

Каскадная плазмофильтрация: характеристика метода, выбор оборудования

А.А.Соколов, А.В.Попов

*ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им.С.М. Кирова» МО РФ
СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», г. Санкт-Петербург*

Резюме

В статье дана характеристика нового для нашей страны экстракорпорального метода – каскадной плазмофильтрации. При КПФ плазма крови, получаемая при плазмаферезе, перфузируется через мембранные массообменные устройства - фракционаторы плазмы или сепараторы компонентов плазмы. ФП различаются размером пор и структурой пористости. Основным показанием к использованию ФП с размером пор 10 и 20 нм являются аутоиммунные заболевания, с размером пор 30 нм с регулярными порами - атерогенные нарушения липидного обмена и вирусный гепатит С, с размером пор 30 нм с нерегулярными порами – заболевания с выраженными нарушениями микроциркуляции. Дана характеристика основных методик КПФ, основных аппаратов для экстракорпоральных процедур с возможностью проведения КПФ. Раскрыты их сильные и слабые стороны. Выбор аппарата определяется в основном особенностями лечебного учреждения. Для небольших учреждений, только начинающих внедрять экстракорпоральные технологии, не имеющих сформированного потока больных, целесообразно приобретение 2-х аппаратов Гемма. Для учреждений с интенсивно работающими отделениями реанимации и кардиохирургии аппаратом выбора будет являться Plasauto Σ TM(PlasautoSigma). При наличии интенсивно работающего гематологического отделения и/или сформированного потока больных на селективные экстракорпоральные процедуры (КПФ, плазмосорбция, иммуносорбция, фотоферез) несомненный приоритет следует отдать SpectraOptia[®].

Ключевые слова: плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, показания, аппаратура

В настоящее время в лечебных учреждениях активно внедряется новый для нашей страны экстракорпоральный метод – каскадная плазмофильтрация (КПФ). КПФ – это селективный мембранный метод экстракорпоральной гемокоррекции, основанный на принципе фильтрационного и конвекционного массопереноса через полупроницаемую мембрану за счет градиента давления воды и растворенных в ней молекул, обеспечивающий эффективное удаление из плазмы крови после отделения клеток крови посредством центрифужного или мембранного плазмафереза высокомолекулярных крупноглобулярных компонентов плазмы, размер которых больше размера молекулы альбумина. При этом эффективно удаляются IgM, атерогенные липопротеиды, циркулирующие иммунные комплексы, криоглобулины, вирусы и другие крупные молекулы и надмолекулярные комплексы [1]. По существу, КПФ – это вариант селективного плазмафереза.

Избирательность разделения, как и у других мембранных методов, определяется различиями размера удаляемых молекул и диаметра пор мембраны. Однако, по сравнению с гемодиализом, гемофильтрацией, мембранным плазмаферезом, при которых происходит разделение субстанций разных классов (низкомолекулярные вещества, низко- и средномолекулярные вещества, клетки крови), при каскадной плазмофильтрации происходит разделение близких по размеру молекул одного класса – класса белков и из крови удаляются не профильтровавшиеся через мембрану молекулы, а молекулы, которые не смогли пройти через мембрану. Это предъявляет повышенные требования, как к самим мембранам, так и к экстракорпоральным технологиям их использующим.

Массообменные устройства, применяющиеся при КПФ называются фракционаторами плазмы или сепараторами компонентов плазмы (далее ФП). В настоящее время в России доступны сепараторы компонентов плазмы CascadefloTM и фракционаторы плазмы EvafluxTM производства Kawasumi Laboratories, Inc. (Япония). Они изготовлены на основе капиллярных мембран из сополимера этиленвинилового спирта. За счет наличия в мембране и гидрофильных (поливиниловый спирт) и гидрофобных (полиэтилен) компонентов мембрана EVAL обладает прекрасной гемосовместимостью[2].

Мембраны ФП относятся к супервысокопоточным (superhighflux) мембранам или мембранам с высокой точкой отсечения (highcutoff). В отличие от диализных мембран (плотных симметричных гомогенных или ассиметричных) мембраны ФП имеют микропористую структуру, в отличие от мембран плазмофильтров – примерно в 10 раз меньший размер пор – от 10 до 30 нм и высокую прочность (способны выдержать трансмембранное давление до 500 мм Нг). Площадь мембраны по сравнению с плазмофильтрами избыточная (1 или 2 м²), что позволяет накапливать внутри капиллярных волокон большее количество крупноглобулярных субстанций.

Фильтрационные свойства ФП зависят от особенностей мембраны (диаметр пор, распределение пор по радиусам), состава фильтруемой плазмы,

трансмембранного давления, связанного со степенью блокирования капилляров макромолекулами, температуры плазмы [3, 4, 5, 6].

Самые крупные поры (30 нм) у ФП Cascadeflo EC-50W и Evaflux 5A20 (Kawasumi Laboratories, Япония). Это позволяет с высокой селективностью удалять атерогенные липопротеиды, IgM, циркулирующие иммунные комплексы, вирусы, другие надмолекулярные субстанции плазмы крови. При этом большая часть альбумина, IgG, антиатерогенных ЛВП возвращается назад пациенту. Основным показанием к использованию данных ФП являются атерогенные нарушения липидного обмена и вирусный гепатит С.

ФП Cascadeflo EC-40W и Evaflux 4A20 также имеют размер пор 30 нм, но в отличие от Cascadeflo EC50W и Evaflux 5A20 большее распределение пор по радиусам (размер пор менее равномерен). Поэтому, в результате наличия доли более мелких пор задерживаются более мелкие молекулы. Начинает значимо удаляться фибриноген и другие факторы свертывания. Перфузионные процедуры с ФП этой группы обладают мощным реокорректирующим эффектом и применяются при заболеваниях, при которых одним из основных факторов патогенеза являются выраженные нарушения микроциркуляции.

ФП Cascadeflo EC-30W и Evaflux 3A20 имеют размер пор 20 нм, а ФП Cascadeflo EC-20W и Evaflux 2A20 – 10 нм. При их использовании увеличивается удаление IgG. При этом возрастают и потери альбумина, т.е. падает селективность процедуры. Данные ФП применяются при лечении аутоиммунных заболеваний.

Селективность удаления целевых субстанций плазмы крови уменьшается по мере заполнения капилляров фракционатора макромолекулами. М. Mineshima (2008) показал, что уменьшение становится значимым при превышении трансмембранным давлением уровня 200 мм Hg. Селективность удаления увеличивается при предварительном нагреве плазмы, подаваемой на фракционатор до 37-42 °С [6]. Y. Nose et al. (1985) назвали эту методику *термофильтрацией* [7]. В настоящее время предварительный нагрев плазмы до 37 °С используется в большинстве аппаратов для КПФ.

Существуют 3 основные методики КПФ: тупиковая («one-way» или «deadend»), с постоянным частичным удалением концентрата («partial discard») и рециркуляционная [8].

При тупиковой («one-way» или «deadend») методике выход капилляров закрыт. Вся плазма фильтруется через мембрану. Крупноглобулярная фракция накапливается внутри капилляров, постепенно заполняя их. Это сопровождается ростом давления перед фракционатором. Достоинством методики является очень высокое концентрирование макромолекул внутри капилляров, недостатком – быстрое (при уровне триглицеридов > 10 ммоль/л уже после перфузии 500-800 мл плазмы) насыщение капилляров ФП и постепенное снижение селективности удаления. После заполнения фракционатора возможен переход на другую методику (начало отбора концентрата), промывание ФП или прекращение процедуры.

При методике с постоянным частичным удалением концентрата («partialdiscard») во время всей процедуры происходит отбор концентрата из ФП. Обычно скорость отбора составляет от 5 до 20% от скорости перфузии плазмы. Макромолекулы концентрируются хуже. Объем концентрата, удаленного за процедуру может достигать 20% ОЦП. Возникает необходимость постоянного замещения удаленного объема раствором альбумина или свежезамороженной плазмой.

Рециркуляционная методика занимает промежуточное положение. Концентрат подается насосом на вход фракционатора, т.е. рециркулирует через него, смешиваясь с плазмой. Это позволяет накапливать в контуре рециркуляции большее количество концентрата, чем может поместиться в капиллярах. Продлевается время работы фракционатора.

По данным A.Sueoka et al. (1984) в стандартных условиях в экспериментах *in vitro* методики достоверно не различаются по коэффициентам просеивания альбумина и холестерина [9]. Однако, та или иная методика может иметь предпочтение в зависимости от состава плазмы, связанного с диагнозом и индивидуальными особенностями пациента.

В настоящее время в нашей стране каскадная плазмофильтрация может быть выполнена на аппаратах OctoNova[®] (MeSys GmbH, Германия), Plasauto Σ TM (PlasautoSigma) (Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Япония), Cobe[®] Spectra и Spectra Optia[®] (Terumo BCT, Inc., США), Гемма (ЗАО «Плазмофильтр», Россия). Основные особенности аппаратов представлены в **табл.1.**

Основные аппараты с возможностью проведения каскадной плазмофльтрации, зарегистрированные в России

Название	OctoNova [®]	Plasauto Σ TM (Plasauto Sigma)	Cobe [®] Spectra	Spectra Optia [®]	Гемма ¹
Фирма производитель, страна	MeSys GmbH, Германия	AsahiKaseiMedicalCo., Ltd., Япония	TerumoBCT, Inc., США	TerumoBCT, Inc., США	ЗАО «Плазмофильтр», Россия
Реализованные методики КДФ	Тупиковая ² с автоматическим переходом на постоянное частичное удаление концентрата Рециркуляционная (Термофльтрация)	Тупиковая Постоянное частичное удаление концентрата ³ (доля удаленного концентрата может изменяться программно во время процедуры)	Тупиковая Постоянное частичное удаление концентрата(доля удаленного концентрата настраивается вручную)	Тупиковая Постоянное частичное удаление концентрата(доля удаленного концентрата настраивается вручную) Тупиковая с периодическим удалением концентрата вручную (при наличии дополнительной системы магистралей)	Тупиковая Постоянное частичное удаление концентрата Периодическая промывка фракционатора
Выбор методики	Перед процедурой	Перед процедурой	Может меняться вручную по ходу процедуры	Может меняться вручную по ходу процедуры	Может меняться вручную по ходу процедуры
Режим проведения процедуры	Автоматический	Автоматический	Полуавтоматический	Полуавтоматический	Полуавтоматический
Участие персонала в процедуре	Периодическое	Периодическое	Периодическое	Периодическое	Постоянное
Принцип получения плазмы	Мембранный	Мембранный	Центрифужный	Центрифужный	Мембранный
Средняя длительность обработки 3 л плазмы	2,5-3 ч.	2,5-3 ч.	2-2,5 ч.	2-2,5 ч.	2,5-3ч.

<p>Ограничения</p>	<p>Выраженная зависимость длительности процедуры от гематокрита и скорости перфузии крови, определяющей качеством сосудистого доступа</p> <p>При высокой концентрации макромолекул в плазме крови процедура вследствие заполнения фракционатора макромолекулами может закончиться раньше достижения целевого объема перфузии плазмы</p>	<p>Выраженная зависимость длительности процедуры от гематокрита и скорости перфузии крови, определяющей качеством сосудистого доступа</p> <p>При тупиковой методике при высокой концентрации макромолекул в плазме крови процедура вследствие заполнения фракционатора макромолекулами может закончиться раньше достижения целевого объема перфузии плазмы</p> <p>При методике с постоянным частичным удалением концентрата увеличиваются потери полезных компонентов плазмы, т.е. снижается селективность процедуры</p>	<p>При тупиковой методике при высокой концентрации макромолекул в плазме крови процедура в следствие заполнения фракционатора макромолекулами может закончиться раньше достижения целевого объема перфузии плазмы</p> <p>При методике с постоянным частичным удалением концентрата увеличиваются потери полезных компонентов плазмы, т.е. снижается селективность процедуры</p>	<p>При тупиковой методике при высокой концентрации макромолекул в плазме крови процедура в следствие заполнения фракционатора макромолекулами может закончиться раньше достижения целевого объема перфузии плазмы</p> <p>При методике с постоянным частичным удалением концентрата увеличиваются потери полезных компонентов плазмы, т.е. снижается селективность процедуры</p>	<p>Выраженная зависимость длительности процедуры от гематокрита и скорости перфузии крови, определяющей качеством сосудистого доступа</p>
<p>Замещение удаляемого объема концентрата макромолекул инфузионными и/или трансфузионными средами</p>	<p>Не предусмотрено</p>	<p>Предусмотрено</p>	<p>Предусмотрено</p>	<p>Предусмотрено</p> <p>При тупиковой методике с периодическим удалением концентрата вручную не предусмотрено</p>	<p>Не предусмотрено</p>

Возможность проведения других экстракорпоральных процедур	Плазмообмен Плазмосорбция Гемосорбция ГФ ⁵ ПВВГФ ⁵ (пре- и постдилюция) ПВВГД ⁵ СПФ ⁵ ЛЦАс ⁵	Плазмообмен Плазмосорбция Гемосорбция ПВВГФ(пре- и постдилюция) ПВВГД ⁵ ПВВГДФ ⁵ МПУФ ⁵ СПФ ⁵ ПДФ ⁵ ЛЦАс ⁵	Плазмообмен Плазмосорбция Цитаферезы	Плазмообмен Плазмосорбция Цитаферезы	Плазмаферез (по одно- и двухигольной схеме) Гемосорбция(по одно- и двухигольной схеме) иУФ ⁵ (при использовании специальной магистрали) Плазмообмен Плазмосорбция и СПФ (при наличии 2-х аппаратов и специальной магистрали) ЛЦАс ⁵
Антикоагулянт	Гепарин или цитрат или комбинация	Гепарин или цитрат	Гепарин или цитрат	Гепарин или цитрат	Гепарин, цитрат или комбинация При использовании 2-х аппаратов Гемма цитрат обязателен
Объем экстракорпорального контура по крови	130 ⁶ 160 185	97 ⁶ 127 152	170	185	70
Объем экстракорпорального контура по плазме ⁷	150	150	150	150	170
Наличие нагревателя	1	2	0	0	0
Регулировка температуры нагревателя	Нет	Да	-	-	-

¹ для проведения КПФ необходимо 2 аппарата Гемма или 1 аппарат Гемма + любой аппарат для плазмафереза, позволяющий получать большие объемы плазмы и специальная магистраль;

² тупиковая – «one-way»или «dead end»;

³ постоянное частичное удаление концентрата – «partialdiscard»;

⁴ периодическая промывкафракционатора – «rinsingbyflush» (DrBranger'smethod),

⁵ ГФ – интермиттирующая гемофильтрация, ПВВГФ – продолжительная вено-венозная гемофильтрация, ПВВГД – продолжительный вено-венозный гемодиализ, СПФ – селективная плазмофильтрация, ЛЦАс– лейкоцитаферез сорбционный, ПВВГДФ – продолжительная вено-венозная гемодиофильтрация, МПУФ – медленная продолжительная ультрафильтрация, ПДФ – плазмодиофильтрация, и УФ – изолированная ультрафильтрация,

⁶ зависит от объема заполнения используемого плазмодифилтра,

⁷ при использовании зарегистрированных в РФ фракционаторов плазмы (сепараторов компонентов плазмы) с площадью мембраны 2м², при использовании фракционаторов плазмы (сепараторов компонентов плазмы) с площадью мембраны 1м² – на 50 мл меньше.

В аппарате OctoNova[®] (MeSysGmbH, Германия) имеются 2 режима для проведения КПФ. Первый режим (Lipidfiltration[®] или Rheopheresis[®] в зависимости от типа ФП) представляет собой комбинацию тупиковой фильтрации и методики с постоянным частичным удалением концентрата. Нагрев плазмы до 37 °С перед ФП повышает селективность процедуры. Процедура начинается с тупиковой фильтрации. При достижении порогового давления перед ФП (по умолчанию 200 мм Hg) автоматически начинается медленное активное удаление концентрата со скоростью 0,5-5 мл/мин. Когда объем концентрата достигает 100 мл, аппарат заканчивает процедуру. Поэтому, в ряде случаев (высокий уровень иммуноглобулинов при аутоиммунных заболеваниях, высокий уровень триглицеридов) процедура вынуждено заканчивается до достижения целевого объема перфузии плазмы.

В основе второго режима (Thermofiltration) лежит рециркуляционная методика. Концентрированная плазма после ФП непрерывно подается на вход ФП, смешивается с вновь полученной плазмой и со скоростью 100 мл/мин рециркулирует во внутреннем контуре (внутри волокон) ФП при температуре 38,5 °С. Постоянное омывание мембраны током плазмы обеспечивает ее более стабильную работу. По данным разработчиков термофильтрация обладает более выраженным реокорректирующим эффектом по сравнению с обычной КПФ.

На аппарате Plasauto Σ TM (PlasautoSigma) японской фирмы AsahiKaseiMedicalCo., Ltd., Япония используется методика КПФ с постоянным частичным удалением концентрата («partialdiscard»). Во время всей процедуры происходит отбор концентрата из ФП со скоростью от 5 до 20% от скорости перфузии плазмы. Удаленный объем концентрата эквивалентно замещается инфузионными растворами и/или белоксодержащими трансфузионными средами. Отбор концентрата может быть выключен. Тогда аппарат работает по тупиковой схеме. Наличие двух нагревателей позволяет безопасно работать у пациентов с криоглобулинемиями. Кассетная система магистралей упрощает процесс сборки.

КПФ с постоянным частичным удалением концентрата может быть также выполнена и на аппаратах для центрифужного плазмафереза типа CobeSpectra (Cobe[®] Spectra, SpectraOptia[®], производства TerumoBCT, Inc., США), на которых имеется активный (насосом) отбор плазмы из делительной камеры. ФП встраивается в экстракорпоральный контур после насоса плазмы. В этом варианте выполнения процедуры отсутствует мониторинг давления перед ФП (есть у SpectraOptia[®]). Скорость получения фильтрата (отбора концентрата) устанавливается вручную путем частичного пережатия магистрали отбора фильтрата.

Степень концентрирования макромолекул (а следовательно и селективность их удаления) хуже, чем при других вариантах КПФ. За процедуру обычно удаляется объем концентрата, соответствующий 20-25% ОЦП.

Эксфузированный объем замещается инфузионными растворами и/или белоксодержащими трансфузионными средами.

На последних моделях аппарата SpectraOptia® каскадная плазмофильтрация появилась в качестве отдельной опции. Для этого нужна дополнительная система магистралей. Аппарат постоянно работает по тупиковой схеме. При достижении порогового давления перед фракционатором перфузия плазмы через ФП прекращается и вручную шприцом объемом 50-60 мл осуществляется вытеснение из внутреннего пространства капилляров концентрата и его промывка изотоническим раствором. После этого процедура возобновляется. Возможность промывки ФП во время процедуры снимает ограничения по объему перфузированной плазмы в случаях, когда ФП быстро заполняется макромолекулами (гипертриглицеридемия и др.).

Несомненными достоинствами КПФ на аппаратах, использующих для получения плазмы центрифужный принцип (Cobe® Spectra, SpectraOptia®), являются менее выраженная зависимость длительности процедуры от гематокрита и скорости перфузии крови, определяющейся качеством сосудистого доступа, что в итоге приводит к сокращению продолжительности процедуры.

Основным недостатком КПФ на импортных аппаратах является высокая стоимость расходных материалов, поэтому была разработана методика КПФ на отечественных аппаратах Гемма, производства ЗАО «Плазмофильтр» (Россия). Для выполнения процедуры используются: система-магистраль СМ-ПФ-01 к аппарату «Гемма», система-магистраль СМ-ПФ-01 к аппарату «Гемма» универсальная, мембранный плазмофильтр ПФМ-500 (ЗАО «Плазмофильтр», Россия) и фракционатор плазмы производства Kawasumi Laboratories (Япония).

В зависимости от индивидуальных особенностей пациента каскадная плазмофильтрация в полуавтоматическом режиме может быть выполнена по тупиковой методике, по методике с постоянным частичным удалением концентрата, по тупиковой методике с периодическим промыванием ФП или путем комбинирования этих методик.

Одним из достоинств данного варианта КПФ является небольшой объем заполнения экстракорпорального контура (240 мл), в том числе 70 мл – объем контура крови и 140 мл – объем контура плазмы. Это позволяет проводить процедуры КПФ у детей, начиная с массы тела 20 кг (Р.А. Муртазина и соавт., 2011). За счет частичного использования отечественных расходных материалов себестоимость КПФ снижается в 1,5-2 раза, что делает ее доступной большему числу пациентов. К настоящему времени в стране выполнено уже более 2 тысяч подобных процедур.

Если в лечебном учреждении нет 2-х аппаратов Гемма, процедура КПФ может быть выполнена на любом аппарате для плазмафереза, позволяющем непрерывно получать большие объемы плазмы (до 3 л и более), в комбинации с одним аппаратом Гемма. В этом случае теряется преимущество небольшого объема экстракорпорального контура. Он увеличивается в соответствии с объемом экстракорпорального контура основного аппарата для плазмафереза.

Важной особенностью аппаратов для КДФ при их выборе является возможность проведения других экстракорпоральных процедур. На всех возможно осуществление плазмообмена и плазмосорбции. На аппаратах OctoNova[®] и Plasauto Σ TM (PlasautoSigma) возможно проведение гемосорбции, интермиттирующей гемофильтрации, продолжительной вено-венозной гемофильтрации, продолжительного вено-венозного гемодиализа, селективной плазмофильтрации, а на Plasauto Σ TM (PlasautoSigma) – дополнительно продолжительной вено-венозной гемодиализации, медленной продолжительной ультрафильтрации, плазмодиализации. Аппараты Cobe[®] Spectra и SpectraOptia[®] позволяют дополнительно реализовать различные варианты цитаферезов (аферезмоноклеаров, эритроцитаферез, гранулоцитаферез и др.). Аппарат Гемма первоначально разрабатывался для простых процедур (одно- и двухгольный плазмаферез и гемосорбция). При наличии специальной магистрали на нем возможно выполнение изолированной ультрафильтрации, при наличии 2-х аппаратов Гемма – плазмосорбции и селективной плазмофильтрации.

Выводы. Выбор аппарата определяется в основном особенностями лечебного учреждения. Для небольших учреждений, только начинающих внедрять экстракорпоральные технологии, не имеющих сформированного потока больных, целесообразно приобретение 2-х аппаратов Гемма. Для учреждений с интенсивно работающими отделениями реанимации и кардиохирургии аппаратом выбора будет являться Plasauto Σ TM (PlasautoSigma). При наличии интенсивно работающего гематологического отделения и/или сформированного потока больных на селективные экстракорпоральные процедуры (КДФ, плазмосорбция, иммуносорбция, фотоферез) несомненный приоритет следует отдать SpectraOptia[®]

Литература

1. Соколов А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмофильтрация. – СПб. – 2013. – 60с.
2. Nakaji S., Yamamoto T. Membranes for therapeutic apheresis // Ther. Apher. – 2002, Vol.6. – P. 267-270.
3. Malchesky P.S., Horiuchi T., Usami M. et al. Blood detoxification by membrane plasma filtration // Int. J. Artif. Organs. – 1986. – Vol.9. – P.349-354.
4. Malchesky P.S. Membrane processes for plasma separation and plasma fractionation: guiding principles for clinical use // Ther. Apher. – 2001. – Vol.5. – P.270-282.
5. Klingel R., Fassbender T., Fassbender C., Gohlen B. From membrane differential filtration to lipidfiltration: technological progress in low-density lipoprotein apheresis // Ther. Apher. Dial. – 2003. – Vol.7. – P. 350-358.
6. Horiuchi T., Emura M., Usami M. et al. Membrane plasma filtration (MPF): effect of temperature on heparin and macromolecule sieving // Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs. – 1985. – Vol.31. – P.692-697.

7. Nose Y., Usami M., Malchesky P.S. et al. Clinical thermofiltration: initial application //Artif. Organs. – 1985. – Vol.9. – P. 425-427.
8. Sueoka A. Present status of apheresis technologies: Part 2. Membrane plasma fractionator //Ther.Apher. – 1997. – Vol.1. – P. 135-146.
9. Sueoka A., Wojcicki J., Malchesky P.S., Nose Y. Polyvinylalcohol membranes for plasma separation //Ther.Apher. – 2000. – Vol.4. – P.58-64.