к 38° . Кроме того, для сравнительных исследований была приобретена у ЗАО «Технофильтр» [44] отечественная серийно выпускаемая полиамидная

микрофильтрационная мембрана ММПА-0,2/0,45, обладающая естественной гидрофильностью.

Для сравнения задержки по альбумину и общему белку плазмы новых мембран МФФК-3Г/4Г и ММПА-0,2/0,45, которые ранее не использовались для тангенциальной фильтрации плазмы из крови, в качестве эталона выбрана трековая мембрана (поры - 0,45 мкм) производства ЛЯР ОИЯИ, которую используют для этих же целей в плоскокамерных плазмофилтрах серии ПФМ.

С помощью мембранной ячейки и экспериментального стенда изучили применимость следующих мембран для сепарации крови:

- МФФК-3Г/4Г - композитные микрофильтрационные мембраны на основе фторполимерной композиции, гидрофилизированные.

- ММПА-0,2/0,45 - изотропные микрофильтрационные полиамидные мембраны, обладающие естественной гидрофильностью.

- ТМ – трековая лавсановая изотропная мембрана (0,45 мкм), используемая в плазмофилтрах ПФМ-800 и ПФМ-01-ТТ для плазмофильтрации крови, выбрана в качестве эталона для сравнения.

Кровь в мембранной ячейке перфузировали со скоростью $Q_k = 50$ мл/мин при давлении на входе ячейки $P_{вх.} = 100$ мм рт. ст., которые часто используют в клинической практике. Основное внимание обращали на возможность длительной фильтрации плазмы и отсутствие значительного количества клеток крови в отфильтрованной плазме. Бычью кровь отбирали из входящей в состав экспериментального стенда термостатированной емкости, содержащей 1000 мл стабилизированной цитратным антикоагулянтом крови в соотношении 1:12. Кровь перфузировали через мембранную ячейку с удалением плазмы и возвращали деплазмированную кровь в ту же емкость, из которой осуществляли ее отбор. Отобранную порцию плазмы, после исследований, возвращали в емкость с кровью.

Пробоотбор. Перед сепарацией крови отбирали в 3-и пробирки эппендорф по 0,5 мл крови. Определяли содержание альбумина и общего

белка в крови в среднем по трем измерениям биуретовым методом [54]. Через 15 минут от начала перфузии крови из отфильтрованной объема плазмы также проводили отбор проб в 3 пробирки по 0,5 мл плазмы. Тем же методом определяли содержание альбумина и общего белка в плазме. Наличие клеток крови в потоке отфильтрованной плазмы определяли в отбираемых аналогичным образом пробах, помещенных в камеру Горяева, и последующим подсчетом количества клеток при наблюдении в микроскопе с увеличением $\times 100$. Во всех случаях проводили усреднение по 3 измерениям. Отклонение от среднего значения не превышало 10 %.

Данные по содержанию альбумина и общего белка в крови и в отфильтрованной плазме, а также по эритроцитам, проникших в плазму, представлены в таблице 2.

Основные характеристики исследованных мембран

Таблица 2

№	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, Θ^0	38	38	60	60	75
4	Альбумин в плазме в % от исх. уровня	92,4	93,5	90,0	93,5	91,4
5	Общий белок в плазме в % к исх.	97,0	97,6	93,4	96,4	95,7
6	К-во эритроцитов в плазме, $10^8/\text{л}$	4	8	60	80	10

Требования НТД (ПП РФ от 26.01.2010 № 29 «Технологический регламент») [102] к допустимому содержанию клеток в плазме: Эритроциты $\leq 6 \cdot 10^9/\text{л}$. Лейкоциты $\leq 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$. Тромбоциты $\leq 50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Из таблицы 2 следует, что мембраны МФФК-3Г/4Г и ММПА-0.2/0.45 незначительно задерживают альбумин и общий белок крови и немного

превосходят трековые мембраны по этому критерию. Вместе с тем, мембрана ММПА-0.2/0.45 пропускала сверхнормативное количество эритроцитов в плазму. Наблюдалось розовое окрашивание натурального соломенно-желтого цвета плазмы. Количество эритроцитов в плазме, определенное путем подсчета в камере Горяева, превышало допустимую норму. Такая мембрана непригодна для получения качественной плазмы. Экспериментальные данные свидетельствовали о том, что мембраны МФФК-3Г/4Г могут быть использованы для фильтрации полноценной по содержанию белков плазмы с допустимым содержанием в ней эритроцитов.

Для дальнейших исследований в состав конструкции спирального модуля плазмофильтра была отобрана мембрана МФФК-3Г (0,45 мкм), т.к. ее проницаемость по белкам незначительно отличается от мембраны МФФК-4Г (0,6 мкм). В то же время мембрана МФФК-3Г имеет меньший размер пор, что предпочтительней, т.к. лучше задерживает эритроциты от нежелательного их проникновения в плазму.

Отмывка мембран от осадков

В экспериментальной ячейке проведены важные с точки зрения клинической практики эксперименты. Исследовалась возможность отмывания изотоническим раствором 0,9 % NaCl поверхности мембран от образовавшихся на них осадков в виде «вторичной» мембраны. Эти эксперименты были необходимы для определения способности мембраны восстанавливать свою высокую начальную производительность фильтрации плазмы, снижающуюся в процессе ее фильтрации. Отмывание мембраны производили в течение 5 минут в рециркуляционном режиме физиологическим раствором со скоростью $Q_d = 150$ мл/мин примерно в 3 раза большей, чем при перфузии крови. При этом выход плазмы был перекрыт зажимом-защелкой. После разборки ячейки извлекали мембрану и ее поверхность наблюдали в бинокулярной лупе с увеличением $\times 30$. Обнаружено, что липкий и маслянистый по внешнему виду слой геля сохраняется на ТМ после отмывки. Мембрана МФФК-3Г полностью

отмывалась от слоя геля, представлявшего собой осевшие на мембрану липиды, белки и другие компоненты плазмы.

Традиционная отмывка с обратной стороны мембраны не проводилась, т.к. ее нельзя использовать при проведении процедур фильтрации плазмы с пациентами. Вены пациента запрещено отсоединять от контура крови и нарушать его замкнутость по соображениям сохранения стерильности и безопасности от контаминации микроорганизмами. Кроме того, отмывание нельзя производить целевым продуктом – плазмой, ввиду ее малого объема. В то время как при других методах отмывки, например при водоподготовке, используется обратный ток отфильтрованной воды [22]. Способность мембраны МФФК-3Г восстанавливать свои фильтрующие свойства после отмывания была изучена и при ее использовании в составе мембранного модуля спирального плазмофильтра.

Свойства мембраны МФФК-3Г, изученные в экспериментальной ячейке, показали, что плазма крови хорошо фильтруется мембраной. Начиная с трансмембранного давления 30 мм рт. ст. и при скоростях перфузии крови 30-120 мл/мин. При этом скорость фильтрации плазмы растет с повышением трансмембранного давления до 200 - 250 мм рт. ст. Гемолиз эритроцитов во всем диапазоне давлений был ниже допустимой величины: меньше 10 мг/%.

Полученные экспериментальные данные показали, что для конструирования мембранного модуля спирального плазмофильтра следует выбрать хорошо отмываемую МФФК-3Г гидрофилизированную мембрану. Такая мембрана обладает лучшей совокупностью параметров, необходимых для высокопроизводительной фильтрации плазмы из крови.

Основные характеристики выбранной мембраны приведены в табл. 3, а ее фотография в электронном микроскопе - на рис. 6.

Характеристики мембраны МФФК-3Г.

Таблица 3

№	Показатель	Характеристики
1	Тип	Композитная
2	Материал фильтрующего слоя	Фторполимерная композиция, гидрофилизированная
3	Подложка	Нетканная
4	Вид	Микрофльтрационная
5	Геометрия	Листовая
6	Толщина мембраны и селективного слоя, мкм.	120/10
7	Средний размер пор, мкм.	0,45 ± 30 %
8	Пористость поверхностная	80 ± 5 %
9	Гидрофильность	Высокая
10	Краевой угол смачивания, Θ	38 ⁰
11	Адгезия белков и липидов плазмы	Низкая
12	Гемосовместимость	Высокая
13	Стерилизация: β/γ - излучение	Выдерживает

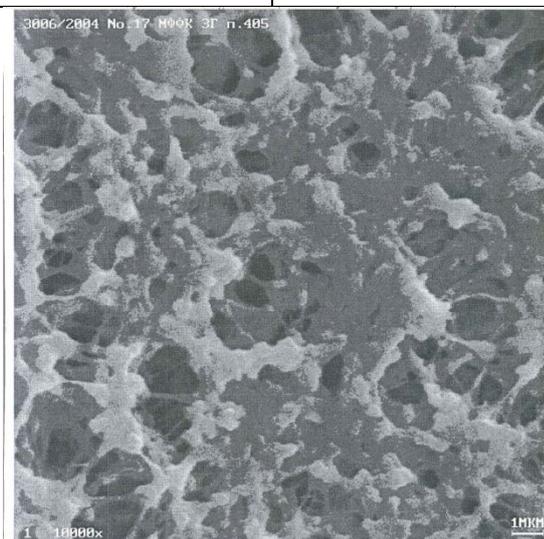


Рис. 6. Мембрана МФФК-3Г, композитная. Средний размер пор - 0,45 мкм. Метка на электронной фотографии 1 мкм.

Перечисленные в таблице 3 параметры мембраны необходимы для фильтрации качественной плазмы крови.

2.2. Разработка и изготовление сеток

Спиральный плазмофильтр содержит один или несколько каналов крови и плазмы, каждый из которых образован двумя мембранными полотнами и находящейся внутри сетки (рис.7).

Сепарационные сетки расположены в каналах крови, по которым течет кровь, и предназначены для разделения 2-х полотен мембраны с точным сохранением щелевого зазора по всей площади. Кроме того, сепарационные сетки перемешивают поток крови. Они должны быть сконструированы так, чтобы могли равномерно и без застойных зон перемешивать кровь при ее течении сквозь продольное сечение сетки.

Дренажные сетки предназначены для выполнения таких же функций, что и сепарационные сетки, но в каналах плазмы.

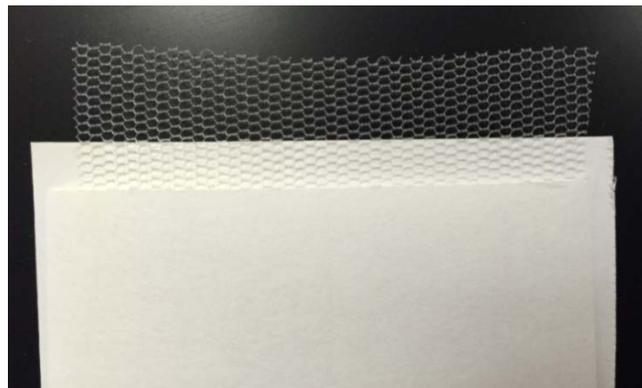


Рис.7. Щелевой канал крови: два мембранных полотна разделены сепарационной сеткой.

Материал сеток был выбран из разрешенных Минздравом для контакта с кровью: полиамид (капрон), полиэфир (лавсан) и полипропилен. Остальные материалы, которые разрешены к применению, например полиэтилен и ряд других, оказались не пригодны, т.к. не обладают нужными прочностными характеристиками для плетения нитей на известных прядильных машинах.

Исследования, проведенные в экспериментальной ячейке, в которой находились мембраны, разделенные разными по толщине сетками, показали, что нити сеток обязательно должны быть монофиламентными. Полифиламентные нити (сплетенные из множества волокон 0,01 – 0,02 мкм)

задерживали эритроциты, что приводило к их разрушению и тромбированию экспериментального образца. По этой причине сетки из полифиламентных нитей непригодны для сепарации крови, несмотря на их гибкость и удобство спиральной намотки.

Сетки из полипропиленовых нитей, сохраняющие свои свойства при высоких температурах, которые желательно использовать в случае тепловой стерилизации плазмодифильтера, также были отклонены. На имеющихся прядильных машинах (г. В. Волочок, пос. Рахманово, текстильный институт им. А.Н. Косыгина, Москва и др.) не удалось сплести сетки из нитей толщиной 0,1 - 0,15 мм. Технология плетения ограничена полипропиленовыми нитями диаметром 0,2 мм. Для щелевых каналов крови необходим такой же зазор, какой используют в диализаторах (искусственная почка). Для оптимального протекания крови и извлечения плазмы необходимый зазор находится в интервале 0,1 – 0,3 мм [103-105].

Сетки, сплетенные из лавсановых нитей, тоже были отклонены после экспериментов по герметизации каналов крови и плазмы. При их использовании не удастся загерметизировать каналы с помощью известных клеев и герметиков.

В результате выбраны сетки, сплетенные из монофиламентных капроновых нитей.

При дальнейшей разработке спирального мембранного модуля плазмодифильтера использовались мембраны и сетки определенной конфигурации, выполненные из разрешенных материалов, которые выбраны по результатам экспериментов, описанных выше. Мембрана - композитная МФФК-3Г с гидрофилизированным мочевиной [43] фильтрующим слоем из фторполимерной композиции на подложке из нетканого полиэфирного материала. Капроновые сетки трикотажного или ситового плетения. Герметики полиуретановые и из МС-полимера.

2.3. Разработка технологии сборки и герметизации мембранного модуля

Схема формирования мембранного спирального модуля плазмофильтра упрощено выглядят следующим образом (Рис.8). Вначале формируют единичный мембранный элемент (лепесток), часто называемый мембранным пакетом. Для этого мембранное полотно складывают вдвое селективной поверхностью внутрь. Между полотнами помещают сепарационную сетку крови. Мембрану своей складкой приклеивают к перфорированной по боковой поверхности коллекторной трубке, закрытой с одной стороны. Далее мембранные лепестки прокладывают сеткой плазмы. Собранные таким образом мембранные пакеты сворачивают в плотную спираль и, по мере сворачивания, последовательно проклеивают по периметру края мембраны. Мембранный модуль, свернутый в плотный рулон, оборачивают эластичной стретч-пленкой, что предотвращает разгерметизацию устройства под воздействием давления крови.

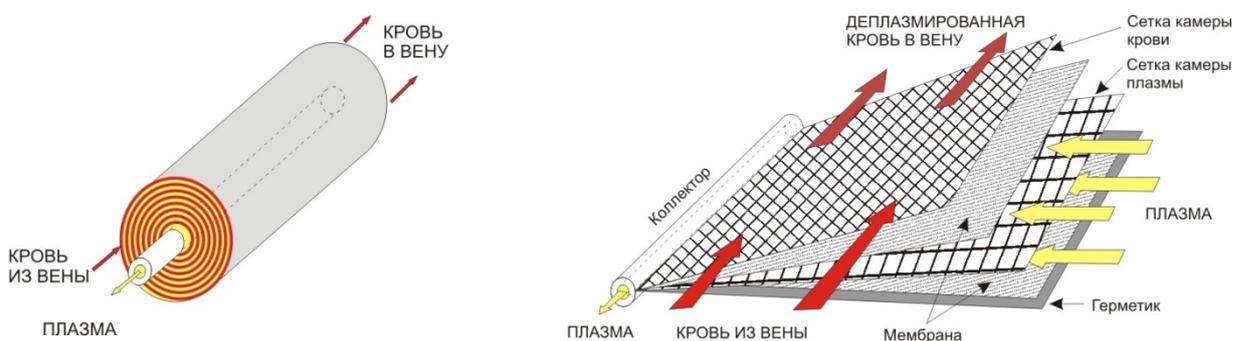


Рис. 8. Устройство спирального мембранного модуля плазмофильтра.

Слева – в свернутом, справа – в развернутом виде. Стрелки указывают направления потоков крови и плазмы в мембранном модуле.

На рис. 8 показан однолепестковый вариант спирального мембранного модуля плазмофильтра, который может быть не оптимальным. Длина канала плазмы в этом случае оказывается слишком протяженной. Если не увеличивать высоту канала плазмы, то канал, как показывает теория (Прилож. В), будет иметь высокое гидравлическое сопротивление, которое может не преодолеть допустимое для крови трансмембранное давление. С целью уменьшения гидравлического сопротивления канала плазмы

изготовлен 2-х, 3-х и 4-х лепестковый мембранный модуль. Согласно формулам (Прилож. В, п. 3.4) гидравлическое сопротивление канала плазмы в 2-х лепестковом спиральном модуле – в 4 раза меньше, чем у 1-лепесткового. У 3-х – в 9 раз, а у 4-х – в 16 раз.

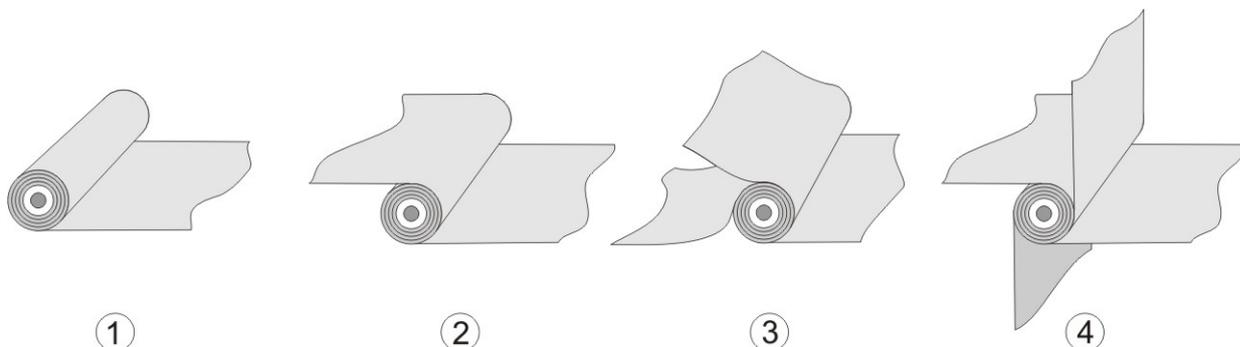


Рис. 9. Одно-, двух-, трех- и четырех лепестковый вариант сборки мембранного модуля спирального плазмофильтра.

Выбор окончательного варианта сборки спирального мембранного модуля произведен после экспериментов с кровью на экспериментальном стенде для фильтрации плазмы, которые описаны в экспериментальной части работы. Кроме того, определены необходимые параметры щелевых зазоров каналов крови и плазмы при вариации диаметра и частоты плетения волокон дренажных и сепарационных сеток. Величины щелевых зазоров и, главное, необходимая площадь мембраны для обеспечения заданной производительности фильтрации плазмы также определены в стендовых экспериментах с кровью и уточнены в медицинских исследованиях с участием пациентов и доноров.

Варианты исполнения мембранного модуля экспериментального образца плазмофильтра изготовлены на основе МФФК-3Г мембраны, типоразмеры которой имеют высоту в диапазоне от 96 мм до 13,1 мм.

Технология сборки мембранного модуля включает несколько операций: подготовка материалов, изготовление мембранного модуля, его герметизация и подрезка торцов. Подготовка материалов состоит из резки, перфорирования коллектора, нарезки в размер дренажных и сепарационных сеток, изготовления сложенных вдвое мембранных лепестков.

Сборка мембранного модуля

Сборку мембранного модуля путем намотки мембранных лепестков на перфорированную коллекторную трубку производили с помощью модифицированного для нужд настоящей работы намоточного станка для катушек трансформатора с приводом, вращающего коллекторную трубку. Во время намотки мембранный модуль равномерно обкатывают прижимными валками. Намотку мембранных лепестков проводят с одинаковым натяжением без образования складок и продавливания мембраны. По мере намотки все мембранные лепестки последовательно герметизируют с помощью герметика по периметру каждого лепестка. Если намотка произведена не очень плотно, и модуль можно сжать пальцами при небольшом усилии, то такой модуль выбраковывают. В качестве герметика использовали полиуретановый двухкомпонентный герметик. В конце намотки мембранный модуль обматывают несколькими слоями стретч-пленки. Модуль снимают с намоточного устройства и механически удаляют еще не застывший герметик, попавший на торцевые элементы модуля.

Контроль качества мембранного модуля проводили с помощью устройства наддува мембранного модуля со встроенным манометром. Мембранный модуль в герметичной капсуле поддувают до давления 400 мм рт.ст. и 5 минут следят за стрелкой манометра. Если давление за это время опустилось больше чем на 5 %, такой модуль отбраковывали.

Этот известный способ сборки и герметизации мембранного модуля [29, 30, 106, 107], который был применен вначале, трудоемок, требовал много времени и подходил для изготовления небольшого количества экспериментальных изделий. Кроме того, этот способ формирует широкие швы 8-10 мм, которые сильно увеличивают не фильтрующую часть площади дорогостоящей мембраны. Такой способ не подходит для массового изготовления плазмочистителей и не экономичен. В связи с этим был разработан и запатентован не имеющих аналогов новый способ сборки и герметизации спирального мембранного модуля [108].

Новый способ герметизации спирального мембранного модуля

В отличие от известного, разработанный для массового производства модулей новый способ, позволяет проводить одновременную герметизацию сразу всех мембранных швов одной стороны собранного модуля, регулируя при этом их ширину. А не последовательную герметизацию каждого из многочисленных мембранных пакетов по мере их намотки.

На рис. 10 (слева) представлено схематическое изображение плазмофильтра. Спиральный мембранный модуль установлен в корпусе плазмофильтра.

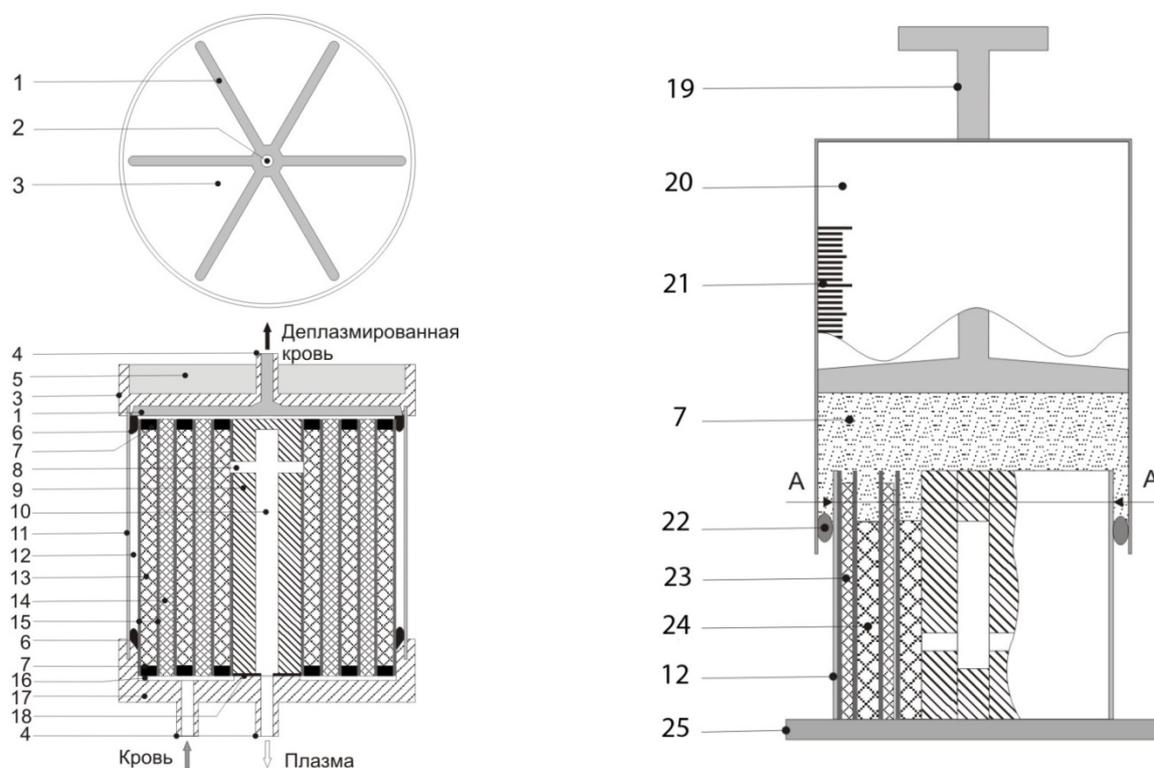


Рис.10. Слева – схема спирального плазмофильтра. Справа - его мембранного модуля, установленного в ширококорпусный шприц, наполненный герметиком.

На рис. 15 слева изображены: 1 – канавки верхней крышки (вид снизу), 2 – выходное отверстие для деплазмированной крови, 3 – верхняя крышка, 4 – выходной канал для деплазмированной крови, входной канал для крови, и выходной канал для плазмы, 5 – открытая полость верхней крышки, 6 – герметизирующее уплотнение верхней и нижней частей боковой поверхности

мембранного модуля, 7 – герметик, формирующий канал плазмы, закрытый с 3-х сторон, 8 – отверстие в коллекторе для сбора плазмы, 9 – коллектор, 10 – внутренний канал коллектора, 11 – цилиндрический корпус, 12 – водонепроницаемая пленка, 13 – сетка в канале плазмы, 14 – сетка в канале крови, 15 – мембраны, 16 – входная полость для крови, 17 – нижняя крышка, 18 – плоский выступ нижней крышки.

Стрелками показаны направления тока крови, деплазмированной крови и плазмы.

На рис.10 справа представлен осевой разрез мембранного модуля в сборе с ширококорпусным шприцем, который используют на этапе герметизации мембранного модуля при его массовом производстве. Изображены: 19 – поршень шприца, 20 – корпус, 21 – шкала, 7 – вязкий герметик, 22 – упругий уплотнитель шприца, 23 – канал тока плазмы, состоящий из двух мембранных полотен, проложенных сеткой, 24 – канал перфузии крови, состоящий из тех же мембранных полотен, проложенных сеткой, 8 – водонепроницаемая пленка, 25 – упор.

Последовательность способа сборки мембранного модуля и его установки в плазмофильтр следующая. Вначале собирают и герметизируют мембранный модуль, после чего его размещают в корпусе плазмофильтра и совместно герметизируют по сопрягающимся поверхностям. В качестве герметика используют двухкомпонентную композицию А:Б. Соотношение А:Б подобрано так, чтобы после смешивания образовалась композиция с вязкостью 10 мПа*с по Брукфильду НВТД и временем отверждения не менее 20-30 минут. Герметизацию мембранного модуля проводят поэтапно. Подготовленную вязкую композицию заправляют в ширококорпусный шприц (рис 15 справа). Мембранный модуль со стороны, где в коллектор вставлена съемная заглушка, преодолевая сопротивление упругого уплотнителя 22, с усилием продвигают внутрь корпуса 20 шприца, Опирают его на упор 25 и медленно вводят 5 мл герметика под давлением 50 – 100 кПа. Шприц удаляют. Остатки герметика счищают с торца. Ожидают

затвердения герметика. Удаляют заглушку и повторяют манипуляции с противоположным торцом мембранного модуля. Герметик проникает в канал плазмы глубже, чем в канал крови, который имеет на порядок большее гидравлическое сопротивление, чем канал плазмы. Обусловлено это тем, что канал крови в 2 раза уже канала плазмы, и плотность плетения сетки канала крови примерно в 4 раза чаще, чем сетки в канале плазмы. Каждый торец мембранного модуля подрезают по линии А-А, вскрывая тем самым канал крови и сохраняя герметичность канала плазмы. Уровень реза контролируют визуально, т.к. боковая поверхность модуля прозрачна.

В отличие от известного способа, герметизация мембранного модуля значительно упрощена и ускорена. Герметизирующие швы полностью собранного модуля формируют сразу, а не путем постепенного приклеивания мембран в области швов по мере свертывания мембранно-сеточной спирали.

Изготовленный и загерметизированный описанным способом модуль, имеет прочные герметичные швы шириной $1,5 \pm 0,5$ мм. Полезная рабочая площадь мембраны, фильтрующая плазму, возрастает. Коэффициент использования мембраны – 81 %, что в 1,4 раза лучше, чем при традиционном способе герметизации, причем за то же время можно изготовить 10-15 модулей вместо одного.

2.4. Разработка конструкции, деталей и изготовление опытных образцов плазмофильтра

Опытный образец плазмофильтра создан в виде цилиндрической корпусной конструкции со штуцерами подвода крови и отвода крови и плазмы [109]. Все штуцеры расположены параллельно оси по направлению тока крови и плазмы, что позволяет полностью вытеснить воздух из всех отделов плазмофильтра при его начальном заполнении, подавая снизу физраствор. Плазмофильтр практически не имеет застойных зон.

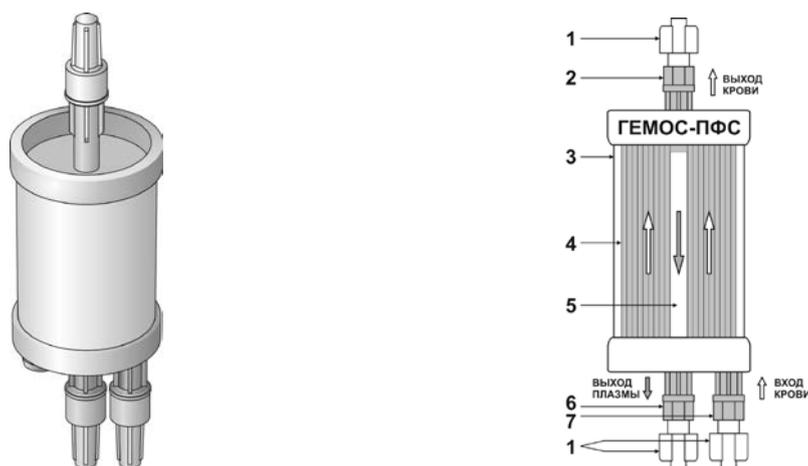


Рис. 11. Внешний вид и структурная схема плазмофильтра. Стрелками указаны направления потоков плазмы и крови. 1 - съемные колпачки. 2 - штуцер выхода деплазмированной крови. 3 - корпус. 4 - модуль мембранный спирального типа. 5 - коллектор плазмы. 6 - штуцер выхода плазмы. 7 - штуцер входа крови.

В качестве ориентира, которому не должен был уступать конструируемый спиральный плазмофильтр, выбран лучший динамический плазмофильтр Plasmacell, работающий в составе экстракорпорального контура аппарата Autopheresis-C (США). Необходимо было получить производительность фильтрации качественной плазмы (600 мл плазмы за 40 – 50 мин), не уступающую этому зарубежному аналогу.

Основные параметры спирального плазмофильтра и допустимые границы их вариаций в первом приближении были определены с помощью теоретических оценок и экспериментов с использованием мембранной ячейки. Эти параметры требовали уточнений путем проведения исследований по фильтрации плазмы на разработанном экспериментальном стенде с большими объемами крови (1000 мл) при скорости ее перфузии 30 – 120 мл/мин через сконструированные опытные образцы плазмофильтра. Уточненные данные использовали для коррекции конструкции и при изготовлении опытных образцов спирального плазмофильтра.

С целью изготовления деталей экспериментального образца плазмодифильтра и их последующей сборки, разработана конструкторская документация (БТМ 00.600.070, 00.600.071) на основные детали плазмодифильтра: крышка верхняя и нижняя, корпус, мембранный модуль. Крышки имеют присоединительные элементы Луер-Лок, которые соединяют с ответной частью таких же коннекторов, установленных на трубках $\varnothing_{\text{вн.}}/\varnothing_{\text{наруж.}} = 3,0 / 4,1$ мм экстракорпорального контура стенда для сепарации крови. На стенде проведены гидравлические и гидродинамические исследования опытных образцов плазмодифильтра.

По конструкторской документации БТМ 00.600.070 и 00.600.071 изготовлены детали плазмодифильтра. По сборочным чертежам БТМ 00.600.071.СБ - сборочные элементы плазмодифильтра, которые представлены на фотографии (рис. 12).



1 2 3 2 4 5

Рис. 12. Детали экспериментального образца плазмодифильтра, изготовленные по конструкторской документации БТМ 00.600.070. 1 - верхняя крышка со съемным колпачком. 2 - съемные колпачки коннекторов Луер-Лок. 3 - спиральный мембранный модуль. 4 - нижняя крышка с присоединенными кровоподводящей и плазмоотводящей трубками и с коннекторами Луер-Лок. 5 - нижняя крышка, сопряженная с прозрачным цилиндрическим корпусом плазмодифильтра.

Опытный образец плазмofильтра, собранный из деталей 1 - 5, показан на фотографии (рис. 13).

Сборку опытного образца плазмofильтра производят следующим образом. Используют детали плазмofильтра, показанные на фотографии рис.12: нижняя и верхняя крышки, трубка корпуса, штуцера и колпачки. Коллекторный канал мембранного модуля, находящийся в нижней части ПВХ-трубки на 0,5 см смачивают ПВХ-растворителем: циклогексаноном. Модуль (мембранный) помещают на патрубок нижней крышки и продвигают до упора. Нижнюю боковую поверхность этого модуля сопрягают с боковой поверхностью нижней крышки. Проводят кольцевую герметизацию с помощью МС-полимера, выдавливаемого из шприца объемом 10 мл, имеющим выходной диаметр сопла 0,3 мм. Собранный заготовку, представляющую собой герметично сопряженный с нижней крышкой мембранный модуль, высушивают в течение суток при температуре 60 °С. Спустя сутки, в нижнюю крышку вставляют смоченный клеевой композицией трубчатый корпусной цилиндр. Клеевая композиция состоит из ингредиентов, обеспечивающих адгезию и к ABS пластику, и PETG пластику. Аналогичным образом смачивают верхнюю часть трубки и вставляют до упора верхнюю крышку. Образовавшиеся щелевые зазоры между трубкой, нижней и верхней крышками герметизируют с помощью силиконовой композиции, выдавливаемой из шприца, с наконечником 0,3 мм. Собранный опытный образец плазмofильтра высушивают при комнатной температуре в течение суток и влажности не ниже 30 %. Далее в отверстия крышек плазмofильтра вклеивают ПВХ-трубки со штуцерами Луер-Лок, закрытыми съемными колпачками. Спустя сутки, этот образец плазмofильтра подвергают тесту на герметичность с помощью давления в 400 мм рт.ст. Если плазмofильтр герметичен, то с ним проводили эксперименты на стенде в составе экстракорпорального контура. Опытные образцы спирального плазмofильтра представлены на фотографиях (рис.13, 14).



Рис. 13. Опытный образец спирального плазмофильтра в собранном виде. Плазмофильтр установлен в держатель экспериментального стенда.



Рис.14. Различные опытные образцы спирального плазмофильтра, изготовленные для экспериментального поиска оптимальных параметров конструкции.

Глава 3. Расчетно-экспериментальная часть

3.1. Схема вариантов мембранного плазмафереза

Прежде чем проводить расчеты потоков крови и плазмы в спиральном плазмофилт্রে, необходимо рассмотреть различные схемы мембранной сепарации крови, применяемые на практике. Мембранный плазмаферез проводят, используя плазмофилтър. Кровь извлекают из организма, перфузируют через плазмофилтър вдоль мембраны, которая под действием давления, создаваемого насосом или силой тяжести, разделяет кровь на плазму и клетки. Плазму удаляют, а клетки крови в сконцентрированном виде возвращают в организм. Схема процесса тангенциальной мембранной микрофилтрации плазмы в плазмофилт্রে представлена на рис.15.

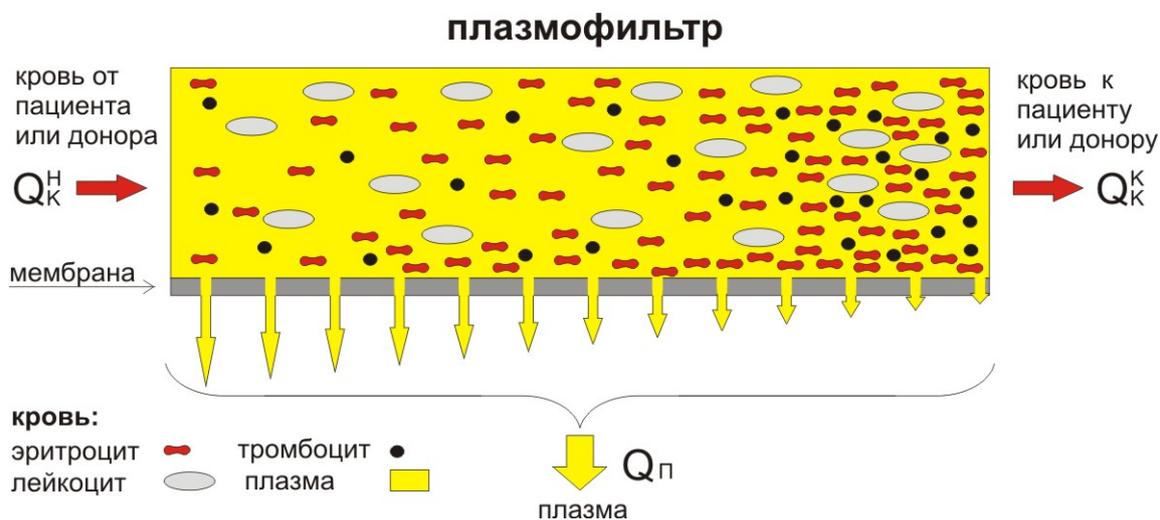


Рис. 15. Схема мембранной микрофилтрации плазмы крови.

Описание процесса филтрации плазмы

Сепарация крови в плазмофилт্রে происходит, когда тангенциальный поток крови движется вдоль мембран. При этом фильтрат выводят из экстракорпорального контура крови, содержащего плазмофилтър, а концентрат крови возвращают в организм. На входе в канал крови плазмофилтра (изображено на рис. 15) локальные значения гематокрита – распределение всех клеток – одинаковы по всему сечению канала крови, как и векторы скоростей клеток. По мере продвижения крови вдоль мембраны поле скоростей меняется. На него все большее влияние оказывает поток плазмы, движущейся к мембране и через нее под воздействием давления,

создаваемого насосом или силой тяжести. В итоге формируется распределение клеток по сечению канала крови, где локальный гематокрит (концентрация клеток) у поверхности мембраны достигает 80 - 90%, а по ядру потока близок к нулю, где клеток почти нет.

Поток плазмы через мембрану постепенно снижается из-за нарастающей концентрационной поляризации. Вместе с этим явлением снижению потока плазмы от входа к выходу канала крови способствует еще несколько причин. Во-первых, из-за оттока плазмы повышается среднее значение гематокрита (снижается содержание плазмы в крови) от 35-45% в начале канала крови до 70-75% в конце канала, где кровь уже сильно обеднена плазмой. Во-вторых, из-за потери давления, расходуемого на преодоление гидравлического трения крови в канале крови, плазмы в порах мембраны и в дренажном канале, снижается ТМД – движущая сила баромембранного процесса фильтрации плазмы, примерно на 70мм рт. ст. от входа в канал крови к ее выходу. В-третьих, снижается скорость сдвига клеток по мере продвижения к выходу из канала крови из-за уменьшения примерно на треть потока крови, вызванного оттоком из нее потока плазмы.

Кроме того, на мембрану и поверхность ее пор осаждаются компоненты из плазмы в виде липидов, белковых молекул, фибрина и других составляющих, экранируя и сужая поры в большей или меньшей степени в зависимости от адгезивных свойств поверхности мембраны к компонентам плазмы. Образуется «вторичная» мембрана, препятствующая потоку плазмы.

Эффективность плазмофилтра оценивают по объему плазмы, который выделяется в единицу времени с единицы площади мембраны, а также общего объема плазмы, фильтруемой в течение заданного времени при соблюдении ряда граничных условий. Среди которых: а) качество плазмы, определяемое полноценным содержанием в отфильтрованной плазме всех ее компонентов, содержащихся в ней до фильтрации, б) степень ее бесклеточности, в) отсутствие повреждения крови: гемолиз или коагуляция, г) соотношение потоков крови и плазмы, ограниченное степенью концентрирования крови, д)

объем заполнения плазмофильтра кровью, е) длительность нахождения крови в плазмофилт্রে и время ее контакта с чужеродными материалами, ж) ТМД, з) давление крови на входе плазмофильтра, и) перепад давлений на входе и выходе плазмофильтра, к) диапазон возможных скоростей перфузии крови и ряд других критериев. Выбранные критерии накладывают ограничения на геометрию каналов крови, плазмы, диаметра пор и пористость мембраны, режимы течения крови вдоль нее, а плазмы поперек и вдоль мембраны с обратной стороны, а также на реологические характеристики плазмы и крови как дисперсной среды. Качественный, эффективный и экономичный плазмофильтр имеет функциональные и эксплуатационные характеристики, наилучшим образом удовлетворяющие перечисленным критериям. При этом мембрана плазмофильтра имеет минимальную площадь, и, как наиболее дорогостоящий элемент, определяет основную часть себестоимости плазмофильтра.

Схемы различных вариантов мембранного плазмафереза, применяемые на практике, представлены на рис. 16-18.

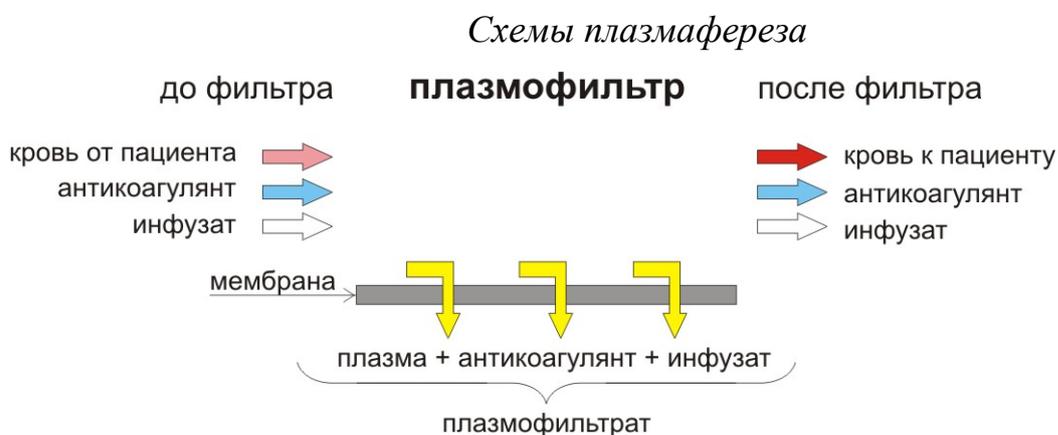


Рис. 16. Схема лечебного плазмаферез с разведением инфузатом крови.

В кровь перед плазмофилтром добавляют растворы антикоагулянта и инфузата. Потоки крови и растворов могут быть постоянными, создаваемыми роликовым насосом, или импульсными, создаваемыми пульсовым насосом. Плазмофильтрат состоит из плазмы, антикоагулянта и инфузата (диллютанта). Клетки крови концентрируются над мембраной и практически не проникают в плазмофильтрат. Плазмофильтрат собирают в контейнер и в последующем

утилизируют. Сконцентрированную плазмофильтром кровь возвращают в организм.

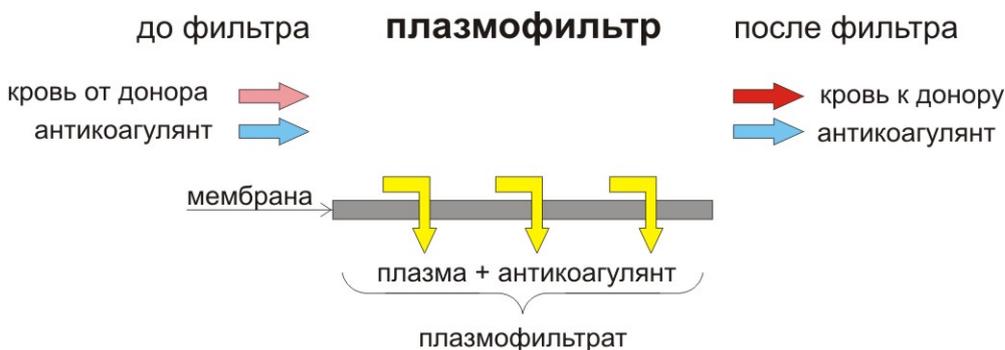


Рис. 17. Схема донаорского плазмафереза.

В кровь перед плазмофильтром добавляют только раствор антикоагулянта. Плазмофильтрат состоит из плазмы и антикоагулянта. Плазмофильтрат отводят в стерильный контейнер для последующего использования. Сконцентрированную кровь возвращают в организм.

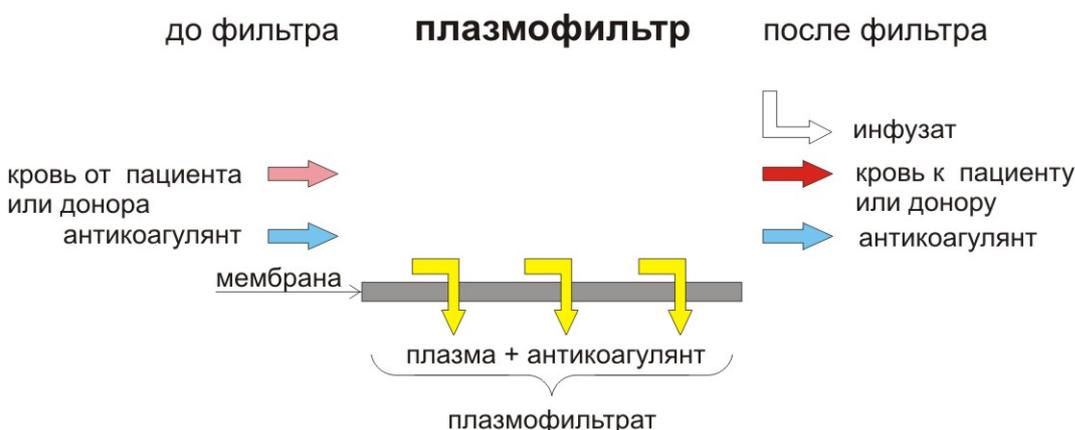


Рис. 18. Схема донаорского или лечебного плазмафереза с разведением инфузатом крови, возвращаемой в организм.

В кровь перед плазмофильтром добавляют раствор антикоагулянта. Плазмофильтрат, состоящий из плазмы и антикоагулянта, отводят в контейнер. В сконцентрированную плазмофильтром кровь перед возвращением в организм добавляют раствор инфузата (диллютанта).

3.2. Расчет содержания плазмы в плазмофильтрате

В настоящем разделе представлены выведенные формулы, полезные для медицинской практики, в случае проведения различных вариантов

мембранного плазмафереза при постоянных и импульсных режимах перфузии крови, схемы которых представлены на рис. 16-18.

1. Над мембраной спирального плазмофильтра течет постоянный поток крови, который фильтруется под воздействием практически постоянного давления, создаваемого роликовым насосом (рис. 16). Фильтрацию плазмы из крови проводят, используя две разные вены. Одну для забора крови, другую – для возврата сконцентрированной крови. Клетки крови не фильтруются через мембрану. Их поток на входе плазмофильтра равен их же потоку на выходе плазмофильтра после фильтрации плазмы.

Антикоагулянт и дилуант фильтруются вместе с плазмой и в совокупности образуют плазмофильтрат. Плазма в плазмофильтрате разведена антикоагулянтом и дилуантом в том же соотношении, что и в общем потоке плазмы крови с антикоагулянтом и дилуантом над мембраной перед входом в плазмофильтр. Это соотношение можно выразить формулой 1.

$$\frac{Q_{\text{п}}^{\phi}}{Q_{\text{пф}}} = \frac{Q_{\text{п}}}{(Q_{\text{п}} + Q_{\text{а}} + Q_{\text{д}})}, \quad (1)$$

где $Q_{\text{п}}^{\phi}$ – поток плазмы, содержащийся в потоке плазмофильтрата, $Q_{\text{пф}}$ – поток плазмофильтрата, $Q_{\text{п}}$ – поток плазмы в потоке крови над мембраной, $Q_{\text{а}}$, $Q_{\text{д}}$ – потоки соответственно антикоагулянта и дилуанта, добавляемые к потоку крови перед плазмофильтрацией.

Преобразуем формулу (1), выразив потоки плазмы $Q_{\text{пф}}$ и $Q_{\text{п}}^{\phi}$ через поток крови и ее гематокрит Ht .

$$Q_{\text{пф}} = Q_{\text{п}}^{\phi} \left(1 + \frac{Q_{\text{а}} + Q_{\text{д}}}{(1 - Ht)Q_{\text{к}}} \right), \quad (2)$$

Для донорского плазмафереза, когда $Q_{\text{д}}=0$, формула (2) упрощается (рис. 17). В этом случае получают максимально концентрированную плазму с минимально возможным содержанием антикоагулянта.

2. Импульсный (порционно-прерывистый) поток крови фильтруют, воздействуя импульсным давлением на мембрану плазмофильтра,

создаваемым пульсовым насосом. Фильтрацию проводят, используя одну и ту же вену, но разделив во времени отбор крови из вены и возврат в нее сконцентрированной крови.

Если поток крови фильтруют с помощью пульсового насоса с объемом камеры V_n , то

$$V_n = V_k + V_a + V_d, \quad (3)$$

где V_k – объем крови, отбираемой в камеру пульсового насоса, в которую предварительно введен некоторый объем антикоагулянта V_a , и диллютанта V_d . Подставляя (3) в (2) и, заменив Q на V , получим

$$V_{пф} = V_n^{\phi} \left(1 + \frac{V_a + V_d}{(1-Ht)(V_n - V_a - V_d)} \right), \quad (4)$$

Формулы (2) и (4) пригодны для расчета потерь плазмы, которые могут быть большими при различных методах проведения лечебного плазмафереза у пациентов, а также в донорской практике для определения истинного содержания плазмы в плазмофильтрате, который всегда содержит антикоагулянт. Формулы справедливы для любых плазмофильтров, включая спиральные.

При лечебном фильтрационном плазмаферезе удаляют часть плазмы больного, в которой накапливаются патологические или физиологически нормальные вещества, но в избыточном количестве. При этом получают не чистую плазму, а плазмофильтрат, который состоит из истинной плазмы, раствора антикоагулянта, предотвращающего коагуляцию крови, и раствора диллютанта, если диллютант добавляют по показаниям. Например, у обезвоженных больных. При донорском плазмаферезе плазмофильтрат состоит из истинной плазмы и антикоагулянта, без которого фильтрацию плазмы провести невозможно в силу коагуляции крови, извлекаемой из организма.

Донорский центрифужный плазмаферез

Для донорского центрифужного плазмафереза оценить истинное содержание плазмы в плазмофильтрате достаточно просто. Стандартный

полимерный контейнер для заготовки плазмы имеет объем 500 мл, в который предварительно введен антикоагулянт в объеме около 60 мл. После центрифугирования и отделения с помощью плазмоэкстрактора плазмоэксфузата – в среднем 250 мл, в нем содержится 60 мл антикоагулянта, остальное – плазма: 190 мл. Содержание плазмы в плазмоэксфузате – 76 %.

Донорский мембранный плазмаферез.

Оценочный подсчет плазмы в плазмофилtrate для донорского мембранного плазмафереза несколько сложнее и может быть проведен с использованием выведенных формул (2) и (4). Формулы справедливы, когда объемная скорость отбора крови из вены для плазмофльтрации, установившаяся в начале процедуры, не меняется до ее окончания. Не изменяются также объемные скорости подачи антикоагулянта и дилуванта. Установившаяся через 10 – 15 минут объемная скорость оттока плазмы из спирального плазмофилтра ПФС, как показала практика, также почти не изменяется, если поддерживаются стабильный поток крови из вены и потоки растворов антикоагулянта, дилуванта, а также установленное в контуре крови давление.

Предложенные расчетные формулы позволяют приближенно определять количество удаленной плазмы для ее адекватного возмещения больному при плазмаферезе, проводимом различными методами с использованием различных по конструкции плазмофилтров.

Для фльтрации качественной плазмы, не приводящей к коагуляции и гемолизу крови, сверхнормативной контаминации плазмы клетками крови, нельзя допускать превышение гематокрита возвращаемой пациенту или донору крови свыше 70 – 75 %. Также нельзя превышать величину перепада давления на входе мембраны плазмофилтра и с обратной ее стороны выше 250 мм Нг. В противном случае возможно проникновение клеток крови в отфилтрованную плазму. В ряде случаев высокое давление на входе плазмофилтра возможно скомпенсировать гравитационным

противодавлением путем подъема контейнера для сбора плазмы над уровнем расположения плазмофилтра. Перепад давлений на входе и выходе плазмофилтра также не должен превышать определенную величину, равную примерно 2-м, т.к. клетки крови из-за быстрого перемещения из зоны повышенного давления в зону пониженного давления могут разрушаться, что приводит к гемолизу и выходу свободного гемоглобина в кровоток с последующим повреждением почек.

3.3. Разработка и изготовление экспериментального оборудования

С целью поиска и исследования характеристик микрофилтрационных мембран, сеток каналов крови и плазмы, пригодных для сепарации крови, а также нахождения их наилучших параметров и оптимальной гидродинамики крови и плазмы в разработанном плазмофилтре спиральной конструкции, создано экспериментальное оборудование:

- мембранная ячейка 40 см²,
- экспериментальный стенд.

3.3.1. Мембранная ячейка

Мембраны исследовали с помощью сконструированной экспериментальной сборно-разборной ячейки, представленной на рис.19.

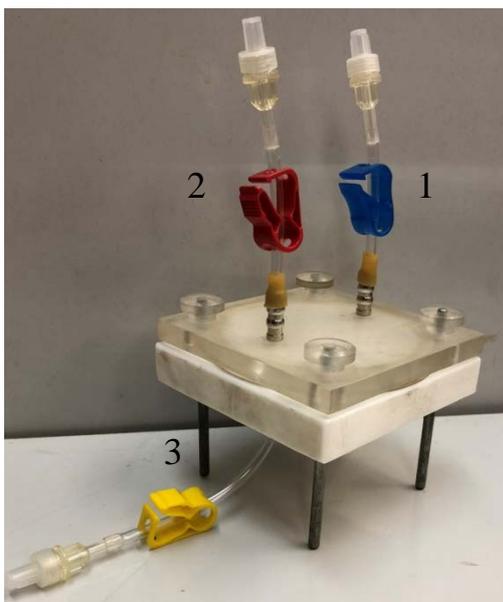


Рис.19. Экспериментальная мембранная ячейка 40 см² для исследования сепарации крови. 1 – линия входа, 2 - линия выхода деплазмированной крови. 3 - линия выхода плазмы.

Ячейка обладает прозрачной верхней крышкой, позволяющей наблюдать поток крови. Исследуемую мембрану герметизируют в ячейке с помощью плоского кольца из силиконовой резины с твердостью по Шору А – 60 ед. и 4-х шпилек с гайками. Мембрану помещают на подложку из сетки квадратного ситового плетения. Щелевой зазор канала плазмы – 0,4 мм, канала крови – 0,2 мм. Ячейка снабжена эластичными ПВХ трубками $\varnothing_{\text{наруж.}}/\varnothing_{\text{внутр.}} = 4,1/3,0$ мм для подвода крови и отвода крови и плазмы. На концах трубок установлены присоединительные конусно-винтовые элементы Луер-Лок со съемными колпачками. Трубки продеты через зажимы-защелки. Ячейку встраивают в кровопроводящий контур, снабженный роликовым или пульсовым насосом. Ее конструкция обеспечивает быструю, герметичную и безопасную коммутацию с кровопроводящим контуром любых аппаратов, а также возможность замены мембран с различными свойствами.

В ячейку размещали различные образцы полимерных мембран площадью 40 см² и пропускали над ними кровь со скоростью 20-120 мл/мин при трансмембранном давлении в диапазоне 50-300 мм рт.ст.

3.3.2. Экспериментальный стенд

Стенд создан для экспериментальных исследований сепарации крови, в т.ч. совместно с мембранной ячейкой. С помощью этого оборудования были исследованы и отобраны мембраны, сепарационные и дренажные сетки соответственно для каналов крови и плазмы, пригодные для дальнейшего конструирования. Исследовали спиральный плазмофильтр и его отдельные элементы. Стенд позволил экспериментально подобрать необходимые геометрические параметры мембран и сеток для щелевых каналов крови и плазмы, которые были положены в основу конструкции опытных образцов спирального плазмофильтра. Определены также наилучшие значения

гидродинамических параметров перфузии крови в спиральном плазмофилт্রে для достижения высокопроизводительной и длительной фильтрации качественной плазмы. Используя стенд, имитационно моделировали процессы лечебного и донорского мембранного плазмафереза.



Рис. 20. Фотография экспериментального стенда, сконструированного для исследования сепарации крови.

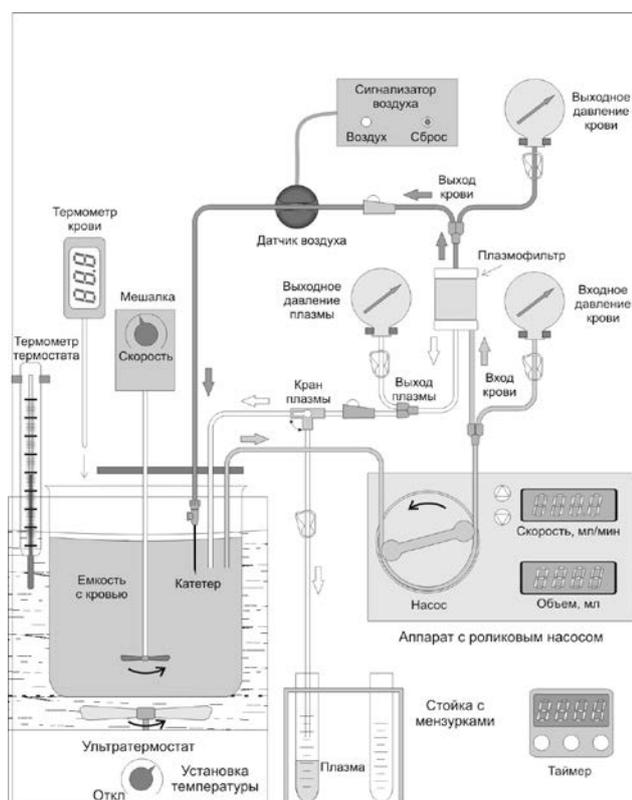


Рис.21. Схема экспериментального стенда для исследования сепарации крови и функциональных характеристик спирального плазмофилтра.

Состав стенда: ультратермостат, термометр, таймер, манометры, контейнеры для крови и плазмы, измерительные емкости: мензурка, градуированные пробирки и мерные стаканы; катетер; роликовый насос, мешалка, коннекторы: тройники, четверники, переходники с клапанами, трехходовой кран, зажимы, трубки, штативы, спиральный фильтр плазмы.

Контрольно-измерительный блок стенда

Контрольно-измерительный блок стенда задает, поддерживает, контролирует и измеряет различные параметры перфузии крови, необходимые для изучения ее мембранной плазмофильтрации, посредством следующих измерительных элементов стенда. Электронного термометра, фиксирующего температуру крови. Термостата, поддерживающего установленную температуру крови в пределах 37 ± 1 °С. Манометров с пределом измерения 400 мм рт. ст., измеряющих давление крови на входе и выходе плазмофильтра, а также давление в потоке плазмы. Датчика пузырька воздуха в потоке крови. Мензурок и градуированных пробирок. Таймера, определяющего производительность фильтрации плазмы вместе с измерительными емкостями. Парусной мешалки с индикацией числа оборотов и скоростью перемешивания крови. Насоса с индикаторами скорости перфузии крови и ее объема, прошедшей через плазмофильтр.

Датчик обнаружения пузырьков воздуха в потоке крови контролирует герметичность плазмофильтра. Пузырьки иногда возникают при определенных конфигурациях мембранного модуля, которые должны быть исключены в ходе доработки конструкции плазмофильтра.

Экстракорпоральный контур стенда

Экстракорпоральный контур (ЭК) представляет собой комплект соединенных в определенной последовательности крово- и плазмопроводящих трубок вместе с зажимами и коннекторами для присоединения к плазмофильтру, насосу и измерительным элементам экспериментального стенда.

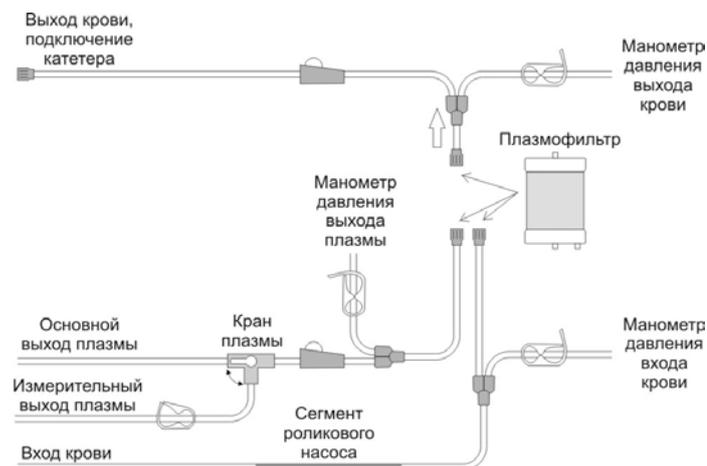


Рис.22. Схема коммутации плазмофильтра с экстракорпоральным контуром.

До эксперимента необходимо присоединить плазмофильтр к ЭК. Выходной штуцер плазмофильтра присоединяют к выходной линии крови ЭК, показанной в верхней части рис. 22. Входную линию крови с насосным сегментом присоединяют к боковому штуцеру. К центральному штуцеру - основную линию с 3-х ходовым краном и отходящую от него линию измерения производительности фильтрации плазмы.

Работа стенда

Стенд работает следующим образом. Вначале все крово- и плазмопроводящие трубки ЭК заполняют физраствором и полностью удаляют воздух из всех частей. Схема заполнения показана на рис. 23.

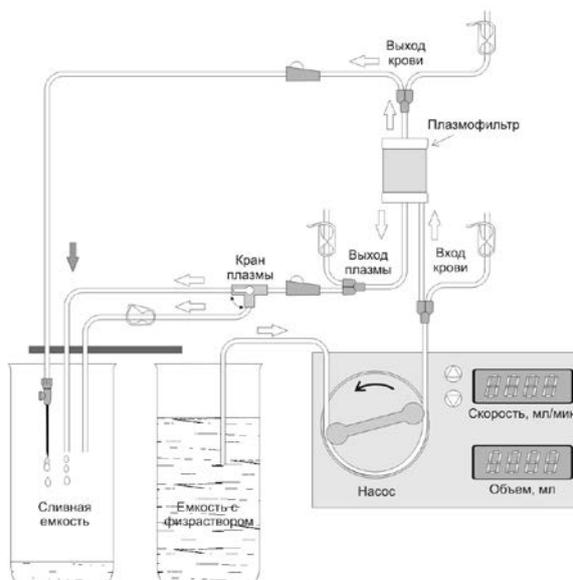


Рис. 23. Начальное заполнение физиологическим раствором крово- и плазмопроводящих линий ЭК стенда и удаление из них воздуха.

На следующем этапе заменяют емкость с физиологическим раствором на емкость с кровью, Сливную емкость опорожняют (рис. 23). Включают насос со скоростью не более 20-30 мл/мин, медленно и последовательно заполняют кровью, стабилизированной антикоагулянтом, все кровопроводящие элементы ЭК стенда и плазмофильтра. Открывают зажимы манометров. Стенд готов к работе для испытаний опытных образцов плазмофильтра и измерения параметров фильтрации плазмы при различных скоростях перфузии крови и трансмембранных давлениях.

3.4. Экспериментальная часть

Описанные ниже эксперименты *in vitro* проводили на описанном выше стенде для исследования сепарации крови. Путем изменения конструктивных элементов плазмофильтра стремились найти такое сочетание основных параметров опытного образца, которое обеспечивало качественную сепарацию крови: высокий выход и длительную фильтрацию полноценной плазмы, незначительное снижение со временем начальной производительности фильтрации, отсутствие гемолиза, коагуляции крови и сверхнормативного количества клеток крови в отфильтрованной плазме.

В ходе экспериментов исследовали влияние геометрических параметров элементов мембранного модуля плазмофильтра на основные характеристики качественной сепарации крови. Среди них:

- толщина и частота узелкового трикотажного и безузелкового ситового плетения сепарационной сетки канала крови и дренажной сетки канала плазмы,
- ориентация плетения сепарационной и дренажной сеток по отношению к направлению тока крови и плазмы,
- общая и рабочая площадь мембраны модуля и количество его лепестков
- внешний и внутренний диаметр коллектора плазмы, количество боковых отверстий и общая площадь их проходного сечения,
- высота коллекторных пространств входа и выхода крови в плазмофильтр,

- толщина щелевого зазора между корпусом и мембранным модулем, плотность и асимметричность его намотки,
- высота мембранного модуля при фиксированном внешнем и внутреннем диаметре.

3.4.1. Поиск сеток с наилучшими параметрами

Стандартных сепарационных и дренажных сеток, выпускаемых промышленностью и пригодных для плазмофильтрации, не существует. В силу этого были разработаны и изготовлены сетки с различными параметрами, обеспечивающие заданное гидродинамическое сопротивление каналов, перемешивание потока крови, отсутствие застойных зон и т.п.

Структура, конфигурация плетения сеток, а также толщина нитей играют существенную роль при конструировании плазмофильтра. Размещение сетки в канале крови увеличивает гидравлическое сопротивление на порядок, а в камере плазмы – на два порядка [32, 33]. В связи с этим необходимо было выработать структуру, конфигурацию и остальные параметры сеток для достижения оптимальной фильтрации плазмы из крови.

Были созданы и изучены различные конфигурации и плетения 12 образцов сеток (рис. 24 – 28), разделенных на 2 группы: трикотажное плетение и плетение ситовое. Важны не только параметры самих сеток, но и взаимодействие этих сеток с мембраной. Сетки, кроме гидродинамических функций, выполняют также и опорные функции и обязаны поддерживать мембрану таким образом, чтобы:

- фильтрующая сторона мембраны не повреждалась при контакте с узлами сеток,
- отсутствовал эффект «гамака», т.е. под действием давления до 300 мм рт. ст. мембрана обязана сохранять плоскую форму и не выгибаться в просвет сеток,
- при протекании крови вдоль сеток, расположенных в канале крови, не должно возникать сильных гидравлических препятствий,

- падение давления по длине щели, содержащей сетку, не должно изменяться больше чем в 2 раза [71]. Иначе возникает гемолиз эритроцитов.

Эксперименты с протеканием крови в экспериментальной ячейке, собранной из мембранных полотен, разделенных различными сетками, показали, что, если на входе создается физиологическое давление 150 мм рт. ст., а на выходе ячейки давление падает в 2-3 раза до 75 - 50 мм рт. ст., то из-за «кессонного» эффекта возникает гемолиз. Эритроциты разрушаются, вследствие быстрого движения вдоль мембран. Их клеточная стенка не может удержать быстро возрастающее давление внутри эритроцита, перемещающегося в область низкого давления из области высокого давления на входе в мембранную ячейку.

Исследованы образцы дренажных и сепарационных сеток, которые отличались формой, частотой и плотностью плетения на единицу поверхности. Эти параметры существенно влияют на гидравлическое сопротивление каналов крови и плазмы. Структура плетения, количество опорных узловых точек важны для сохранения прочностных и фильтрационных характеристик мембраны.

На рис. 24 показано высокопрочное трикотажное узелковое плетение, а на рис 25 – ситовое плетение сеток без узелков. Трикотажное плетение отличается тем, что при разрезке сеток не образуются обрезки нитей, которые могут попасть впоследствии в поток крови. Это свойство обеспечивает важный параметр безопасности: после протекания крови через плазмодифильтер и возвращения в организм в ее объеме не должно содержаться инородных частиц, вымываемых из плазмодифильтра.

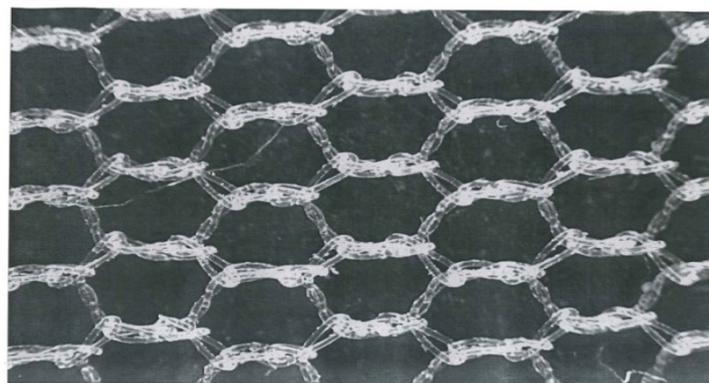


Рис. 24. Трикотажное узелковое плетение сетки. Монофиламентное волокно из капрона – 0,14 мм.

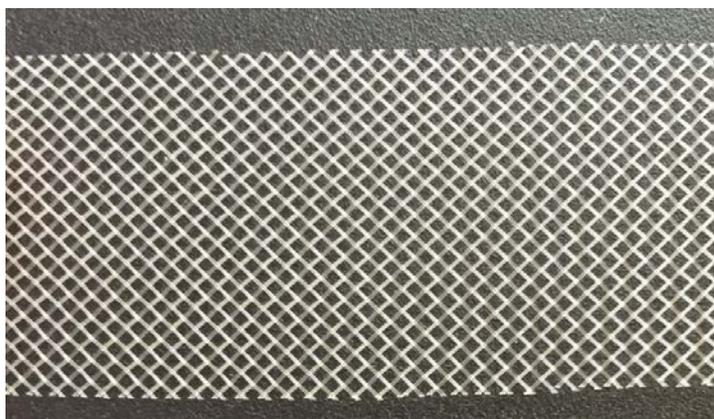
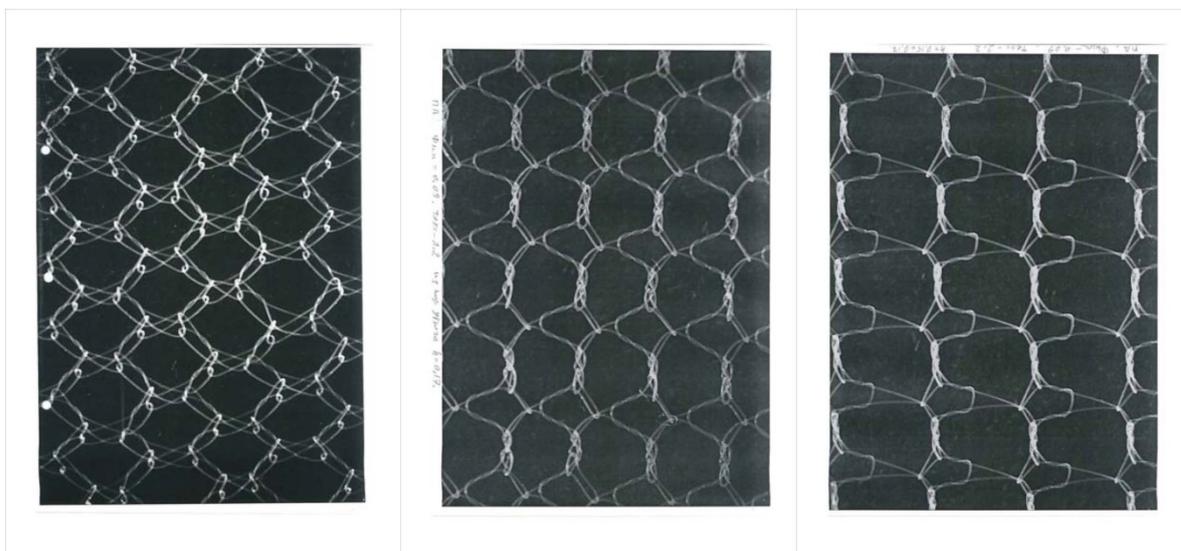


Рис. 25. Ситовое плетение сетки без узелков под углом в 45° . Капроновое монофиламентное волокно 0,1 - 0,2 мм.

На рис. 26 – 28 представлены различные образцы сеток (трикотажное плетение), исследованных на предмет пригодности для сепарации крови. Сетки устанавливали в каналы крови и плазмы плазмофильтра.



1

2

3

Рис. 26. Трикотажное плетение сеток (слева направо): 1 - двойное регулярное шестиугольное, 2 - трапециевидное в горизонтальном направлении регулярное, 3 - двойное трапециевидное сильно разреженное. Мононить 0,12 мм из капрона. Текс – 3.3.

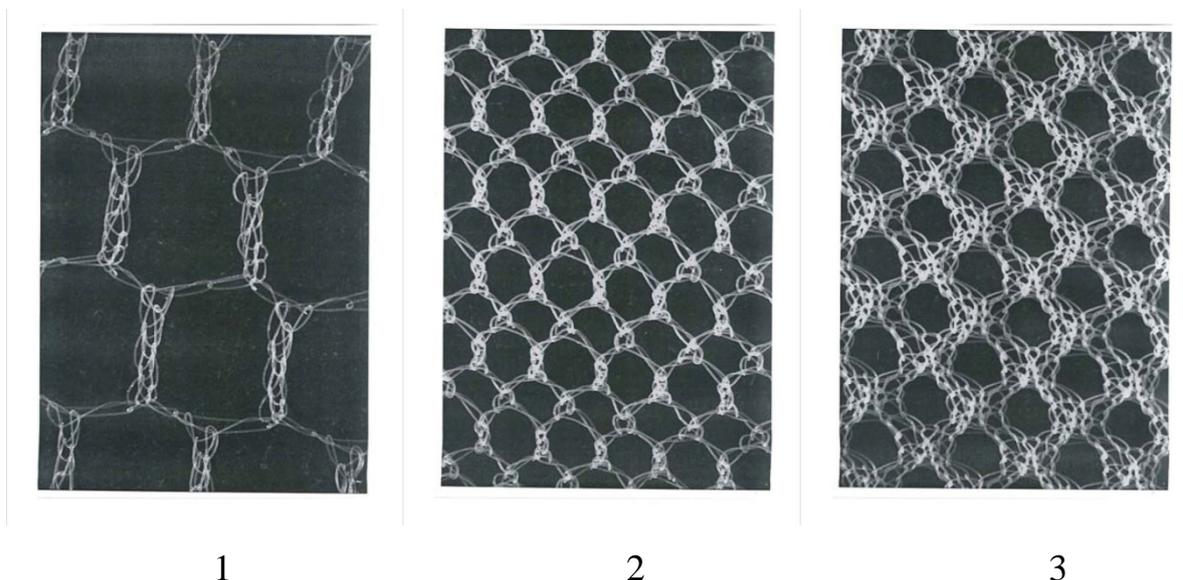


Рис. 27. Трикотажное плетение сеток (слева направо): 1 - разреженное шестиугольное; 2 - двойное, с регулярной ячейкой однородное; 3 - плотное, с множественным плетением ячейки, регулярное. Мононить из капрона – 0,1 и 0,15 мм. Текс – 3.3.

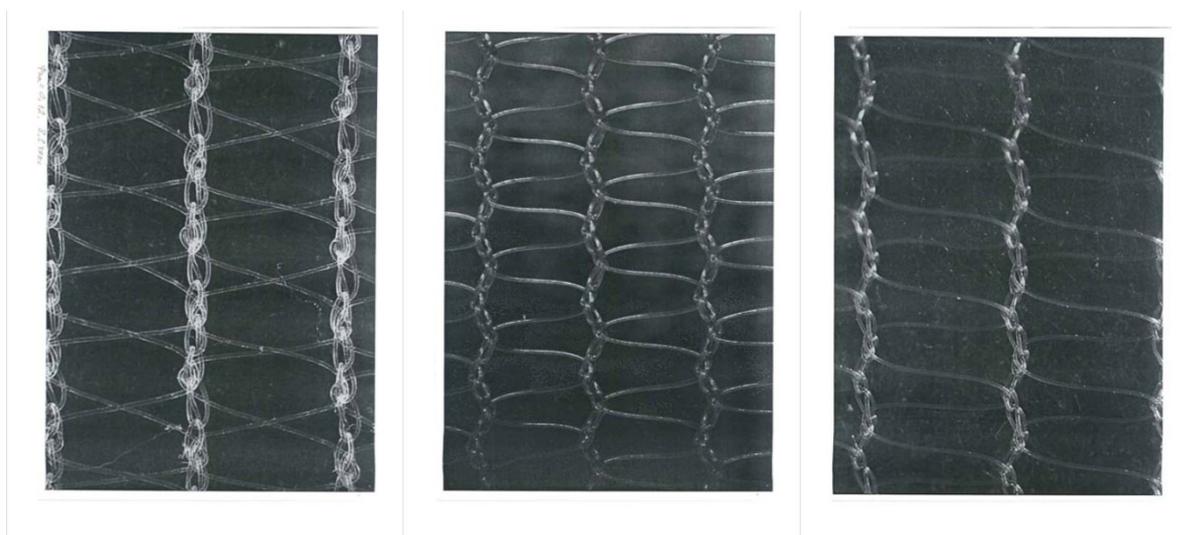


Рис. 28. Трикотажное плетение сеток (слева направо) с различными шагами: сильно разреженное по вертикали и плотное по горизонтали. Мононить из капрона – 0,08 и 0,1 мм. Текс 3.3.

Предполагалось, что сильно разреженные сетки (рис. 28), обеспечат небольшое гидравлическое сопротивление, если их расположить таким образом, чтобы кровь протекала вдоль разреженной части. Однако эксперименты в мембранной ячейке, показали, что наблюдается противоположный эффект: сильно возросло падение давления вдоль сетки. Разобрав ячейку, обнаружили вдавливание мембраны в просвет плетения, что сузило просвет щели канала крови, приведший к сильному падению давления. Сетки с таким трикотажным плетением были признаны непригодными для последующей разработки.

Проведен цикл экспериментов, где определяли возможное повреждающее воздействие на мембрану трикотажных сеток, представленных на рис. 26-28. Собрали два мембранных полотна с проложенной между ними сеткой. Приложили равномерное по всей плоскости мембраны давление 400 мм рт. ст. После 2-х часовой выдержки мембранный элемент разобрали. Извлекли мембрану и рассмотрели ее поверхность в бинокулярной лупе при увеличении $\times 20$. Внешний вид мембраны после разборки канала крови и извлечения из нее сетки представлен на рис. 29.

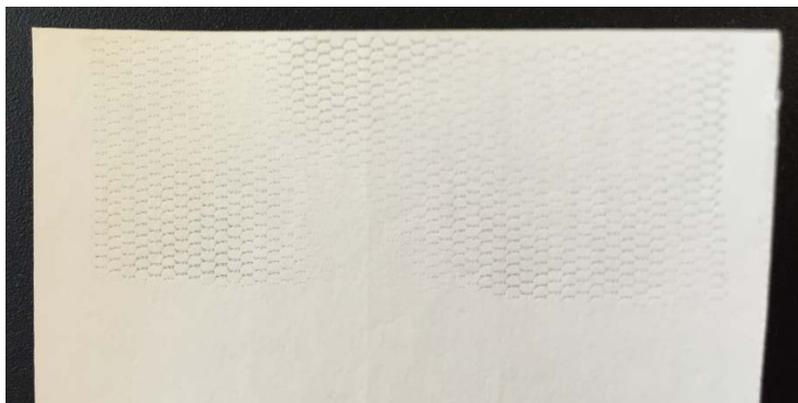


Рис. 29. Композитная мембрана МФФК-3Г после взаимодействия с сеткой.

В верхней части мембраны в местах ее контакта с узлами плетения трикотажной сетки видна регулярная деформация фильтрующей поверхности, выполненной из мягкой фторполимерной композиции. Повреждения проникали до подложки мембраны. Был «проколот» 10 мкм фильтрующий слой мембраны. Через повреждения эритроциты проникали в

фильтруемую плазму. Следовательно, сетки с трикотажным плетением, имеющие острые опорные узлы, не могли быть использованы для конструирования плазмофильтра с выбранной мембраной.

Единственной пригодной трикотажной сеткой, не имеющей острых углов в местах плетения, оказалась сетка, толщиной 0,28 мм, показанная на рис.24. Эту сетку, собранную в различной комбинации в несколько слоев от 1 до 6, помещали в каналы крови и плазмы мембранного модуля. Плазмофильтры с такими модулями исследовали в ходе дальнейших экспериментов.

Также были исследованы сетки, имеющие ситовое плетение с регулярными ячейками. Радиус кривизны в местах пересечения волокон у таких сеток значительно больше, чем у узлов трикотажных сеток. Но, вместе с тем, эксперименты показали, что при рабочих давлениях, также могут возникать повреждения мембраны в виде прокола фильтрующего слоя. Эти проколы проявляются, если брать сетки, сплетенные из тонких нитей (диаметр: 0,05 – 0,08 мм). Начиная с диаметра 0,1 – 0,12 мм узлы не оказывают значимого повреждающего воздействия на фильтрующий фторполимерный слой мембраны. Образуются неглубокие вмятины, но фильтрующий слой не повреждается, целостность мембраны сохраняется. Эксперименты показали, что эритроциты в плазме не обнаруживаются.

Ниже показаны сетки, отобранные для конструирования плазмофильтра.

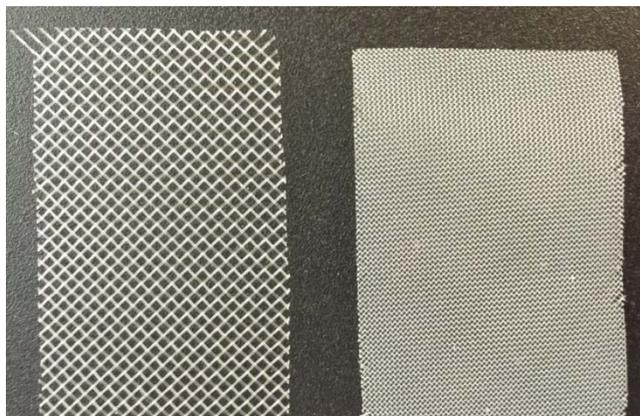


Рис. 30. Сетки ситового плетения: сепарационная для канала крови (справа) мононить; 0,1 – 0,15мм и дренажная для канала плазмы (слева) 0,2 – 0,3 мм.

Сепарационная сетка обеспечивает щелевой зазор 0,2 – 0,3 мм, а дренажная: 0,4 – 0,6 мм. Оптимальные для высокопроизводительной фильтрации плазмы точные толщины сеток были выбраны из указанного диапазона размеров в ходе стендовых экспериментов с сепарацией крови.

Манипуляции с сетками ситового плетения показали, что формирование прямоугольных полотен не должно производиться выкройкой вдоль направлений плетения. В этом случае края сеток осыпаются. Исследования показали, что сетки необходимо выкроить под углом около 45° по направлению их плетения. Выкроенные в таком виде полотна не осыпаются при отмывании полотна и стерилизации. С такой выкройкой удобно и легко собирать фильтрующие элементы плазмофильтра.

В таблицах 4 и 5 приведены параметры сеток ситового плетения (CC_K , и CC_{II}), исследованных в качестве сепарационных и дренажных элементов соответственно каналов крови и плазмы спирального мембранного модуля.

Сетки CC_K канала крови – сепарационные.

Таблица 4*

№	Обозначение	Толщина, мм		Кол-во нитей на 1 см	Примечание
		Сетки	Нити		
1	$CC_K - 0,3/21$	0,30	0,15	21	+
2	$CC_K - 0,24/28$	0,24	0,12	28	++
3	$CC_K - 0,2/16,5$	0,20	0,10	16,5	++
4	$CC_K - 0,2/28,5$	0,20	0,10	28,5	+++
5	$CC_K - 0,16/42$	0,16	0,08	42	-

* В прилож. А содержится список обозначений, использованных в табл. и тексте.

Экспериментально определено, что сетки 1 – 5 распределены по эффективности следующим образом: + низкая, ++ средняя, +++ высокая эффективность для перфузии крови, - сетка не пригодна. Чем тоньше волокно и чаще плетение (до определенного предела), тем выше производительность фильтрации плазмы спиральным плазмофильтром при данной скорости перфузии крови. Из тонкого, хорошо перемешиваемого слоя

крови, который создается путем применения таких сеток, полнее извлекается плазма.

Эти сетки сплетены ситовым или саржевым плетением без узелков из полиамидной мононити с образованием регулярных прямоугольных ячеек и расположены под углом 45° к направлению тока крови. Кроме того, чем тоньше сетка, тем большая площадь мембраны укладывается в объеме плазмофильтра. В то же время имеется предел компактности укладки мембраны. Сетки тоньше 0,2 мм не применимы, т.к. создают непреодолимое гидравлическое сопротивление потоку крови при допустимых давлениях крови.

Сетки CC_n канала плазмы – дренажные.

Таблица 5

№	Обозначение	Толщина, мм		Кол-во нитей на 1 см	Примечание
		Сетки	Нити		
1	$CC_n - 0,6/8,7$	0,60	0,30	8,7	-
2	$CC_n - 0,48/11$	0,48	0,24	11	-
3	$CC_n - 0,4/14$	0,40	0,20	14	+
4	$CC_n - 0,4/9,3$	0,40	0,20	9,3	+++

- сетки не применимы, + ограниченно применимы, +++ высокоэффективны.

Сетки сплетены ситовым или саржевым плетением без узелков из полиамидной мононити с образованием регулярных прямоугольных ячеек и расположены под углом 45° к направлению тока плазмы.

Экспериментально определено, что сетки 1 и 2 из-за большой упругости толстых нитей не позволяют плотно намотать мембранный модуль. Сетку 3 можно использовать, но она создает значительное препятствие потоку плазмы из-за частого плетения. Сетка 4 такой же толщины, но редкого плетения, демонстрирует наилучшие результаты. Реже сплести эту сетку не представляется возможным, т.к. сплетенные нити рассыпаются при манипуляциях с сеткой.

Схема расположения сеток в каналах крови и плазмы (варианты)

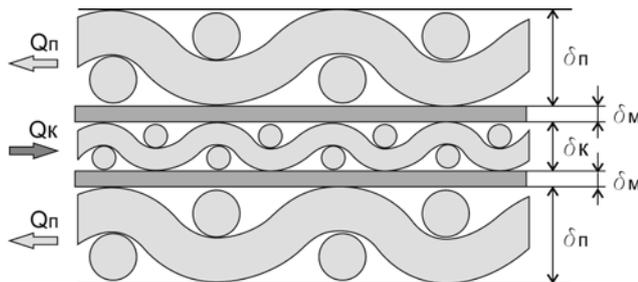


Рис. 31. Вариант 1. В канале плазмы расположена одиночная безузелковая толстослойная сетка ситового редкого плетения - $\delta_{п}$. В канале крови – одиночная безузелковая тонкослойная сетка ситового частого плетения - $\delta_{к}$. Сетки каналов крови и плазмы проложены мембраной – $\delta_{м}$. Стрелками $Q_{п}$ и $Q_{к}$ показано направление течения потоков плазмы и крови вдоль мембраны.

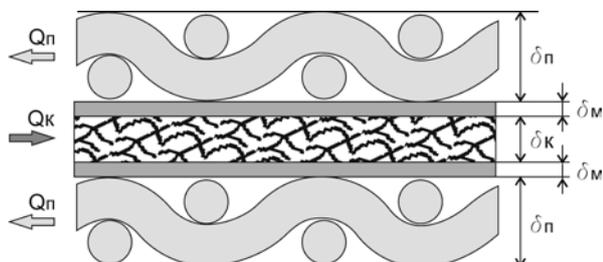


Рис. 32. Вариант 2. В канале плазмы расположена одиночная безузелковая толстослойная сетка ситового редкого плетения - $\delta_{п}$. В канале крови – одиночная узелковая тонкослойная сетка трикотажного плетения - $\delta_{к}$. Сетки каналов крови и плазмы проложены мембраной – $\delta_{м}$.

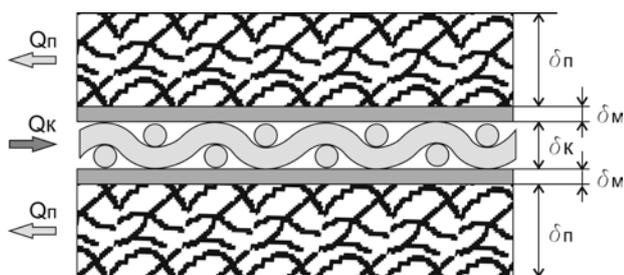


Рис. 33. Вариант 3. В канале плазмы расположены 2-е - 3-и узелковые тонкослойные сетки трикотажного плетения, сложенные вместе - $\delta_{п}$. В канале крови – одиночная безузелковая тонкослойная сетка ситового частого плетения - $\delta_{к}$. Сетки каналов крови и плазмы проложены мембраной – $\delta_{м}$.

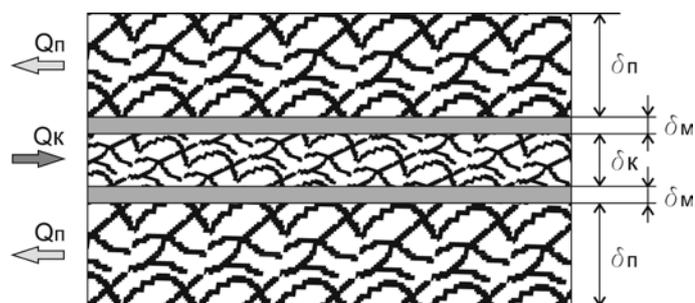


Рис. 34. Вариант 4. В канале плазмы расположены 2-е - 3-и узелковые тонкослойные сетки трикотажного плетения, сложенные вместе - $\delta_{п}$. В канале крови – одиночная узелковая тонкослойная сетка трикотажного плетения - $\delta_{к}$. Сетки каналов крови и плазмы проложены мембраной – $\delta_{м}$.

Расположения сеток в каналах крови и плазмы, показанные на рисунках 31 – 34 в виде 4-х вариантов укладки, были использованы при сборке мембранного модуля и экспериментального исследования их наилучшего сочетания для высокопроизводительной фильтрации плазмы. Последовательность укладки мембран и сеток при формировании витков спирального мембранного модуля представлена на рис. 35



Рис. 35. Часть витка мембранного пакета, намотанного на коллектор плазмы.

Две мембраны проложены сепарационной и дренажной сеткой, образующими каналы крови (темный цвет) и плазмы (белый цвет). Плазма вытекает из центральной части коллекторной трубки.

Раскрой сеток крови и плазмы произведен с таким шагом, чтобы исключить потери мембраны, лепестки (пакеты) которой выкраиваются из стандартного полотна шириной 300 мм.

*Влияния количества и толщины сеток каналов крови и плазмы на
фильтрацию плазмы*

Решалась задача экспериментального поиска оптимальной толщины спиральных каналов крови и плазмы, содержащих сепарационные и дренажные сетки, которые существенно влияют на характер течения крови и

плазмы. Закономерности течения жидкости в спиральных каналах с сетками приближенно описываются приведенными в Приложении В (пп.1.3, 1.4, 3.1–3.5) математическими формулами, которые положены в основу планирования экспериментов.

Вначале воспроизвели в спиральном варианте геометрические параметры каналов крови и плазмы применяемого на практике плоскостороннего плазмодиффузора ПФМ-800, у которого общая площадь мембраны равна 1250 см^2 , а рабочая площадь - 800 см^2 . Толщина каналов крови и плазмы одинаковая - 0,3 мм.

Спиральная конструкция позволяла воспроизвести длину канала крови, как у ПФМ – 800, примерно 10 см. Но длина канала плазмы у ПФМ-800, имеющего 15 коротких камер плазмы, составляет 5 см и имеет низкое гидравлическое сопротивление. У спирального плазмодиффузора, сравнимого по площади мембраны с ПФМ-800, длина канала плазмы кратно больше, что приводит к большому гидравлическому сопротивлению, препятствующему свободному току плазмы. Уменьшить гидравлическое сопротивление можно, увеличив толщину канала. Технически это достигнуто за счет применения различных по толщине и конфигурации сеток, расположение которых показано на рис. 31-34.

На первом этапе использована трикотажная сетка узелкового плетения из монофиламентного волокна толщиной 0,28 мм, показанная на рис. 24.

Изготовлены большие спиральные плазмодиффузоры ПФС исполнение Н4 высотой 7,5 см с общей площадью мембраны 1275 см^2 , близкой к общей площади мембраны плазмодиффузора ПФМ – 800. Эксперименты с кровью на сконструированном стенде показали: размещение одной сетки толщиной 0,28 мм в качестве сепарационного элемента в канале крови не приводит к нужному эффекту. Уже на низких скоростях перфузии крови - 40 мл/мин на входе плазмодиффузора возникает относительно высокое давление 90 мм рт. ст., в то время как у ПФМ-800 всего 30 мм рт. ст. (табл. 6). Очевидно, что

такая конструкция не позволила бы работать с необходимыми скоростями перфузии крови до 100 - 120 мл\мин.

Поставлен эксперимент с перфузией крови без оттока плазмы, канал плазмы перекрыт.

Сравнение перепада давлений в плазмофильтрах ПФС Н4 и ПФМ-800

Таблица 6

Плазмофильтры ПФС и ПФМ	Q _к , мл/мин	P _{вх} / P _{вых} , мм рт. ст.	Q _п , мл/мин
ПФС Н 4 δ _п = 0,28 мм, трикотаж, узелковое плетение одна сетка	40	90/20	0
ПФС Н 4 2δ _п = 0,45 мм, трикотаж, узелковое плетение, сложенные вместе две сетки.	40	30/10	0
ПФМ-800 δ _п = 0,3 мм, одна сетка: ситовое, безузелковое плетение	40	40/10	0

Гидродинамические параметры спирального плазмофильтра ПФС при фильтрации плазмы. Исполнение Н14 с двумя сложенными вместе сетками в канале крови и тремя – в канале плазмы.

Таблица 7

Плазмофильтр, исполнение	t, мин	Q _к , мл/мин	P _{вх} , мм рт. ст.	P _{вых} , мм рт. ст.	ΔP (ТМД) мм рт. ст.	Q _п , мл/мин	η, %
ПФС Н 4, S _p - 1250 см ² Сетка канала крови: 2δ _к - 0,45 мм, две сетки сложены вместе	8-10	40	40	10	25	16	40
		60	60	30	45	23,4	39
		80	90	50	30	30,4	38
		100	110	70	90	36	36
		120	140	100	120	39,6	33
		140	160	120	140	45	32

Сетка канала плазмы $3\delta_{\text{п}} = 0,6$ мм, три сетки сложены вместе 1-лепесток	80-90	40	40	10	25	15,2	38
		60	60	30	45	20,6	34
		80	90	50	70	26	32
		100	110	70	90	30	30
		120	150	100	120	34	28
		140	170	120	145	39	27

Две сложенные вместе сетки улучшили характеристики плазмофильтра. При этом из-за взаимного проникновения сеток друг в друга общая толщина сложенных сеток равнялась - 0,45 мм, а не 0,56 мм как должно было быть при простом суммировании.

Давление на входе снизилось до 30 мм рт. ст. при скорости перфузии крови 40 мл/мин. (табл. 6). Та же одиночная сетка 0,28 мм в канале плазмы при 2-х сложенных вместе сетках в канале крови не приводила к необходимому потоку плазмы при ее фильтрации.

Эксперименты показали, что только три сложенные вместе сетки общей толщиной 0,6 мм (из-за взаимного проникновения) привели к необходимой производительности по плазме спирального плазмофильтра ПФС исполнение Н4 (табл. 7). При диапазоне скоростей перфузии крови 40 - 150 мл\мин и допустимом давлении на входе плазмофильтра: 250 мм рт. ст. Вместе с тем большая толщина каналов крови и плазмы в таком плазмофилтре привели к негативному эффекту: необходимости сократить площадь мембраны, чтобы поместить модуль в изготовленный корпус.

В таблице 7 приведены экспериментальные данные по исследованию характеристик плазмофильтра ПФС исполнение Н4, где в канале крови лежат 2 сетки и в канале плазмы 3 сетки толщиной 0,28 мм, сложенных вместе. Измерения произведены на 10 минуте от начала перфузии и на 90 минуте, чтобы можно было охарактеризовать падение производительности фильтрации плазмы со временем. Показано, что плазмофильтр ПФС исполнение Н4 обладают большой производительностью фильтрации плазмы, которая снижается незначительно за время перфузии 90 мин.

Данные свидетельствуют об избыточной производительности, которая непригодна по физиологическим причинам. Избыточное удаление плазмы приводит к недопустимо большому гематокриту и повреждению крови. Кроме того, быстрый отбор у пациента больших объемов плазмы резко обезвоживает организм. Сверхпроизводительный плазмофильтр не пригоден для лечения пациентов.

Выкройка и укладка нескольких сеток трудоемкий и нетехнологичный процесс, непригодный для производства плазмофильтров.

По результатам экспериментов сделан вывод: толщина канала крови должна быть не более 0,4 мм, канала плазмы – не более 0,6 мм, высота модуля - не более 7,5 см, общая площадь мембраны - не более 1250 см².

Необходимо было сконструировать или подобрать одиночные сетки эквивалентные по гидравлическому сопротивлению сложенным вместе нескольким трикотажным сеткам. Дальнейшие эксперименты проводили с одиночными сетками ситового плетения различной толщины и частоты плетения. Одновременно необходимо было уменьшить общую площадь мембраны для снижения нежелательной высокой производительности фильтрации плазмы за счет уменьшения высоты мембранного модуля.

Проведены эксперименты по сравнению производительности фильтрации плазмы плазмофильтром ПФС Н12 с различными по толщине сетками в канале крови 0,2 и 0,24 мм и одинаковой частотой ситового плетения: 28,5 нитей на 1 см (табл. 8). Результаты приведены на рис. 36.

Фильтрации плазмы плазмофильтром ПФС исполнение Н12 в зависимости от толщины сеток канала крови **Таблица 8**

Плазмофильтр, исполнение	δ_k , мм	Q_k , мл/мин	$P_{вх}/P_{вых}$, мм рт. ст.	Q_p , мл/мин	η , %
ПФС Н 12 $S_p=340$ см ²	0,24	30	90/25	20	66,7
Катетер 18 G 1-н лепесток	0,2	30	110/55	17	56,7

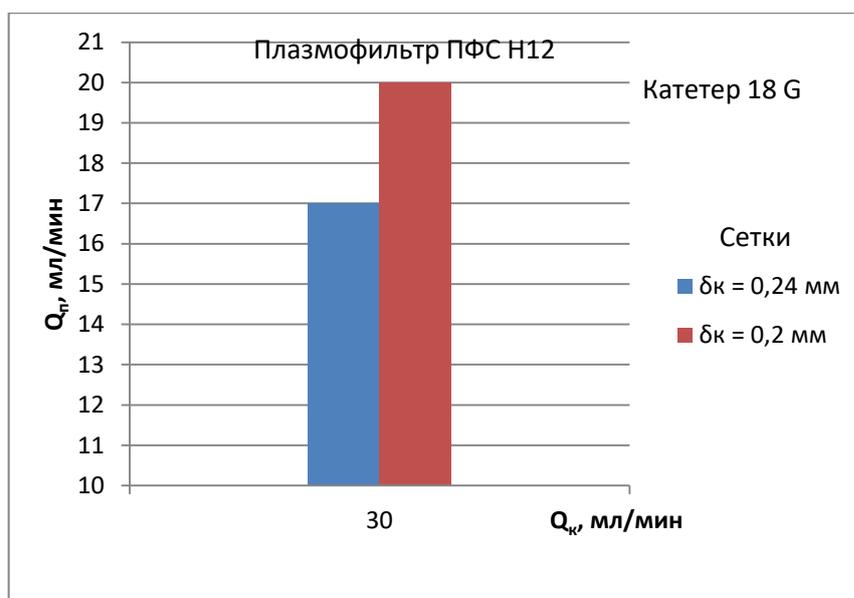


Рис. 36. Выход плазмы в зависимости от толщины сетки крови.

Сетка крови $\delta_k - 0,2$ мм дает больший выход плазмы. Плазма лучше извлекается из тонкого слоя крови $0,2$ мм, чем из слоя большей толщины.

Используя полученный результат, расширили условия эксперимента. Исследовали плазмофильтр с большей площадью мембраны: плазмофильтр ПФС исполнение Н 10. Катетер G 18. При в 2 раза большей скорости перфузии крови $Q_k = 60$ мл/мин. Собрали четыре мембранных модуля с сетками в канале крови различной толщины: $0,4/0,3/0,24/0,2$ мм. Результаты эксперимента приведены в таблице 9 и в виде графика рис. 37.

Поток плазмы и перепад давлений крови в плазмофильтре ПФС исполнение Н10 в зависимости от толщины сетки канала крови.

Таблица 9

Сетки канала крови	δ_k , мм	Q_k , мл/мин	$P_{вх}/P_{вых}$, мм рт. ст.	$Q_{п}$, мл/мин
1	0,4	60	150/110	14
2	0,3	60	150/100	16
3	0,24	60	180/110	28
4	0,2	60	220/130	36

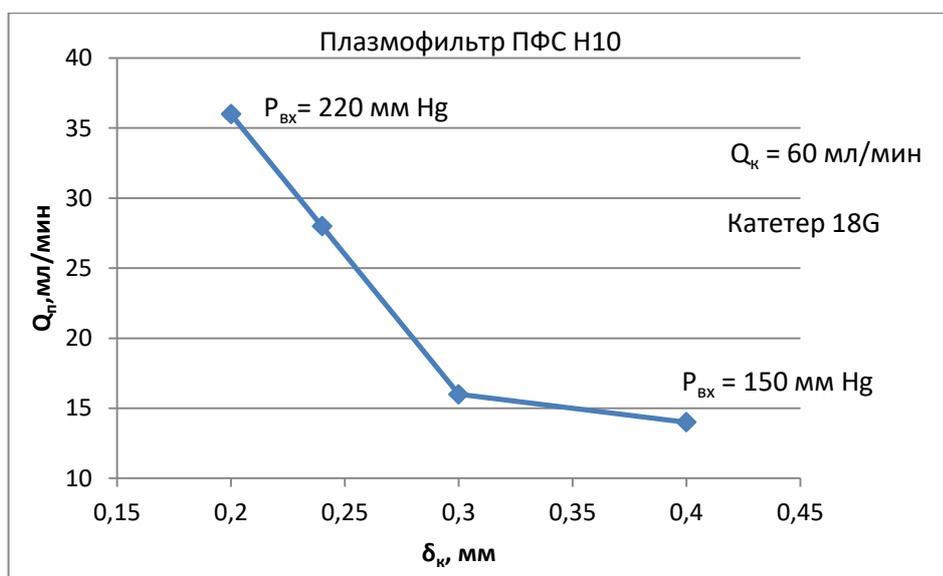


Рис. 37. Зависимость объемной скорости фильтрации плазмы от толщины сетки канала крови.

Из таблицы 9 и графика на рис. 37 следует, что наибольшая скорость фильтрации плазмы достигается при толщине одиночной сетки крови $\delta_к = 0,2$ мм. При этом давление крови на входе в плазмофильтр составляет 220 мм рт. ст. и не превышает допустимой величины.

3.4.2. Нахождение эффективной площади мембраны

В эксперименте на стенде проведено сравнение производительности фильтрации плазмы плазмофильтрами ПФС, исполнение Н10 и Н15.

Гидравлический КПД плазмофильтра ПФС исполнение Н10 и Н15 с различной площадью мембраны.

Таблица 10

Плазмофильтр, исполнение	$Q_к,$ мл/мин	$P_{вх},$ мм рт. ст.	$P_{вых},$ мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	$Q_п,$ мл/мин	$\eta_к, \%$
ПФС Н10 $S_p = 437 \text{ см}^2$	30	130	30	80	19,75	66,5
ПФС Н15 $S_p = 262 \text{ см}^2$	30	100	20	60	19	63,3

Площади мембран фильтров Н10 и Н15 отличаются в 1,7 раза. Фильтрация плазмы практически одинаковая. Разница – 5 %. Последнее

означает, что наиболее эффективно фильтрует начальная часть мембраны у входа крови в плазмофильтр. Чем дальше от начала, тем меньший вклад в общую производительность фильтрации плазмы вносит удаленная от начала модуля мембрана. Для получения необходимой производительности фильтрации плазмы, не приводящей к недопустимой концентрации крови, достаточно небольших модулей по сравнению с Н10, который обладает избыточной площадью мембраны для эффективной фильтрации плазмы.

В связи с этим были проведены исследования различных плазмофильтров с меньшей площадью мембраны. Отбор крови из контейнера экспериментального стенда для сепарации крови проводили, используя ПВХ трубку с внутренним диаметром 3 мм, возврат крови - через катетер 18 G с внутренним диаметром 1мм длиной 44 мм.

Результаты экспериментов систематизированы в таблице 11.

Гидравлический КПД и гематокрит деплазмированной крови при фильтрации плазмы плазмофильтром ПФС исполнения Н24 - Н16 с различной площадью мембраны.

Таблица 11

Плазмофильтр, исполнение	Q _к , мл/мин	P _{вх} , мм рт. ст	P _{вых} , мм рт. ст.	ΔP, мм рт. ст	Q _п , мл/мин	η _к , %	η _п , %	J _p ·10 ⁻² мл/мин см ²	Ht _к , %
ПФС Н24 S _p - 146 см ²	30	80	30	55	7,5	25,0	36,0	5	40,0
	54	150	80	115	11,5	21,0	27,0	8	38,0
	86	250	160	205	16,5	19,0	24,0	11	37,5
ПФС Н22 S _p - 162 см ²	30	100	40	70	10,0	33,3	49,0	6	58,9
	41	130	80	105	12,5	30,5	44,9	7	51,0
	55	200	115	157	16,5	30,0	44,1	1	48,7
	69	250	150	200	20,5	29,7	43,7	13	48,4
ПФС Н20 S _p - 186 см ²	30	100	40	70	14,0	46,7	68,7	7	64,0
	45	150	75	112	19,5	43,3	63,7	10	60,0
	60	200	110	155	24,5	40,8	60,0	13	57,5
	74	250	145	197	28,0	37,8	55,6	15	51,5

ПФС Н16 S _p - 243 см ²	30	100	50	75	17,8	59,3	73,7	7	74,0
	40	140	80	110	22,8	57,0	69,7	9	70,0
	60	200	120	160	32,3	53,8	65,0	13	65,0
	70	250	150	200	35,0	50,0	60,0	14	60,0

Точность установки: объемных скоростей перфузии крови Q_k и фильтрации плазмы $Q_{п}$ +/- 0,2 мл/мин, давлений $P_{вх}$, $P_{вых}$: +/- 2 мм рт.ст. Давление со стороны плазмы $P_{п} = 0$.

Все измерения проведены через 10 минут от начала фильтрации плазмы, когда завершались процессы установления динамических параметров. Каждое измерение проводили трижды по каждому параметру на 3-х плазмофилтрах. Вычисляли среднее значение M и отклонение от среднего - m . В табл.11 приведены средние значения измеренных параметров.

Данные табл.11 для удобства визуализации представлены в виде графиков на рис. 38 - 40.

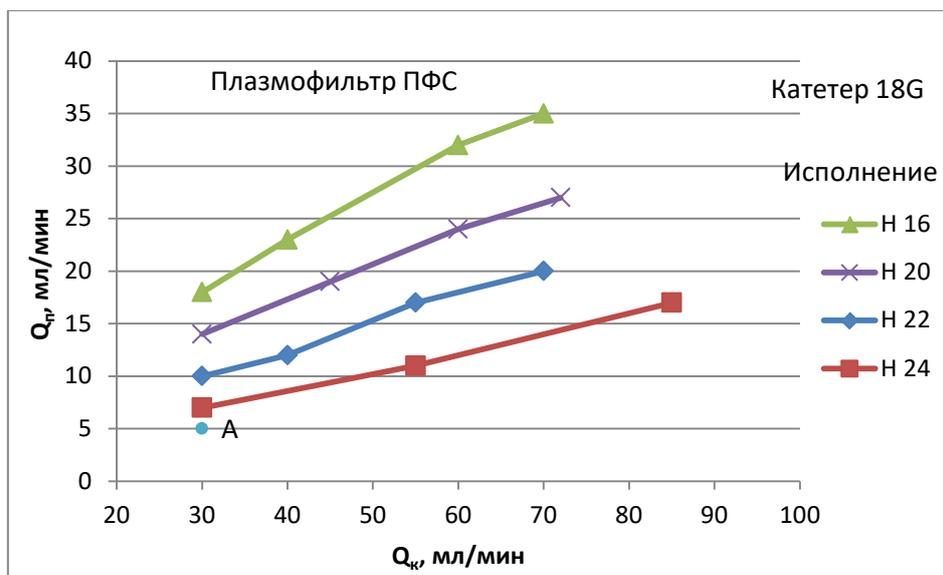


Рис 38. Скорость потока плазмы, фильтруемой спиральным плазмофильтром ПФС, исполнения Н16 - Н24 с различной площадью мембраны. Зависимость от скорости перфузии крови.

Фильтрация плазмы без катетера - точка А. Поток плазмы меньше, чем с катетером, который создает гидравлический подпор плазмофильтра.

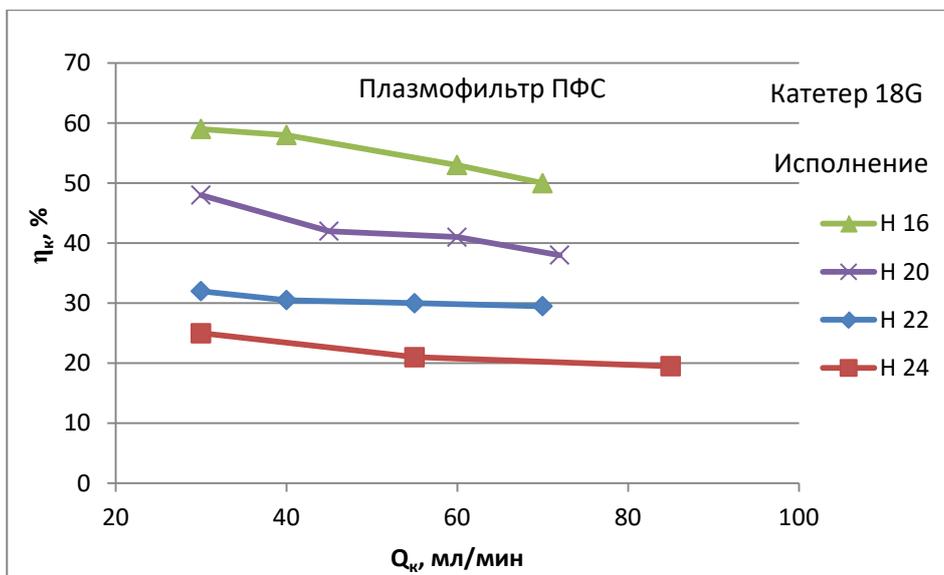


Рис 39. Гидравлический КПД плазмофильтра ПФС, исполнения Н16 - Н24 с различной рабочей площадью мембраны. Зависимость от скорости перфузии крови.

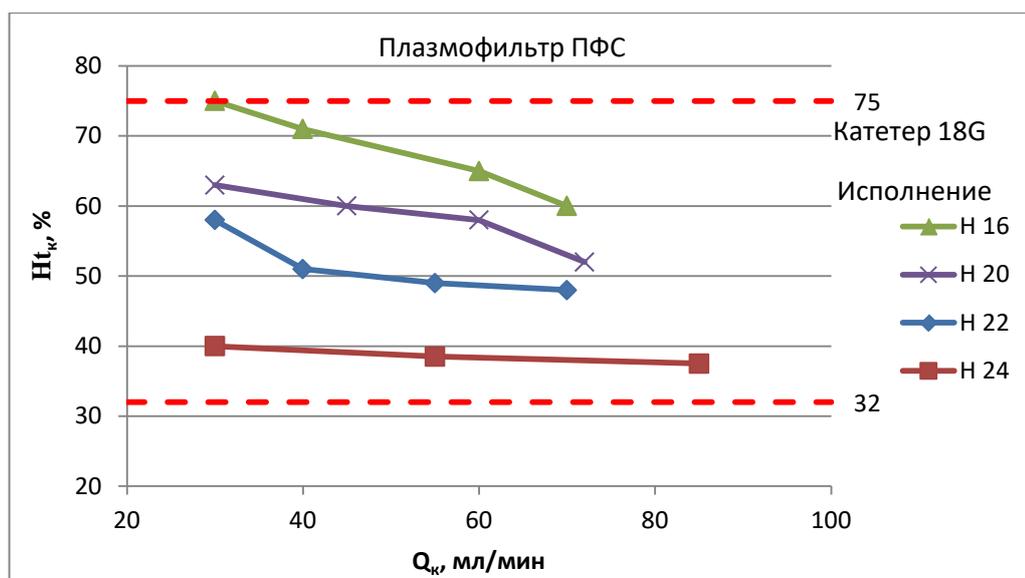


Рис. 40. Степень концентрирования (гематокрит Н_т) деплазмированной крови плазмофильтром ПФС, исполнения Н16 – Н24 с различной рабочей площадью мембраны. Зависимость от скорости перфузии крови.

Плазмофильтр Н16 достигает максимально допустимого гематокрита $Ht_k = 74\%$ (допустимый диапазон $70 - 75\%$) при скорости перфузии крови $Q_k = 30$ мл/мин. Этот плазмофильтр пригоден к выпуску как оптимальный, обладающий минимальной рабочей площадью мембраны $S_p = 243$ см² и обеспечивающий достаточно высокий выход плазмы при скоростях перфузии

крови 30-60 мл/мин. Такой плазмофильтр целесообразно использовать для детей и маловесных пациентов, имеющих вены небольшого калибра с низким кровотоком. Если предполагается работать со скоростями перфузии крови в диапазоне 60 – 120 мл/мин, что применимо в основном для взрослых пациентов, то из-за явления снижения гематокрита деплазмируемой крови при ее высоких скоростях перфузии (рис.40), плазмофильтр должен иметь бóльшую площадь мембраны. Например, исполнение Н15 (262 см²) или Н14 (283 см²), что было учтено при отборе кандидата для серийного производства плазмофильтров, ориентированных на взрослых пациентов и скорости перфузии крови в диапазоне 60 -120 мл/мин.

Реальная производительность по плазме сильно зависит от гидравлического сопротивления катетера: его диаметра и длины. В клинической практике используют катетеры размеры от 16 до 22 G. Меньшего размера - для малолетних детей с узкими венами и большего – для взрослых пациентов с хорошо выраженными венами.

3.4.3. Определение необходимого количества лепестков

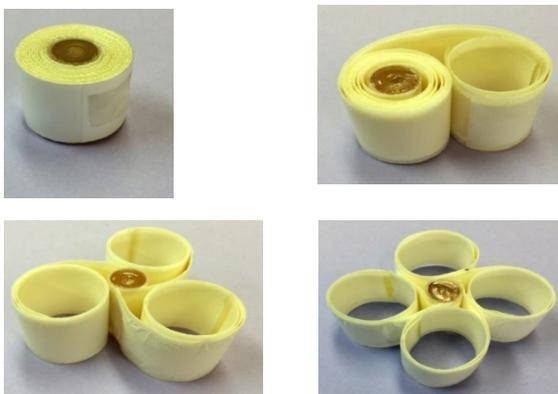


Рис. 41. Фотография одно-, двух-, трех- и четырехлепесткового мембранного модуля экспериментального образца плазмофильтра.

Предыдущий эксперимент показал, что плазмофильтр с одним мембранным лепестком обладает большим сопротивлением канала плазмы, не позволяющим ей свободно стекать при допустимых давлениях на входе плазмофильтра. С 1-м лепестком невозможно получить необходимую производительность фильтрации плазмы. В связи с этим были проведены

эксперименты с 2-х лепестковым плазмофильтром. Из-за того, что площадь мембраны плазмофильтра ПФС исполнение Н4 была избыточной, исследовали плазмофильтр с меньшей площадью мембраны исполнение Н10. Результаты приведены в таблице 12 и отражены в виде графика на рис. 42.

Гидравлический КПД 2-х лепесткового спирального плазмофильтра ПФС Н10.

Таблица 12

Плазмофильтр, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	Q_p , мл/мин	η_k , %
ПФС Н10 $S_p = 437 \text{ см}^2$, 2-а лепестка	30	70	20	45	12,5	42
	Поджата трубка выхода крови из плазмофильтра					
	30	90	60	75	15,8	52

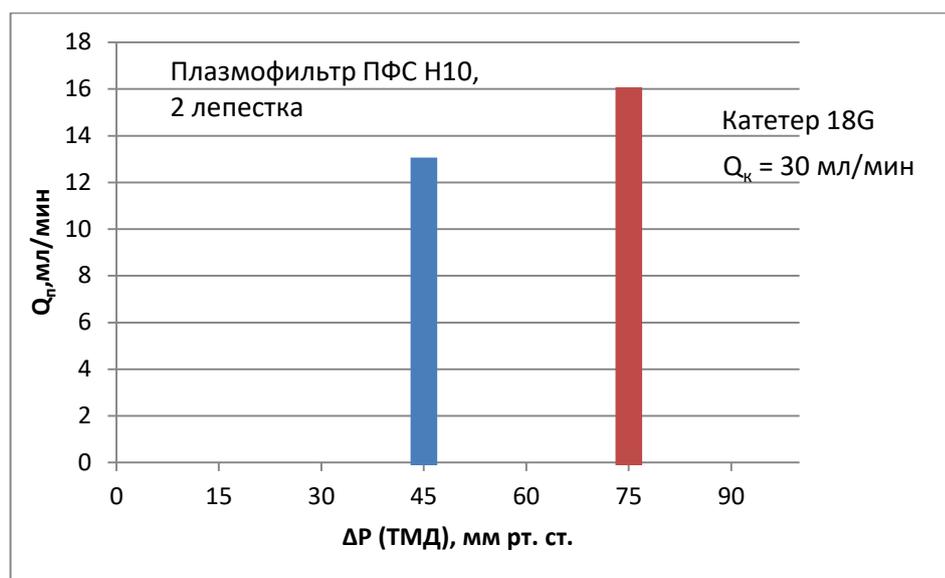


Рис.42. 2-х лепестковый мембранный модуль Фильтрация плазмы в зависимости от ТМД.

Эксперименты показали, что из-за высокого гидравлического сопротивления канала плазмы при давлении в канале крови около 45 мм рт. ст. плазма фильтровалась с небольшой скоростью. При увеличении давления (поджата трубка выхода крови из плазмофильтра), которое передается в канал плазмы через мембрану, при той же скорости перфузии крови удается повысить выход плазмы на 3 мл\мин (на 24%). Последнее означает, что не

хватает давления для преодоления плазмой гидравлического сопротивления дренажного канала из-за его большой длины.

Для снижения сопротивления необходимо уменьшить длину канала плазмы при той же площади мембраны. Согласно формуле (п. 3.4 Прилож. В) гидравлическое сопротивление канала плазмы уменьшится в $9\sqrt{4}$ раза, если вместо 2-х использовать 3-х лепестковую конструкцию модуля.

В таблице 13 приведены результаты исследования 3-х лепестковой конструкции, которые представлены в виде графика на рис. 43.

Гидравлический КПД 3-х лепесткового спирального плазмофильтра ПФС Н10.

Таблица 13

Плазмофильтр, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	$Q_{п}$, мл/мин	η_k , %
ПФС Н10 $S_p = 437 \text{ см}^2$	30	70	20	45	19,5	65
Поджата трубка выхода крови плазмофильтра						
3-и лепестка	30	90	60	75	20,5	65

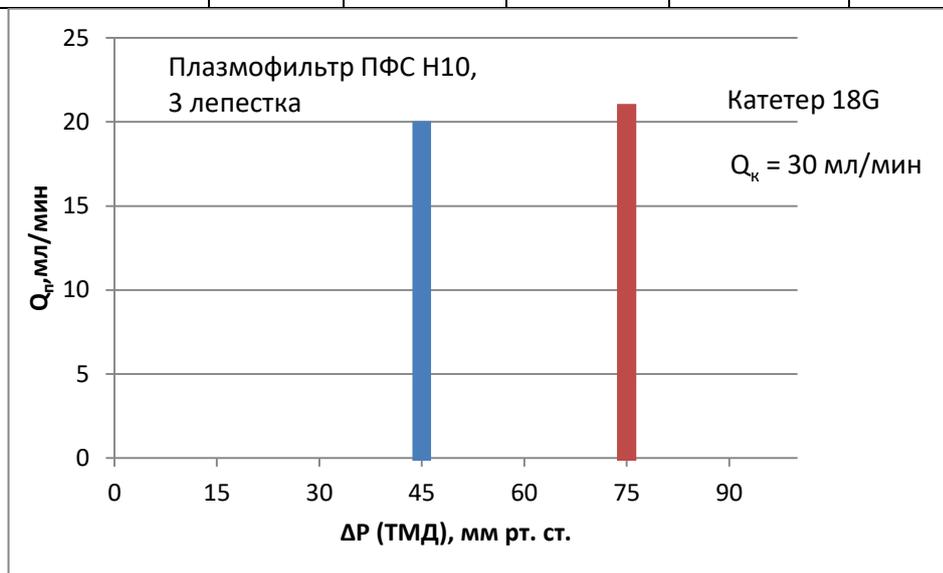


Рис.43. 3-х лепестковый модуль Фильтрация плазмы в зависимости от ТМД.

Вывод: при экспериментальных условиях ($Q_k = 30$ мл/мин, катетер 18G) скорость фильтрации плазмы 3-х лепестковым модулем слабо зависит от величины ТМД. Мембрана в максимальной степени фильтрует плазму, причем в значительно большей степени, чем в 2-х лепестковом модуле с той

же площадью мембраны, т.к. снижено гидравлическое сопротивление канала плазмы, препятствующее ее оттоку.

Для проверки этого вывода была исследована также 4-х лепестковая конструкция. Результаты экспериментов приведены в таблице 14 и представлены в виде графика на рис. 44.

Гидравлический КПД 4-х лепесткового спирального плазмодифльтра ПФС Н10.

Таблица 14

Плазмодифльтр ПФС, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	$Q_{п}$, мл/мин	η_k , %
Н10, $S_p = 437 \text{ см}^2$ 4-е лепестка	30	70	20	45	20	66,7

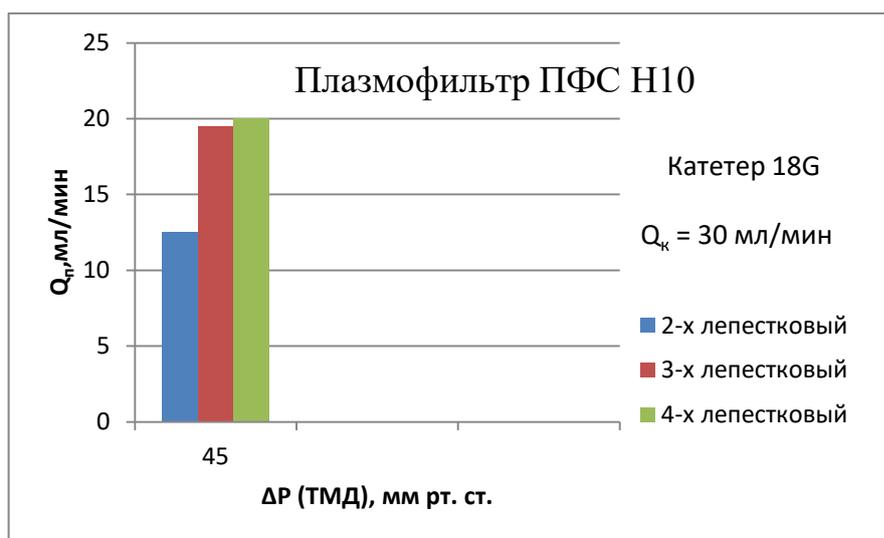


Рис.44. Производительность фильтрации плазмы 2-х, 3-х, и 4-х лепестковых спиральных мембранных модулей.

Полученные экспериментальные результаты показали, что 4-х лепестковая конструкция не имеет преимуществ перед 3-х лепестковой. Выход плазмы практически один и тот же, а технология сборки многоэлементной конструкции значительно сложнее.

Таким образом, плазмодифльтр спиральной конструкции с 3-х лепестковым модулем имеет наилучшую фильтрационную характеристику.

3.4.4. Влияние калибра катетера на фильтрацию плазмы

Исследовали фильтрацию плазмы плазмофильтром ПФС, исполнение Н15. Кровь из плазмофильтра возвращали через внутривенные катетеры калибра 16– 26 G.

Для медицинского применения плазмофильтра важно исследовать, как происходит плазмофильтрация в зависимости от различных внутривенных катетеров, с помощью которых контур крови, содержащий плазмофильтр, присоединяют к вене. От диаметра и длины катетера сильно зависит общее гидравлическое сопротивление контура крови и то, при каких не приводящих к повреждению крови скоростях перфузии должна фильтроваться плазма. Ниже в таблице 15 приведены параметры катетеров.

Параметры внутривенных катетеров

Таблица 15

Код		Диаметр, мм		Длина, мм.	Скорость потока, мл/мин.
Цветовой	Цифровой, G	Наружный	Внутренний		
Синий	22	0,8	0,6	25	30-35
Розовый	20	1,0	0,8	32	55-60
Зеленый	18	1,2	1,0	45	90-100
Белый	17	1,4	1,2	45	125-130
Серый	16	1,7	1,4	45	180-200
Коричневый	14	2,0	1,7	45	270-340

Калибр катетера должен соответствовать проходному сечению вены, его диаметр должен быть немного меньше диаметра вены.

Исследовали плазмофильтр ПФС исполнение Н15, 3-х лепестковый, $S_p = 262 \text{ см}^2$ с сеткой канала крови $CC_k - 0,2/28,5$ (толщина нити/частота плетения) и канала плазмы $CC_{\pi} - 0,4/9,3$. На выходе крови из плазмофильтра устанавливали различные катетеры 16 – 26 G. Результаты экспериментов сведены в таблице 16.

*Гидравлический КПД и перепад давления крови в 3-х лепестковом
плазмофилт্রে ПФС Н15 в зависимости от калибра установленного в вену
катетера*

Таблица 16

Катетер, калибр, цветовая маркировка, наружн./внутр. диаметр, длина	Q _к , мл/мин	P _{вх} /P _{вых} , мм рт.ст.	Q _п , мл/мин	η, %
16 G, серый, Ø _н /Ø _в = 1,7/1,4 мм, l = 45 мм	30	45/0	9,6	32
	40	60/0	12	30
	60	80/10	17	28,3
	80	110/10	22	27,5
	100	130/20	25	25
	120	160/30	29	24,2
	140	180/40	33	23,6
	150	-	-	-
	160	210/45	37	23,1
	180	240/55	41	22,8
17 G, белый, Ø _н /Ø _в = 1,4/1,2 мм, l = 45 мм	30	45/0	10	33,3
	40	70/10	13	32,5
	60	100/15	19	31,7
	80	120/30	24	30
	100	150/40	29	29
	120	190/55	35	28,2
	140	220/70	38	27,8
	150	240/80	41	27,3
	160	250/90	43	26,9
18 G, зеленый, Ø _н /Ø _в = 1,2/1,0 мм, l = 45 мм	30	50/10	11,8	39,3
	40	80/20	15,5	38,7
	60	120/40	22	36,7
	80	160/60	29	36,2
	100	190/85	36	36

	120	230/110	42	35
20 G, розовый, $\varnothing_{\text{н}}/\varnothing_{\text{в}} = 1,0/0,8$ мм, $l = 32$ мм	30	70/45	14	46,7
	40	110/50	18	45
	60	160/80	25	41,7
	80	190/110	31	38,7
	100	250/150	37	37
22 G, синий, $\varnothing_{\text{н}}/\varnothing_{\text{в}} = 0,8/0,6$ мм, $l = 25$ мм	30	80/30	12,8	42,7
	40	130/80	14,4	36
	60	190/140	20	33,3
	80	250/170	25	31,2
24 G, желтый $\varnothing_{\text{н}}/\varnothing_{\text{в}} = 0,6/0,4$ мм, $l = 19$ мм	30	120/90	10,8	36
	40	170/140	13	32,5
	50	250/200	14	28
26 G, фиолетовый $\varnothing_{\text{н}}/\varnothing_{\text{в}} = 0,4/0,2$ мм, $l = 15$ мм	30	-		-

Эксперименты показали, что с очень узким катетером 26 G, $\varnothing_{\text{н}}/\varnothing_{\text{в}} = 0,4/0,2$ мм плазмофильтр не применим. Ни один из известных плазмофильтров также не неприменим. Узкие катетеры 22 и 24 G предназначены для детей. Как следует из таблицы 19, эти катетеры допускают максимальную скорость безопасной перфузии крови - соответственно 80 и 50 мл/мин. Катетеры среднего калибра 20 G и 18 G – 100 и 120 мл/мин. Катетеры большого калибра 16 G и 17 G - 180 и 160 мл/мин. При скорости крови, выше указанной для каждого калибра катетера, давление в контуре крови становится выше допустимого.

Использование узких катетеров 18 – 22 G наиболее целесообразно, т.к. они незначительно повреждают вены и обеспечивают достаточный поток крови для фильтрации плазмы. Необходимо стремиться к достижению высоких скоростей перфузии крови, которые эффективно очищают мембрану - меньше концентрационная поляризация. Чем меньше диаметр катетера (больше калибр), тем при меньшей скорости перфузии достигается предельно допустимое давление на входе плазмофильтра, выше которого эритроциты проникают через мембрану в плазму.

Независимо от используемого катетера объемная скорость фильтрации плазмы возрастает с возрастанием скорости потока крови на входе в плазмофильтр, но процент извлечения плазмы из крови уменьшается. Степень извлечения плазмы для более узких катетеров выше, чем при использовании широких. Обусловлено это тем, что при одной и той же скорости перфузии узкие катетеры создают больший подпор потока, повышающий ТМД, которое в свою очередь увеличивает выход плазмы.

Зависимость от калибра катетера максимально допустимой скорости потока крови, при котором плазму фильтруют без повреждения крови, показана на рис. 45.

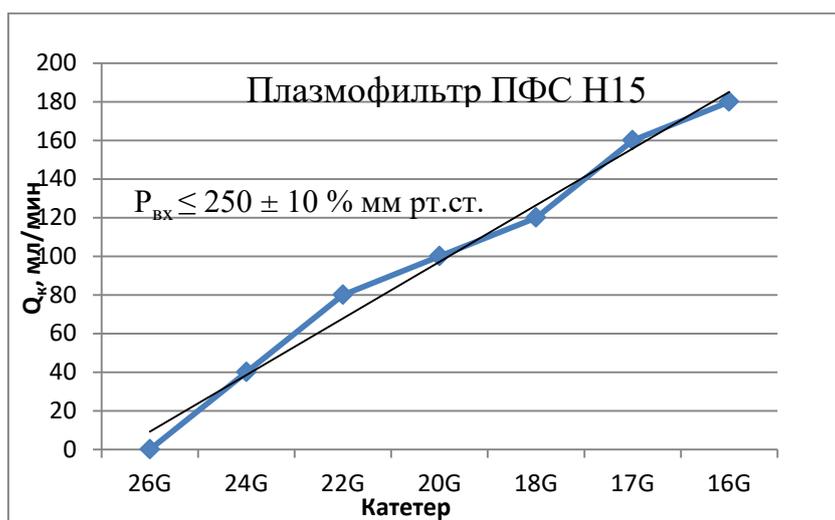


Рис.45. Зависимость максимально допустимой скорости перфузии крови от калибра внутривенного катетера при плазмофильтрации.

Под каждой точкой графика – допустимый диапазон скоростей перфузии крови на входе плазмофильтра при данном катетере. Во всех случаях давление не превышает 250 мм рт. ст. Чем больше диаметр катетера, тем больше максимально допустимая скорость перфузии крови.

Скорость перфузии крови выше обозначенной на точке графика, соответствующей калибрам катетеров 16–24 G, создает давление больше 250 мм рт.ст., при котором эритроциты проникают в плазму.

При скорости перфузии крови меньше 30 мл/мин происходит чрезмерная концентрация эритроцитов в плазмофильтре. Через 5-10 минут от начала перфузии эритроциты также начинают проникать в плазму.

В таблице 17 приведены важные для медицинской практики допустимая максимальная скорость перфузии крови в плазмофильтре ПФС Н15 при плазмофильтрации с использованием различных катетеров.

Максимальная допустимая скорость перфузии крови в зависимости от калибра внутривенного катетера.

Таблица 17

Калибр катетера, G	24	22	20	18	17	16
Q_k^{max} , мл/мин	50	80	100	120	160	180

3.4.5. Зависимость фильтрации плазмы от гидродинамических условий

Зависимость фильтрации плазмы от времени

Одной из основных характеристик плазмофильтра является его способность длительно и высокопроизводительно фильтровать плазму.

В связи с этим исследовали степень снижения производительности фильтрации плазмы плазмофильтром ПФС Н16 в сравнении с ПФМ-800 в течение 1 часа перфузии при скоростях 30 и 50 мл/мин. Катетер 18G.

Измерения проводили на 5-й, 15-й, 30-й и 60-й минуте от начала фильтрации. Длительность наблюдения выбрана 1 час, что совпадает со средней длительностью лечебной процедуры плазмафереза.

Ниже приведена таблица 18, в которой систематизированы результаты экспериментов.

Степень снижения фильтрации плазмы плазмофильтрами ПФС Н16 и ПФМ-800 в зависимости от длительности фильтрации.

Таблица 18

Плазмофильтр, исполнение	Q _к , мл/мин	t, мин	P _{вх} , мм рт. ст.	P _{вых} , мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	Q _п , мл/мин	J _р · 10 ⁻² , мл/мин · см ²	J _р ⁶⁰ / J _р ⁵
ПФМ-800, S _р = 800см ²	30	5	90	20	55	22	2,5	0,72
		15	90	20	55	22	2,5	
	30	30	90	30	60	16	1,8	
		60	90	30	60	16	1,8	
	50	5	150	70	110	34	3,8	0,76
		15	150	70	110	34	3,8	
	50	30	150	80	115	26	2,9	
		60	150	80	115	26	2,9	
ПФС, Н16 S _р = 243 см ² ,	30	5	100	30	65	16	6,5	0,92
		15	100	30	65	16	6	
		30	100	40	70	14,5	6	
	30	60	100	40	70	14,5	6	
	50	5	155	65	110	28	11	0,91
		15	155	65	110	28	10	
		30	155	75	115	26	10	
		60	155	75	115	26	10	

Последний столбец показывает отношение удельной производительности фильтрации плазмы на 60-й минуте к 5-й. Этот показатель позволяет провести сравнительную оценку различных плазмофильтров по степени снижения со временем их удельной производительности фильтрации плазмы.

Данные таблицы 18 представлены в виде графика на рис. 46, из которого следует, что к 20-й минуте фильтрации плазмы при скорости перфузии крови 30 мл\мин удельная производительность ее фильтрации у ПФС исполнение Н16 снижается на 8% , что в 3 раза меньше по сравнению с 28% у ПФМ-800. При большей скорости перфузии крови 50 мл\мин

снижение удельной производительности фильтрации плазмы у ПФС практически такое же, как и при 30 мл/мин - на 9%. У ПФМ-800 – на 24%.

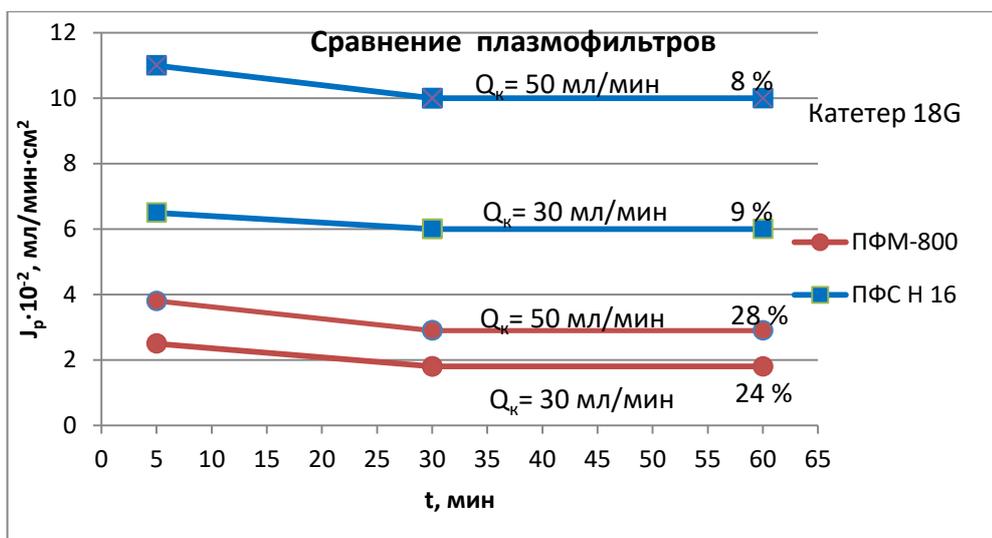


Рис.46. Удельная производительность фильтрации плазмы. Зависимость от времени при различных скоростях перфузии крови.

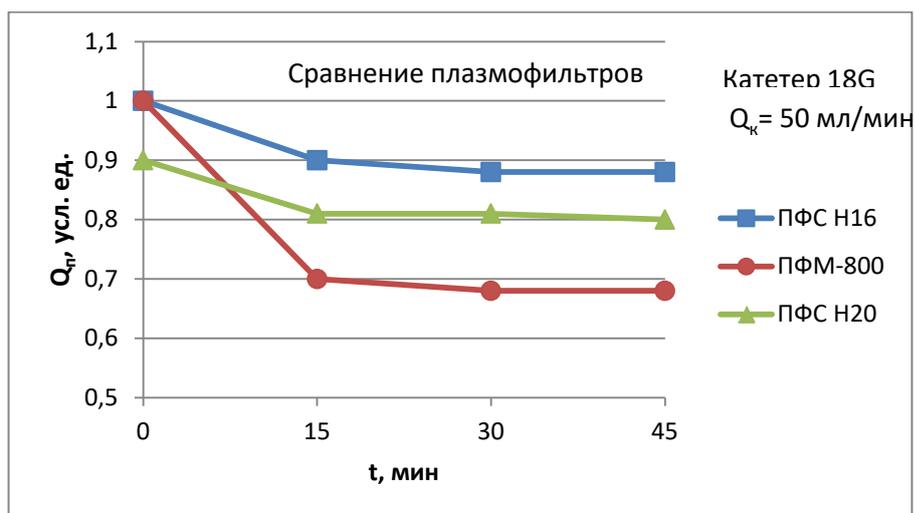


Рис. 47. Относительное снижение фильтрации плазмы в зависимости от времени.

На рис. 47 показан график снижения производительности фильтрации плазмы плазмофильтром ПФМ-800 по сравнению со спиральными плазмофильтрами ПФС исполнение Н20 ($S_p=186$ см²) и Н16 ($S_p=243$ см²), имеющих разные площади мембраны: меньшую и бóльшую. Начальная производительность фильтрации плазмы у ПФС Н16 и ПФМ-800 одинаковые. Но, спустя 15 минут, у ПФС Н16 - больше, чем у ПФМ-800. Плазмофильтр ПФС Н20 фильтрует вначале меньше плазмы, чем

плазмофилтры ПФС Н16 и ПФМ-800. Однако спустя 15 минут - больше, чем ПФМ-800.

Лучшие результаты по этому параметру у ПФС по сравнению с ПФМ обусловлены тем, что у ПФС сильно гидрофилизированная мембрана по сравнению с трековой мембраной. У ПФМ-800 краевой угол смачивания трековой мембраны - 75° , в то время как у ПФС - 38° . Чем меньше угол смачивания, тем в меньшей степени на такую мембрану осаждаются белки и липиды плазмы, блокируя поры.

Эти эксперименты показали, что из-за небольшого снижения производительности фильтрации плазмы можно использовать плазмофилтрат ПФС Н20 с меньшей площадью мембраны, сохранив при этом высокий суммарный выход плазмы за 1 час, больший, чем у ПФМ-800.

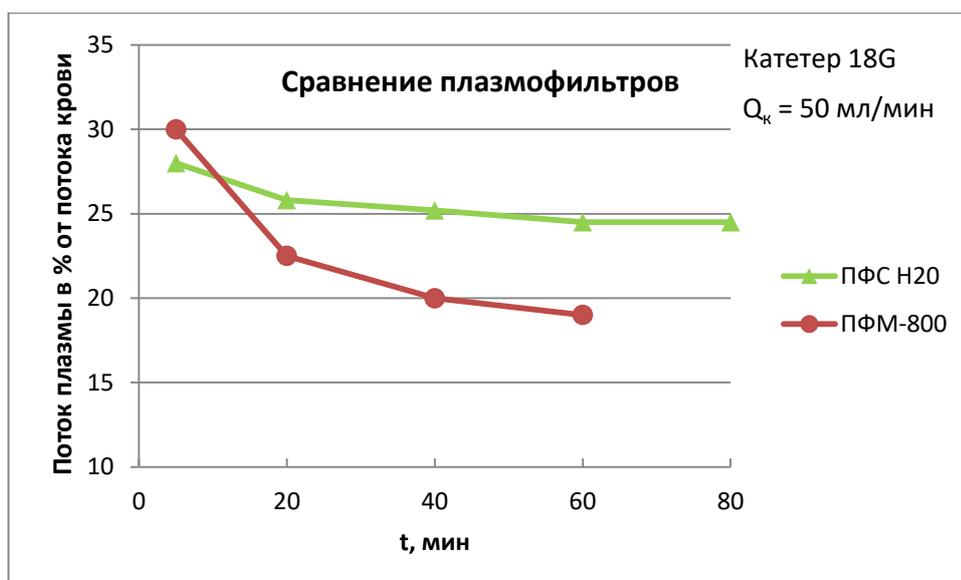


Рис. 48. Поток плазмы в зависимости от времени спирального ПФС Н20 и плоскостороннего ПФМ-800 плазмофилтратов.

Как видно из графика на рис.48 (площадь под кривыми) общий объем плазмы, полученный за 45-60 минут - время стандартной процедуры плазмафереза - у ПФС Н20 больше, чем у ПФМ-800. При том, что ПФС Н20 имеет в 4,3 раза меньшую площадь мембраны - 186 см^2 по сравнению с рабочей площадью мембраны - 800 см^2 плазмофилтрат ПФМ-800.

На экспериментальном стенде также была исследована длительная фильтрация плазмы в течение 8 часов плазмофильтром ПФС Н20. Оказалось, что поток плазмы на 8-м часу работы плазмофильтра практически не отличается от 1-го часа. Одно из объяснений этого явления помимо высокой гидрофильности мембраны - отсутствие застойных зон крови на участках герметизации мембраны, обусловленных конструкцией спирального модуля.

Восстановление производительности фильтрации плазмы после отмывания мембраны плазмофильтра

Возможность восстановления производительности фильтрации плазмы имеет большое практическое значение. В ряде случаев позволяет довести процедуру плазмафереза до получения необходимого объема плазмы, не заменяя плазмофильтр в процессе процедуры.

Эксперимент проводили с использованием плазмофильтра ПФС Н10 на стенде. Кровь имела низкий гематокрит Нt - 25%. Катетер 18G. Значения показателей измеряли каждые 2 минуты, начиная с 5-й по 25-ю минуту от начала фильтрации плазмы.

С целью изучения возможности повышения производительности фильтрации, снижающейся из-за засорения пор и концентрационной поляризации, на 60-й минуте отмывали мембрану 1 минуту потоком крови, перекрыв отток плазмы. После чего измерения проводили через 15 и 20 минут от момента завершения отмывки.

Результаты исследований систематизированы в таблице 19 и представлены на графике рис.48.

Восстановление производительности фильтрации плазмы спиральным плазмофильтром ПФС Н10 после отмывания мембраны

Таблица 19

ПФС, исполнение	t, мин.	Q _к , мл/мин	P _{вх} , мм рт. ст.	P _{вых} , мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	Q _п , мл/мин	η _к , %
Н10	5	30	90	20	55	22	73,3
S _p = 422 см ²	7	52	150	60	105	38	73,0

9	68	200	90	145	47	69,1
11	84	250	120	185	57	67,8
13	100	300	170	235	66	66
Повторное измерение параметров через 25 минут от начала фильтрации						
25	30	90	20	55	21,5	71,7
27	52	150	60	105	36	69,2
Повторное измерение параметров через 60 минут от начала фильтрации						
60	52	150	60	105	33,5	64,4
Повторное измерение параметров после 2-х минутной отмывки мембраны						
62	52	150	50	100	35	70
Повторное измерение параметров через 15 минут после отмывки						
77	52	150	60	105	34	65,4
Повторное измерение параметров через 20 минут после отмывки						
82	52	150	60	105	33,5	64,4

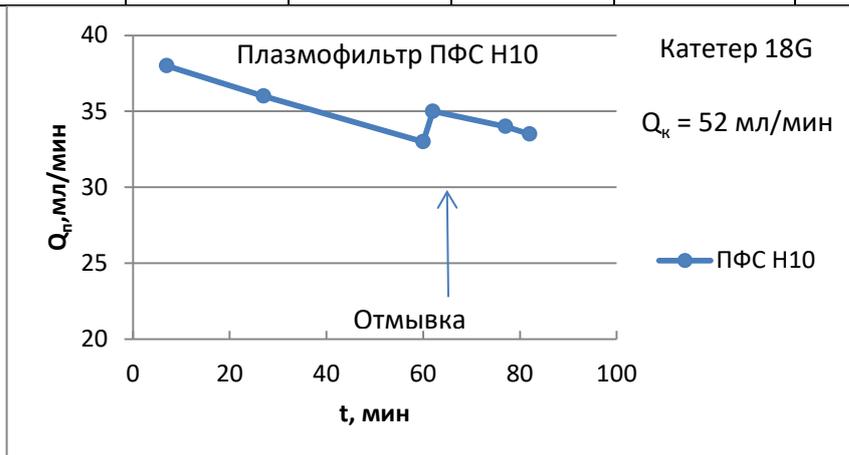


Рис.49. Отмывание мембраны плазмофильтра ПФС Н10.

Производительность фильтрации плазмы восстанавливается не полностью.

Отмывание мембраны перфузируемой кровью при перекрытом потоке плазмы позволяет частично восстановить производительность фильтрации плазмы. Скорость фильтрации плазмы на 7-й минуте составила 38 мл/мин. При этом скорость перфузии крови равна 52 мл/мин. На 60 минуте скорость фильтрации плазмы упала до 33,5 мл/мин. 1 минутная отмывка мембраны позволила увеличить ее до 35 мл/мин, но не достигла 7-и минутного уровня. В течение 20 минут после отмывки мембраны скорость фильтрации плазмы плавно падала до уровня, с которого начали отмывать мембрану. Общая потеря производительности фильтрации плазмы за 1 час 20 минут не превысила 13 %.

Этим приемом можно пользоваться, что было проверено в клинике, для частичного восстановления начальной высокой производительности фильтрации плазмы. И несколько раз за процедуру в случае, когда у пациента наблюдается высокий коагуляционный потенциал и вязкость крови.

Зависимости скорости фильтрации плазмы, давлений на входе и выходе крови из плазмодифilterа от гематокрита

Исследовали плазмодифilter ПФС Н20 ($S_p = 186 \text{ см}^2$). Объем крови в контейнере экспериментального стенда 375 мл. Катетер 18G.

После отбора порции плазмы 25 мл, который приводил к повышению гематокрита, измеряли скорость фильтрации плазмы Q_p , давления на входе и выходе крови из плазмодифilterа $P_{вх}/P_{вых}$ при фиксированной скорости перфузии крови 51 мл\мин. Определяли время в течение которого отбирали каждые 25 мл плазмы. Контейнер для сбора плазмы находился на уровне расположения плазмодифilterа на стенде.

Результаты экспериментов приведены в табл. 20 и на графике рис. 50.

Скорость фильтрации плазмы, давление крови на входе и выходе из плазмодифilterа ПФС Н20 и ТМД в зависимости от гематокрита.

Таблица 20

№	$-V_p$, мл	V_k , мл	Ht_k , %	Q_k , мл/мин	Q_p , мл/мин	η_k , %	t, сек	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	ΔP (ТМД), мм рт. ст.	Ht_k , %
1	-	375	30	51	-	-	-	150	75	112,5	-
2	-25	350	32	51	15,5	30,4	97	150	75	112,5	34,6
3	-50	325	34,6	51	16	31,4	93	160	75	117,5	37,5
4	-75	300	37,5	51	16,8	32,9	89	170	80	125	55,9
5	-100	275	55,9	51	17,6	34,5	85	190	90	140	62,6
6	-125	250	62,6	51	18,3	35,9	82	210	100	155	70

V_p - объем порции фильтруемой плазмы – 25 мл. V_k – остаточный объем крови в контейнере, t – продолжительность фильтрации 25 мл плазмы.

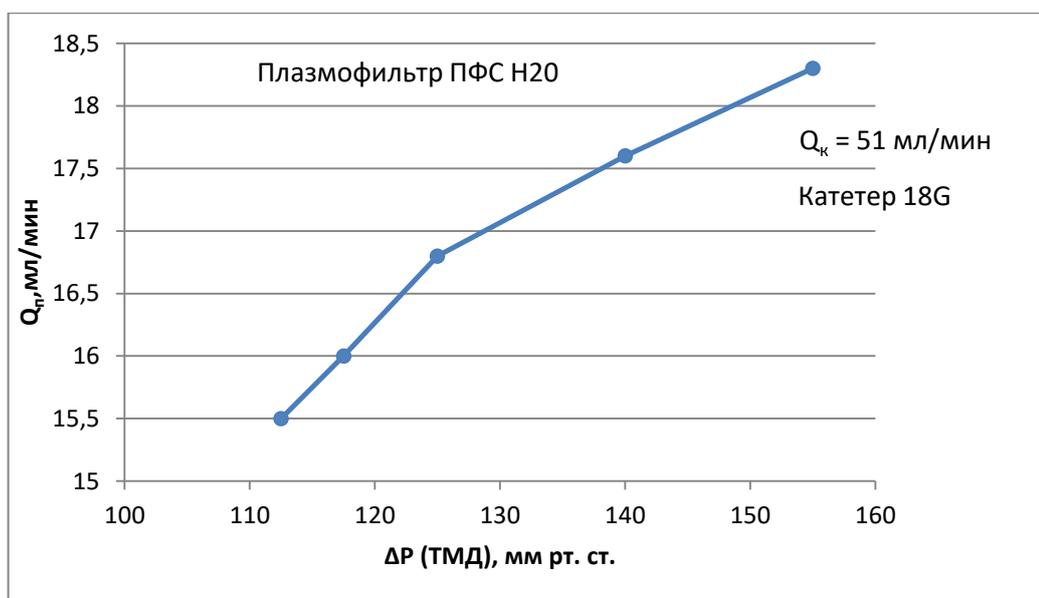


Рис. 50. Зависимость скорости плазмофильтрации от ТМД.

Перегиб кривой в точке ТМД = 125 мм рт. ст. связан с резким повышением вязкости крови при ее сгущении по достижении и превышении $Ht = 55\%$, который является верхней границей физиологической нормы.

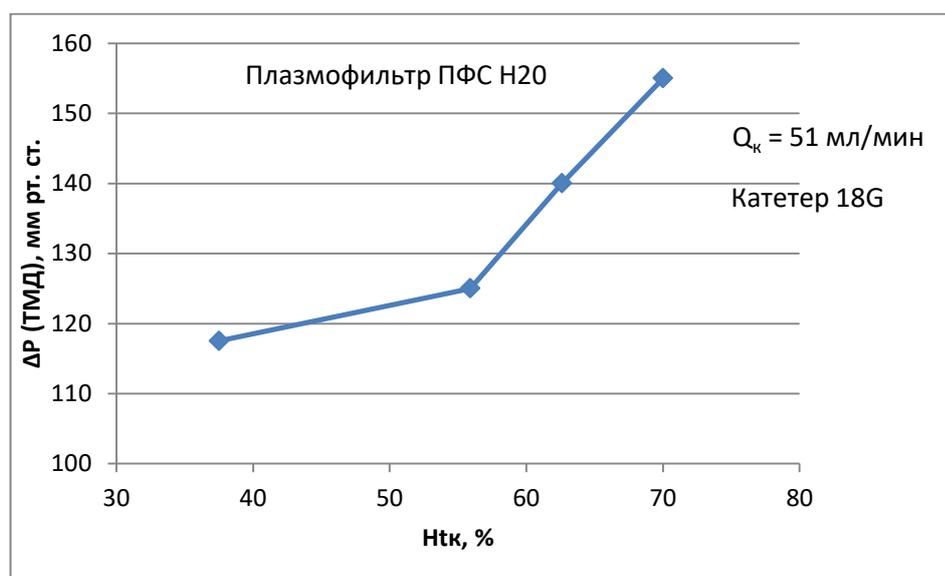


Рис. 51. Влияние гематокрита на ТМД при постоянной скорости перфузии крови.

По достижении гематокрита 55% угол наклона кривой скачком увеличивается. Вне физиологического диапазона гематокрита 55–70% ТМД возрастает в большей степени при возрастании гематокрита, чем в физиологическом диапазоне гематокрита 35–55% при фиксированной скорости перфузии крови. Из графиков рис. 50-51 следует, что, несмотря на

повышение гематокрита, которое приводит к снижению содержания плазмы в крови, объемная скорость фильтрации плазмы возрастает, т.к. одновременно пропорционально растет ТМД. На скорость фильтрации плазмы в большей степени влияет ТМД, чем гематокрит.

Из таблицы 20 (строка 6) также следует, что спиральный плазмофильтр ПФС Н20 имеет хорошую производительность фильтрации плазмы, которая лежит в интервале 30,4 – 35,9% от потока крови. При этом гематокрит находится в допустимых пределах 30–70%, а давление на входе плазмофильтра достигает 210 мм рт. ст. и не превышает допустимого.

Симметрии плазмофильтра относительно входа и выхода крови

Симметрия плазмофильтра относительно входа и выхода крови важна для удобства его расположения на аппарате вместе с другими элементами экстракорпорального контура при различном положении пациента относительно аппарата для плазмафереза (слева или справа). Проведен эксперимент, в котором плазмофильтр ПФС Н 20 располагали вертикально. Катетер 18 G. Скорости перфузии крови - 30 мл/мин. Исследовалась производительность фильтрации плазмы. Через некоторое время меняли местами вход и выход крови.

Измерения производительности фильтрации плазмы показали, что производительность не зависит от того снизу или сверху плазмофильтра подается и отводится кровь (табл.21, рис. 52).



Рис. 52. Слева – вход крови в плазмофильтр снизу, справа – сверху.

*Фильтрация плазмы в зависимости от стороны входа крови в спиральный
плазмочильтр ПФС Н 20*

Таблица 21

Вход крови в плазмочильтр	Q_k , мл/мин	$P_{вх}/ P_{вых}$, мм рт. ст.	$Q_{п}$, мл/мин
Снизу	30	90/25	14,5
Сверху	30	90/25	14,5

Таким образом, продемонстрировано, что плазмочильтр обладает симметрией плазмочильтрации, не зависящей от того, с какой стороны подается кровь в плазмочильтр: снизу или сверху.

Гравитационный способ фильтрации плазмы

В клинической практике иногда, в случае отсутствия электричества, проводят безаппаратный лечебный плазмаферез [110, 111], когда сепарацию крови в плазмочильтре осуществляют, используя силу тяжести крови в контейнере, помещенном на трансфузионную стойку высотой около 2-х метров. До уровня расположения плазмочильтра на трансфузионной стойке - $h_1 = 1$ м (73 мм рт. ст.). Если плазму и сконцентрированную кровь собирают в контейнер, расположенный у основания стойки, то добавляется разрежение (отрицательное давление) с обратной стороны мембраны: минус 73 мм рт. ст. Итого трансмембранное давление – примерно 146 мм рт.ст. Результаты эксперимента приведены в таблице 22.

*Фильтрация плазмы спиральным плазмочильтром ПФС Н20 с
использованием силы тяжести.*

Таблица 22

Плазмочильтр, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	$Q_{п}$, мл/мин	η_k , %	$H_{тк}$, %
ПФС Н20,	50	73	0	11,5	23	39
$S_p - 186 \text{ см}^2$	50	146	0	20,5	41	51

Плазмы извлекается из крови в обоих случаях недостаточно, т.к. гематокрит $H_{тк}$ не достигает предельно допустимой величины 70-75%, при

котором максимально концентрируется кровь и не возникает ее повреждение. Надо либо замедлить течение крови с 50 до 30 мл/мин, повысив тем самым выход плазмы в единицу времени из-за более длительного контакта крови с мембраной. Либо увеличить площадь S_p мембраны, установив, например плазмофильтр ПФС Н15. Последнее лучше, т.к. удлинение процедуры фильтрации крови для пациента нежелательно.

Проведен эксперимент с сепарацией 500 мл крови. $Ht_n = 40\%$. Результаты приведены в таблице 23.

Фильтрация плазмы плазмофильтром ПФС Н15 с помощью силы тяжести

Таблица 23

Плазмофильтр, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	P_n , мм рт. ст.	ΔP , мм рт. ст.	t , мин.	Q_n , мл/мин	η_k , %	Ht_k , %
ПФС Н15 $S_p - 260 \text{ см}^2$	30	80	0	- 70	150	17	17,2	57	70

Влияние изменения высоты крови в контейнере можно пренебречь, т. к. изменение давления относительно небольшое ~ 15 мм рт. ст.

Гематокрит достиг предельной величины. Плазмы получили 215 мл. Клеточный концентрат (эритромаасса) – 285 мл.

Замечание. Для каждого метода лечебного или донорского плазмафереза: аппаратный, безаппаратный, постоянный или импульсный поток крови в различных вариантах исполнения существует плазмофильтр с оптимальной рабочей площадью S_p мембраны, обеспечивающей максимально возможный выход плазмы в каждой конкретной ситуации.

Фильтрация плазмы с подпором давлением с обратной стороны мембраны

Максимально допустимая скорость перфузии крови в плазмофильтре ПФС Н15 равна 100 – 120 мл/мин. Выше этой скорости давление на входе плазмофильтра превышает 250 - 280 мм рт. ст. и эритроциты проникают в плазму. Максимальная скорость фильтрации плазмы без проникновения в плазму эритроцитов не превышает 34 мл/мин. Предложен и исследован

способ, позволяющий повысить скорость крови и скорость потока плазмы. При этом избежать проникновения в нее эритроцитов, несмотря на то, что давление крови на входе в плазмофильтр выше допустимого.

Способ реализуется путем создания противодействия с обратной стороны мембраны за счет сужения роликовым зажимом просвета трубки, отводящей плазму. Подпор может быть создан любым другим способом, например, с помощью обратного клапана, который открывается при определенном давлении, либо созданием любого другого гидравлического препятствия. В этом случае ТМД равно $(P_{вх} + P_{вых})/2 - P_{плазмы}$. Давление на входе крови в плазмофильтр уменьшается за счет противодействия. Это эффективное давление равно $\Delta P_{вх} = P_{вх} - P_{плазмы}$.

Для проверки предложенного способа с плазмофильтром ПФС Н15 был проведен эксперимент (рис 53), а результаты показаны на графике рис. 54.

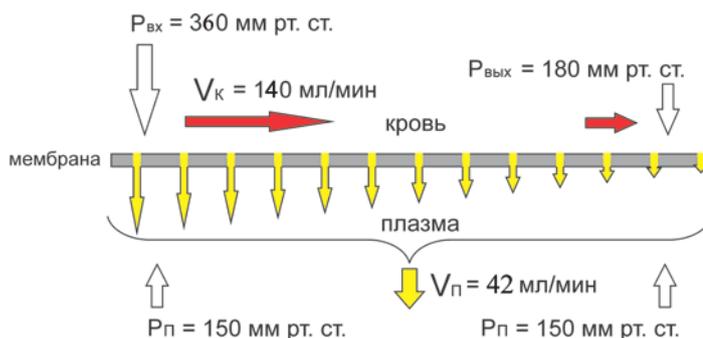


Рис. 53. Схема фильтрации плазмы с противодействием.

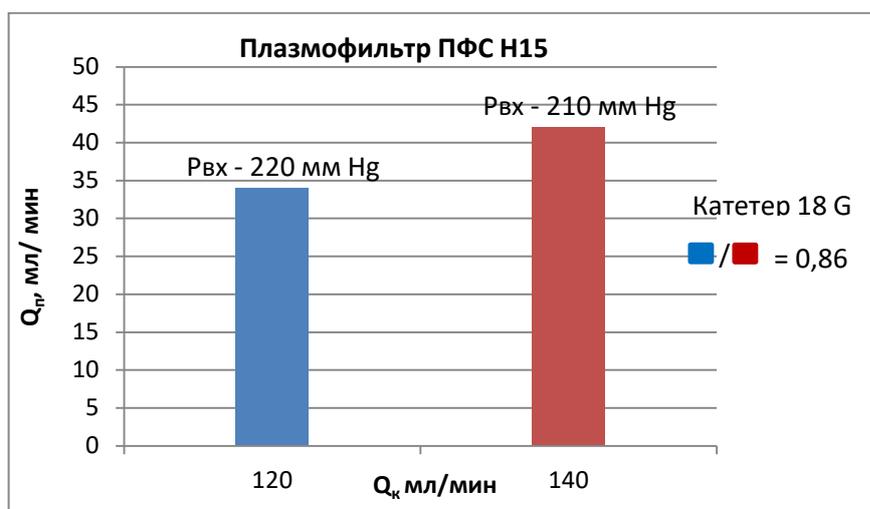


Рис. 54. Фильтрация плазмы. Слева – без противодействия, справа – с противодействием со стороны канала плазмы.

Противодавление 150 мм рт. ст. приложено с обратной стороны мембраны. $\Delta P_{\text{ТМД}} = (360 + 180) / 2 - 150 = 120$ мм рт. ст. Эффективное входное давление на мембрану - $\Delta P_{\text{вх}} = 210 (360 - 150)$ мм рт. ст. стало меньше допустимого. При скорости потока крови 140 мл/мин и $P_{\text{вх}} = 210$ мм рт.ст. (с подпором) плазма фильтровалась со скоростью $Q_{\text{п}} = 42$ мл/мин без проникновения в нее эритроцитов. На 23,5% больше по сравнению с 34 мл/мин, чем при почти том же давлении, создаваемым меньшим потоком крови 120 мл/мин. При давлении 360 мм рт. ст., создаваемым потоком крови 140 мл/мин без подпора противодавлением $P_{\text{п+}} = 150$ мм рт. ст. эритроциты также проникают через мембрану в плазму.

Одно из объяснений этого явления, которое можно использовать на практике состоит в том, что высокое давление на мембрану со стороны канала крови одновременно создает высокую скорость потока крови над мембраной. Этот высокоскоростной поток за счет возросшего кинематического давления на эритроцит не позволяет ему сильно прижиматься к порам мембраны и накапливаться там, образуя «вторичную» мембрану. Происходит эффективная отмывка мембраны высокоскоростным потоком крови от осаждающихся на нее эритроцитов, которые прижимаются к порам мембраны потоком плазмы. При этом эритроцит не повреждается.

Способ рекомендован и применен в клинической практике при импульсных режимах перфузии крови, создаваемых аппаратом Гемос-ПФ.

3.4.6. Сравнение спирального, плоскокамерных и половолоконного плазмофильтров

В табл. 24 проведено сравнение параметров спирального плазмофильтра ПФС Н15 с известными плазмофильтрами [112, 113].

Соотношение параметров спирального, плоскокамерных и волоконного плазмодифильтров различных марок.

Таблица 24

№	Плазмодифильтр	ПФС Н15, спиральный	ПФМ-800, плоско- камерный	ПФМ-01-ТТ, плоско- камерный	PlasmaFlux, поло- волоконный
1	Внешний вид				
2	Страна происхождения	Россия	Россия	Россия	Германия
3	Производитель	НПП Биотех-М	Плазмо- фильтр	Трекпор Технолоджи	Фрезениус
4	Объем корпуса, см ³	30,5	35	164	392,5
5	Площадь мембраны, см ²	327	1500	2250	3000
6	Рабочая площадь мембраны, см ²	262	892,5	800	2700
7	Коэф. использования площади мембраны, %	84	59,5	35,5	90
8	Коэф. потерь площади мембраны, %	16	40,5	64,5	10
9	Коэф. компактности укладки мембраны, см ² /см ³	9	16	4,9	6,9
10	Объем заполнения кровью, мл	5	20	25	37
11	Остаточный объем плазмы, мл	3	20	20	67
12	Средний поток плазмы относительно потока крови, %	32	28	25	35
13	Поток плазмы (мл/мин) при потоке				

№	Плазмофильтр	ПФС Н15, спиральный	ПФМ-800, плоско- камерный	ПФМ-01-ТТ, плоско- камерный	PlasmaFlux, поло- волоконный
	крови Q_k - 50 мл/мин: - в начале фильтрации, t_n - 5 мин, - в конце фильтрации, t_k - 60 мин.	16 14	14 10	12,5 8,5	18 15
14	Удельная производительность плазмофильтра при потоке крови Q_k - 50 мл/мин, 10^{-3} мл/мин·см ²	48,9	9,3	5,5	6,0
15	Отношение удельной производительности плазмофильтров 1-4 к плазмофильтру 1.	1	0,19	0,11	0,12

Данные таблицы 24, получены прямыми измерениями в экспериментах с кровью, расчетами и из паспортов плазмофильтров №№ 2-4. Данные строки 13 таблицы 24 для наглядности изображены на графике рис.55.

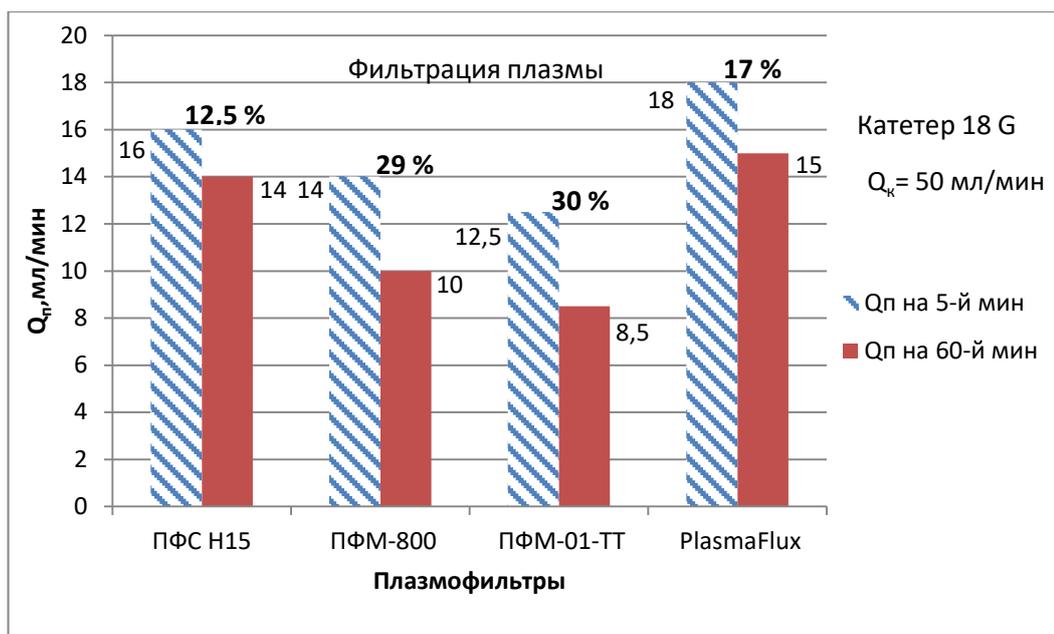


Рис. 55. Производительность фильтрации плазмы в начале и в конце процедуры плазмафереза. Представлены плазмофильтры различного конструктивного исполнения: спиральный ПФС Н15, плоскокамерные ПФМ-800/ПФМ-01-ТТ, половолоконный PlasmaFlux.

Импортный плазмофильтр PlasmaFlux имеет бóльшую на 2 мл/мин начальную производительность фильтрации плазмы, чем спиральный ПФС Н15. Но у ПФС Н15 за время процедуры плазмафереза начальная производительность фильтрации плазмы снижается меньше - на 12,5% по сравнению с 17,5% у PlasmaFlux. Значительное снижение со временем производительности фильтрации плазмы наблюдается у плазмофильтров ПФМ, которое обусловлено низкой гидрофильностью трековой мембраны и наличием 30-и застойных зон крови общей длиной 300 см вдоль швов герметизации мембран в камерах крови и плазмы с обеих сторон. В этих местах наблюдается замедление пристеночного кровотока. Происходит активация механизмов коагуляции крови и «спекание» клеток, еще больше замедляющее кровотока. В силу этих причин начальная производительность фильтрации плазмы через 15 – 20 минут значительно снижается.

Проведено сравнительное исследование еще одного импортного плазмофильтра. В качестве эталона выбран один из лучших на сегодняшний день плазмофильтр ТРЕ-1000 (Baxter/Gambro), обладающий высокой удельной производительностью фильтрации плазмы, который часто используют в медицинской практике при проведении плазмафереза.

Условия исследования: бычья кровь, Нt = 32 %, содержание общего белка – 60 г/л, Т = 37 °С. Соотношение антикоагулянт/кровь = 1/12. Антикоагулянт – 4 % р-р цитрата натрия. Q_к - 50 мл/мин, ТМД – 100 мм Нг.

Измерения параметров датчиками аппаратов и стенда:

- Плазмофильтр половолоконный ТРЕ-1000. Аппарат Prismaflex; присоединение вены с помощью фистульной иглы 16 G.
- Плазмофильтр спиральный ПФС Н15. Аппарат «Гемос-ПФ»; присоединение вены с помощью внутривенного катетера 18 G,.

Плазмофильтр ПФС Н15 превзошел ТРЕ-1000 по большинству показателей. Меньше по объемным габаритам в 13,5 раз, объему заполнения кровью в 4,5 раза, остаточному объему плазмы в 9 раз, рабочей поверхности мембраны в 5 раз, не уступая при этом по производительности фильтрации.

Плазмофильтр ПФС Н15 эффективно работает при скоростях перфузии крови от 30 до 100 мл/мин. В том числе с периферическими венами, обеспечивающими кровоток в диапазоне 30-60 мл/мин. Такую скорость перфузии крови используют в подавляющем большинстве случаев при проведении лечебного плазмафереза. Плазмофильтр ТРЕ-1000 в большей степени применим для перфузии крови, отбираемой из центральных вен, в достаточно редких случаях проведения обменного плазмафереза. При проведении этой процедуры плазмофильтр ПФС Н15 уступает плазмофильтру ТРЕ-1000.

Удельная производительность композитной мембраны в плазмофильтре ПФС Н15 при практически одинаковых ТМД (отличие не более 25 %) почти в 6,5 раз больше, чем у половолоконной мембраны ТРЕ-1000 при скорости перфузии крови 50 мл/мин. С этой скоростью часто отбирают кровь из кубитальной (локтевой) периферической вены при проведении лечебного плазмафереза.

Исследованы показатели фильтрации плазмы у разработанного 3-х лепесткового спирального плазмофильтра ПФС Н15 при разном гематокрите, в т.ч. при $Ht = 32\%$. В качестве сравнения из паспорта изделия взяты экспериментальные данные для ТРЕ-1000, полученные производителем также при $Ht = 32\%$. Результаты исследований и паспортные данные сведены в таблице 25 и отражены на графиках рис. 56.

Параметры фильтрации плазмы 3-х лепестковым спиральным плазмофильтром ПФС Н15 в зависимости от гематокрита

Таблица 25

Плазмофильтр, исполнение	Q_k , мл/мин	$P_{вх}/P_{вых}$, мм рт.ст.	Q_p , мл/мин		η , %	
			$Ht - 32\%$	$Ht - 45\%$	$Ht - 32\%$	$Ht - 45\%$

ПФС Н 15 $S_p = 262 \text{ см}^2$ Катетер 18 G	30	80/50	13,6	10,5	45,3	35,0
	50	150/100	19,0	15,4	38,0	30,8
	60	170/120	21,0	17,0	35,0	28,3
	80	240/180	26,0	21,0	32,5	26,3
	100	310/240	29,0	23,5	29,0	23,5

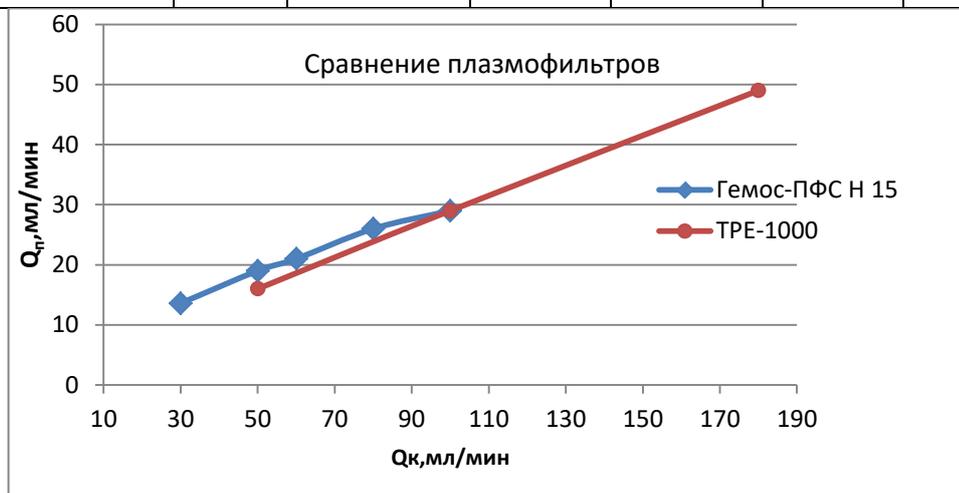


Рис. 56. Плазмофильтрация в зависимости от скорости перфузии крови H_t - 32%. Сравнение плазмофильтров ПФС Н15 и ТРЕ-1000.

Из таблицы 25 и графика рис. 56 следует: плазмофильтр ПФС Н15 и ТРЕ-1000 одинаково фильтруют плазму в диапазоне скоростей перфузии крови 50 – 100 мл/мин.

Плазмофильтр ТРЕ-1000 практически не работает с узкими венами детей и маловесных пациентов, т.к. они не могут обеспечить необходимый кровоток от 50 мл/мин, а плазмофильтр ПФС Н15 в этом случае применим.

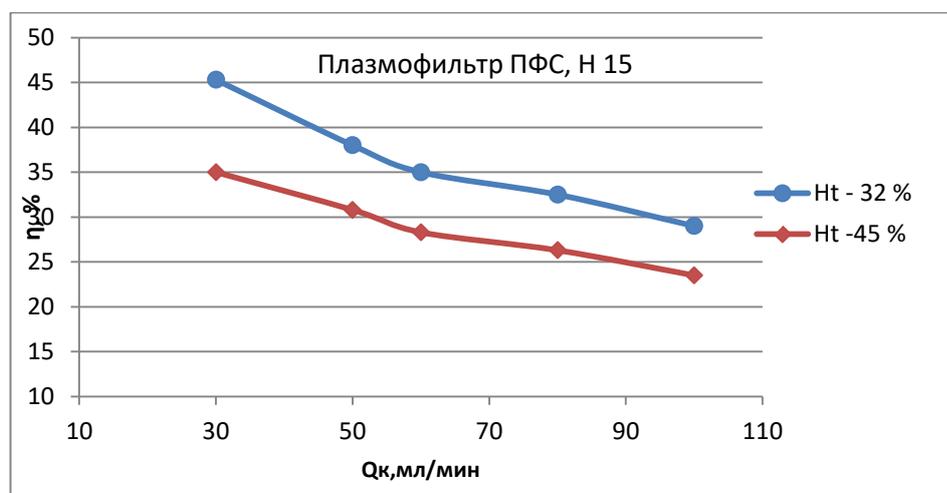


Рис. 57. Зависимость гидравлического КПД спирального плазмофильтра ПФС Н15 от скорости потока крови при различном гематокрите.

При низком гематокрите 32% гидравлический КПД плазмофилтра ПФС Н15 изменяется в диапазоне 45 – 29 %. При высоком гематокрите – 45% изменяется в диапазоне 35 - 23%. Скорость перфузии крови поддерживалась в диапазоне 30-100 мл/мин. Снижение обусловлено тем, что в первом случае в единице объема крови плазмы содержится больше, а во втором – меньше. Наибольшее извлечение плазмы из потока крови в процентном отношении, как следует из таблицы 30, происходит при низких скоростях ее перфузии, в частности при 30 мл/мин.

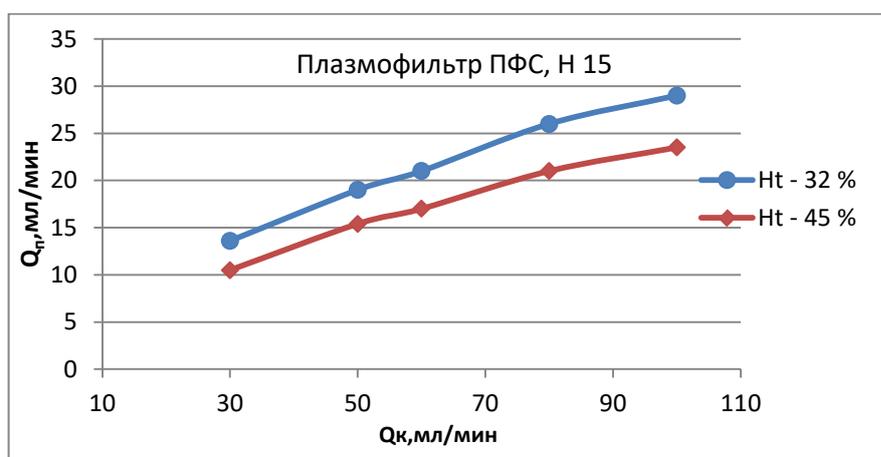


Рис. 58. Производительности фильтрации плазмы спиральным плазмофилтром ПФС.Н15. Зависимость от потока крови при различном гематокрите.

Плазмофилтр ПФС Н15 с диализными коннекторами был использован при проведении процедуры лечебного плазмафереза на аппарате Prismaflex в отделении реанимации ГКБ № 52 ДЗМ г. Москвы, где подтверждено достижение значений параметров, приведенных в таблице 29.

Таким образом, новый спиральный плазмофилтр ПФС исполнение Н15 обладает преимуществами в случае необходимости использования вен малого калибра с низким кровотоком и узких катетеров 18–20 G у детей и маловесных пациентов при проведения процедур лечебного плазмафереза.



Рис. 59. Результаты 5-и кратной оптимизации мембранного модуля спирального плазмофильтра ПФС Н15. Производительность фильтрации плазмы у обоих мембранных модулей одинаковая.

Слева: первый вариант однолепесткового мембранного модуля (разрезанный на части для сравнения) с многослойными сетками трикотажного плетения в каналах крови и плазмы вначале разработки и исследования – до оптимизации параметров. Справа: 3-х лепестковый мембранный модуль с однослойными сетками ситового плетения в каналах крови плазмы – после оптимизации параметров.

Удельная производительность фильтрации плазмы, использование полезной площади мембраны, объем заполнения кровью, и ряд других параметров улучшены в 5 раз у 3-х лепесткового модуля (справа).

3.4.7. Исследование импульсных режимов сепарации крови

Импульсный режим фильтрации плазмы характеризуется тем, что позволяет снизить концентрационную поляризацию и повысить производительность фильтрации плазмы мембранным плазмофильтром [34, 73, 20, 114-115, 75]. Кроме того, в случае использования пульсового насоса удастся организовать наиболее ценный для клинической практики, т.н. одноигольный малотравматичный вариант проведения мембранного плазмафереза, когда забор и возврат крови проводят через один однопросветный катетер, присоединенный к единственной вене.

В настоящем разделе приведены результаты исследований импульсных режимов перфузии крови в спиральном плазмофильтре. Определены оптимальные гидродинамические параметры и предложена одноигольная схема экстракорпорального контура аппарата, с помощью

которого реализуют пульсационный режим перфузии крови. В упрощенной варианте эта схема представлена на рис. 60.

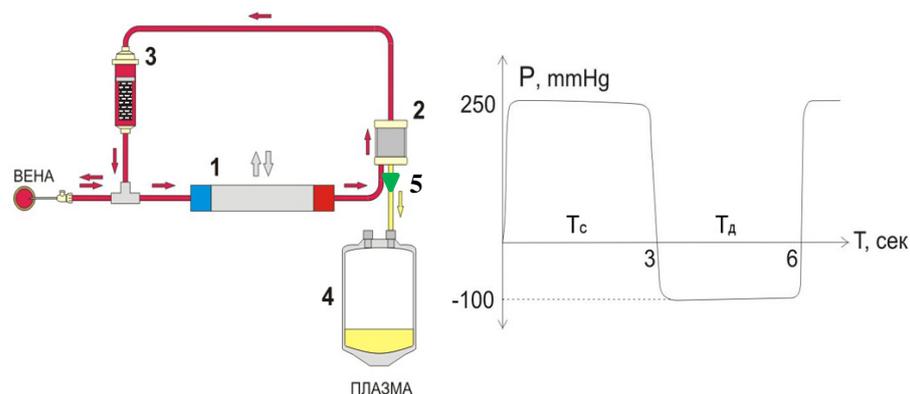


Рис. 60. Схема 1-игольного плазмафереза, реализующая импульсный режим перфузии крови с помощью пульсового насоса. Справа – график изменения давления над мембраной.

Состав экстракорпорального контура: 1 - пульсовый насос: эластичная трубка с 2 обратными клапанами, задающая однонаправленный импульсный ток крови. 2 - спиральный плазмофильтр. 3 - воздушная ловушка, 4 - контейнер для сбора плазмы. 5 – клапан. Линии отбора и возврата крови соединены между собой через тройник.

Справа показан график изменения давления над мембраной плазмофильтра. T_c – длительность фазы давления (систола) в контуре крови, когда кровь нагнетают, сжимая трубку насоса. В это время происходит фильтрация плазмы и одновременно возврат деплазмированной крови в вену. Давление в контуре удерживают на постоянном уровне, не выше 250 мм рт. ст. T_d – длительность диастолы насоса - фазы разрежения (отрицательное вакуумметрическое давление), когда происходит отбор крови из вены в распрямляющую камеру насоса. В это время плазма не фильтруется. T - продолжительность одного импульса: $T = T_c + T_d$, $n = 60 \setminus T$ – количество пульсаций насоса в минуту.

В схеме (рис. 60) вход и выход крови совпадают. Кровь в катетере движется в прямом и обратном направлении, постоянно промывая катетер и предотвращая его тромбирование. Разрежение давления в насосе в фазу

диастолы (с потерями) передается через общую точку контура (тройник) в каналы крови плазмофилтра на фильтрующую поверхность мембраны и вызывает небольшой обратный ток плазмы через мембрану. Этот противоток ограничивает клапан 5, расположенный на линии отвода плазмы из плазмофилтра. Кровоток в плазмофилтре выглядит следующим образом. В фазу систолы (давления) возникает пульсовая волна, формирующая концентрационную поляризацию. Давление некоторое время удерживается на постоянном уровне, затем сбрасывается. В фазу диастолы (разрежение) кратковременный и небольшой обратный ток плазмы разрушает концентрационную поляризацию.

На рис. 61 и 62 представлена схема 1-игольного экстракорпорального контура (ЭК), содержащего спиральный плазмофилтр и пульсовой насос, аппарата «Гемос-ПФ», который реализует описанный выше импульсный режим фильтрации плазмы с чередующимся давлением/разрежением. Аппарат совместно со стендом для сепарации крови использовали для исследования импульсных режимов гидродинамики крови в спиральном плазмофилтре.

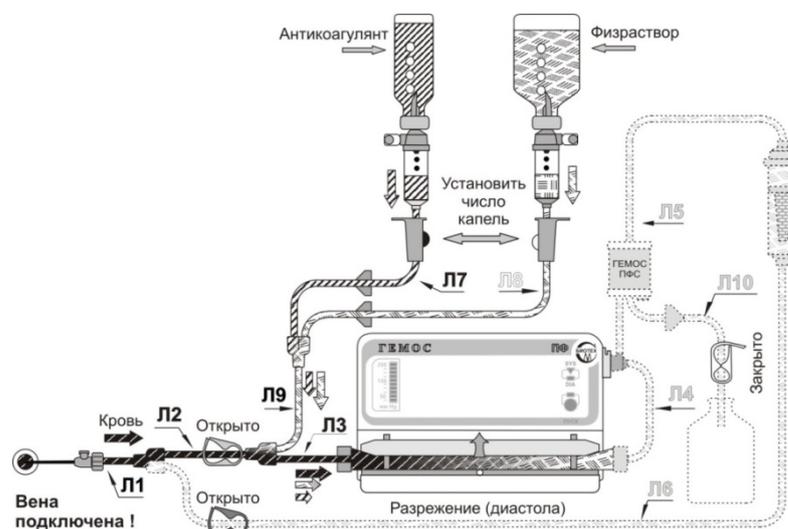


Рис. 61. Схема экстракорпорального контура со спиральным плазмофилтром «Гемос-ПФС» одноигольного аппарата для плазмафереза «Гемос-ПФ». Фаза диастолы (разрежения) пульсового насоса. Показаны потоки крови, антикоагулянта и дилуэнта (физраствора), заполняющие

распрямляющую камеру насоса. В эту фазу плазма не фильтруется. ЭК аппарата имеет объем 40 мл.

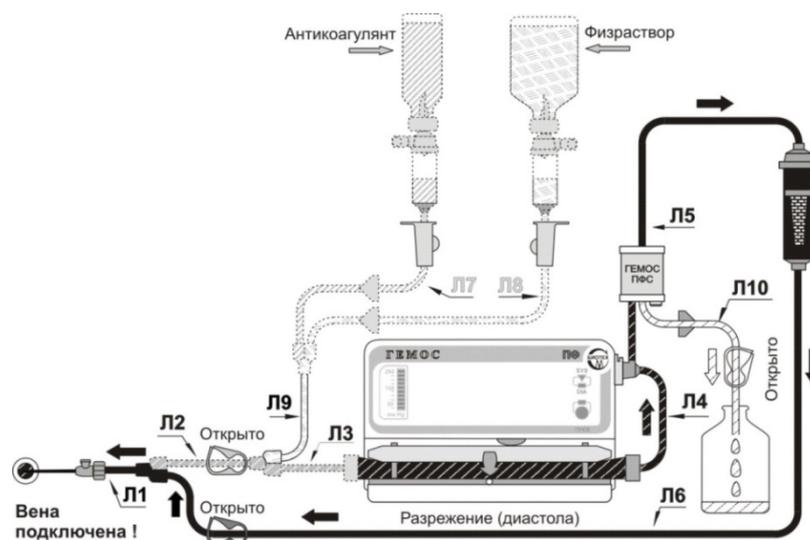


Рис. 62. Фаза систолы (давления) пульсового насоса. Показаны потоки крови, возвращаемой в вену, и плазмы, собираемой в контейнер.

Физиологический аналог пульсового насоса – сердце. ЭК - большой круг кровообращения. Как и в организме, циркуляция крови происходит в замкнутом контуре.

Условия экспериментов. Аппаратом Гемос-ПФ с пульсовым насосом 5 и 10 мл отбирали кровь из 1000 мл контейнера экспериментального стенда, и создавали импульсные потоки крови через плазмофильтр. В контуре крови перед плазмофильтром с помощью аппарата устанавливали порог давления от 100 до 250 мм рт. ст., который поддерживался автоматически.

Для сравнения выбран аппарат Аутоферезис-С (США), работающий с вращающимся мембранным плазмофильтром Plasmacell, который позволяет получить 600 мл плазмы в среднем за 40 минут, т.е. со скоростью 900 мл\час.

Кровь отбирали и возвращали через катетер 18 G. Устанавливали насосы с разными объемами заполнения 5 или 10 мл. Все измерения проведены в установившемся режиме в период от 20 до 30 минуты от начала фильтрации. Результаты приведены в табл. 27 и для наглядности - в виде графиков на рис. 63 - 65.

*Показатели процесса фильтрации плазмы плазмофильтром ПФС Н12
при импульсном режиме перфузии крови.*

Таблица 27

Плазмофильтр, исполнение	$V_{н}$, мл	$P_{вх}$, мм рт ст	$T_{с}$, сек.	$T_{д}$, сек	$T_{с+д}$, сек	$Q_{с}$, мл/мин	$Q_{д}$, мл/мин	$Q_{п}$, мл	η , %	Q , мл/ч
ПФС, Н12 $S_p = 340 \text{ см}^2$ Катетер 18 G	5	100	7	2	9	43	150	2	40	800
		150	5	2	7	60	150	2	40	1028
		200	4	2	6	75	150	2	36	1200
		250	3	2	5	100	150	1,9	36	1368
	10	100	15	3	18	40	200	3,4	34	680
		150	10	3	13	60	200	3,4	34	940
		200	7	3	10	85	200	3,33	33,3	1200
		250	5	3	8	120	200	3,27	32,7	1470

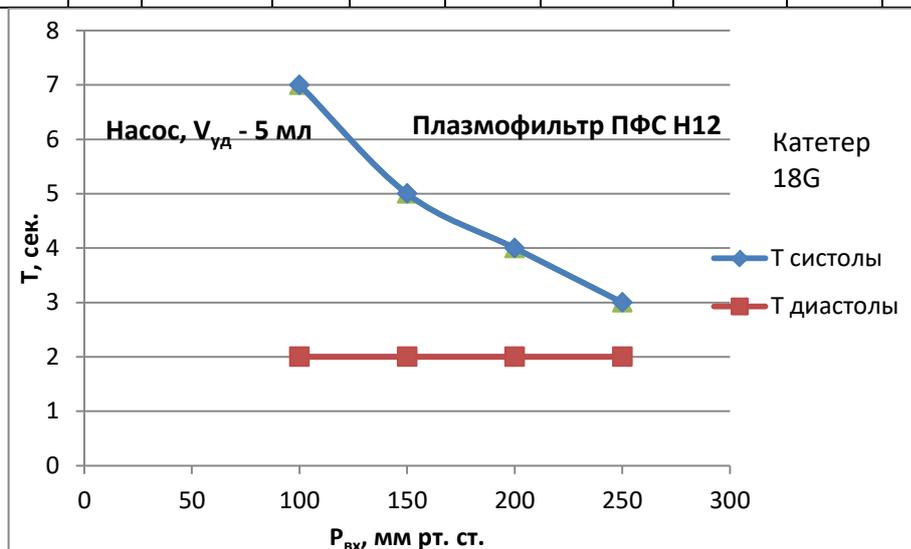


Рис. 63. Длительность систолы и диастолы пульсового насоса объемом 5 мл. Зависимость от давления на входе плазмофильтра.

Время заполнения камеры пульсового насоса: $T_{диастолы} - const$, т.к. эластичная трубка камеры, создает постоянное разрежение: -100 мм рт. ст., но это время разное, т.к. зависит объема заполнения насоса: 5 и 10 мл.

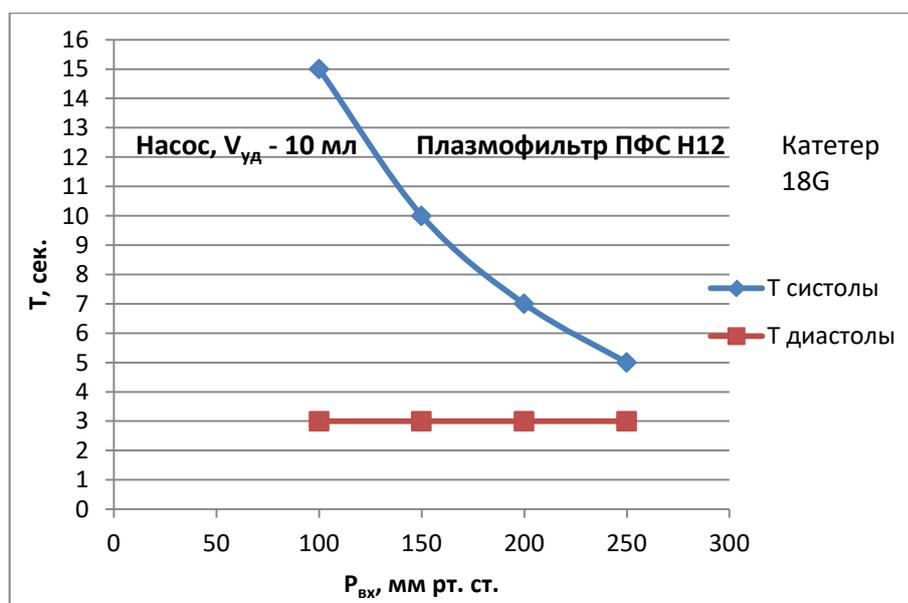


Рис. 64. Длительность систолы (давления) и диастолы (разрежения) пульсового насоса объемом 10 мл. Зависимость от давления на входе плазмофильтра.

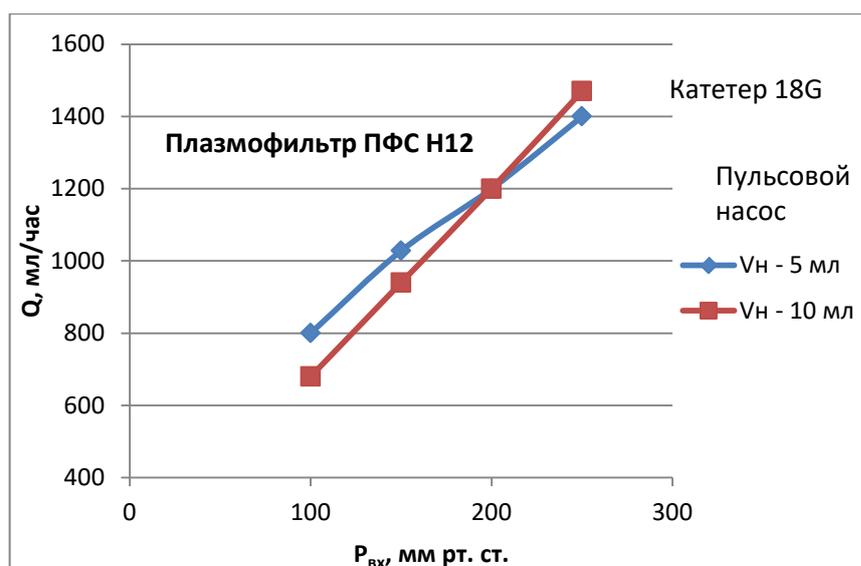


Рис. 65. Объем плазмы, полученный за 1 час, для пульсовых насосов 5 и 10 мл. Зависимость от давления крови на входе плазмофильтра ПФС Н12.

Наблюдается относительное постоянство общего объема отфильтрованной плазмы за 1 час при объеме пульсового насоса 5 и 10 мл. Из табл. 31 следует, что поток плазмы составляет 36 - 40 % от потока крови при объеме пульсового насоса 5 мл и 32,7–33,5% - при объеме 10 мл. Степень извлечения плазмы у 5 мл пульсового насоса немного выше.

Площадь мембраны плазмофильтра ПФС Н12 достаточна и даже избыточна для высокопроизводительной фильтрации плазмы. Еще больший отбор плазмы не нужен. Это приводило к сильному концентрированию крови и тромбированию плазмофильтра.

Из таблицы 31 следует, что, начиная с давления $P_{вх} = 150$ мм рт. ст. на входе крови в плазмофильтр ПФС Н12, когда частота пульсаций насоса объемом 5 мл превышает 7,5 ударов в минуту, его производительность по плазме не уступает импортному аналогу, а при большей частоте пульсаций – превосходит (рис.66).

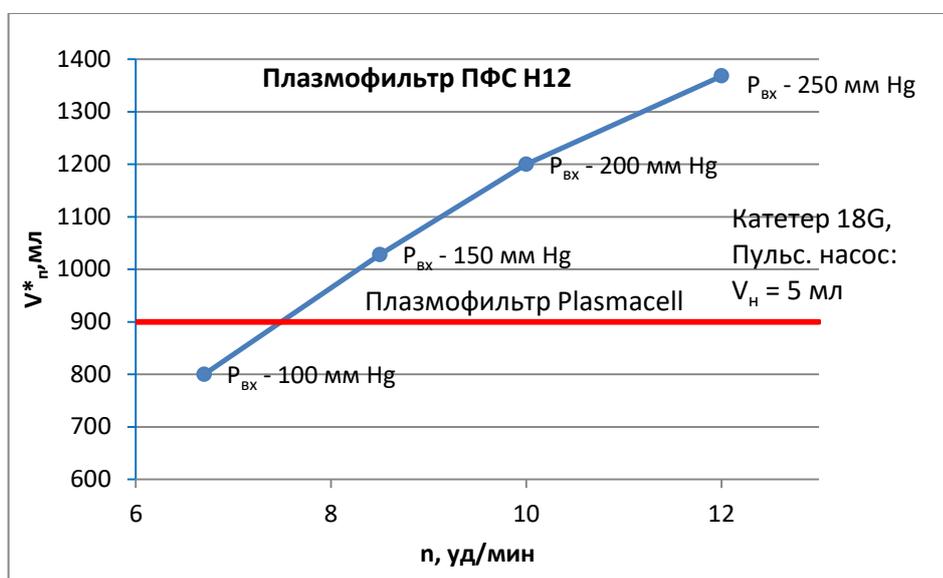


Рис. 66. Объем плазмы V^* за 1 час фильтрации спиральным плазмофильтром ПФС Н12. Зависимость от частоты пульсации насоса. Горизонтальная линия плазмофильтр Plasmacell.

Предельное давление $P_{вх}$, выше которого не работает динамический плазмофильтр Plasmacell - 100 мм рт. ст. Скорость перфузии крови при этом - не выше 60 мл/мин. Для спирального плазмофильтра при импульсных режимах перфузии крови, как показано в эксперименте, допустимое давление $P_{вх}$ - до 250 мм рт. ст., а скорость перфузии крови - до 100 мл /мин. Такие высокие параметры импульсной гидродинамики позволяют высокопроизводительно фильтровать плазму.

Показано, что перевод пульсового режима аппарата «Гемос-ПФ» путем размыкания тройника ЭК с 1-игольной на 2-х игольную схему (без образования небольшого противотока плазмы в каждом пульсе) снижает поток плазмы на 15 – 20% через 10 – 15 минут от начала ее фильтрации. Вероятно, вследствие увеличения концентрационной поляризации. Допустимое давление снижается до 220 мм рт. ст. (рис. 67), выше которого эритроциты проникают в плазму через поры мембраны. При постоянном потоке крови (рис. 68) допустимое давление $P_{вх} = 200$ мм рт. ст. еще меньше, а поток плазмы снижается на 25 – 30%..

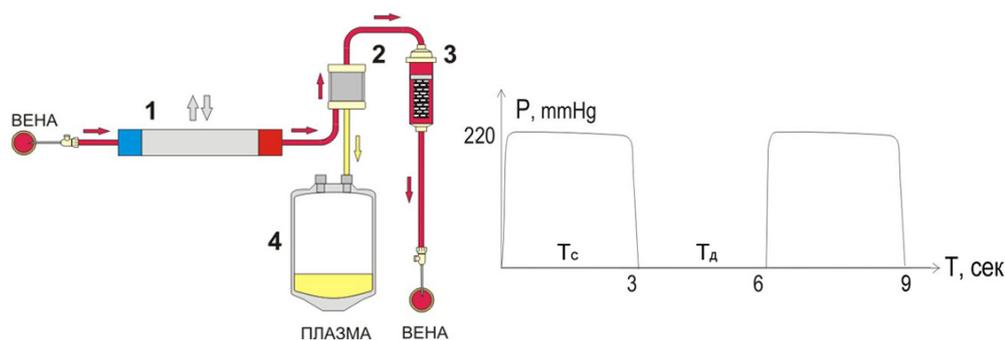


Рис. 67. 2-х игольная схема плазмафереза с пульсовым насосом, реализующая импульсный режим перфузии крови. Пункцируют две вены. Цифры 1 – 4, а также пояснение графика см. рис. 60. Производительность фильтрации плазмы снижается на 15-20% по сравнению 1-игольной схемой.

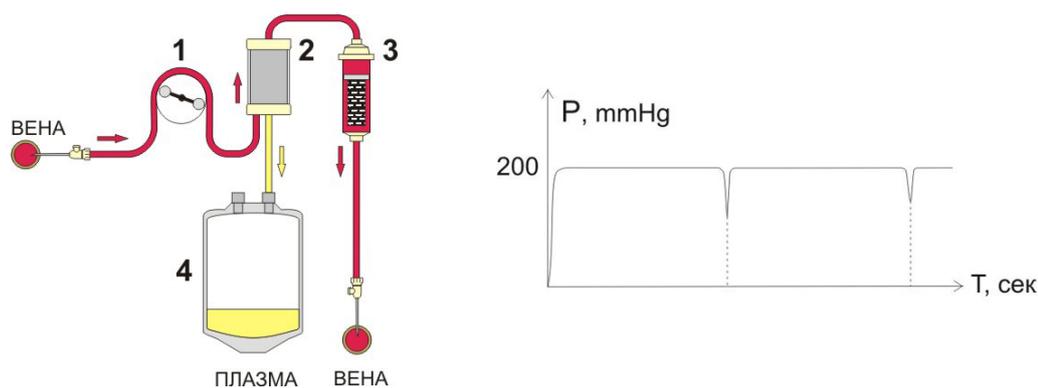


Рис. 68. 2-х игольная схема плазмафереза с роликовым насосом, реализующая постоянный режим перфузии крови. Пункцируют две вены. Цифры 1 – 4, а также пояснение графика см. рис. 60. Производительность фильтрации плазмы снижается на 25-30% по сравнению 1-игольной схемой.

Полученные экспериментальные данные с бычьей кровью (гематокрит 32%), позволили перейти к доклиническим испытаниям на животных.

Глава 4. Испытательная часть

4.1. Испытания на стерилизуемость

Известно, что средняя стерилизующая радиационная доза одноразовых медицинских изделий равна 20 ± 5 кГр. Сохранность характеристик одноразовых медицинских изделий, выполненных из полимерных материалов, зависит от вида материала, конструкции изделия, времени, прошедшего после стерилизации, расположения и плотности размещения изделий в таре для стерилизации и стерилизующей дозы радиации.

Все полимерные изделия после радиационной стерилизации изменяют прочностные и другие характеристики, но эти изменения не должны приводить к нарушению целостности и герметичности в течение 3-х лет - нормативное время, в течение которого должно эксплуатироваться изделие.

Сконструированные спиральные плазмодифильтры были изучены на соответствие параметрам, содержащимся в ТУ 9444-007-17669405-2012, в течение длительного хранения через 1, 2 и 3 года после стерилизации. Протокол стерилизации опытной партии изделий приведен в Приложении Г.

Стерильные плазмодифильтры ПФС Н15 в количестве 30 шт. заложили на хранение и извлекали их по 10 шт. для тестирования через 1, 2 и 3 года.

Результаты тестирования.

1. По критерию прозрачности полимерных материалов корпуса. Цвет компонентов корпуса после радиационной стерилизации, в первую очередь, выполненных из ПВХ, немного потемнел. У всех 30 плазмодифильтров прозрачность корпуса снизилась, но не существенно, чтобы препятствовать визуализации врачом потоков крови и плазмы в плазмодифильтре.

2. Способность стерильного плазмодифильтра выдерживать контрольное избыточное давление 400 мм рт. ст. в течение 15 минут без разгерметизации

исследовали спустя год, два и три года по 10 шт. ежегодно. Плазмофильтр, присоединенный к манометру со шкалой 400 мм рт. ст., поддували до давления 400 мм рт. ст. и погружали в ванну с водой (рис. 69)

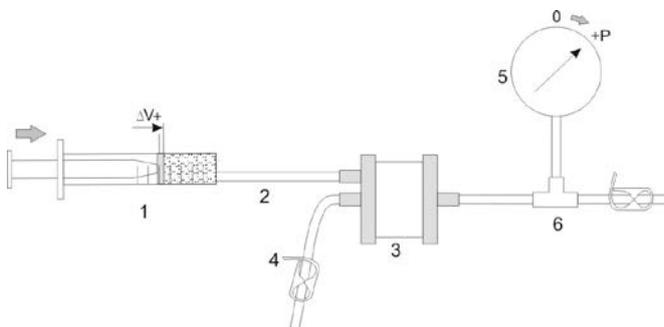


Рис. 69. Схема устройства для проверки плазмофильтра ПФС на герметичность. 1. Шприц, создающий давление. 2. Соединительные трубки. 3. Плазмофильтр. 4. Зажимы. 5. Манометр. 6. Тройник.

Наблюдали в течение 15 минут показания манометра и, образуются ли пузырьки воздуха. Пузырьки не обнаруживались, что свидетельствовало о герметичности. Показания манометра также не изменялись.

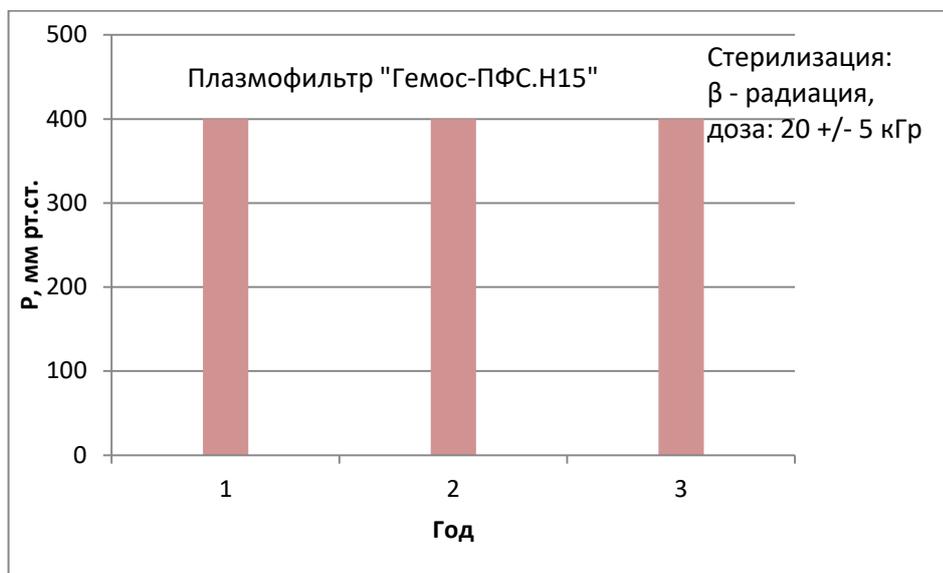


Рис. 70. Герметичность спирального плазмофильтра при контрольном давлении, спустя 1, 2 и 3 года после радиационной стерилизации.

Образцы спирального плазмофильтра ПФС Н15 по всем остальным критериям также выдержали приемо-сдаточные и периодические испытания в соответствии с требованиями ТУ 9444-007-17669405-2012 после контрольных сроков хранения 1, 2 и 3 года в стерильном виде.

4.2. Токсикологические испытания

Токсикологические испытания спиральных плазмофильтров ПФС Н15 проведены в соответствии с ГОСТами ISO 10993-1-2011, 10993-4-2011, 10993-5-2011, 10993-9-2015, 10993-10-2011, 10993-11-2011, 10993-12-2015, 10993-18-2011, ГОСТ 31214-2003, ГОСТ Р52770-2007 с привлечением аккредитованной Росздавнадзором испытательной лаборатории ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. Положительное экспертное заключение от 08.09.2016 г., № 455.016Р, свидетельствующее о нетоксичности материалов, из которых изготовлен плазмофильтр, апиrogenности и стерильности плазмофильтра, приведено в Приложении Г.

4.3. Технические испытания

Испытания проведены на соответствии спирального плазмофильтра требованиям ТУ 9444-007-17669405-2012 и правилам, изложенным в Постановлении Правительства России от 27.12.2012 г. № 1416. Испытания проводились на базе Научно-производственного предприятия Биотех-М и в техническом отделе аккредитованной Минздравом РФ испытательной лаборатории ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России. Испытания завершились с положительным результатом. Экспертное заключение - в Приложении Г.

4.4. Доклинические испытания

Перед проведением клинических исследований с участием пациентов и доноров плазмофильтр ПФС Н12 ($S_p=340 \text{ см}^2$) был исследован в экспериментах с 5-ю больными собаками различных пород массой 25 – 40 кг. С помощью пульсового насоса одноигольного аппарата «Гемос-ПФ» создавали импульсные режимы перфузии крови в плазмофильтре.

Эксперименты проводили на базе Ветеринарной клиники № 47, Москва. Ниже приведена выписка из протокола типовой процедуры.

1. Собака, 35 кг, порода Зенненхунд.
2. Диагноз: тяжелое аутоиммунное поражение почек. Антитела в крови.
3. Кровь Нт – 25 %. Проведено разбавление физраствором.

4. Антикоагулянт: гепарин. Доза: 150 ед./ кг.
5. Катетер 18G. . Одноигольная схема присоединения вены.
6. Плазмофильтр ПФС Н12, $S_p=340 \text{ см}^2$. Высота модуля 24 мм. Швы, герметизирующие мембрану – 1,5 мм.
7. Аппарат «Гемос-ПФ» с пульсовым насосом 5 мл.
8. Импульсный режим перфузии крови.
9. Давление в контуре крови при выходе на плато 200 мм рт. ст.
10. Объем контура крови: 40 мл.

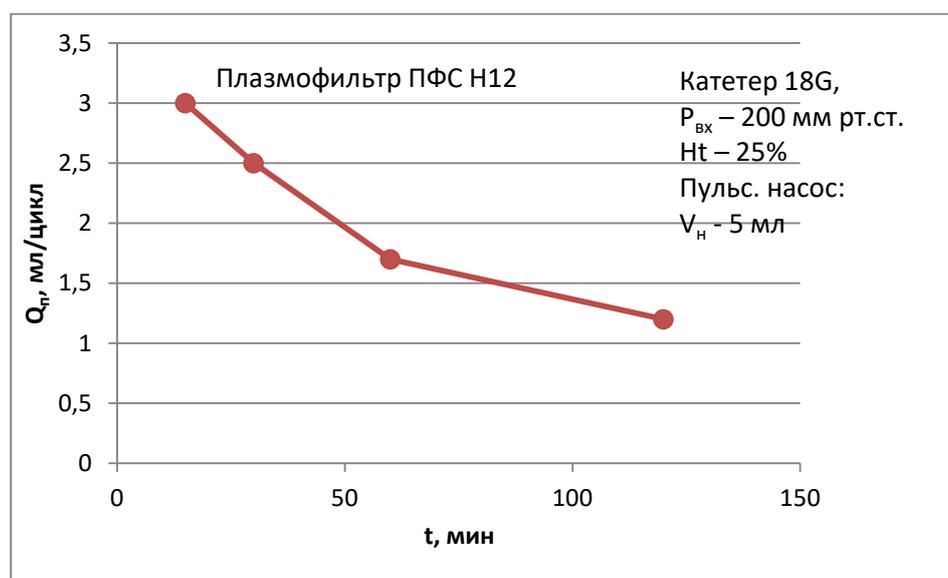


Рис. 71. Усредненная (n=5) зависимость пульсового объема фильтрации плазмы от времени процедуры.

В режиме циркуляции через плазмофильтр перфузировали 2,5 л крови животного, примерно один объем циркулирующей крови собаки. Отмечена высокая свертываемость крови. Из-за низкого начального гематокрита $H_{тн} - 25 \%$ в начале процедуры отфильтровывалось достаточно много плазмофильтрата, свыше 50% (рис. 71). Ближе к концу процедуры на 90-й минуте, когда гематокрит увеличился в связи с концентрированием крови, объем плазмофильтрата снизился до 1,5 мл: примерно 30 % от 5 мл объема крови в пульсовом насосе.

Процедуры плазмафереза у животных, находящихся в различных клинических состояниях, прошли без осложнений. Гемолиза и коагуляции

крови, тромбирования плазмофильтра не наблюдалось. Сверхнормативное проникновение эритроцитов в плазму также не наблюдалось. При микроскопировании ее проб в камере Горяева по стандартной методике в 10 полях зрения определялось не более $4 \cdot 10^6$ эр./л.

Все животные выжили.

С учетом результатов технических испытаний, токсикологических исследований, подтвердивших нетоксичность материалов плазмофильтра, его стерильность и апиrogenность, полученные результаты доклинических исследований на собаках позволили перейти к клиническим испытаниям.

4.5. Клинические испытания

Полностью перенести найденные в стендовых и доклинических экспериментах характеристики плазмофильтра ПФС Н12 на его функционирование с кровью человека не разрешено Росздравнадзором. Необходимо было провести исследования в клинике с участием пациентов с целью получения уточненных данных для постановки спирального плазмофильтра на производство.

Основные условия фильтрации плазмы (плазмафереза), при которых должен эффективно работать плазмофильтр ПФС Н12, приведены ниже.

1. $25\% \leq Ht \leq 55\%$. Такой гематокрит встречается у больных и здоровых пациентов и доноров. $Ht = 25\%$ у пациентов с большим разбавлением крови, проведенном, например, при объемной кровопотере. $Ht = 55\%$ и выше - при заболеваниях с высокой концентрацией эритроцитов в крови.

2. Используемые катетеры 22 – 16 G или пункционные иглы 16 и 17 G с боковым отверстием. Плазмофильтр должен работать с катетерами малого калибра для детей и большого калибра - для взрослых с учетом возможной скорости отбора крови из вены через такие катетеры. Скорость возврата крови в вену не должна быть слишком медленной, меньше 20 - 30 мл/мин. В противном случае плазмофильтр быстро тромбируется.

3. Скорость перфузии крови должна поддерживаться в диапазоне 30 - 100 мл\мин и определяется наличием вен у взрослых и детей, и их способностью отдавать кровь с необходимой скоростью для фильтрации спиральным плазмофильтром. Например, при интенсивной терапии сильных отравлений, необходимы большие скорости перфузии крови.

4. Другие значимые для плазмофильтрации условия, связанные с параметрами крови человека. Прежде всего ее вязкость, которая изменяется в широком диапазоне в зависимости от гематокрита, того или иного заболевания и других факторов. Например, гиперглобулинемии, когда в крови содержатся высокомолекулярные белки в количествах выше нормы, плазмофильтрация из-за высокой вязкости крови может быть малоэффективной. В этом случае лучше проводить центрифужный плазмаферез.

5. Наличием аппаратов, которые способны поддерживать необходимый для плазмофильтра диапазон скоростей перфузии крови и уровень давления в кровопроводящей магистрали, а также поддерживать постоянный или пульсовой режим перфузии крови.

6. Возможностью использования определенных видов антикоагулянтов, прежде всего на основе гепарина для лечебного плазмафереза. Или антикоагулянтов на основе натрия цитрата для донорского плазмафереза. Также возможностью разведения крови растворами перед и\или после плазмофильтра.

В связи с изменением условий функционирования плазмофильтра с кровью человека по сравнению с бычьей кровью и кровью собак, кроме плазмофильтра ПФС Н12 с большой площадью мембраны был исследован плазмофильтр - исполнение Н14 и близкий к нему Н15 с меньшей площадью мембраны. Эта необходимость вызвана более высоким гематокритом крови человека и, соответственно, меньшим содержанием плазмы в крови по сравнению с бычьей кровью. Для высокого гематокрита высокопроизводительный плазмофильтр ПФС Н12 мог бы чрезмерно

сконцентрировать кровь вплоть до коагуляции. Это предположение было проверено и подтверждено экспериментально.

Условия эксперимента. Использовали роликовый насос Н1, обеспечивающий практически постоянный поток крови через плазмофильтр.

Результаты экспериментов с участием доноров (n=5) в виде усредненных величин приведены в таблице 28 и в графическом виде - на рис.72. До плазмофльтрации средний гематокрит – 45 %. Точность измерений параметров, проводимых на 3-й, 5-й и 15-й минутах ± 10 %.

Параметры процесса фильтрации плазмы спиральным плазмофильтром ПФС Н12 ($S_p = 340 \text{ см}^2$) и Н14 ($S_p = 283 \text{ см}^2$) при постоянном режиме перфузии крови. $Ht_n = 45$ %.

Таблица 28

Плазмофильтр, исполнение	t, мин	Q_k , мл/мин	$P_{вх}$, мм рт. ст.	$P_{вых}$, мм рт. ст.	Q_p , мл/мин	η , %	Ht_k , %
ПФС Н 12, $S_p = 340 \text{ см}^2$	3	30	90	25	16,2	54	97,8
	15	30	90	20	15,8	52,7	90,0
	5	100	300	150	38,5	38,5	73,0
ПФС Н 14, $S_p = 283 \text{ см}^2$	15	30	100	30	11,0	37,0	71,0
	15	120	280	140	28,5	24,0	59,0

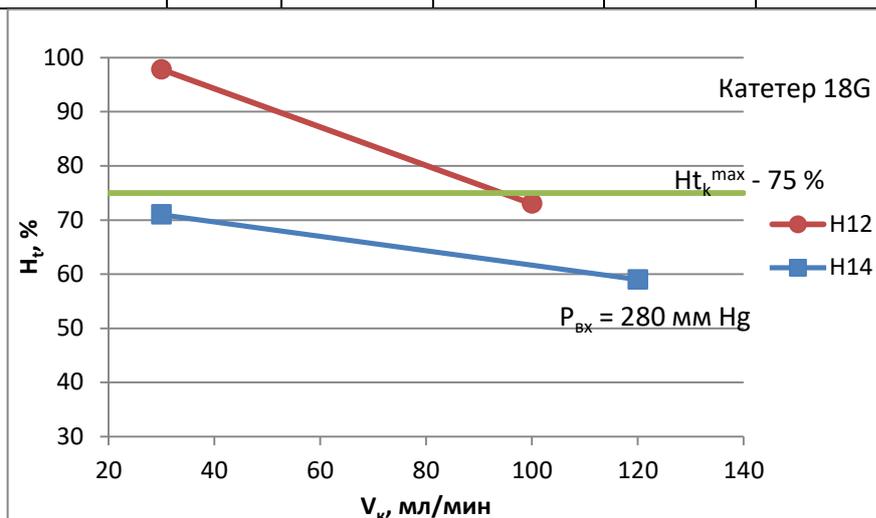


Рис. 72. Гематокрит деплазмированной крови. Зависимость от скорости перфузии крови. Плазмофильтры ПФС Н12 ($S_p = 340 \text{ см}^2$) и Н14 ($S_p = 283 \text{ см}^2$).

График на рис.72 показывает, что плазмофильтр ПФС Н12 не применим во всем диапазоне используемых на практике скоростей перфузии крови. Ни при низких скоростях - 30 мл/мин, ни при высоких – 100 мл/мин из-за недопустимого сгущения крови. Гематокрит сконцентрированной крови, возвращаемой в организм, достигал почти 100 % при $Q_k = 30$ мл/мин. Практически вся плазма, содержащаяся в крови, отфильтровывается, что приводит к повреждению крови. При $Q_k = 100$ мл/мин гематокрит равен 73,0%, что также выше максимально допустимой величины $Ht_k^{max} = 75$ %. Вызвано это избыточной площадью мембраны плазмофильтра.

Плазмофильтр ПФС Н14 с меньшей площадью мембраны обеспечивает высокую производительность фильтрации плазмы при скоростях перфузии крови 30 -100 мл/мин. Гематокрит деплазмированной крови в этом интервале скоростей перфузии находится в пределах 59 – 71%. (рис. 72). Последнее означает, что такой плазмофильтр применим при указанном интервале скоростей перфузии крови. Но не выше 100 мл/мин, т.к. давление крови на входе плазмофильтра превысит максимально допустимое - 250 мм рт. ст.

Таким образом, плазмофильтр ПФС Н14 обладает характеристиками, необходимыми для его серийного выпуска.

Благодаря созданию нового и запатентованного способа сборки и герметизации спирального модуля, кратко описанного в главе 6, удалось уменьшить ширину шва герметизации до 0,8 – 1,0 мм без потери его качества. В результате плазмофильтр ПФС Н15 с меньшей высотой мембранного модуля 19,2 мм стал эквивалентен по рабочей площади мембраны плазмофильтру ПФС Н14 с бóльшей высотой модуля 20,5 мм, герметизированным стандартным способом, при котором образуются широкие швы герметизации.

Плазмофильтр ПФС Н15 был выбран для серийного производства, т.к. для его изготовления требуется меньше мембраны.

В соответствии с Постановлением Правительства России от 27.12.2012 № 1416 «Об утверждении Правил государственной регистрации

медицинских изделий" Росздравнадзор определил две медицинские организации: ФГБУ КБ № 119 ФМБА и ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА для проведения клинических испытаний, каждой из которых была передана партия из 20 стерильных плазмодифильтров ПФС Н15. Протокол медицинских испытаний ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА приведен в Приложении Г.

4.6. Сертификационные испытания

Сертификационные испытания спирального плазмодифильтра проведены в системе ГОСТ Р в соответствии с ГОСТ EN 556-1-2011, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ ISO 8637-2012, ГОСТ ISO 10993-1-2011, 10993-4-2011, 10993-5-2011, 10993-10-2011, 10993-11-2011 в аккредитованной лаборатории ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России и завершились с положительным результатом. Предоставленная для испытаний партия стерильных плазмодифильтров удовлетворяла требованиям вышеперечисленных ГОСТов. На основании результатов сертификационных испытаний выдана Декларация о соответствии № РОСС RU.АГ58.Д01988 и Регистрационное удостоверение Росздравнадзора РЗН 2013/713, разрешающее производство и применение в медицинской практике плазмодифильтра. Документы приведены в Прилож. Д.

Глава 5. Практическое применение спирального плазмодифильтра.

5.1. Лечебный плазмаферез

Фильтрационные характеристики спирального плазмодифильтра ПФС Н15 дополнительно изучены в клинике ФГБУН ФНКЦ ФХМ ФМБА России. Данные из историй болезни 20-и пациентов и протоколов процедур лечебного мембранного плазмафереза, которые проводили с использованием импульсных режимов перфузии крови, представлены в виде усредненного обобщающего графика на рис. 73. Для генерации импульсных режимов потоков крови использовали одноигольный аппарат для плазмафереза «Гемос-ПФ» с пульсовым насосом, объемом 10 мл.

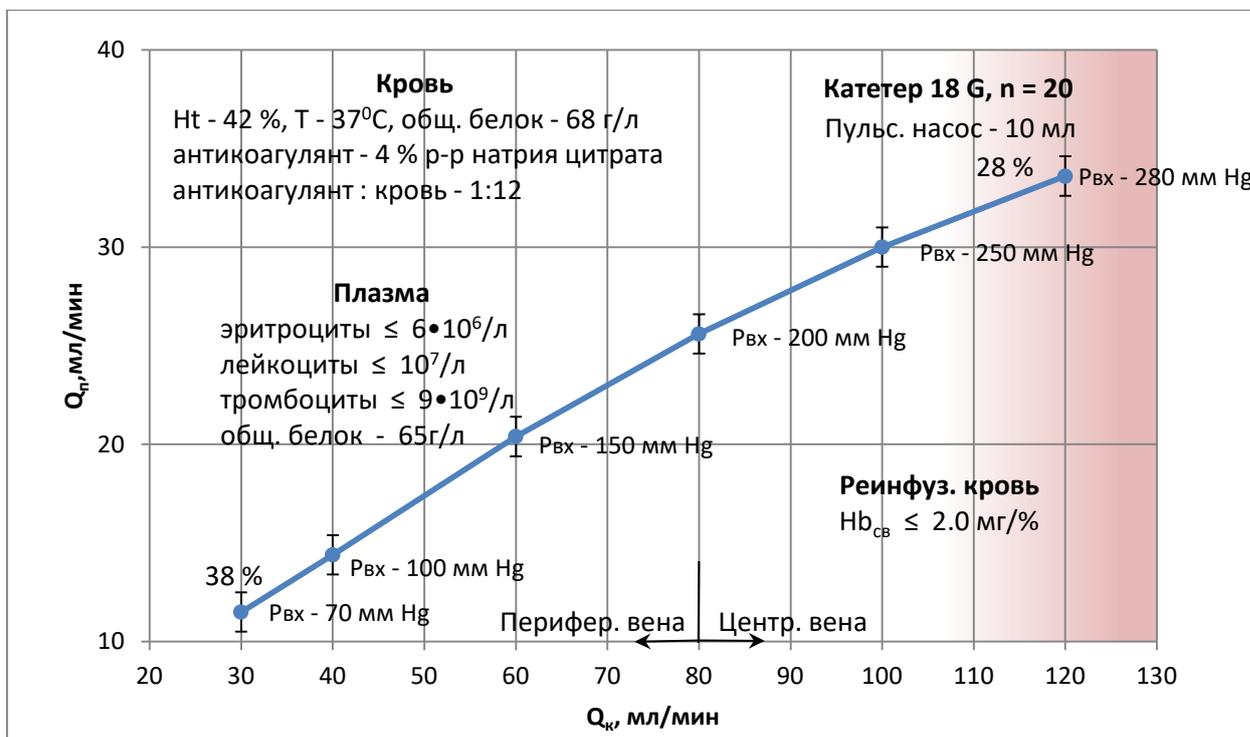


Рис. 73. Усредненная фильтрационная характеристика спирального плазмофильтра «Гемос – ПФС Н15. Зависимость скорости фильтрации плазмы от скорости перфузии крови (n=20).

В левом верхнем углу графика показаны усредненные характеристики крови 20-и пациентов. Показатели полученной плазмы – в левом нижнем углу. В правом верхнем углу – калибр внутривенного катетера, количество пациентов и объем пульсового насоса. В нижнем углу - свободный гемоглобин Hb_{св} крови, возвращаемой в организм, величина которого свидетельствует об отсутствии значимого гемолиза.

Из графика (рис.73) следует, что спиральный плазмофильтр фильтрует качественную плазму с высокой скоростью 11,4 – 33,6 мл/мин при давлении в диапазоне 70 - 280 мм рт. ст. и скорости перфузии 30 - 120 мл/мин, которую могут обеспечить периферические и центральные вены. Поток плазмы составляет 28 – 38% от потока крови в зависимости от скорости ее перфузии. При давлении свыше 280 мм рт. ст. некоторые эритроциты начинают проникать в плазму, но без гемолиза, т.е. эритроциты не разрушаются. Плазма слегка розовеет. Этот режим фильтрации плазмы еще возможен для лечебного плазмафереза, т.к. плазму утилизируют и потери

крови составляют обычно 1 - 2 мл, что не сказывается на безопасности пациента и сравнимо со сдачей крови на биохимические анализы. Но такая фильтрация плазмы не пригодна для донорского плазмафереза, т.к. плазма содержит избыточное количество эритроцитов, превышающее требования нормативно-технической документации (НТД). Донорский режим имеет следующие параметры: давление – до 250 мм рт.ст., скорость перфузии крови – в интервале 30-100 мл/мин. Режим фильтрации плазмы при давлениях 280 - 300 мм рт. ст. еще возможен при кратковременных (меньше 1 – 1,5 сек) импульсах давлениях, но запрещен при более длительных импульсах, ввиду гемолиза эритроцитов.

В результате проведенных медицинских исследований (протоколы приведены в Приложении Г) получены данные по оптимальной импульсной гидродинамике при одноигольной схеме перфузии крови, необходимой для качественной, эффективной и безопасной фильтрации плазмы спиральным плазмофильтром «Гемос-ПФС» Н15.

Соблюдение диапазонов значений перечисленных ниже параметров позволяет получить максимально возможный поток плазмы в объеме 28 – 38 % от потока крови, не приводящий к ее коагуляции и гемолизу. Частота пульсаций 10 мл пульсового насоса: 5 – 12 уд\ мин; давление перед плазмофильтром - до 250 мм рт. ст.; скорость перфузии крови в диапазоне 30 - 100 мл/мин; длительность отбора крови из вены в камеру пульсового насоса: 2 - 5 сек; длительность возврата деплазмированной крови в ту же вену; 3 – 7 сек; гематокрит деплазмированной крови: не более 70 – 75 %; внутривенные катетеры калибра 18 – 20 G;

Полученные данные отражены в Руководстве по эксплуатации серийного спирального плазмофильтра «Гемос-ПФС».

5.2. Донорский плазмаферез

Плазму доноров получали с помощью одноигольного аппарата «Гемос-ПФ» с установленным экстракорпоральным контуром, содержащим пульсовую насос и спиральный плазмодифильтер «Гемос-ПФС Н15». (рис. 74).



Рис.74. Одноигольный аппарат «Гемос-ПФ» для фильтрации плазмы крови. Спиральный плазмодифильтер «Гемос-ПФС» - спереди и справа над аппаратом. Собранная плазма находится в контейнере 500 мл на весах.

Процедуры проводили в ГВКГ им Н.Н. Бурденко МО РФ и НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Пробы крови для лабораторных анализов 5-и доноров отбирали из контура крови перед и после плазмодифильтра, а пробы плазмы - из контейнера с плазмой. Результаты лабораторных анализов обобщены и представлены в табл. 29.

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

Таблица 29

№	Показатель	Кровь до фильтрации	Кровь после фильтрации	Плазма	Требования НТД*
1	Эритроциты $\times 10^9/\text{л}$	$(4,0 \pm 0,2) \times 10^3$	-	$(4,0 \pm 1,0) \times 10^{-3}$	$< 6 \times 10^{-3}$

2	Лейкоциты x 10 ⁹ /л	8,4 ± 0,2	-	(2,0 ± 1,0) x 10 ⁻³	< 0,1
3	Тромбоциты x 10 ⁹ /л	190 ± 20	-	5,5 ± 1,5	< 50
4	Нб _{св} , МГ%	<10	<10	<10	< 10
5	Фактор VIII, МЕ	1,2 ± 0,1	-	1,0 ± 0,1	>0,7
6	Общий белок, г/л	70 ± 5	-	67,5 ± 1,0	> 55
7	Цветность	-	-	желтая	желтая
8	Консистенция	-	-	сгустков нет	сгустков нет

*НТД – требования нормативной технической документации, утвержденной ИП РФ от 26.01.2010 № 29 «Технологический регламент».

Клетки (показатели 1 – 3 табл. 29) подсчитывали в камере Горяева, микроскоп (x60); показатели 7, 8 – определяли визуально с использованием цветowych эталонов: 4-6 - данные лабораторий НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, где анализировали плазму.

По лабораторным показателям и внешнему виду плазма соответствует требованиям НТД.

Спиральный плазмofильтр продемонстрировал возможность получения качественной плазмы доноров.

Экологическая безопасность при утилизации спирального плазмofильтра

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

Заключение

Созданный в рамках настоящей работы не имеющий аналогов в медицине плазмофильтр спиральной конструкции, новый способ герметизации его мембранного модуля продемонстрировали возможность массового производства одноразового плазмофильтра. Открываются перспективы и в других областях медицины, биотехнологии и ветеринарии, где плазмофильтр на основе микро- или ультрафильтрационной мембраны востребован в качестве основного элемента мембранных технологий сепарации физиологических жидкостей и концентрирования клеток.

Плазмофильтры спиральной конструкции с большими или меньшими по площади мембранными модулями могут быть также эффективно использованы при проведении многих баромембранных процессов, отличающихся от исследованных. В тех случаях, когда фильтрация крови и отмывание ее компонентов требует других скоростей перфузий и трансмембранных давлений. Производство плазмофильтра с необходимой площадью мембраны потребует незначительных конструктивных доработок. Изменится только высота мембранного модуля и соответственно цилиндрического корпуса плазмофильтра, изготавливаемого методом недорогостоящей экструзии полимерного материала. Все остальные его элементы, требующие изготовления дорогостоящих пресс-форм, не изменяются. Ниже приведены перспективные методы мембранной микрофильтрации крови и отмывания ее компонентов. Для этих методов, пользуясь разработанной конструкцией и технологией сборки спирального плазмофильтра, можно достаточно быстро разработать и серийно выпускать плазмофильтры различных типоразмеров с требуемой производительностью фильтрации. Среди востребованных методов:

- безаппаратный плазмаферез под действием силы тяжести,
- безаппаратное разделение предварительно собранной крови на плазму и эритроцитарную массу или эритроцитарную взвесь,
- безаппаратное отмывание криоконсервированных эритроцитов,

- аппаратное отмывание криоконсервированных эритроцитов,
- аппаратный плазмаферез (лечебный или донорский),
- аппаратное разделение предварительно собранной цельной крови на плазму и эритроцитарную массу или эритроцитарную взвесь,
- аппаратное отмывание криоконсервированных эритроцитов,
- аппаратное отмывание криоконсервированных тромбоцитов,
- каскадный плазмаферез с использованием каскадного (второго) плазмодифильтра на основе ультрафильтрационной мембраны для разделения плазмы на высоко- и низкомолекулярные фракции, полученной на первом каскаде с помощью плазмодифильтра с микрофильтрационной мембраной.

Выводы

1. Установлено, что гидрофилизированная композитная микрофильтрационная мембрана МФФК-3Г на основе фторполимерной композиции производства НТЦ «Владипор» обладает необходимыми характеристиками для использования в плазмодифильтре 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 плазмодифильтра 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 плазмодифильтр, 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 плоскостные 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 перфузии крови без ее гемолиза и коагуляции, повышающие выход потока плазмы в спиральном плазмофильтре до 1/3 от потока крови.

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

Часть результатов диссертационной работы входила в исследования, проведенные в 2015-2016 гг. в рамках госконтракта от 22.12.2015 г. № 223 АГР/19224. «Разработка плазмofильтра однократного применения для получения плазмы доноров». Программа «Развитие-2», направление «Наука о жизни». Регистрационный номер НИОКТР: АААА-А16-116012510152-1 от 25.01.2016.

Автор диссертационного исследования глубоко признателен научному руководителю д.т.н., профессору А.В. Десятову, заведующей кафедрой «Промышленной экологии» д.т.н., профессору Н.Е. Кручининой, заведующему кафедрой «Мембранной технологии» д.т.н., профессору Г.Г. Каграманову, ученым и преподавателям РХТУ им. Д.И. Менделеева за методическую помощь и ценные рекомендации, способствовавшие улучшению настоящей работы.

Список литературы

1. [Электронный ресурс] URL: <http://www.trackpore.ru> (дата обращения 11.03.2018).
2. [Электронный ресурс] URL <http://www.yumpu.com/en/document/view/20988054/prismaflexr-tpe-1000-and-tpe-2000-sets-gambro> (дата обращения 20.05.2018).
3. Флоукоррекция / В.В. Чаленко [и др.]. РДК-принт, С-Петербург, 2002. 586 с.
4. Воинов В.А.. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. М.: ОАО Новости, 2010. 368 с.
5. Технология мембранного разделения в промышленной водоподготовке / А.А. Пантелеев [и др.]. М.:ДеЛи плюс, 2012. С. 37-45.
6. Дытнерский Ю.И. Обратный осмос и ультрафильтрация. М.: Химия, 1978. 272 с.
7. [Электронный ресурс] URL: <http://www.gewater.com> (дата обращения 09.02.2018).
8. [Электронный ресурс] URL: <http://www.kochmembrane.com> (дата обращения 09.02.2018).
9. [Электронный ресурс] URL: <http://www.toray.com> (дата обращения 09.02.2018).
10. [Электронный ресурс] URL: <http://www.filmtec.com> (дата обращения 09.02.2018).
11. [Электронный ресурс] URL: <http://www.harmsco.com> (дата обращения 08.02.2018).
12. [Электронный ресурс] URL: <http://www.pentair.com> (дата обращения 08.02.2018).
13. [Электронный ресурс] URL: <http://www.pall.com> (дата обращения 08.02.2018).

14. [Электронный ресурс] URL: <http://www.millipore.com> (дата обращения 08.02.2018).
15. [Электронный ресурс] URL: <http://www.membranes.com> (дата обращения 08.02.2018).
16. [Электронный ресурс] URL: <http://www.dow.com> (дата обращения 09.02.2018).
17. [Электронный ресурс] URL: <http://www.liqui-flux.com> (дата обращения 09.02.2018).
18. [Электронный ресурс] URL: <http://www.inge.ag> (дата обращения 09.02.2018).
19. [Электронный ресурс] URL: <http://www.norit.com> (дата обращения 09.02.2018).
20. Десятов А.В., Кручинина Н.Е., Ландырев А.М. Методы повышения удельной производительности микрофльтрационных элементов на основе микропористых мембран при очистке сточных вод // Вода, химия и экология. 2016. № 7, С. 23-29.
21. Десятов А.В., Кручинина Н.Е., Ландырев А.М. Высокопроизводительные микропористые мембраны в технологиях опреснения морской воды // Химия и химическая технология. 2016. Т.59. № 7. С. 75-79.
22. Десятов А.В., Баранов А.Е., Баранов Е.А. Опыт использования мембранных технологий для очистки и опреснения воды. М.: Химия. 2008. 240 с.
23. Маркетинговое исследование рынка мембран для очистки жидких и газовых сред, Аналитический отчет, 70 с. [Электронный ресурс] URL: <http://www.research-techart.ru/report/nanomembranes-market.htm>, <http://www.rusnanonet.ru/download/nano/file/Russian-membrane-market.pdf> (дата обращения 03.05.2017).
24. Мембранные технологии сегодня. Перспективы проекта «Русские мембраны» / Дзюбенко В.Г. [и др.] // Всероссийская НТ конференция

- «Мембраны 2010», Москва, 4-8.10.2010, т. 2, М.: ИФС РАН им. А.В. Топчиева, 2010. С. 20-23.
25. [Электронный ресурс] URL: <http://www.membranium.com> (дата обращения 08.02.2018).
26. Ван Дер Падт А. Рулонный фильтр //Патент РФ № 2472575 на изобретение. Оpubл. 20.01.2013. Бюл. № 2. – 11 с.
27. [Электронный ресурс] URL: <http://www.genos.ru> (дата обращения 11.03.2018).
28. Фурсов Б.И. Организация промышленного производства одноразовых устройств для лечебного и донорского мембранного плазмафереза крови // Конверсия в машиностроении. 1999, № 3-4, С. 84-86.
29. Дзюбенко В.Г. [и др.]. Мембранный фильтрующий рулонный элемент// Патент РФ 2392039 на изобретение. Оpubл. 20.06.2010. Бюл. № 17. – 8 с.
30. Солодихин Н.И. [и др.]. Мембранный фильтрующий рулонный элемент// Патент РФ 2245187 на изобретение. Оpubл. 27.01.2005. Бюл. № 3. – 7 с.
31. Дытнерский Ю.И., Брыков В.П., Каграманов Г.Г. Мембранное разделение газов. М.: Химия, 1991. 344 с.
32. Дытнерский Ю.И. Баромембранные процессы. Теория и расчет. М.: Химия, 1986. 272 с.
33. Баромембранные процессы: учебное пособие/ под. ред. Г.И. Хараева. Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2005. – С. 29-34.
34. Мулдер М. Введение в мембранную технологию. М.: Мир, 1999. 513 с.
35. Дытнерский Ю.И. Мембранные процессы разделения жидких смесей. М.: Мир, 1975.
36. Дытнерский Ю.И. Процессы и аппараты химической технологии (в 2 томах), Изд. 2-е, т.1. М.: Химия, 1995. 495 с.
37. Тверской В.А. Мембранные процессы разделения. Полимерные мембраны: учебное пособие. М.: МИТХТ им. М.В. Ломоносова, 2008. 59 с.

38. Кочаров Р.Г., Каграманов Г.Г. Расчет установок мембранного разделения жидких смесей. Учеб. пособие, 2-е изд. М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2007. 188 с.
39. Свитцов А.А. Основы проектирования производств, использующих мембранное разделение (учебное пособие). М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2007. 153 с.
40. Орлов Н.С. Ультра- и микрофльтрация. Теоретические основы. Текст лекций. М.: МХТИ им. Д.И. Менделеева. 1990. 174 с.
41. [Электронный ресурс] URL: <http://www.vladipor.ru> (дата обращения 11.03.2018).
42. Карачевцев В.Г. и [и др.]. Пористая фторуглеродная мембрана, способ ее получения и патронный фильтр на ее основе // Патент РФ № 2119817 на изобретение. Оpubл. 10.10.1998. – 14 с.
43. Карачевцев В.Г. [и др.]. Гидрофильная пористая мембрана и способ ее получения // Патент SU № 1819397 на изобретение. Оpubл. 15.05.1991. – 9 с.
44. [Электронный ресурс] URL: <http://www.technofilter.ru> (дата обращения 11.03.2018).
45. [Электронный ресурс] URL: <http://www.express-eco.ru> (дата обращения 11.03.2018).
46. Полиамидные мембраны и фильтрующие элементы на их основе // [Электронный ресурс] URL: <http://www.medbusiness.ru/217.php> (дата обращения 11.03.2018).
47. Apel P.Yu. et al. // Nucl. Instr. Meth. Phys. Res. 2003. V. B 209. P. 329.
48. Апель П.Ю., Дмитриев С.Н.. Оптимизация пор трековых мембран // Критические технологии. Мембраны. 2004, № 3 (28). С. 32-37.
49. Апель П.Ю. [и др.]. Способ изготовления трековой мембраны // Патент РФ 2325944 на изобретение. Оpubл. 10.06.2008. Бюл. № 16. – 5 с.
50. Дытнерский Ю.И., Каграманов Г.Г. Моделирование процесса фильтрации с помощью керамических мембран: Учеб. пособие. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2001. 52 с.

51. [Электронный ресурс] URL: <http://www.promfilter.ru> (дата обращения 11.03.2018).
52. 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.
53. [Электронный ресурс] URL: <https://plasmafilter.spb.ru> (дата обращения 20.05.2018).
54. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.
55. Каменский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных, 1964. 252 с.
56. Аппарат Autopheresis-C. [Электронный ресурс] URL: <http://www.gmsk-s.ru/devices/autopheresis-c/> (дата обращения 04.04.2017).
57. Кюстерс Б.И. [и др.]. Устройство мембранного разделения, системы и способы, применяющие указанные устройства // Патент РФ 2615536 на изобретение. Оpubл. 20.04.2015. Бюл. № 11. – 60 с.
58. Богс Д.Р. [и др.]. Устройство мембранного разделения, системы и способы, применяющие указанные устройства и системы и способы управления данными// Патент РФ 2601449 на изобретение. Оpubл. 10.11.2016. Бюл. № 31. – 60 с.
59. Плазмофилтры [Электронный ресурс] URL <http://www.medica.it> (дата обращения 20.05.2018).
60. Сравнение прочностных характеристик трековых ПЭТФ и ПВДФ мембран / Десятков А.В [и др.] // Всероссийская научная конференция «МЕМБРАНЫ-2007», М.: 4-8 октября 2007. 183 с.
61. Nakao S.-I., Nomura T., Kimura S., AIChE J., 25. 1979. 615 с.
62. Dejmek P., PhD Thesis, Lund Institute of Technology, Sweden. 1975.
63. Первов А.Г., Андрианов А.П., Юрчевский Е.Б. Совершенствование конструкций мембранных аппаратов // Водоснабжение и сан. техника. 2009. № 7. С. 62-68.

64. Саркисов А.И. Плазмофильтр // Патент РФ № 2514545 на изобретение. Оpubл. 24.04.2014. Бюл. № 12. – 11 с.
65. Беккер Н.Т.. [и др.]. Фильтрация с контролем внутреннего засорения // Патент РФ 2460576 на изобретение. Оpubл. 10.06.2012. Бюл. № 25. – 71 с.
- Дойен Вим. [и др.]. Мембрана, содержащая интегрированный проницаемый канал // Патент РФ 2388526 на изобретение. Оpubл. 10.05.2010. Бюл. № 13. – 15 с.
66. Критические технологии / А.В. Десятов [и др.] // Мембраны. 2007. № 3 (35). С. 18-34.
67. Porter M.C. Handbook of industrial membrane technology. Noyes Publications, Westwood, - New Jersey. 1990. 604 p.
68. Microfiltration and ultrafiltration membranes for drinking water. American Water Works Association. 2005. 256 p.
69. Noble R.D. Stern S.A. Membrane separations technology. Principles and Applications, Elsevier Science, 2003. 731 p.
70. Kailash C. Khulbe, C.Y. Feng. T. Matsuura. Synthetic Polymeric Membranes. Berlin: Springer-Verlag Heiselberg. 2008. 216 p.
71. Ватанабе Масахуру. Плазменный сепаратор // Патент US 4631130 на изобретение. Оpubл. 23.12.1986.
72. Сайт кафедры мембранных технологий. [Электронный ресурс] URL: <http://www.membrane.msk.ru> (дата обращения 03.05.2017).
73. Интенсификация мембранного процесса очистки воды высокочастотными полями / А.Е. Баранов [и др.] // Водоочистка, Водоподготовка, Водоснабжение. 2010. № 12 (36). С 34-39.
74. Брык М.Т., Голубев В.Н., Чагаровский А.П. Мембранная технология в пищевой промышленности. Киев: Техника, 1990. 224 с.
75. Саркисов А.И., Десятов А.В., Кручинина Н.В. Исследование импульсных перфузионных режимов, снижающих концентрационную поляризацию при мембранной фильтрации плазмы // Вестник технологического университета. 2018. Т.21, №12, С. 88-94.

76. Стец В.В., Козинцев В.П., Саркисов А.И. //Методика проведения аппаратного плазмафереза. Методические рекомендации. М., Научно-методический Центр ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ, изд. второе, дополненное. 2014, С.1-48.
77. Постановление Правительства РФ от 27 декабря 2012 г. N 1416 "Об утверждении Правил государственной регистрации медицинских изделий" (с изменениями и дополнениями).
78. ГОСТ Р 15.013-94 Система разработки и постановки продукции на производство (СПП). Медицинские изделия.
79. ГОСТ ISO 10993-1-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования.
80. ГОСТ ISO 10993-10-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия.
81. ГОСТ ISO 10993-11-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия.
82. ГОСТ 31214-2003 Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность.
83. ГОСТ EN 556-1-2011 Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории "стерильные". Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации.
84. ГОСТ ISO 10993-4-2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью.
85. ГОСТ EN ISO 14971 Медицинские устройства. Применение менеджмента рисков к медицинским устройствам.
86. [Электронный ресурс] URL: <http://www.biocon-russia.narod.ru> (дата обращения 17.03.2018).

87. [Электронный ресурс] URL: <http://www.geaflitration.com/rs> (дата обращения 11.03.2018).
88. [Электронный ресурс] URL: <http://www.tami-filtry.ru>; tami-industries.com (дата обращения 11.03.2018).
89. [Электронный ресурс] URL: <http://www.inopor.de> (дата обращения 11.03.2018).
90. [Электронный ресурс] URL: <http://www.aspect.ru> (дата обращения 11.03.2018).
91. Характеристика мембранных керамических фильтров. [Электронный ресурс] URL: http://www.filterprom.ru/Rus/product_rus.htm (дата обращения 04.04.2017).
92. Фильтрующий элемент для микро- и ультрафильтрации и способ его изготовления: пат. № 2164444 РФ / Грибков В.Н., Горобец Б.Р., Покровский Д.Д.: 27.03.2001 Бюл. № 9.
93. Хванг С.-Т, Каммермейер К. Мембранные процессы разделения / пер. с англ. М.: Химия, 1981, 320 с.
94. Технологические процессы с применением мембран. / под ред. Р. Лейси, С. Леба, пер. с англ. М: Мир. 1976. 240 с.
95. Мембраны и нанотехнологии / В.В. Волков [и др.] // Российские нанотехнологии. 2008. № 11-12. С. 67-98.
96. Мембранные технологии в решении экологических проблем / А.Г. Первов [и др.] // Мембраны и мембранные технологии. 2011. Т.1. – № 2. С. 83-91.
97. Нанотехнологии в ближайшем будущем: прогноз направления исследований. Пер. с англ./ под ред. М.К. Роко, Р.С. Уильямс, М. Аливисатос. М.: Мир, 2002.
98. Baker R.B. Membrane Technology and Applications. Second Edition. John Wiley and Sons Ltd., 2004.
99. Mulder M.H.V., Smolders C.A. //Process. Biochem. 1986. V. 21. P. 35.
100. Ярощук А.Э., Дубяга В.П. Теор. осн. хим. технол., № 25. 1991. 204 с.
101. Ярощук А.Э., Дубяга В.П. Теор. осн. хим. технол., № 25. 1991. 350 с.

102. Постановление Правительства Российской Федерации от 26.01.2010 г. № 29. (Тех. регламент). «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии. // - 2010.
103. Зеликсон Б.М. [и др.]. Способ мембранного плазмафереза по одноигольной схеме под действием силы тяжести и устройство для его осуществления // Патент РФ 21113240 на изобретение. Оpubл. 20.06.1998. – 13 с.
104. Шишов Н.М. [и др.]. Устройство для проведения мембранного плазмафереза по одноигольной схеме // Патент РФ 2252788 на изобретение. Оpubл. 27.05.2005. Бюл. № 15. – 5 с.
105. Шишов Н.М. [и др.]. Устройство для проведения безаппаратного мембранного плазмафереза по одноигольной схеме // Патент РФ 2271834 на изобретение. Оpubл. 20.03.2006. Бюл. № 18. – 6 с.
106. Десятов А.В., Егоров А.В., Извольский И.М., Способ изготовления сепарационного устройства, применяемого для отделения частиц от жидких и газообразных сред, и способ отделения частиц от жидких и газообразных сред, Патент РФ 2310500, заявка № 2005121247/15 2004.12.22; опубл. 2007.11.20.
107. Десятов А.В., Извольский И.М., Фильтрационная установка, Патент РФ 2243022, заявка № 2003116173/15 2003.06.03; опубл. 2004.12.27.
108. Саркисов А.И. Плазмофильтр и способ его сборки //Патент № 2642272 на изобретение. Оpubл. 24.01.2018. Бюл. № 3.- 14 с.
109. Саркисов А.И. Устройство для очищения крови //Патент РФ № RU 89131 на промобразец. Оpubл. 16.06.2014. Бюл. № 2. – 6 с.
110. Тычков Ю.И. [и др.]. Устройство для проведения одноигольного мембранного плазмафереза // Патент РФ 2203099 на изобретение. Оpubл. 27.04.2003. Бюл. № 12. – 6 с.

111. Фон Хартен Бодо, Мюллер Роланд. Мобильная система для происходящего с помощью силы тяжести разделения донорской крови // Патент РФ 2640799 на изобретение. Оpubл. 18.07.2013. Бюл. № 26. – 12 с.
112. Саркисов А.И. Сравнительные характеристики мембран, модулей и фильтров для плазмафереза //В сб. материалов «Всероссийской конференции «Мембраны-2013». Владимир. 2013. С. 255-256.
113. 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.
114. Комов В.В., Саркисов А.И. Доклинические и клинические испытания плазмофильтра «Гемос-ПФС // Эфферентная терапия, 2013, Т.19, № 1, С. 39-40.
115. Саркисов А.И., Десятов А.В. Оптимизация конструкции и исследование фильтрационных характеристик спирального мембранного плазмофильтра //Вестник технологического университета. 2018. Т.21, №11, С. 92-98.
116. Физические вопросы гемодинамики.[Электронный ресурс] URL: http://studopedia.ru/2_96180_soglasno-zakonu-sohraneniya-energii.html (дата обращения 20.05.2018).
117. Гидравлические сопротивления. [Электронный ресурс] URL: https://studopedia.ru/2_121177_rezhimi-dvizheniya-zhidkosti.html (дата обращения 20.05.2018).
118. Ламинарное течение в зазоре. [Электронный ресурс] URL: <https://studizba.com/lectures/5-gidravlika-i-pnevmatika/197-lekcii-2012/2412-lekciya-9.html> (дата обращения 20.05.2018).
119. Свитцов А.А. Введение в мембранные технологии. М.: ДеЛи принт, 2007. 208 с.
120. Десятов А.В., Кручинина Н.Е. Мембранные методы очистки природных и сточных вод: методические материалы для курсовых и дипломных проектов. М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева. Инженер, 2012. 159 с.

Приложение А: Основные обозначения

Обозначение	Описание
ПФС	Плазмофильтр спиральный
М	Мембрана
ММ	Мембранный модуль
ТС _к	Трикотажная сетка крови
ТС _п	Трикотажная сетка плазмы
СС _к	Ситовая сетка крови
СС _п	Ситовая сетка плазмы
G	Калибр в/в катетера
δ_m	Толщина мембраны, мкм
δ_k	Толщина сетки крови, мкм
δ_p	Толщина сетки плазмы, мкм
S_m	Площадь мембраны, см ²
$S_{ш}$	Площадь герметизирующего шва мембраны, см ²
S_p	Рабочая площадь мембраны, см ²
Q_k	Объемная скорость (расход) перфузии крови, мл/мин
Q_k^d	Объемная скорость (расход) перфузии деплазмированной крови, мл/мин
Q_p	Объемная скорость (расход) плазмы крови, мл/мин
Q_p^ϕ	Объемная скорость (расход) отфильтрованной плазмы, мл/мин
$P_{вх}$	Давление крови на входе в плазмофильтр, мм рт.ст. (мм Hg)
$P_{вых}$	Давление крови на выходе в плазмофильтр, мм рт.ст. (мм Hg)
P_p	Противодавление плазмы на мембрану со стороны противоположной фильтрующему слою, мм рт.ст.

	(мм Нг)
ΔP (ТМД)	Трансмембранное давление
ΔP_m	Гидравлическое сопротивление мембраны потоку плазмы (падение давления поперек мембраны), мм рт.ст. (мм Нг)
R	Селективность мембраны, % или долях
Re	Число Рейнольдса
C_k	Общая концентрация всех клеток в крови, % или долях
C_{Π}	Общая концентрация всех клеток в плазме, % или долях
$C_k^{эp}, C_{\Pi}^{эp}$	Концентрация эритроцитов, соответственно в крови и плазме, % или долях
$C_k^л, C_{\Pi}^л$	Концентрация лейкоцитов, соответственно в крови и плазме, % или долях
$C_k^{тp}, C_{\Pi}^{тp}$	Концентрация тромбоцитов, соответственно в крови и плазме, % или долях
J	Удельная производительность мембраны по плазме, мл/(мин·см ²)
J_p	Удельная производительность рабочей площади мембраны по плазме, мл/(мин·см ²)
K	Проницаемость мембраны, мл/(мин·см ² ·ммНг)
η	Гидравлический КПД плазмофилтра (степень отбора плазмы из крови), % или долях
η_n	Нормированный к площади мембраны гидравлический КПД плазмофилтра (степень отбора плазмы из крови), % или долях
$\tilde{\eta}$	Приведенный гидравлический КПД плазмофилтра (степень отбора плазмы из крови) по отношению к ее общему объему, содержащемуся в крови, % или долях
CF	Фактор концентрирования, % или долях

H_t	Гематокрит крови, % или долях
H_{t_n}	Начальный гематокрит крови на входе плазмофилтра, % или долях
H_{t_k}	Конечный гематокрит крови на выходе из плазмофилтра, % или долях
V_n	Объем камеры пульсового насоса, мл
V_k	Объем крови в пульсовой камере насоса, мл
$V_э$	Общий объем эритроцитов в пульсовой камере насоса, мл
$V_{п}$	Объем плазмы в пульсовой камере насоса, мл
V_d	Объем дилуванта в пульсовой камере насоса, мл
$V_{ак}$	Объем антикоагулянта в пульсовой камере насоса, мл
T	Длительность пульса – 1 цикла пульсового насоса, сек
T_c	Длительность систолы (фаза давления) – 1 цикла пульсового насоса, сек
T_d	Длительность диастолы (фаза разрежения) – 1 цикла пульсового насоса, сек
n	Частота пульсаций насоса, количество пульсов/мин
t	Продолжительность процедуры фильтрации крови (плазмафереза), мин
ξ_k	Коэффициент сопротивления сеток потоку крови
$\xi_{п}$	Коэффициент сопротивления сеток потоку плазмы
μ_k	Плотность крови
$\mu_{п}$	Плотность плазмы
l_k или H	Длина канала крови, равная ширине канала плазмы - H
$l_{п}$	Длина канала плазмы, равная ширине канала крови - l
$G_{п}$	Удельная производительность мембраны по фильтрации плазмы
ρ_k	Плотность крови

$\rho_{\text{п}}$	Плотность плазмы
$\Delta P_{\text{к}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление полых каналов крови
$\Delta P_{\text{п}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление полых каналов плазмы
$\Delta P_{\text{к}}^{\text{с}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление каналов крови, содержащих сепарационную сетку
$\Delta P_{\text{п}}^{\text{с}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление каналов плазмы, содержащих дренажную сетку
$\Delta P_{\text{н}}$	Давление, развиваемое роликовым или пульсовым насосом
$\Delta P_{\text{т}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление трубок крови
$\Delta P_{\text{кт}}$	Перепад давлений – гидравлическое сопротивление внутривенного катетера
$\Delta P_{\text{н}+}$	Давление столба крови с обратной стороны мембраны, поднятой на высоту Н над уровнем положения плазмофильтра
$\Delta P_{\text{н}-}$	Разрежение, создаваемое столбом плазмы, вытекающей из плазмофильтра в контейнер, расположенный на уровне h- ниже плазмофильтра
ε	Поверхностная пористость мембраны
n	Количество пор в мембране
$r_{\text{н}}$	Средний радиус поры
τ	Фактор извилистости пор
η_0	Вязкость крови
k_0	Константа проницаемости мембраны
P	Внешнее давление
g	Ускорение свободного падения

h	Высота подъема крови или плазмы над уровнем плазмофильтра
V	Скорость потока крови
V*	Объем плазмы, полученный за 1 час фильтрации
ρ	Радиус-вектор точки на спирали
φ	Угол поворота радиуса-вектора
a	Расстояние между витками спирали
$k=a/2\pi$	Коэффициент спирали Архимеда
D/R	Наружный диаметр/радиус мембранного модуля
d/r	Внутренний диаметр/радиус мембранного модуля равный наружному диаметру коллектора
d_0	Внутренний диаметр канала коллектора сбора плазмы
l	Длина спирали Архимеда
e	Эксцентриситет неплотной намотки спирали

Приложение Б: Термины и определения

Использованы термины и определения, адаптированные в настоящей работе к медицинской мембранологии, в т.ч. - к сепарации крови:

Плазмофильтр - мембранный аппарат для разделения (сепарации) крови на плазму и клетки (форменные элементы): эритроциты, лейкоциты, тромбоциты.

ПФС – аббревиатура плазмофильтра спиральной конструкции.

Термины: спиральный, рулонный, катушечный – эквивалентны.

Термин «спиральный» чаще используют в медицине, «рулонный» - в процессах водоподготовки, «катушечный» – в электротехнике.

Мембрана – полупроницаемая полимерная пленка, имеющая незначительную толщину по сравнению с длиной и шириной, совместимая с физиологическими жидкостями: кровью, плазмой, лимфой, ликвором.

Модуль мембранный - основной элемент плазмофильтра, состоящий из пакета мембран и сеток, в котором под действием трансмембранного давления происходит разделение крови на плазму и клетки.

Модуль мембранный, спиральный – модуль, выполненный из спирально навитых плоских мембран, проложенных сетками.

Корпус – цилиндрический прозрачный контейнер выдерживающий давление крови, в котором размещен спиральный мембранный модуль.

Сетка сепарационная - сплетенное из нитей полотно ситового безузелкового или трикотажного узелкового плетения, располагающееся в каналах крови плазмофильтра. Обеспечивает точное и одинаковое дистанционное расположение поверхностей мембран относительно друг друга и перемешивание потока крови.

Сетка дренажная – сплетенное из нитей полотно ситового безузелкового или трикотажного узелкового плетения, располагающееся в каналах плазмы плазмофильтра. Обеспечивает точное и одинаковое дистанционное расположение поверхностей мембран относительно друг друга и перемешивание потока плазмы.

Коллектор - устройство для сбора и отведения плазмы из мембранного модуля плазмофильтра.

Соединение Луер-Лок – винтовые коммутационные элементы корпуса плазмофильтра по стандарту ISO, с помощью которых плазмофильтр герметично присоединяют к крово- и плазмopоводящим трубкам экстракорпорального контура перфузионных аппаратов, имеющих такие же присоединительные элементы.

Экстракорпоральный контур (ЭК) - крово- и плазмopоводящие трубки, соединенные в определенной последовательности в единое целое с плазмофильтром и другими элементами, включая элементы безопасности: воздушные ловушки, фильтры микрочастиц, микроагрегатов крови, воздушные бактериальные фильтры и др. ЭК путем пункции вены иглой присоединяют к сосудистой системе, образуя внешний по отношению к телу

контур циркуляции крови. Содержит насос, приводимый в действие перфузионным аппаратом. Обеспечивает отбор крови из вены, смешивание потоков антикоагулянта, дилуванта и крови, приток стабилизированной крови к плазмофильтру, отбор плазмы и возврат деплазмированной (сконцентрированной) крови в вену пациента или донора. ЭК должен быть однократного применения, стерильным, апиrogenным, выполнен из нетоксичных, гемосовместимых, гипоаллергенных материалов.

Селективность – способность мембраны задерживать определенные компоненты жидкости или дисперсных частиц определенных размеров, содержащихся в жидкости, в частности для крови – ее клетки.

$$R = (C_k - C_{\Pi}) / C_k = 1 - C_{\Pi} / C_k,$$

где R – селективность мембраны общая по всем клеткам крови, C_k – концентрация всех клеток в крови, C_{Π} – концентрация всех клеток в плазме после ее фильтрации из крови.

Селективность мембраны по отдельным клеткам:

- эритроциты: $R_{\text{эп}} = (C_k^{\text{эп}} - C_{\Pi}^{\text{эп}}) / C_k^{\text{эп}} = 1 - C_{\Pi}^{\text{эп}} / C_k^{\text{эп}}$,

- лейкоциты: $R_{\text{л}} = (C_k^{\text{л}} - C_{\Pi}^{\text{л}}) / C_k^{\text{л}} = 1 - C_{\Pi}^{\text{л}} / C_k^{\text{л}}$,

- тромбоциты: $R_{\text{тр}} = (C_k^{\text{тр}} - C_{\Pi}^{\text{тр}}) / C_k^{\text{тр}} = 1 - C_{\Pi}^{\text{тр}} / C_k^{\text{тр}}$.

R – в относительных долях или в процентах.

Перепад давления на мембране – трансмембранное давление (ТМД).

$$\Delta P = (P_{\text{вх}} + P_{\text{вых}}) / 2 - P_{\Pi},$$

где ΔP (ТМД) – трансмембранное давление в мм рт.ст. (мм Hg),

$P_{\text{вх}} / P_{\text{вых}}$ – давление крови на мембрану при ее входе/выходе из плазмофильтра, P_{Π} – давление на мембрану со стороны плазмы.

Среднее давление на мембране со стороны селективной поверхности (крови):

$$P_{\text{ср}} = (P_{\text{вх}} + P_{\text{вых}}) / 2$$

$P_{\text{ср}} = \Delta P$ (ТМД), при отсутствии давления (плазмы) со стороны, противоположной селективной стороне мембраны $P_{\Pi} = 0$.

Гидравлическое сопротивление (при заданной скорости):

$$\Delta P = P_{\text{вх}} - P_{\text{вых}}$$

Удельная производительность (расход, сьем) по плазме – количество плазмы, получаемой с единицы поверхности мембраны в единицу времени при постоянном давлении. Выражается в мл/(см²·мин).

$$J = Q_{\text{п}} / S_{\text{м}},$$

где J – удельная производительность (расход/ сьем) по плазме, $Q_{\text{п}}$ – расход плазмы, термин эквивалентен термину: объемная скорость фильтрации плазмы, $S_{\text{м}}$ – общая площадь мембраны плазмофильтра.

$$J_{\text{р}} = Q_{\text{п}} / S_{\text{р}},$$

где $J_{\text{р}}$ – удельная производительность (расход/ сьем) по плазме с рабочей площади мембраны (без не фильтрующей площади швов), учитывающая только полезную (рабочую) фильтрующую площадь мембраны, зависящую от конструкции плазмофильтра.

$$S_{\text{р}} = S_{\text{м}} - S_{\text{ш}},$$

где $S_{\text{р}}$ – рабочая площадь мембраны, $S_{\text{ш}}$ – площадь шва.

При сепарации (микрофильтрации) плазмы из крови удельная производительность (до определенной величины давления) пропорциональна ТМД:

$$J = K \Delta P,$$

где K – проницаемость мембраны в мл/(см²·мин·мм Нг)

Производительность плазмофильтра – объем плазмы, получаемый в единицу времени. Выражается в мл/мин или в мл/час. Производительность, выраженную в мл/ч, используют, если необходимо учесть снижение производительности из-за отложений на мембране и концентрационной поляризации за время процедуры плазмафереза, длящейся обычно в среднем около 1 часа.

Гидравлический КПД плазмофильтра (производительность фильтрации плазмы) указывает на степень целевого отбора плазмы из крови.

Определяется как отношение расхода отфильтрованной плазмы к расходу крови в долях или %.

$$\eta = Q_{\text{п}}^{\phi} / Q_{\text{к}},$$

где η – гидравлический КПД, $Q_{\text{п}}^{\phi}$ – расход отфильтрованной плазмы, $Q_{\text{к}}$ – расход крови. Расход - термин эквивалентный объемной скорости перфузии крови или плазмы. Зависит от конструкции плазмофильтра, используемой мембраны и гематокрита крови. Гидравлический КПД плазмофильтра тем больше, чем, больше плазмы содержится в цельной крови, т.е. чем ниже гематокрит.

Гематокрит (Ht) – процентное или долевое отношение объема эритроцитов к общему объему крови.

$$Ht = V_{\text{эп}} / V_{\text{к}} = V_{\text{эп}} / (V_{\text{п}} + V_{\text{эп}}),$$

$$V_{\text{к}} = V_{\text{п}} + V_{\text{эп}},$$

где $V_{\text{к}}$ – объем крови, $V_{\text{п}}$ – объем плазмы, содержащейся в единице объема крови, $V_{\text{эп}}$ – общий объем эритроцитов, содержащихся в единице объема крови, без учета общих объемов лейкоцитов и тромбоцитов, которые на несколько порядков меньше общего объема эритроцитов.

Приведенный гидравлический КПД плазмофильтра, учитывающий содержание плазмы в цельной крови

$$\tilde{\eta} = Q_{\text{п}}^{\phi} / Q_{\text{п}} = Q_{\text{п}}^{\phi} / (1 - Ht) \cdot Q_{\text{к}},$$

где $\tilde{\eta}$ - приведенный гидравлический КПД плазмофильтра, учитывающий гематокрит крови. Указывает на степень целевого отбора (фильтрации) плазмы по отношению к общему объему плазмы, содержащейся в крови.

Фактор концентрирования - отношение расхода цельной крови к расходу деплазмированной крови. Выражается в долях или процентах.

$$CF = Q_{\text{к}} / Q_{\text{к}}^{\text{д}} = 1 / (1 - Q_{\text{п}}^{\phi} / Q_{\text{к}}),$$

где CF – фактор концентрирования, $Q_{\text{к}}^{\text{д}} = Q_{\text{к}} - Q_{\text{п}}^{\phi}$ – расход деплазмированной крови, из которой отфильтрована плазма. Кровь не может быть деплазмирована (сконцентрирована) выше определенного предела,

определяемого критическим гематокритом $Ht = 70-75 \%$, после которого резко повышается ее вязкость и наступает травма крови (эритроцитов).

Донор - лицо, сдающее порцию крови, плазмы или клеток крови.

Кровь - реологическая многокомпонентная жидкость, состоящая из плазмы и взвешенных в ней клеток – форменных элементов: эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов.

Деплазмированная кровь – кровь, из которой удалили часть плазмы.

Плазма – жидкая часть крови, содержащая воду и взвешенные в ней белки, липиды, микроэлементы и другие соединения.

Пермеат (фильтрат) – плазма, отделенная от клеток крови и прошедшая через мембрану.

Ретентат (концентрат) – деплазмированная, сгущенная кровь, не прошедшая через мембрану и возвращаемая в сосудистое русло пациента или донора.

Рециркуляция – возврат (подмешивание) части деплазмированной крови в общий кровоток в экстракорпоральном контуре.

Дилутант – раствор, разжижающий кровь (преддильюция) или восполняющий ее утраченный объем после фильтрации плазмы (постдильюция).

Антикоагулянт – вещество, предотвращающее тромбообразование крови и блокирование плазмофильтра и других элементов экстракорпорального контура. Антикоагулянт в обязательном порядке и в строго определенном соотношении с кровью добавляют к крови, перфузируемой в экстракорпоральном контуре. Передозировка опасна для пациента или донора. Недостаточная концентрация приводит к коагуляции крови.

Перфузия крови – движение крови в сосудистой системе и\или в экстракорпоральном контуре.

Роликовый (перистальтический) насос – устройство, создающее направленное постоянное движение жидкости. В частности крови, путем

прокатывания роликов по одноразовой эластичной трубке. Работает только при смыкании (окклюзии) стенок трубки.

Пульсовой (камерный, желудочковый) насос – устройство, содержащее обратные клапаны, встроенные в эластичную камеру. Создает направленное импульсное движение жидкости. Работает без смыкания (окклюзии) стенок камеры, не травмирует клетки крови.

Стерильность – критерий, определяющий отсутствие живых микроорганизмов на поверхности элементов плазмофильтра и других элементов экстракорпорального контура.

Апирогенность – критерий, определяющий отсутствие температурных реакций пациента или донора при контакте крови с тем или иными материалами, из которых изготовлен плазмофильтр и другие элементы экстракорпорального контура.

Нетоксичность - критерий, определяющий способность ряда материалов и химических соединений не оказывать негативное действие на жизнедеятельность организмов, в частности, на клетки крови.

Гипоаллергенность – низкая способность или неспособность вызывать аллергию на материалы, из которых изготовлены элементы плазмофильтра и другие элементы экстракорпорального контура.

Гемосовместимость – отсутствие отрицательного воздействия на кровь или ее компоненты материалов, контактирующих с кровью.

Лечебный мембранный (фильтрационный) плазмаферез: удаление из крови с помощью мембранной тангенциальной микрофильтрации части плазмы, содержащей патологические вещества. Термин плазмаферез (plasmapheresis) означает удаление плазмы: plasma (плазма) + apheresis (удаление).

Донорский мембранный (фильтрационный) плазмаферез: отбор из крови с помощью мембранной тангенциальной микрофильтрации части плазмы донора для переливания больным, пострадавшим или получения из нее биопрепаратов.

Приложение В: Физические модели и математические формулы

Ниже приведены известные и выведенные в настоящей работе математические формулы, описывающие упрощенную физическую модель спирального плазмодифльтра. Различные варианты мембранной сепарации крови и гидродинамики в плазмодифльтре потоков крови, плазмы, антикоагулянта и дилуванта (физраствора) приведены в главе 3. Формулы использованы для приближенных расчетов конструктивных элементов и оценки гидродинамических параметров спирального плазмодифльтра.

1. Мембранный спиральный модуль.

Спираль Архимеда приближенно моделирует спиральный мембранный модуль плазмодифльтра.

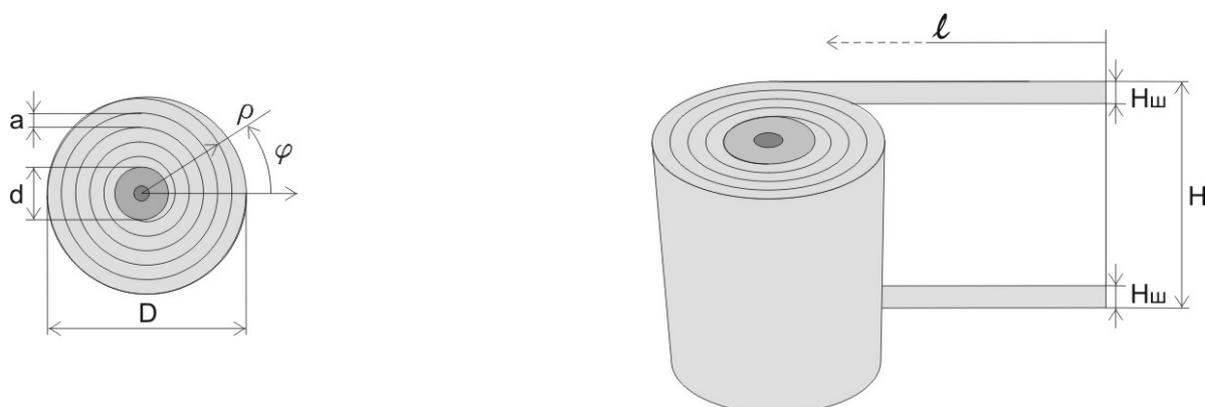


Рис. 75. Схематическое изображение свернутого спирального мембранного модуля. Вид с торца и сбоку.

Математическая формула спирали использована для геометрических расчетов линейных размеров мембраны, сеток каналов крови и плазмы, экспериментальных образцов плазмодифльтра

$$\rho = k\varphi, \quad (1.1)$$

где $k = a/2\pi$. ρ — радиус-вектор точки на спирали Архимеда, a — расстояние между витками без учета толщины витка, φ — угол поворота радиус-вектора в радианах.

$$l = k(\varphi\sqrt{1 + \varphi^2} + \ln(\varphi^2 + \sqrt{1 + \varphi^2}))/2, \quad (1.2)$$

где l — длина спирали мембраны.

Приближенная формула для расчета l :

$$l = \pi(R^2 - r^2)/a, \quad (1.3)$$

где $R = D/2$ - наружный радиус спирали мембранного модуля диаметром D ,
 $r = d/2$ - внутренний радиус спирали мембранного модуля, равный
 наружному радиусу цилиндрического коллектора, на который намотана
 спираль. d_0 - диаметр канала сбора плазмы.

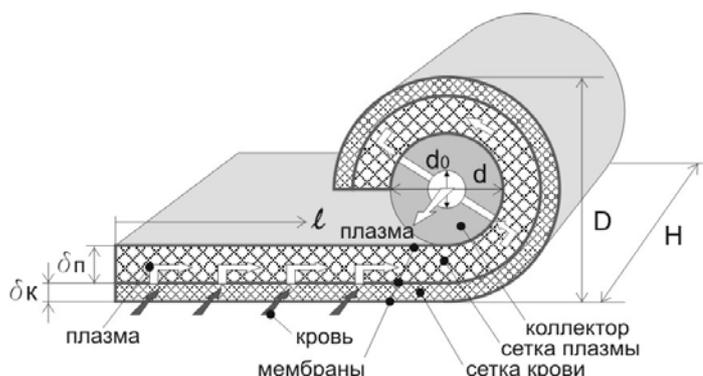


Рис. 76. Схема намотки спирального модуля и обозначение его элементов. Стрелками показаны направления тока крови и плазмы.

Расстояние между витками равно:

$$a = 2\delta_m + \delta_k + \delta_p, \quad (1.4)$$

где δ_m , δ_k , δ_p - соответственно толщины мембраны, сетки сепарационной канала крови и сетки дренажной канала плазмы.

Формулы 1.3 и 1.4 с достаточной для конструирования спирального модуля степенью точности (около 10 %) приближенно соответствует формуле 1.2 и позволяет вычислить длину свернутой в спираль мембраны совместно с сетками крови и плазмы при известных величинах параметров: R , r , δ_m , δ_k , δ_p . При известной ширине полотна H - и площадь мембраны S_m .

Формулы 1.3 и 1.4 использованы при расчете и изготовлении опытных образцов плазмofильтров, планировании и проведении экспериментов с кровью по определению наилучших геометрических параметров спирального мембранного модуля (мембран и сеток), при которых длительно и с высокой производительностью фильтруется качественная плазма без гемолиза и коагуляции крови.

2. Асимметричность намотки спирального модуля

Неплотная или несимметричная намотка спирального модуля существенно влияет на эффективность фильтрации плазмы [116]. Известно, что намотка спирального модуля должна быть равномерной и плотной.

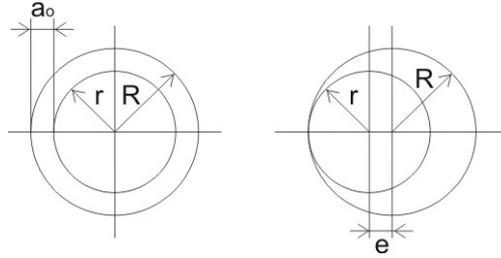


Рис. 77. Схема симметричной и смещенной намотки спирального мембранного модуля.

Для оценки влияния на расход крови возможных отклонений от идеальной формы использовали формулу (2).

$$Q = \Delta P a^3 r (1 + 3e^2/2) / 12\mu l, \quad (2)$$

где Q – расход крови, ΔP – перепад давления вдоль канала крови, a – расстояние между витками спирали, r – наружный радиус коллектора плазмы, μ – вязкость крови, l – длина канала крови, e – эксцентриситет.

Из формулы 2 следует, что небольшая неравномерность намотки спирального модуля приводит к повышенному расходу крови при данном перепаде давления ΔP . С одной стороны модуля образуется застойная зона, где кровь замедляет движение, с другой стороны - зона быстрого движения крови. Из этих зон не эффективно фильтруется плазма. В зависимости от стороны течения крови в модуле удлиняется или укорачивается время ее взаимодействия с мембраной. В предельном случае, когда $e = 1$, расход крови в 2,5 раза больше, чем при симметричной намотке спирального модуля.

3. Гидравлическое сопротивление

Для оценки гидравлического сопротивления различных конструктивных элементов спирального плазмочелителя использовали адаптированные формулы [117]:

$$\Delta P_{\text{н}} = \Delta P_{\text{к}} + \Delta P_{\text{п}} + \Delta P_{\text{м}} + \Delta P_{\text{т}} + \Delta P_{\text{кт}} + \Delta P_{\text{h}+} - \Delta P_{\text{h}-} \quad (3.1)$$

где ΔP_n – развиваемое роликовым или пульсовым насосом давление, которое расходуется на преодоление гидравлического сопротивления потоку крови в сепарационных каналах - ΔP_k , потоку плазмы в дренажных каналах - ΔP_{Π} , компенсацию потерь давления на трение и местные сопротивления в трубках крови, подводящих и отводящих ее от плазмофилтра, а также в трубках, отводящих плазму - ΔP_t . В наибольшей степени давление падает в трубке внутривенного катетера - $\Delta P_{кт}$, установленного в вене. Как наиболее узком месте канала крови, который более чем в 3 раза меньше внутреннего диаметра трубок крови.

Кроме того, давление, создаваемое насосом, преодолевает давление гидростатического столба ΔP_{h+} для подъема крови на высоту h_+ , на которой расположен плазмофилтр, и сопротивление мембраны потоку плазмы - ΔP_m , которое определяется по формуле 3.2 или по паспортным данным мембраны. Если контейнер для сбора плазмы расположен на уровне h_- ниже насоса, то перепад давления ΔP_{h-} помогает работе насоса и облегчает отток плазмы от мембраны, создавая разрежение (отрицательное давление) с противоположной стороны мембраны.

В напорном (канале крови) и дренажном (канале плазмы) спирального модуля расположены сетки различного вида, толщины, конфигурации и плетения. В первом и во втором членах формулы 3.1 необходимо учесть поправочные коэффициенты сопротивления сеток, которые на практике не поддаются аналитическому, численному и графическому расчету. Сопротивления сеток были учтены путем проведения экспериментов с перфузией крови в опытных образцах спирального плазмофилтра.

$$\Delta P_k^c = \xi_k \Delta P_k, \quad \Delta P_{\Pi}^c = \xi_{\Pi} \Delta P_{\Pi}, \quad (3.2)$$

где $\Delta P_k, \Delta P_{\Pi}$, соответственно перепад давлений (гидравлических сопротивлений) полых каналов крови и плазмы, $\Delta P_k^c, \Delta P_{\Pi}^c$ – соответственно перепад давлений (гидравлических сопротивлений) в тех же каналах, содержащих сетки крови и плазмы. ξ_k и ξ_{Π} - соответственно коэффициенты сопротивления сеток потоку крови и плазмы.

Гидравлическое сопротивление (перепад давлений) канала крови и плазмы оценивалось по приближенным формулам 3.3 и 3.4, которые выведены путем упрощения формул, полученных в работах [32, 33]

$$\Delta P_K^c = \xi_K 12 \mu_K l_K Q_K / \delta_K^3 \quad (3.3)$$

$$\Delta P_{\Pi}^c = \xi_{\Pi} 12 \mu_{\Pi} l_{\Pi}^2 G_{\Pi} / \delta_{\Pi}^3 \quad (3.4)$$

$$\xi_K \gg \xi_{\Pi}, \quad (3.5)$$

где δ_K и δ_{Π} соответственно толщины сеток крови и плазмы, равные высоте щелевых зазоров каналов крови и плазмы. μ_K и μ_{Π} соответственно плотность крови и плазмы. $l_K = H$ – длина канала крови, равная ширине полотна мембраны, которая определяет высоту мембранного модуля. l_{Π} – длина канала плазмы, равная длине полотна мембраны l . Q_K – объемная скорость крови (расход) на входе в канал крови. G_{Π} – удельная производительность мембраны по фильтрации плазмы. ρ_{Π} – удельный вес плазмы.

Формулы 3.3 – 3.5 использованы в настоящей работе для оценки зависимости ΔP_K^c и ΔP_{Π}^c от геометрических параметров мембранного модуля и конфигурации сеток крови и плазмы. Гидравлические сопротивления каналов крови ΔP_K^c и каналов плазмы ΔP_{Π}^c сильно влияют на сохранность эритроцитов, гемолиз и коагуляцию крови в процессе фильтрации плазмы.

Провести приближенные компьютерные расчеты мембранного модуля не представляется возможным, т.к. не удастся выделить малые и/или постоянные величины. Все без исключения параметры потоков крови и плазмы, а также характеристики самой крови и плазмы существенно меняются в зависимости от точки их нахождения внутри мембранного модуля. Тем не менее, формулы 3.3 – 3.5 приближенно показывают зависимость условий сепарации крови в спиральном мембранном модуле от геометрических параметров модуля: длины, ширины и высоты щелевых каналов крови и плазмы, конфигурации сеток крови и плазмы: их вида и частоты плетения, толщин нитей и т.п. Формулы позволили планировать эксперименты с кровью, интерпретировать полученные результаты, которые помогли создать оптимальную конструкцию спирального плазмодифильтра.

4. Вид потоков крови и плазмы.

В каналах крови и плазмы спирального плазмofильтра отсутствует турбулентное течение крови и плазмы [118]. Так же, как и в живом организме, кроме аортального сосуда. Сепарационные и дренажные сетки, расположенные в каналах крови и плазмы, перемешивают потоки крови и плазмы, которые движутся ламинарно. Об этом свидетельствуют экспериментальные наблюдения и число Рейнольдса:

$$Re \ll 200, \quad (4)$$

рассчитанное по максимально допустимой линейной скорости движения крови вдоль мембран V_k^{\max} , которая равна 2 см/сек. Эта скорость не может быть больше. В противном случае клетки крови повреждаются. V_k^{\max} определяется конструкцией плазмofильтра, прежде всего, геометрией каналов крови и плазмы, а также предельно допустимым давлением на его входе $P_{вх} = 250 - 280$ мм рт. ст., выше которого, как было определено в экспериментах, происходит проникновению эритроцитов через поры мембраны в плазму. При этом давлении максимальная объемная скорость перфузии составляет 100 -120 мл/мин. По этой объемной скорости кровотока рассчитывается линейная (сдвиговая) скорость $V_k^{\max} - 2$ см/сек.

5. Объемный поток плазмы.

Объемный поток плазмы через микрофльтрационную мембрану является в основном конвекционным, т.к. диффузионным потоком можно пренебречь, и описывается уравнением Дарси.

$$J = K_0 \Delta P, \quad (5.1)$$

где J – поток плазмы, который в первом приближении пропорционален трансмембранному давлению ΔP , K_0 – константа проницаемости мембраны.

Для приближенной оценки способности мембраны к высокопроизводительной фильтрации плазмы в настоящей работе использовано соотношение Хаагена-Пуазейля:

$$J = \frac{\varepsilon r_p^2}{8\eta\tau} \frac{\Delta P}{\delta_m}, \quad (5.2)$$

где $\varepsilon (\approx n\pi r_{\Pi}^2)$ – поверхностная пористость мембраны, r_{Π} – средний радиус поры, ΔP – разность давлений на сторонах мембраны, η_0 – вязкость крови, δ_m – толщина мембраны, τ – фактор извилистости пор.

Формула 5.2 использована для сравнительной оценки с трековой мембраной (ТМ) проницаемости по плазме новой композитной мембраны с селективным слоем на основе фторполимерной композиции МФФК-2Г/3Г, использованной в спиральном плазмофилт্রে. Селективный слой композитной мембраны и ТМ имеют практически одинаковую толщину (8-10 мкм) и отличаются поверхностной пористостью, которая у ТМ в 10 раз меньше. Извилистость пор также различается. У ТМ поры – прямые цилиндры, МФФК-Г имеет поры в виде открытой додекаэдрической структуры с сообщающимися между собой полостями определенных размеров.

6. Уравнение Бернулли для трубок тока крови и плазмы.

Описывается формулой:

$$P + \frac{\rho V^2}{2} + \rho gh = const, \quad (6)$$

где P – внешнее давление - $\frac{\rho V^2}{2}$ – динамическое давление крови или плазмы, ρgh - весовое давление крови или плазмы. ρ – плотность крови или плазмы. h – высота подъема крови или плазмы.

Уравнение Бернулли использовали при постановке экспериментов и интерпретации результатов сепарации крови спиральным плазмофилт্রে под действием силы тяжести и с использованием аппаратов для плазмафереза при различном положении контейнеров с кровью и собираемой плазмой относительно уровней расположения плазмофилт্রে, аппарата и пациента.

7. Зависимость объема отфильтрованной плазмы от начального и конечного гематокрита.

Спиральный плазмофилт্রে должен обладать высокой производительностью фильтрации плазмы, но не выше определенной величины, после которой наступает чрезмерное сгущение и травма крови.

Из медицинской практики известно, что конечный гематокрит возвращаемой пациенту крови не должен быть больше $Ht_k^{макс} = 70 - 75\%$. Ниже приведена выведенная формула, пригодная для простой оценки объемной скорости фильтрации плазмы в зависимости от начального и конечного гематокрита при постоянной скорости перфузии крови, задаваемой роликовым насосом.

$$Q_{п} = (1 - Ht_{н} / Ht_{к}) Q_{к}, \quad (7.1)$$

где $Q_{п}$ – скорость отделения плазмы, разведенной антикоагулянтom, $Q_{к}$ – скорость перфузии крови, $Ht_{н}$ и $Ht_{к}$ – соответственно начальный и конечный гематокрит в долях (%).

Максимальная скорость фильтрации плазмы при заданном начальном гематокрите связана со скоростью перфузии крови простым соотношением: $Q_{п}^{макс} = (1 - Ht_{н} / 0,7) Q_{к}$, где $0,7 = Ht_{к}^{макс}$. Формула использована для оценки способности различных вариантов конструкций спирального плазмofильтра высокопроизводительно фильтровать плазму в экспериментах с кровью.

Если необходимо определить, не превысил ли конечный гематокрит допустимых значений после плазмofильтрации крови, то формула (7.1) преобразуется к виду:

$$Ht_{к} = Ht_{н} Q_{к} / (Q_{к} - Q_{п}), \quad (7.2)$$

Та же формула пригодна, если используют импульсный режим перфузии крови. В этом случае $Q_{к} = V_{н}$ – ударный выброс (объем камеры) пульсового насоса, а $Q_{п} = V_{п}$ – объем отфильтрованной плазмы, получаемый за одну пульсацию насоса.

Формулу 7.2 использовали для экспериментальной оценки площади мембраны опытных образцов спирального плазмofильтра, которая, с одной стороны, не должна быть слишком большой, чтобы чрезмерно не концентрировать кровь. С другой стороны, не слишком маленькой, чтобы высокопроизводительно фильтровать плазму.

Формулы 7.1 и 7.2 устанавливают связь между потоками крови и плазмы в плазмofильтре в зависимости от начального и конечного

гематокрита крови, степень концентрирования которой ограничена по соображениям безопасности. Обычно поток плазмы, не приводящий к травме крови, составляет 25 – 40% от ее потока. Конкретное значение в этом диапазоне зависит от свойств крови: гематокрита, вязкости и т.д.

Приложение Г: Протоколы стерилизации, токсикологических, технических и медицинских испытаний

Протокол стерилизации

Приложение 2

УСТАНОВКА ДЛЯ РАДИАЦИОННОЙ ОБРАБОТКИ ПРОДУКЦИИ УЭЛР-10-10С2
ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна

ПРОТОКОЛ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОДУКЦИИ № 12/08 от 16 августа 2018г.

1. Договор	НО-37 от 15 декабря 2016г.
2. Накладная	ООО «Биотех-М» № - от 16.08.2018г.
3. Наименование продукции	Плазмофильтр "Гемос-ПФС" в комплекте с магистралью кровопроводящей "Гемос-МН.ПФ", ОКП 9444, $p \leq 3,5 \text{ г/см}^2$.
4. Номер партии	010918
5. Объем поставки, короб	41 шт.
6. Дата поставки на облучение	16.08.2018г.
7. Дата проведения облучения	16.08.2018г.
8. Режим работы установки: УЭЛР-10-10С2	
Энергия электронов, МэВ	9,3
Ток ускорителя, мкА	720
Развертка пучка, см	40
Скорость облучения, м/мин	1,3
9. Установленная доза стерилизации	15 кГр
10. Максимально допустимая доза	25 кГр
11. Дозиметрический контроль:	
Детектор	СОПД(Ф)Р-5/50
Спектрофотометр ПЭ-5300ВИ	№ 53ВИ875
12. Измеренная доза в контрольной точке, кГр	16,2

Работу провели:

Инженер	И.Н. Коннова
Инженер	Г.Е. Князева
Инженер	М.Л. Ганжелюк

Заключение: Партия № 010918 - расфасованной медицинской продукции: Плазмофильтр "Гемос-ПФС" с магистралью Гемос-МН.ПФ ОКП 9444, $p \leq 3,5 \text{ г/см}^2$, представленная ООО «Биотех-М» в количестве 41 тарной упаковки (короба) с поверхностной плотностью более 3 г/см², прошла электронно-лучевую обработку.

Доза облучения: 16,2 кГр.

и.о. начальник отдела

Ю.А. Бушманов

Official blue circular stamp of the Federal Scientific Center of Biomedical Science and Biotechnology (FSCBS). The stamp contains the text: "РОССИЯ", "ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна", "МОСКВА", "89067329282", "ПРОТОКОЛ", "ОБЛУЧЕНИЯ ПРОДУКЦИИ". A blue ink signature is written over the stamp.

Обработанную продукцию в количестве 41 короб. подшил

163

(подпись)

Казанцев Е.А.
(ФИО)

ИСПЫТАТЕЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России
АТТЕСТАТ № RA.RU.21MI25 от 17.09.2015

119435, РОССИЯ, город Москва,
ул. Пироговская М., 1А

" УТВЕРЖДАЮ "
Заместитель руководителя
Испытательной лаборатории
медицинских изделий
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России
Кандидат медицинских наук



А. К. Мартынов
2 августа 2017 г.

Результаты исследования и протокол действительны только на представленный к испытаниям образец. ©

ПРОТОКОЛ № 864Д-17 от 2 августа 2017 г.

Токсикологических испытаний, местнораздражающего действия
и гемолитической активности медицинских изделий (материалов), устанавливающих
их биологическую безопасность.

Наименование изделия (материала):

Плазмофильтр «Гемос-ПФС»

Наименование фирмы изготовителя:

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие
Биотех-М», 123181, г. Москва, ул. Маршала Катукова, 5,
Россия

Материалы:

Материалы: см. приложение. Образец: партия 010717, годен до 07-2020

Испытания проведены в соответствии с:

- Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993 и ГОСТ ISO 10993
«Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий» (см.
приложение)
- «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим
исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского
назначения», МЗ СССР, 1987
- ГОСТ 31214-2003 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации,
представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания
на стерильность и пирогенность.»
- ГН 2.3.3.972-00 «ПДК химических веществ выделяющихся из материалов,
контактирующих с пищевыми продуктами.»
- МУ 1.1.037-95 Биотестирование продукции из полимерных и других материалов,
Утв. ГСЭН 20.12.95
- ГОСТ Р 52770-2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности.
Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний.»
- ГОСТ EN 556-1-2011 "Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям
категории стерильные. Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной
стерилизации".

Наименование изделия (материала):

Плазмочильтр «Гемос-ПФС»

Изготовитель:

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие Биотех-М», 123181, г. Москва, ул. Маршала Катукова, 5
Россия

Изделие представлено на испытание:

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие Биотех-М», адрес: 123181, г. Москва, ул. Маршала Катукова, 5, ОГРН: 1027739098254, ИНН 7734055969

Проверяемые характеристики и используемые средства проверки

№	Наименование показателя	Применяемое оборудование и экспериментальные животные
1.1	Восстановительные примеси	1. Весы лабораторные электронные AP 210 «OHAUS», Швейцария 2. Секундомер "Интеграл С-01", Завод "Электроника", РБ 3. Титровальная бюретка 4. Мерная посуда 5. Реактивы согласно методике
1.2	Изменение рН-вытяжки	1. рН-метр рН-213 «HANNA instruments», Германия
1.3	Ультрафиолетовое поглощение	1. Анализатор спектрофотометрический AGILENT HP 8453, «Agilent Technologies»
1.4	Токсикологические характеристики <i>Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки животных (оценка в баллах).</i> Эритема нет эритемы.....(0) очень слабая эритема.....(1) отчетливая эритема.....(2) средняя эритема.....(3) сильная эритема (свекольно-красная).....(4) Образование отека нет отека.....(0) очень слабый отек.....(1) отчетливый отек.....(2) средний отек (возвышение до 1 мм).....(3) сильный отек (возвышение более 1 мм).....(4) Оценка действия на слизистую глаза кролика реакции нет.....(0) легкое покраснение конъюнктивы.....(1) покраснение конъюнктивы и частично склеры.....(2) резкое покраснение конъюнктивы и всей склеры, гнойный офталмит.....(3)	1. Кролики. 2. Белые крысы. 3. Белые мыши. 4. Глазные пипетки. 5. Стеклоплатные шпатели. 6. Весы лабораторные электронные AP 210 «OHAUS», Швейцария
1.5	Определение острой токсичности на белых мышах	
1.6	Определение гемолитической активности	1. Кролики. 2. Центрифуга 3. Анализатор спектрофотометрический AGILENT HP 8453, «Agilent Technologies», Германия 4. Мерная посуда. 5. Реактивы согласно методике.
1.7	Определение содержания металлов: (медь, свинец, хром, кадмий, барий, олово)	1. Атомно-абсорбционный спектрофотометр «КВАНТ – Z. ЭТА», ООО «Кортес», Россия

2. Результаты испытаний

№	Наименование показателя	Допустимые значения	Результаты испытаний	Выводы
2.1	Восстановительные примеси	не более 1,0 ml. (0,02N р-ра тиосульфата натрия)	0,02	соотв.
2.2	Изменение рН-вытяжки	не более + 1,0	0,24	соотв.
2.3	Ультрavioletовое поглощение	не более 0,3 (диап.220-360nm.)	0,12	соотв.
2.4	Результаты токсикологических испытаний			
2.4.1	<i>Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки животных в баллах</i>			
	Кожа	0	0	соотв.
	Слизистая глаза кролика	0	0	соотв.
2.5	<i>Острая токсичность на белых мышах при в/б. введении</i>			
	Смертность	нет	Нет	соотв.
	Клинические симптомы интоксикации	нет	Нет	соотв.
	Макроскопические изменения органов и тканей	нет	Нет	соотв.
	Весовые коэффициенты внутренних органов (наличие достоверных изменений)	нет	Нет	соотв.
2.6	Определение гемолитической активности	не более 2 %	0,1	соотв.
2.7	Индекс токсичности	от 70 до 120 %	85,7	соотв.
2.8	<i>Концентрация тяжелых металлов в вытяжке из изделий:</i>			
	Медь (Cu)	до 1,0 мг/л	0,01	соотв.
	Свинец (Pb)	до 0,03 мг/л	0,01	соотв.
	Хром (Cr)	до 0,1 мг/л	0,01	соотв.
	Кадмий (Cd)	до 0,001 мг/л	0,0001	соотв.
	Барий (Ba)	до 0,1 мг/л	0,01	соотв.
	Олово (Sn)	до 0,1 мг/л	0,01	соотв.
2.9	Формальдегид	до 0,1 мг/л	0,01	соотв.
2.10	<i>Данные по стерильности и апиrogenности образца</i>			
	Стерильность	стерильно	стерильно	соотв.
	Апиrogenность	апиrogenно	апиrogenно	соотв.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Плазмофильтр «Гемос-ПФС»

Изготовитель:

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие Биотех-М», 123181, г. Москва, ул. Маршала Каткова, 5,
Россия

не токсичны, соответствуют требованиям нормативной документации

Исполнители испытаний:

Научный сотрудник _____

И.В. Артемкина

ПРИЛОЖЕНИЕ К ПРОТОКОЛУ № 864Д-17

от 2 августа 2017 г.

Плазмофильтр «Гемос-ПФС»

Материалы:

Корпус – пластикат ПВХ гранулированный, медицинский, экструзионный ПМ 1/42.

Крышки, соединители, колпачки – акрилонитрилбутадиенстирол АБС-1030-31-019.

Трубка соединителей – ПВХ композиция, ПЭМ-40. Сетка/сепаратор – полиамид ГОСТ 4403-91.

Мембрана – фторопластовая на лавсановой основе ТУ 6-55-221-1323-2004.

Упаковка – бумага газопроницаемая БГС-60А и пленка термоформовочная ПЭТ/ПЭ.

Герметик – полиуретан ТУ 2252-160-22736960-2013.

Клей – циклогексанон ГОСТ 24615-81 «Ч» и тетрагидрофуран ГОСТ 6-02-621-81 «Ч».

Научный сотрудник



И. В. Артемкина

ПРИЛОЖЕНИЕ К ПРОТОКОЛУ № 864Д-17

от 2 августа 2017 г.

ГОСТ ISO 10993-1-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 1. Оценка и исследования."

ГОСТ Р ИСО 10993-2-2009 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 2. Требования к обращению с животными."

ГОСТ ISO 10993-4-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью."

ГОСТ ISO 10993-5-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 5. Исследования на цитотоксичность: методы in vitro."

ГОСТ ISO 10993-10-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 10. Исследования раздражающего и сенсибилизирующего действия."

ГОСТ ISO 10993-11-2011 "Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий.

Часть 11. Исследования общетоксического действия."

Научный сотрудник



И. В. Артемкина

АТТЕСТАТ АККРЕДИТАЦИИ
ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ
МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ФГБУ
ФНКЦ ФХМ ФМБА РОССИИ
№ RA.RU.21MI25
от 17 сентября 2015 г

«УТВЕРЖДАЮ»
Заместитель Руководителя
Испытательной лаборатории
медицинских изделий
ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА
России
канд. мед. наук



А.К. Мартынов

30 марта 2016 г.

ПРОТОКОЛ ТЕХНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
№ 20ДЕ.136.016 от 30 марта 2016 г.

Проверки изделий на соответствие ГОСТ Р 50444-92 «Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия», ГОСТ ISO 8637-2012 «Гемодиализаторы, гемофильтры и гемоконцентраторы»

Наименование изделия (материала)

Плазмофильтр «Гемос-ПФС»

Наименование фирмы изготовителя

ООО «НПП Биотех-М», Россия

Изделие предоставлено на испытание:

ООО «НПП Биотех-М», Россия

ОКП 94 4470

Испытания проведены в соответствии с:

ГОСТ Р 50444-92 «Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия», ГОСТ ISO 8637-2012 «Гемодиализаторы, гемофильтры и гемоконцентраторы»

Испытания проведены по следующим показателям:

ГОСТ Р 50444-92:

- Соответствие основных параметров (п. 3.1);
- Вибро- и ударопрочность (п. 3.10);
- Устойчивость к климатическим воздействиям при эксплуатации (пп. 3.12-3.14)
- Устойчивость к климатическим воздействиям при транспортировании и хранении (п. 3.18)
- Комплектность (п. 5.2)
- Маркировка (п. 8)
- Упаковка (п. 8.2)

по ГОСТ ISO 8637-2012:

- Конструкционная прочность (4.6.1)
- Соединения с полостью по крови (4.6.3)

- Соединения с полостью по диализату (4.6.4)
- Соединения с полостью фильтрата (4.6.5)
- Упаковка и маркировка (6.1.1)

Проверяемые характеристики и использованные средства проверки:

	Наименование показателя	Применяемое оборудование
по ГОСТ Р 50444-92:		
п. 3.1	Основные параметры	Штангенциркуль по ГОСТ 166-89
п. 3.10	Вибро- и ударопрочность	Вибростенд
пп. 3.12-3.14	Устойчивость к климатическим воздействиям при эксплуатации	Климатическая камера с диапазоном задаваемых температур от минус 50 °С до плюс 50 °С
п. 3.18	Устойчивость к климатическим воздействиям при транспортировании и хранении	Камера влаги с регулируемым параметром влажности Контрольный цифровой термометр Контрольный цифровой психрометр
п. 5.2	Комплектность	Визуальная оценка
п. 8.1	Маркировка	Визуальная оценка
п. 8.2	Упаковка	Сосуд, обладающий емкостью, достаточной для погружения образца на глубину 300 мм и заполненный дистиллированной водой
по ГОСТ ISO 8637-2012:		
4.6.1	Конструкционная прочность	Регулируемый роликовый перфузионный насос Комплект кровопроводящих магистралей Нагревательное устройство Источник избыточного давления воздуха «Fias» Источник вакуумметрического давления «Fias» Росходомер Мановакуумметр с п.и. ±10 мм рт.ст. Сосуд для перфузата из пластика Зажимы для трубок
4.6.3	Соединения с полостью по крови	Штангенциркуль Визуальная проверка
4.6.4	Соединения с полостью по диализату	Штангенциркуль Визуальная проверка
4.6.5	Соединения с полостью фильтрата	Штангенциркуль Визуальная проверка
6.1.1	Упаковка и маркировка	Визуальный осмотр

Результаты испытаний

Раздел, пункт Н/Д	Нормативно-технические требования; Результаты испытаний образцов	Соответствие		
		Да	Нет	Н/П
ГОСТ Р 50444-92:				
3.1	Основные параметры изделий должны соответствовать заявленным изготовителем <i>Требование выполнено</i>	X		
3.10	Изделия должны обладать вибропрочностью и ударопрочностью <i>Изделие в упаковке выдерживает пятикратное испытание на вибропрочность в режиме 10-55 Гц при амплитуде 0,35 мм а также воздействие пикового ударного ускорения 10 g в течение 16 мс. Требование выполнено</i>	X		
3.12-3.14	В процессе эксплуатации изделия должны выдерживать воздействие температуры и влажности, соответствующие указанным производителем. <i>Изделия выдерживают воздействие температуры (+10 - +35)±2 °С и влажности (60-85%)±2%, без ухудшения качества и потери функциональных свойств Требование выполнено</i>	X		
3.18	В процессе транспортирования и хранения изделия должны выдерживать воздействие температуры и влажности, соответствующие указанным производителем	X		

	<i>Изделия выдерживают воздействие температуры (-50 - +50)±2 °С и влажности 40-60 % при транспортировке и при хранении, без ухудшения качества и потери функциональных свойств Требование выполнено</i>			
5.2	Комплектность Перечень запасных частей, инструментов и принадлежностей, входящих в комплект изделия или группы изделий, устанавливаются в стандартах и технических условиях на изделия конкретных видов. <i>Требование выполнено</i>	X		
8.1	Маркировка изделия должна соответствовать ГОСТ Р 50444-92 <i>Требование выполнено</i>	X		
8.2	Упаковка МИ должна обеспечивать защиту от повреждений при транспортировке и хранении <i>Требование выполнено</i>	X		
ГОСТ 25047-87:				
4.6.1	Конструкционная прочность Изделие должно оставаться герметичным: - при избыточном давлении во внутренней полости, превышающем в 1,5 раза максимальное значение давления, установленное изготовителем; - при вакуумметрическом давлении во внутренней полости минус 93,2 кПа. При воздействии: - <i>избыточного давления</i> снижения давления, утечки содержимого и деформации конструкции не наблюдается - <i>вакуумметрического давления</i> минус 93,2 кПа утечки содержимого и деформации конструкции не наблюдается	X		
4.6.3	Соединения с полостью по крови Размеры соединителей с полостью по крови должны соответствовать требованиям п. 4.6.3. <i>Все размеры соединений с полостью по крови соответствуют требованиям НД; отклонения не выходят за рамки допустимых.</i>	X		
4.6.4	Соединения с полостью по диализату Размеры соединителей с полостью по диализату должны соответствовать требованиям п. 4.6.4 <i>Все размеры соединений с полостью по диализату соответствуют требованиям НД; отклонения не выходят за рамки допустимых.</i>	X		
4.6.5	Соединения с полостью фильтрата Размеры соединителей с полостью фильтрата должны соответствовать требованиям п. 4.6.5 <i>Все размеры соединений с полостью фильтрата соответствуют требованиям НД; отклонения не выходят за рамки допустимых.</i>	X		

Исполнитель испытаний



А.В. Петряйкин

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изделие: Плазмофильтр «Гемос-ПФС»

Производства: ООО «НПП Биотех-М», Россия

Соответствует требованиям нормативной документации.

Оформил



А.С. Шинкарев



Федеральное медико-биологическое агентство
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

119435, Москва, ул. Малая Пироговская, 1А
http://www.ripcm.org.ru E-mail: info@ripcm.org.ru

Тел./факс (499) 246-44-01

№ 12314

« 02 » 01/02, 2012 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

*Директор
ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА России
академик РАН, профессор В.И. Сергиенко*

« 02 » 01/02, 2012 г.

ПРОТОКОЛ №183

о проведении медицинских испытаний
медицинских испытаний «Плазмодифilterа «Гемос-ПФС»
производства НПП «Биотех-М» (ООО), Россия
по ТУ 9444-007-17669405-2012.

В период с 7.09.2012 г. по 9.10.2012 г. Медицинским Центром ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА России на клинической базе ГКБ№7 Департамента здравоохранения г Москвы проведены медицинские испытания «Плазмодифilterа «Гемос-ПФС» (далее плазмодифilter) производства НПП «Биотех-М» (ООО), Россия, по ТУ 9444-007-17669405-2012.

Цель испытаний – оценка возможности применения плазмодифilterа производства НПП «Биотех-М» (ООО) в медицинской практике лечебных учреждений на территории Российской Федерации.

1. Основание для проведения испытаний:

- письмо НПП «Биотех-М» от 07.09.2012 № 77/37. Россия, 123181 г.Москва, ул. Маршала Катукова, д.5. **E-mail: gemospf@gmail.com**
- акт технических приемочных испытаний колонки от 22.08.2012 г., № 12.1119 ПТИ/2012 испытательного лабораторного центра ФГУ «НИИ ФХМ» ФМБА с рекомендацией о проведении медицинских испытаний.
- заключение токсикологических испытаний колонки от 15.02.2012 г. № 1056.012, проведенных в испытательном лабораторном центре ФГУ «НИИ ФХМ» ФМБА.
- программа и методика медицинских испытаний плазмодифilterа

Для проведения испытаний были предъявлены:

2. Объект испытаний - «Плазмодифilter «Гемос-ПФС». Предоставлены:

- комплект технической документации, поименованный в п. 1,
- плазмофильтр в количестве 20 шт. на 20 испытаний,
- магистраль кровопроводящая для плазмафереза к аппарату «Гемос-ПФ» в количестве 20 шт., в т.ч. сет, состоящий из плазмофильтра, соединенного с магистралью «Гемос-МН.ПФ» (5 шт.),
- руководство по эксплуатации и паспорт плазмофильтра (РЭ и ПС), согласованные ФГУ «НИИ ФХМ» ФМБА и утвержденные ООО «НПП Биотех-М».

3. **Краткая характеристика испытываемого изделия и его назначение:**

Плазмофильтр предназначен для сепарации крови на плазму и форменные элементы и используется при проведении лечебного плазмафереза. Плазмофильтр представляет собой изделие однократного применения, стерильное внутри, апиrogenное, нетоксичное, выполненное из гипоаллергенных полимерных и эластомерных материалов. Плазмофильтр содержит спиральный мембранный модуль, размещенный в цилиндрическом корпусе, который имеет штуцера с коннекторами Луер-Лок для входа крови и выхода деплазмированной крови и плазмы. Корпус плазмофильтра выполнен из прозрачного, жесткого материала. Объем заполнения плазмофильтра кровью – не более 15 мл. С плазмофильтром рекомендовано использовать комплект стандартных кровопроводящих магистралей к аппарату для плазмафереза «Гемос-ПФ» или магистрали для других аппаратов, имеющие присоединительные элементы типа Луер-Лок, либо другие с использованием соответствующих переходников.

4. **Содержание протокола:**

За время медицинских испытаний на аппаратах «Гемос-ПФ» и «Гемофеникс» было проведено 20 процедур плазмафереза с использованием плазмофильтра и стандартных магистралей к нему «Гемос-МН.ПФ» больным в возрасте от 24 до 59 лет (табл.1). **Согласие пациентов на участие в исследовании зафиксировано в медицинской документации.** В соответствии с программой и методикой медицинских испытаний плазмофильтра проводилась оценка его эксплуатационных и гемодинамических свойств при перфузии физиологического раствора во время подготовки экстракорпорального контура (ЭКК) и с участием пациентов во время процедуры плазмафереза. Анализировалась переносимость больными операции, а также качество получаемой плазмы и производительность плазмофильтра. На курс лечения выполнялось 2-3 операции с интервалом 2-4 дня.

Экстракорпоральный контур предварительно отмывался на слив 250 мл физиологического раствора. Во время операции осуществлялась вено-венозная перфузия крови по стандартной методике. Скорость перфузии определялась автоматически в соответствии с дебитом вены. В ходе первых операций трансмембранное давление устанавливалось на уровне 150 мм рт.ст., как рекомендовано в РЭ и ПС, однако в дальнейшем дополнительного давления в отводящей магистрали и в принимающей вене не создавалось, что существенно не влияло на скорость сепарации плазмы. Тактика антикоагуляции: преддилюция 5000. ЕД гепарина на 100 мл физиологического р-ра натрия хлорида и региональная антикоагуляция 4 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:12. Испытания показали, что в ряде случаев соотношение может быть снижено до 1:25.

Плазма удалялась в объеме 20-30 % от объема циркулирующей плазмы, в среднем 600-900 мл. Длительность операций составляла 45-70 минут. Таким образом, производительность фильтрации плазмофильтра составляла в среднем 700-1000 мл плазмы в час по одногильной схеме. Производительность плазмофильтра в ходе операции оставалась стабильной, существенного снижения не отмечалось. Признаков

тромбирования плазмофильтра не отмечалось. Получаемая плазма была чистой, без примеси форменных элементов крови.

Осложнений в ходе выполнения операций и в послеоперационном периоде не отмечалось, самочувствие больных оставалось удовлетворительным. Цифры АД колебались в пределах 10-15 % от исходного уровня; в 5 случаях при перфузии 450-600 мл крови ЧСС повышалось на 20-30 %, после чего снижалась до исходных значений и стабилизировалась на этом уровне. Собственное гемодинамическое сопротивление пламофильтра току крови, т.е. перепад давления на входе и выходе плазмофильтра, при использованных скоростях перфузии не превышало 60 мм рт.ст. крови, что не оказывало существенного влияния на его производительность.

Табл. 1. Клиническая характеристика больных, участвовавших в испытаниях.

№ Пп	Шифр пациента, возраст, пол	Диагноз	Объем полученной плазмы/время (мин)	Примесь клеток	Аппарат
1	ПаА, 55, м	Гепатоз	650/67	-	Гемос-ПФ
2	УшЛ, 48, ж	Рецидив. отёк Квинке	700/45	-	Гемос-ПФ
3	АлО, 38, ж	СКВ	700/50	-	Гемофеникс
4	КрА, 53, м	Втор. иммунодефицит	650/63	-	Гемос-ПФ
5	ЖуЕ, 26, ж	Нейродермит	700/60	-	Гемофеникс
6	УшЛ, 48, ж	Рецидив. отёк Квинке	600/70	-	Гемос-ПФ
7	ПаА, 55, м	Гепатоз	750/50	-	Гемос-ПФ
8	МаЕ, 42, м	Нейродермит	600/40	-	Гемос-ПФ
9	АлО, 38, ж	СКВ	700/40	-	Гемос-ПФ
10	ФеО, 43, м	Ревм. артрит	500/32	-	Гемофеникс
11	КрА, 53, м	Втор. иммундефицит	700/40	-	Гемофеникс
12	МаЕ, 42, м	Нейродермит	650/43	-	Гемос-ПФ
13	АлО, 38, ж	СКВ	700/50	-	Гемос-ПФ
14	ФаС, 36, ж	Втор. иммундефицит	700/60	-	Гемос-ПФ
15	АнГ, 45, м	СКВ	700/40	-	Гемос-ПФ
16	ФеО, 43, м	Ревм. артрит	500/30	-	Гемос-ПФ
17	АнГ, 45, м	СКВ	700/45	-	Гемофеникс
18	ФаС, 36, ж	Втор. иммундефицит	650/65	-	Гемофеникс
19	АнГ, 45, м	СКВ	700/45	-	Гемос-ПФ
20	ФаС, 36, ж	Втор. иммундефицит	650/40	-	Гемос-ПФ

5 Результаты испытаний. Проведенные испытания показали:

- Плазмофильтр является высокотехнологичным надежным изделием, обладает конструкцией, существенно упрощающей проведение операции плазмафереза.
- Плазмофильтр по своим эксплуатационным свойствам не уступает известным плазмофильтрам. Вытеснение воздуха и заполнение физраствором происходит быстро и не требует дополнительных манипуляций.
- Плазмофильтр выполнен из гемосовместимых материалов, что существенно повышает его безопасность и эксплуатационные свойства, значительно снижая потребность в антикоагулянтах и искусственном повышении трансмембранного давления.
- Плазмофильтр укомплектован сопутствующими изделиями: магистралями для плазмафереза с присоединительными элементами Луер-лок, выполненными по международному стандарту.

- Плазмодильтр может быть использован с другими аппаратами и магистралями, имеющими соответствующие коннекторы;
- Вариант исполнения плазмодильтра с кровопроводящей магистралью в виде готового сета удобен, т.к. не требует дополнительной стерильной сборки на месте применения, что существенно ускоряет подготовку ЭКК и снижает риск контаминации.
- Плазмодильтр имеет прозрачный корпус, который позволяет проводить визуальный контроль за ходом перфузии и наличием воздушных включений.
- Соединения плазмодильтра с магистралями просты и надежны.
- Дефектов плазмодильтра не выявлено, эксплуатационных замечаний нет.
- Параметры плазмодильтра, отраженные в РЭ и ПС, подтвердились при проведении испытаний.

Выводы: Результаты проведенных медицинских испытаний ИМН: «Плазмодильтр «Гемос-ПФС» производства НПП «Биотех-М» (ООО), Россия, по ТУ 9444-007-17669405-2012 позволяют рекомендовать его к использованию в медицинской практике лечебных учреждений РФ и серийному выпуску.

Руководитель РЦ по применению экстракорпоральных методов лечения, зав. отд. иммунотерапии и детоксикации поликлиники ФГБУН НИИ ФХМ ФМБА РФ
канд. мед. наук




В.В. Комов

Главный врач поликлиники ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА России, к.м.н.

Э.Т. Хайбулина

Перепечатка протокола воспрещена

Настоящий протокол испытаний распространяется только на образец, подвергнутый испытаниям, и не может быть частично или полностью перепечатан или размножен без разрешения Медицинского Центра ФГБУН «НИИ ФХМ» ФМБА России

**Приложение Д: Регистрационное удостоверение Росздравнадзора,
Декларация о соответствии плазмofильтра требованиям ГОСТов**



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
№ РЗН 2013/713**

от 16 июля 2013 года

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
**Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное
предприятие Биотех-М» (ООО «НПП Биотех-М»), Россия,
123181, Москва, ул. Маршала Катукова, д. 5**
и подтверждает, что медицинское изделие
Плазмofильтр «Гемос-ПФС» по ТУ 9444-007-17669405-2012
производства
**Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное
предприятие Биотех-М» (ООО «НПП Биотех-М»), Россия,
123181, Москва, ул. Маршала Катукова, д. 5**
место производства:
123181, Москва, ул. Маршала Катукова, д. 5

класс потенциального риска 26 ОКП 94 4480

вид медицинского изделия –

соответствующее регистрационному досье № 37552 от 25.10.2012

приказом Росздравнадзора от 16 июля 2013 года № 3223-Пр/13
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Приложение: на 1 листе

**Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения**


М.А. Мурашко



0001742

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
№ РЗН 2013/713

Лист 1

Плазмофильтр "Гемос-ПФС" по ТУ 9444-007-17669405-2012 в комплекте с магистралью кровопроводящей «ГЕМОС-МН.ПФ» по ТУ 9444-003-17669405-2009 или без нее.



Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения

16 июля 2013 года



М.А. Мурашко

0001786

ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ

Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие Биотех-М» (ООО "НПП Биотех-М")

ОГРН 1027739098254 зарегистрировано Межрайонной инспекцией МНС № 39 по Москве, дата регистрации 21.08.2002г.

Адрес: ул.Маршала Катукова, д.5, г.Москва, Россия, 123181, телефон: +7(495)758-65-22, факс: +7(495)750-08-47,
e-mail: gemospf@gmail.com

в лице Генерального директора Саркисова Игоря Юрьевича

заявляет, что

Плазмодифильтр "Гемос-ПФС" по ТУ 9444-007-17669405-2012 в комплекте с магистралью кровопроводящей «ГЕМОС-МН.ПФ» по ТУ 9444-003-17669405-2009 или без нее.

выпускаемая по ТУ 9444-007-17669405-2012

Серийный выпуск

изготовителем Общество с ограниченной ответственностью «Научно-производственное предприятие Биотех-М» (ООО "НПП Биотех-М"), ОГРН: 1027739098254.

ул.Маршала Катукова, д.5, г.Москва, Россия, 123181. Тел. +7(495)758-65-22, факс: +7(495)750-08-47, e-mail: gemospf@gmail.com

Код ОК 005-93 (ОКП): 94 4480

Код ТН ВЭД ЕАЭС: 9018 90 840 9

соответствует требованиям

ГОСТ ISO 10993-1-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования, взаимодействующих с кровью, ГОСТ ISO 10993-4-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью, ГОСТ ISO 10993-5-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 5. Исследование на цитотоксичность: методы in vitro, ГОСТ ISO 10993-10-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия, ГОСТ ISO 10993-11-2011. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 11. Исследования общетоксического действия, ГОСТ EN 556-1-2011. Стерилизация медицинских изделий. Требования к медицинским изделиям категории «стерильные». Часть 1. Требования к медицинским изделиям, подлежащим финишной стерилизации, ГОСТ Р 50444-92 (разд. 3, 4). Приборы, аппараты и оборудование медицинские. Общие технические условия, ГОСТ ISO 8637-2012. Гемодиализаторы, гемофильтры и гемоконцентраторы. Технические требования и методы испытаний.

Декларация принята на основании

Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2013/713 от 16.07.2013г., выдано Федеральной службой по надзору

в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР);

Протокол токсикологических испытаний № 261Д-15 от 01.12.2015г., выдан ИЛ МИ ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России,

рег. № RA.RU21MI25 от 17.09.2015г.;

Протокол технических испытаний № 20ДЕ.136.016 от 30.03.2016г., выдан ИЛ МИ ФГБУ ФНКЦ ФХМ ФМБА России,

рег. № RA.RU21MI25 от 17.09.2015г., адрес: М. Пироговская ул., д.1А, г. Москва, Россия, 119435.

Дата принятия декларации: 04.08.2016

Декларация о соответствии действительна до: 03.08.2019



подпись

Саркисов И.Ю.

инициалы, фамилия

Сведения о регистрации декларации о соответствии

Регистрационный номер РОСС RU.0001.11AG58, Орган по сертификации продукции Федерального государственного бюджетного учреждения

"Федеральный научно - клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства"

ул. М. Пироговская, 1А, г. Москва, Россия 119435, тел. (499) 2464332, факс (499) 2464332

Дата регистрации 04.08.2016, регистрационный номер декларации РОСС RU.АГ58.Д01988



подпись

Фурманов А.С.

инициалы, фамилия руководителя органа по сертификации