

ИННОВАЦИОННЫЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

А. Соколов, доктор медицинских наук, профессор
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
E-mail: dr.sokolov@list.ru

Представлена классификация экстракорпоральных методов по уровню их селективности. Дана характеристика современных селективных и специфичных экстракорпоральных технологий, описаны их преимущества и недостатки. Создание селективных и специфичных экстракорпоральных технологий возможно, если точно известно, что целевые удаляемые молекулы или клетки крови играют ключевую роль в патогенезе заболевания. Их внедрение целесообразно, если приводит к повышению эффективности и безопасности экстракорпорального лечения.

Ключевые слова: экстракорпоральная гемокоррекция, иммуносорбция, плазмаферез, селективность.

На протяжении всей истории медицины существовало неразрывное единство афферентных (лат. *afferens* – приносящий) и эфферентных (лат. *efferens* – выносящий) методов лечения. Еще Гиппократ писал: «Медицина есть прибавление и отнятие: отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего». Суть афферентных методов – во введении в организм различных лекарственных средств. Основа эфферентных методов – удаление из организма ядовитых, балластных или потенциально опасных веществ экзогенного или эндогенного происхождения (назначение рвотных, слабительных, клизм, древесного угля, лечение баней, кровопускание).

Убедительные успехи медицины в XX веке в значительной степени были связаны с развитием фармакологии и хирургических технологий и характеризовались все более агрессивным вмешательством человека в природные механизмы приспособления. Прогресс медицины в XXI веке связывают с повышением избирательности лечебных воздействий. Афферентное направление реализуется таргетной (*target* – цель, мишень) терапией – целенаправленным фармакологическим воздействием на отдельные белки, ферменты и другие молекулы, а также клетки. Развитие эфферентного направления вылилось в создание селективных методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК).

ЭГК – высокотехнологичные процедуры очищения крови, основанные на современных нано- и биотехнологиях, в ходе которых в отличие от кровопускания и даже широко используемого в настоящее время неселективного плазмафереза происходит избирательное удаление из крови пациента преимущественно патогенных компонентов (антител, атерогенных липопротеидов, холестерина, иммунных комплексов, аутоенсиблизированных клеток иммунной системы и пр.). При этом практически все полезные и важные для организма компоненты возвращаются в кровоток.

Селективные методы ЭГК наиболее развиты в странах с высокоразвитой экономикой и большими расходами на ис-

следовательские программы в медицине (Япония, Германия, США, Франция). В этих странах названные методы становятся доступными для применения в общественном здравоохранении. В последнее время они начали активно внедряться и в нашей стране, в связи с чем встает закономерный вопрос: «В чем их преимущество?».

Но прежде чем на него ответить, необходимо дать определение селективности и классифицировать все экстракорпоральные методы, направленные на удаление молекул или клеток, по селективности их удаления.

Селективность (синоним – *избирательность*) – способность избирательно извлекать из биологических жидкостей их отдельные компоненты (молекулы, надмолекулярные структуры, клетки). По селективности удаления целевых молекул или клеток среди методов ЭГК с некоторой долей условности можно выделить **неселективные, полуселективные, селективные и специфичные** (см. таблицу). При **специфичных** методах удаляются отдельные молекулы или клетки, при **селективных** – группа молекул или клеток внутри класса, при **полуселективных** – класс молекул (низко-, средне- или высокомолекулярные вещества) или клеток (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты), при **неселективных** – >2 классов молекул или клеток.

За счет чего достигается селективность удаления?

Компоненты плазмы крови могут селективно извлекаться вследствие:

- использования мембран с определенным размером пор (каскадная плазмофильтрация с использованием фракционаторов плазмы Evaflux™ (Kawasumi Laboratories, Inc., Япония), размер пор – 10, 20 и 30 нм) [1];
- создания условий для их преципитации (пример: кислотная гепариновая преципитация в системах H.E.L.P. – Heparin-mediated Extracorporeal LDL/fibrinogen Precipitation производства В. Braun Melsungen AG, Германия) [2];
- сорбции на специальных адсорбентах, имеющих сходство к определенным молекулам (пример: аффинная сорбция на сорбентах Immusorba™ TR-350 и PH-350 производства Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Япония) [3].

Селективное извлечение клеток крови обеспечивается современными центрифужными аппаратами для цитафереза (MCS®+, Haemonetics Corp., США, Spectra Optia®, Terumo BCT, Inc., США и др.) [4, 5] или специальными адсорбентами (Cellsorba™ EX, Asahi Kasei Medical Co., Ltd, Япония) [6].

Наибольшей селективностью обладают специфичные технологии. При иммуносорбции целевые молекулы извлекаются из плазмы крови в результате связывания с антителами

к ним, иммобилизованными на поверхности иммуносорбента (пример: иммуносорбенты ЛНП Липопак®, Лп(а) Липопак®, содержащие антитела к АпоВ и Лп(а), ЗАО НПФ «Покард», Россия) [7]. При рецепторной сорбции вместо антител в качестве лиганда используются синтетические молекулы (пример: пептид – фрагмент β₁-адренорецептора в сорбционной колонке Coraffin®, Fresenius Medical Care, Германия) [8].

При иммуномагнитном цитаферезе целевые клетки (например, CD34 – стволовые клетки периферической крови) связываются с магнитными частицами, на поверхности которых иммобилизованы антитела к определенным антигенам на поверхности целевых клеток (система CliniMACS®, Miltenyi Biotec GmbH, Германия) [9]. При прохождении содержащей специфические магнитные частицы крови через магнитное поле целевые клетки, связанные с магнитными частицами, задерживаются.

Преимуществами специфичных и селективных методов являются:

- избирательность удаления факторов патогенеза заболевания – молекул, клеток, надмолекулярных структур;
- уменьшение конкурентных взаимодействий при удалении, приводящее к большей воспроизводимости эффекта (для сорбционных методов);
- повышение эффективности удаления факторов патогенеза;
- сохранение полезных для организма молекул и клеток, не являющихся факторами патогенеза;
- уменьшение или отсутствие потребности в замещении теряемых молекул или клеток;
- снижение риска возникновения аллергических реакций и передачи гемотрансмиссивных инфекций.

Все это в итоге приводит к повышению эффективности и безопасности лечения.

Надо понимать, что селективность не тождественна эффективности. Селективность может и должна привести к повышению эффективности и безопасности экстракорпорального лечения или, по крайней мере, к повышению безопасности при сохранении эффективности, свойственной менее селективным методам.

Селективность без эффективности не имеет смысла. В качестве примера недостаточной эффективности можно привести зарегистрированную в США аффинную сорбционную колонку Prosorba® [10]. За 1 процедуру с ее помощью из крови можно извлечь всего 1–2 г IgG, что меньше, чем при обычном среднеобъемном плазмаферезе. Поэтому курс лечения состоит из 12 процедур аффинной сорбции.

Классификация экстракорпоральных методов по селективности удаления целевых молекул или клеток

| Уровень селективности | Признак уровня | Методы |
|----------------------------|---|--|
| Специфичные технологии | Удаляются отдельные молекулы или клетки | Имуносорбция; рецепторная сорбция; цитаферез иммуномагнитный |
| Селективные технологии | Удаляется группа молекул или клеток внутри класса | Аффинная сорбция; плазмофильтрация каскадная; гепариновая преципитация; криопреципитация; термопреципитация (термофильтрация); гранулоцитаферез; аферез мононуклеаров; стемаферез; тромбоцитаферез |
| Полуселективные технологии | Удаляется класс молекул (низко-, средне-, высокомолекулярные вещества) или клеток (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) | Гемосорбция*; плазмосорбция*; лимфосорбция*; гемодиализ; ультрафильтрация; гемофильтрация; гемодиофильтрация; плазмотромбоцитаферез; лейкоцитаферез; плазмотромбоцитаферез |
| Неселективные технологии | Удаляется >2 классов молекул или клеток | Гемосорбция*; плазмосорбция*; лимфосорбция*; плазмофильтрация; плазмаферез |

Примечание. * – селективность зависит от особенностей сорбента.

Пример, когда селективность приводит к существенному повышению эффективности: регенерируемая иммуносорбционная колонка Ig Адсопак® (ЗАО НПФ «Покард», Россия). Наш опыт показывает, что за 1 процедуру на колонках объемом 400 мл с 3 циклами регенерации из плазмы крови можно извлечь до 35 г IgG [11], причем эффективность может быть еще увеличена путем пропорционального увеличения объема перфузии и числа циклов регенерации.

Чем менее селективно происходит элиминация компонентов крови, тем чаще и в большей степени проявляются неблагоприятные эффекты и осложнения перфузионных процедур. К ним относятся гипопропротеинемия, нарушения гормонального профиля крови (удаление катехоламинов, глюкокортикоидов и пр.), разбалансирование системы свертывания и др.

Поэтому при использовании методов ЭГК, обладающих низкой селективностью, требуется больший объем заместительной трансфузионной и медикаментозной терапии, что делает их более опасными в части развития осложнений и менее экономичными.

Специфичные и селективные методы ЭГК имеют определенные недостатки, существенно сказывающиеся на частоте их использования. Один из их основных недостатков — высокая стоимость расходных материалов, другой — собственно селективность.

При полиэтиологичных и полипатогенетичных заболеваниях в тех случаях, когда не идентифицированы патологические субстанции, подлежащие элиминации, следует отдать предпочтение полуселективным методам ЭГК. Они позволяют, воздействуя на различные звенья патогенеза заболевания, достигать максимального эффекта при наименьших затратах.

Селективные и специфичные экстракорпоральные технологии идеологически близки к таргетной фармакологической терапии. Их создание возможно, если точно известны целевые удаляемые молекулы или клетки крови, играющие ключевую роль в патогенезе заболевания. Их внедрение целесообразно, если приводит к повышению эффективности и безопасности экстракорпорального лечения.

Литература

1. Соколов А.А. Современные экстракорпоральные технологии: каскадная плазмафильтрация / СПб, 2013; 60 с.

2. van Buuren F., Kreickmann S., Horstkotte D. et al. HELP apheresis in hypercholesterolemia and cardiovascular disease: efficacy and adverse events after 8,500 procedures // Clin. Res. Cardiol. Suppl. – 2012; 7: 24–30.

3. Hirata N., Kuriyama T., Yamawaki N. Immusorba TR and PH // Ther. Apher. Dial. – 2003; 7 (1): 85–90.

4. Wu F., Heng K., Salleh R. et al. Comparing peripheral blood stem cell collection using the COBE Spectra, Haemonetics MCS+, and Baxter Amicus // Transfus. Apher. Sci. – 2012; 47 (3): 345–50.

5. Cancelas J., Padmanabhan A., Le T. et al. Spectra Optia granulocyte apheresis collections result in higher collection efficiency of viable, functional neutrophils in a randomized, crossover, multicenter trial // Transfusion. – 2015; 55 (4): 748–55.

6. Leitner G., Worel N., Vogelsang H. Selective Granulocyte and Monocyte Apheresis as a Non-Pharmacological Option for Patients with Inflammatory Bowel Disease // Transfus. Med. Hemother. – 2012; 39 (4): 246–52.

7. Афанасьева О.И., Алтынова Е.В., Соколов А.А. и др. Сравнительный анализ эффективности и специфичности разных сорбентов для афереза липопротеидов низкой плотности // Бюлл. эксперимент. биол. и медицины. – 2006; 142 (11): 532–7.

8. Rönspack W., Brinckmann R., Egner R. et al. Peptide based adsorbers for therapeutic immunoadsorption // Ther. Apher. Dial. – 2003; 7 (1): 91–7.

9. Mock U., Nickolay L., Philip B. et al. Automated manufacturing of chimeric antigen receptor T cells for adoptive immunotherapy using CliniMACS prodigy // Cytotherapy. – 2016; 18 (8): 1002–11.

10. Poullin P., Announ N., Mugnier B. et al. Protein A-immunoadsorption (Prosorba column) in the treatment of rheumatoid arthritis // Joint Bone Spine. – 2005; 72 (2): 101–3.

11. Мануилов А.С., Бардаков С.Н., Соколов А.А. и др. Сравнительная оценка динамики концентрации иммуноглобулинов при каскадной плазмафильтрации и иммуносорбции с регенерацией сорбционных колонок. Лечебный гемаферез и экстракорпоральная гемокоррекция: достижения и надежды. – Тезисы докл. III Конф. национальн. общ. спец. в обл. гемафереза и экстракорп. гемокор. СПб, 2017; с. 60–1.

INNOVATIVE EXTRACORPOREAL TECHNOLOGIES

Professor **A. Sokolov**, MD

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

The paper presents the classification of extracorporeal techniques according to their level of selectivity. Current selective and specific extracorporeal technologies are characterized; their advantages and disadvantages are described. Selective and specific extracorporeal technologies can be designed if it is precisely known that target-removed molecules or blood cells play a key role in the pathogenesis of the disease. Their introduction is reasonable if it leads to the increased efficiency and safety of extracorporeal treatment.

Key words: extracorporeal blood correction, immunosorption, plasmapheresis, selectivity.