

Инактивация патогенов в клеточных компонентах крови

М. Н. Губанова¹, И. Г. Чемоданов¹, В.В. Гайворонская², Р. Ф. Аюпова¹,
О. В. Кожемяко¹, Е. Г. Аверьянов¹, С. Р. Мадзаев¹, Е. Б. Жибурт¹

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

Резюме

В статье обобщены современные данные об инактивации (редукции) патогенов в концентратах донорских тромбоцитов и эритроцитов крови. Патогенредуцированные концентраты донорских тромбоцитов все активнее успешно применяются в практическом здравоохранении. Несколько методов инактивации патогенов в лабильных компонентах крови разрабатываются и проходят клинические испытания. Наряду с иммуногематологическими тестами и пластиковыми системами гемоконтейнеров инактивацию патогенов можно отнести к дизраптивным технологиям, меняющим устоявшиеся процессы приготовления компонентов донорской крови.

Ключевые слова: кровь, переливание крови, донор, инфекции крови, вирус, патоген, инактивация.

Введение

В отличие от рекомбинантных белков плазмы ни искусственные переносчики кислорода, ни гемостатические препараты не способны заменить донорские эритроциты и тромбоциты соответственно. Контактующий с инфекциями организм донора генерирует риск передачи реципиенту патогенных микроорганизмов, хотя строгие критерии отбора доноров и очень чувствительные и специфические скрининговые исследования крови значительно увеличили безопасность реципиентов трансфузий [1–4]. В частности, успешное внедрение технологии амплификации нуклеиновых кислот (NAT) на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) сократило остаточный риск трансфузионного инфицирования в развитых странах до 1 на 50 000–1 000 000 донаций [5–8]. В настоящее время сохраняется риск бактериальной контаминации компонентов крови, особенно концентратов тромбоцитов (от 1:2000 до 1:5000), и, соответственно, гемотрансмиссивного бактериального сепсиса (от 1:20 000 до 1:50 000),

нередко со смертельным исходом (~10%) [9, 10]. Онкогематологические пациенты, в основном получающие концентраты тромбоцитов, уязвимы для бактерий, что приводит к более высокому уровню инфекционных осложнений, увеличению продолжительности и ухудшению исхода лечения [11–13]. Возможно, мы сталкиваемся с гиподиагностикой гемотрансмиссивных бактериальных инфекций, в силу многофакторности фебрильных процессов и частого применения антибиотиков, маскирующих симптомы бактериальной трансфузионной реакции.

Кроме того, спектр возбудителей, передающихся с донорской кровью, расширяется и изменяется под влиянием урбанизации, изменения климата и эволюции микроорганизмов [14].

Переливание крови – одна из самых частых медицинских процедур, и общество ожидает нулевого риска передачи инфекций с переливанием крови [15].

Внимание трансфузиологического мира приковано к арбовирусам – группе вирусов, переносчиками которых являются членистоногие. Потенциальный риск арбовирусов для безопасности крови обусловлен бессимптомной фазой вирусемии у человека. Наиболее значимы для трансфузиологии вирус Западного Нила, вирусы Зика, чикунгунья и денге.

Большинство арбовирусов поддерживаются в энзоотичных циклах между кровососущими членистоногими и восприимчивым первичным позвоночным животным. Люди, как правило, являются тупиковыми хозяевами и не развивают достаточную вирусемии для инфицирования. Однако вирусы Западного Нила, лихорадки денге, чикунгунья и Зика являются важными исключениями, поскольку у инфицированных пациентов уровни вирусемии достаточны, чтобы они могли выступать в качестве первичных позвоночных хозяев в городской среде. Соответственно, угрозу для службы крови представляют арбовирусы, вызывающие болезни человека (более 130 вирусов), вспышка которых происходит в городской среде.

Наряду с разработкой специфических тестов NAT на эти инфекции привлекательна идея внедрения «универсальных» технологий инактивации патогенов и получения «стерильных» концентратов клеток крови человека аналогично препаратам белков крови (альбумин, иммуноглобулины и факторы свертывания крови), инфекционная безопасность которых обеспечивается промышленной технологией производства [16].

Скрининговые тесты обследования донора, включая NAT, – элементы классической реактивной парадигмы трансфузионной медицины. Возникшая опасность идентифицируется, и общество реагирует, вырабатывает меры борьбы с этой опасностью.

Инактивация патогенов – элемент проактивной парадигмы, позволяющий устранить как известные, так и вновь возникающие и неизвестные опасности.

Появление патогенов

Гемотрансмиссивный патоген появляется либо вследствие мутации или путем проникновения сквозь видовой барьер для человека. Хрестоматийным примером нового патогена стал ВИЧ. СПИД был впервые диагностирован у больных с пневмоцистной пневмонией и саркомой Капоши. Среди больных в основном были жители Гаити, гомосексуалисты, больные гемофилией и потребители инъекционных наркотиков. Открывшие новый ретровирус ученые (Роберт Галло и Люк Монтанье) удостоены Нобелевской премии. Сейчас признано, что ВИЧ возник из заражающего шимпанзе вируса иммунодефицита обезьян, который проник сквозь барьер «животное – человек». В человеке он мутировал в ВИЧ и распространился по всему обществу. Сработала реактивная парадигма, и в середине 1980-х гг. было внедрено лабораторное обследование доноров на маркеры ВИЧ, чтобы предотвратить передачу этого вируса реципиентам продуктов донорской крови [17].

Вирус денге

Лихорадка денге – тропическая болезнь, с гриппоподобными симптомами и сыпью, похожей на корь. Редко геморрагическая лихорадка денге угрожает жизни. Вирусы денге и чикунгунья передаются через комаров (*Aedes Aegypti* и *Aedes albopictus*) [18].

Начиная с 1960-х гг. заболеваемость денге резко возросла из-за урбанизации, роста численности населения и глобального потепления. В год болеет от 50 млн до 100 млн человек в более чем 100 эндемичных странах. Ни утвержденной вакцины, ни специфического противовирусного препарата не существует. Зафиксированы вспышки денге в неэндемичных регионах, таких как Техас, Флорида и Австралия. Кроме того, во Франции, Хорватии и Мадейре у людей, которые никогда не покидали родину, развилась лихорадка денге. Существуют доказательства распространения *Aedes albopictus* с коммерческим транспортом из Италии в Германию, Австрию и Швейцарию.

Зафиксированы случаи передачи вируса денге при переливании крови и пересадке солидных органов [19].

В начале XXI в. комары *Aedes Aegypti* и *Aedes albopictus* завезены на Черноморское побережье Кавказа [20].

В результате проведенного серологического обследования 153 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями неясной этиологии было верифицировано 60 случаев инфекций, завезенных в Россию из тропических и субтропических стран, в том числе 46 случаев лихорадки денге, 8 случаев лихорадки чикунгунья, 4 случая лихорадки Западного Нила и 2 случая неаполитанской москитной лихорадки [21].

За период с мая 2011 г. по май 2014 г. из лечебных учреждений Дальневосточного региона поступило 180 проб крови от 131 больного с предва-

рительными диагнозами лихорадки неясного генеза (ЛНГ) или лихорадки денге, которые прибыли незадолго до заболевания из стран Юго-Восточной Азии, Африки и Китая. Основные симптомы заболевания в период начальных проявлений у всех больных носили общетоксический характер. Согласно данным лабораторного тестирования, у 56 пациентов диагностирована лихорадка денге – 43,0% от числа обследованных лиц. Кроме того, подтверждено по одному случаю лихорадки Западного Нила и лихорадки чикунгунья [22].

Вирус чикунгунья

Крупные вспышки лихорадки чикунгунья произошли в Индийском океане, Индии, Юго-Восточной Азии и Европе. Чикунгунья вызывает лихорадочное заболевание с болезненными и иногда длительными (до года) проявлениями артралгии. В частности, при вспышке на острове Реюнион (2005 и 2006 гг.) пострадала почти одна треть населения острова (265 тыс. случаев заболевания и 237 смертельных случаев). Невозможность донорства в условиях эпидемии купировали за счет импорта компонентов крови из Франции и безотлагательного внедрения инактивации патогенов (интерсепт) в аферезных концентратах тромбоцитов [23].

Вирус Западного Нила

ВЗН – РНК-содержащий вирус, переносится комарами, основной хозяин – птицы. Эндемичный для Африки, Азии и южной Европы, ВЗН привлек внимание службы крови после импорта в Нью-Йорк в 1999 г. (66 случаев заболевания и 22 смертельных случая). Эпидемия развилась в 2002 г.: 4156 лиц пострадала с летальностью около 7% (n = 284) из-за тяжелого менингоэнцефалита. В 2002 г. было обнаружено 23 случая гемотрансмиссивной ВЗН-инфекции, включая 6 случаев со смертельным исходом. Летом 2003 г. в практику обследования доноров внедрились тест-системы NAT для скрининга вирусной РНК в пуле образцов сыворотки 6–24 доноров. Еще 6 случаев передачи ВЗН с кровью заставили перейти к NAT-тестированию каждого донорского образца [24]. Тем не менее, отмечаются случаи недостаточной чувствительности и передачи ВЗН с компонентами обследованной крови.

В Европе увеличивается количество автохтонных ВЗН-инфекций.

В России органами местного самоуправления в сфере охраны здоровья и медицинскими организациями проводится лабораторное обследование на ЛЗН (с помощью ПЦР) доноров крови и органов для трансплантации в эпидемический сезон на территориях с высоким уровнем эпидемического риска при регистрации случаев ВЗН-инфекции с поражением центральной нервной системы [25].

Вирус Зика

Вирус Зика – оболочечный арбовирус семейства *Flaviviridae* с одноцепочечной РНК, передается комарами *Aedes (Stegomyia) Africanus*. Вспышки вируса Зика были зафиксированы в странах Африки, Азии и Тихого океана.

Наиболее сложной, в эпидемиологическом плане, обстановка остается в Бразилии, где за время эпидемии лихорадки Зика зарегистрировано 5640 случаев микроцефалии и неврологических нарушений у новорожденных.

Вирус Зика вызывает не очень хорошо изученное заболевание, которое в большинстве случаев протекает бессимптомно или с невыраженной симптоматикой, клинически не отличается от других, более известных заболеваний, вызванных гемотрансмиссивными арбовирусами (денге, Западного Нила и чикунгуны).

Вирус передается человеку главным образом комарами вида *Aedes*. С момента первого описания *Aedes albopictus* в качестве потенциального вектора вируса Зика в 2007 г. в качестве переносчиков вируса зарегистрированы и другие виды *Aedes* (*Aedes aegypti*, *Aedes polynesiensis*, *Aedes dalzielii* и т. д.), что объясняют молекулярной эволюцией вируса. Соответственно, возрастает риск новых эпидемий вируса Зика.

FDA США предписала с 18 ноября 2016 г. внедрить индивидуальный скрининг генома вируса Зика в образцах донорской крови для переливания. Альтернатива ID-NAT на вирус Зика – разрешенные технологии инактивации патогенов в концентратах тромбоцитов и плазме [26].

В России в отношении вируса Зика принят комплекс профилактических мероприятий, включающих рекомендацию ограничить допуск к донорству крови и ее компонентов лиц, вернувшихся из неблагополучных по лихорадке Зика регионов мира, на срок не менее 28 дней.

Также важно отвести на 4 недели доноров:

- у которых после возврата из тропической страны в течение 2 недель развивались симптомы лихорадки;
- доноров, вступавших в сексуальный контакт с мужчиной, в течение 3 месяцев вернувшимся из тропической страны.

Нужно рекомендовать донорам информировать службу крови о лихорадке, развившейся после донации в течение 2 недель, с выбраковкой (или направлением на инактивацию патогенов) соответствующих хранящихся компонентов крови [27].

Классика не стареет

Несмотря на внедрение NAT в обследование доноров, случаи гемотрансмиссивных ВИЧ, ВГВ и ВГС продолжают регистрировать в развитых странах. Причины – низкая концентрация и мутации вирусов [28, 29].

Прогноз

Появление новых патогенов весьма непредсказуемо, хотя математические модели предполагают, что каждые 5 лет будет появляться новый возбудитель, передающийся при переливании крови. Важна оценка риска, особенно для путешествующих доноров крови, которые возвращаются из эндемичных южных районов.

Примером значимости «новых» гемотрансмиссивных инфекций может быть *Babesia microti* – паразит, передающийся с укусом клещей и переливанием крови инфицированного донора. Из обследованных в США 89 153 образцов донорской крови 335 (0,38%) были положительны в подтверждающем тесте, из которых 67 (20%) были ПЦР-положительные; 9 образцов не содержали антител (т. е. 1 антитело-отрицательный образец на 9906 обследованных образцов), что составляет 13% всех ПЦР-положительных образцов. С кровью инфицированных доноров связано 29 случаев гемотрансмиссивного бабезиоза [30].

Еще кандидаты в «новые» гемотрансмиссивные инфекции – малярийный плазмодий, трипаносома, вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), вирус птичьего гриппа H5N и вирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-коронавирус, H7N9).

Проблема реактивной парадигмы состоит в том, что в отсутствие доступных скрининговых тестов возможная альтернатива – отвод доноров. Но такая стратегия может парализовать снабжение региональных клиник клетками донорской крови.

Этого позволяет избежать надежная технология инактивации патогенов, заменяющая не только гамма-облучение, бактериальное тестирование и скрининг анти-ЦМВ, возможно, и другие тесты для выявления вирусных антигенов, антител или нуклеиновых кислот.

Современные технологии инактивации патогенов

Инактивацию патогенов в плазме крови проводят методами:

- растворитель-детергент – при промышленном фракционировании;
- метиленовым синим и видимым светом – при подготовке отдельных доз для переливания;
- амотосален и ультрафиолетовый свет с длиной волны А – используется при инактивации аферезных доз плазмы объемом не более 650 мл либо пулированных доз плазмы, полученной из цельной крови.

Инактивация патогенов в плазме – способ сбережения некарантинизированных доз и профилактики нетестируемых инфекций. Кроме того, известно о меньшей аллергенности и реактогенности плазмы, патогенредуцированной метиленовым синим [31].

В Центре крови Валенсии (Испания) используют плазму, патогенредуцированную метиленовым синим (МС-СЗП), а также карантинизированную плазму. Выделяют два вида карантинизации: пассивный (донор сам приходит для следующей донации) и активный (донор активно вызывается только для обследования).

Оценили экономическую эффективность этих технологий: воздействие на бюджет – и смоделировали «полезность затрат». При условии продажи для фракционирования всей невостребованной карантинизированной плазмы по сравнению с пассивной карантинизацией МС-СЗП увеличивает затраты на 850 352 евро, а по сравнению с активной карантинизацией использование МС-СЗП приводит к чистой экономии в размере 5 890 425 евро в течение 5 лет. По сравнению с пассивной карантинизацией МС-СЗП увеличивает затраты на 7,21 евро, а по сравнению с активной карантинизацией использование МС-СЗП снижает затраты на 50,46 евро на одного пациента.

Сделан вывод о том, что МС-СЗП эффективнее карантинизированной плазмы по результатам всех анализов [32].

Внедрение методики пулирования нескольких доз (от двух до трех) плазмы имеет значительный экономический эффект, позволяя сэкономить на количестве наборов для инактивации.

Указанные выше методы не предназначены для инактивации патогенов в клеточных компонентах крови, поскольку они сильно повреждают тромбоциты и эритроциты.

Для инактивации концентратов клеток предназначены три находящиеся на разных этапах маркетинговой готовности технологические платформы:

- 1) Интерсепт: INTERCEPT™ (Cerus Corporation, Конкорд, штат Калифорния, США).
- 2) Мирасол: Mirasol® (Terumo BCT, Лейквуд, штат Колорадо, США).
- 3) Терафлекс: THERAFLEX® UV (Masopharma, Муво, Франция).

Интерсепт

Технология основана на добавке синтетического псоралена S-59, который проникает сквозь клеточные и ядерные мембраны и обратимо связывается с нуклеиновыми кислотами, особенно с пиримидинами одно- или двухцепочечной ДНК и РНК. При воздействии ультрафиолетового света А (УФ-А, 320–400 нм, 3 Дж/см²) образуются поперечные связи псоралена и нуклеиновых кислот, не зависящие от кислорода. Соответственно, это действие псоралена не зависит от потенциальных цитотоксических активных форм кислорода (АФК). Псоралены представляют собой природные вещества,

найденные в липе и сельдерее. Режим действия был тщательно исследован, отмечают высокую частоту ковалентных поперечных связей (одна связь формируется примерно в 1 из 83 пар оснований), которые ингибируют репликации ДНК или РНК, а также транскрипции и возможность восстановления. Несвязанные S-59 и его фотопродукты убирают с помощью адсорбционного устройства. Все оборудование и расходные материалы лицензированы и подготовлены, чтобы встроиться в рутинную работу станции переливания крови [33].

Мирасол

Технология состоит из добавления витамина B2 (500 мкмоль/л рибофлавина), что приводит к конечной концентрации приблизительно 50 мкмоль/л рибофлавина, а также действия УФ-света широкого спектра (280–400 нм, 6,2 Дж/мл, соответствующий ~5 Дж/см²). Рибофлавин и его фотопродукты встречаются в пищевых продуктах, а также в крови человека, хотя в намного более низкой концентрации, чем в мирасол-обработанном концентрате тромбоцитов. Рибофлавин служит в качестве фотосенсибилизатора (перенос электрона) и способствует окислению нуклеиновых кислот, в частности остатков гуанина, без связывания с нуклеиновыми кислотами или белками. Это приводит к превращению рибофлавина в люмихром и другие фотопродукты. Рибофлавин-индуцированные повреждения необратимы, поскольку сильно тормозят и процесс репликации, и механизмы восстановления РНК/ДНК. Частота повреждений нуклеиновых кислот составляет приблизительно 1 на 350 пар оснований. Следует иметь в виду, что генерируемые мирасолом АФК негативно влияют на молекулярную целостность лабильных факторов свертывания крови (FVIII, фибриногена) и других ферментов, таких как ADAMTS13 [34]. Прямая генерация супероксидного аниона и других АФК может обусловить переоценку общих токсикологических эффектов.

Терафлекс

Технология для тромбоцитов не опирается на фотодинамический агент и основана исключительно на действии узкополосного спектра УФ-С (254 нм, 0,2 Дж/см², время облучения < 1 минуты), который индуцирует образование пиримидиновых димеров [35–38]. Для того чтобы обеспечить оптимальное освещение, тромбоциты переносят в специальный большой контейнер, позволяющий однородно обработать тонкослойную взвесь тромбоцитов при частом помешивании (> 100 движений в минуту). Поскольку светочувствительное химическое вещество не добавляется, отсутствует необходимость обычных фармакокинетических и токсикологических исследований. Общая переносимость и отсутствие иммуногенности (образование неоантигенов) УФ-С-обработанных тромбоцитов были продемонстрированы у крупных животных [39].

Функциональное состояние тромбоцитов при обработке терафлексом изменяется аналогично зарегистрированным методам инактивации патогенов [40] и обеспечивает сохранность тромбоцитов в течение 7 дней [41].

Терафлекс в отличие от двух других методов инактивации патогенов предполагает обязательное использование добавочного раствора SSP+. Впрочем, рекомендуется заменять плазму взвешивающим раствором во всех концентратах тромбоцитов. Помимо риска реакций, обусловленных плазмой, и худшей сохранности клеток, нестандартный цвет и оптическая плотность плазмы могут изменить эффективность облучения [42]. При применении добавочного раствора SSP+ количество плазмы в терафлекс-инактивированных тромбоцитах может быть снижено менее 30% [43].

Сейчас терафлекс проходит клинические испытания [44, 45].

Токсикология

Все обсуждаемые технологии прошли токсикологическую оценку с результатами, соответствующими лицензионным требованиям (табл. 1 и 2). Остаточное, после абсорбции содержание амтосалена в дозе тромбоцитов – около 1 мкг (LD50 у крыс 1,000 мг/кг перорально). Конечное количество рибофлавина, поступающее в организм взрослого реципиента одного концентрата тромбоцитов, существенно выше, – 5 мг [59, 60]. Однако это в 650–1300 раз ниже LD50 (у мышей 50–100 мг/кг внутривенно).

Таблица 1

Токсикологические испытания технологии инактивации патогенов [46]

Параметр	Интерсепт	Мирасол	Терафлекс
Фототоксичность	√	√ ^a	Нет необходимости из-за отсутствия фоточагента
Острая токсичность	√	√	
Повторная доза	√	√	
Общая фармакология	√	Не применимо ^б	
Действие на репродукцию	√	√	
Генотоксичность	√	√	
Канцерогенез	√	не применимо ^б	
Неонатальная токсичность	√	√	
Исследования ВРМЭ*	√	√	
Производственная безопасность	√	√	
Образование неоантигенов	Нет	Нет	Нет

* Всасывание, распределение, метаболизм, экскреция.

^a Фототоксичность разрушенного светом рибофлавина или люмихрома не обнаружена в исследованиях острой и генотоксичности.

^б Рибофлавин – витамин и пищевая добавка, поэтому фармакологическое действие остаточного рибофлавина или его фотопродуктов не исследовали. В исследованиях токсичности повторной дозы и генотоксичности не выявлено канцерогенеза.

Таблица 2

Одобрение CE mark и состояние клинического исследования технологий инактивации патогенов [46]

Технология	Компания	Тромбоциты	Плазма	Эритроциты / цельная кровь
1. Одобрение CE mark				
S59 + УФА INTERCEPT	«Церус»	CE класс III Май 2002	CE класс III Ноябрь 2006	Не применимо
S303 INTERCEPT	«Церус»	Не применимо	Не применимо	Еще нет
Рибофлавин + УФ Mirasol	«ТерумоБСТ»	CE класс IIb Ноябрь 2007	CE класс IIb Август 2008	Еще нет
Theraflex УФ	«Макофарма»	CE класс IIb Ноябрь 2007	Другой метод (МС-СЗП)	Еще нет
2. Клиническое исследование				
S59 + УФА интерсепт	«Церус»	Фаза III закончена, рутинное использование	Фаза III закончена, рутинное использование	Не применимо
S303 интерсепт	«Церус»	Не применимо	Не применимо	Фаза III проводится
Рибофлавин + УФ мирасол	«ТерумоБСТ»	Фаза III закончена, рутинное использование	Фаза III закончена, рутинное использование	Фаза III проводится
Терафлекс УФ	«Макофарма»	Фаза II проводится	Другой метод (МС-СЗП), рутинное использование	Доклинические исследования

Эффективность инактивации

В дополнение к хорошо известным гемотрансмиссивным вирусам (ВИЧ, ВГВ, ВГС) и бледной трепонеме есть значительный риск передачи других патогенов, на которые не обследуют доноров [бактерии, Т-лимфотропный вирус человека (HTLV), вирус Эпштейна-Барр, парвовирус В19 и др.], а также еще неизвестных патогенов, которые могут проявиться в будущем, подобно появлению ВИЧ в конце 1980-х. Следует отметить, что риск отдельного пациента может превышать стандартный ОРТИ. Например, при ОРТИ 1:1 000 000 у реципиента 100 донорских доз риск возрастает до 1:10 000.

Современные данные об эффективности инактивации патогенов в концентратах тромбоцитов представлены в таблице 3.

Таблица 3

Эффективность инактивации патогенов в концентратах тромбоцитов [46, 47]

Патоген	Интерсепт	Мирасол	Терафлекс
1	2	3	4
Вирусы (оболочечные)			
ВИЧ-1, нет клеток	> 6,2	5,9	1,4
ВИЧ-1, в клетках	> 6,1	4,5	
ВГВ	> 5,5	2,5	> 2,8
ВГС	> 4,5	> 4,1	> 5,0
ВГЕ (генотип 3)		3,0	
HTLV-I	4,7		
HTLV-II	5,1		
ЦМВ, нет клеток		2,1	
ЦМВ, в клетках	> 5,5		
Бычий вирус диареи	> 6,0		2,7
ВЗН	> 6,0	5,1	4,0
Вирус чикунгунья	> 6,4	2,2	6,34
Вирус гриппа А	> 5,9	>5,0	>5,3
Вирус ТОРС	> 5,5		
Тогавирус		3,2	5,3
Вирус бешенства		> 6,3	> 6,3
Вирус денге	> 5,2		4,43
Вирус Ла Кросс		3,3	
Вирус Конго-крымской геморрагической лихорадки	> 2,9		
Вирус реки Росс			5,3
Вирусы (оболочечные)			
ВГА		1,8	
Парвовирус В19	> 6,2	5,0	5,0
Аденовирус	> 5,9		
Калицивирус	2,4		
Пикорнавирус		3,2	4,0
Бактерии, грамотрицательные			
<i>Escherichia coli</i>	> 6,4	4,4	> 4,0
<i>Enterobacter cloacae</i>	5,9		> 4,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 5,6	2,8	4,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4,5	4,5	4,9
<i>Salmonella cholerasuis</i>	> 6,2		
<i>Serratia marcescens</i>	> 6,7	4,0	> 4,9
<i>Yersinia enterocolitica</i>	5,9	3,3	
Бактерии, грамположительные			
<i>Bacillus cereus</i> (вкл. споры)	3,6		4,3
<i>Bacillus cereus</i> (вегетативная)	> 6,0	2,6	4,3
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	> 6,5		
<i>Clostridium perfringens</i> (вегетативная)	> 6,7		4,7

1	2	3	4
<i>Corinebacterium minutissimum</i>	> 6,3		
<i>Listeria monocytogenes</i>	> 6,3		
<i>Propionobacterium acnes</i>	> 6,2	> 2,8	4,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 6,6	4,8	> 4,8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 6,6	4,6	> 4,9
<i>Staphylococcus pyogenes</i>	> 6,8	2,6	
<i>Lactobacillus species</i>	> 6,9		
Спирохеты			
<i>Borrelia burgdorferi</i>	> 6,8		
<i>Treponema pallidum</i>	> 6,8		
Простейшие			
<i>Babesia microti</i>	> 5,3	> 4,0	
<i>Babesia divergens</i>			> 5,0
<i>Leishmania maior</i>	> 4,3	> 4,0	
<i>Leishmania mexicana</i>	> 5,0		
<i>Orientia tsutsugamushi</i>		> 5,0	
<i>Plasmodium falciparum</i>	> 6,0	3,2	> 4,9
<i>Plasmodium yoelli</i>		4,4	
<i>Trypanosoma cruzi</i>	> 5,3	5,0	4,2

Бактериальная контаминация концентратов тромбоцитов (например, *Staphylococcus epidermidis* и *Bacillus cereus*) и в меньшей степени эритроцитов (например, *Yersinia enterocolitica* и *Serratia marcescens*) все еще является серьезной проблемой трансфузиологии с неблагоприятным влиянием на результат лечения пациентов, включая летальный исход [48]. Современные технологии инактивации патогенов способны предотвратить большинство бактериальных инфекций. Есть определенные ограничения в отношении спор бактерий (например, *Bacillus cereus* или *Clostridium tetani*) – форм, которые предназначены для выживания в экстремальных условиях внешней среды. Кроме того, высокая исходная концентрация бактерий не всегда инактивируется в достаточной степени (например, *Klebsiella pneumoniae*).

Южнокорейские коллеги сравнили эффективность инактивации нелейкофильтрованных концентратов тромбоцитов, полученных из обогащенной тромбоцитами плазмы, для мирасола и интерсепта. Было установлено, что интерсепт эффективно инактивирует оболочечные вирусы (ВИЧ-1, вирус бычьей диареи и вирус псевдобешенства), тогда как мирасол эффективен для ВИЧ-1. Инактивация бактерий в малом и высоком титре также более эффективно достигалась при применении интерсепта [49].

Британские коллеги смоделировали контаминацию концентрата тромбоцитов десятью видами бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* и *Serratia marcescens* в концентрации 10^{-1} , 10^3 , 10^4 и 10^5 КОЕ/мл.

Инактивацию патогенов провели технологией «Мирасол». В концентрациях 10^{-1} все патогены были инактивированы. В концентрации 10^3 рост был получен на 7-й день у всех организмов за исключением *S. pneumoniae*. В концентрации 10^5 все патогены, за исключением *S. pneumoniae*, выживают [50].

Британские коллеги смоделировали контаминацию концентрата тромбоцитов десятью видами бактерий: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* и *Serratia marcescens* в концентрации 10^{-1} , 10^3 и 10^5 КОЕ/мл. Инактивацию патогенов провели технологией «Интерсепт». Контрольный посев выполнили на 9-й день. Высеялась лишь *Serratia marcescens* в концентрации 10^5 КОЕ/мл. В настоящее время скрининг бактерий в концентратах тромбоцитов приводит к четырем пропускам бактерий на 1 млн образцов. Сделан вывод о том, что инактивация патогенов является потенциальной альтернативой скринингу бактерий [51].

В некоторых случаях модельные вирусы животных не вполне аналогичны соответствующим вирусам человека. Так, в модели ингибирования ПЦР в реальном времени мирасол уменьшил концентрацию парвовируса В19 человека в плазме на 1,7 log, тогда как в культуральном исследовании редукция свиного парвовируса В19 составила 5 log [52]. Логарифмическая редукция со знаком «более чем» означает, что более высокая инфекциозность в данной системе не применялась. Также следует отметить, что в разных исследованиях могут отличаться штаммы вирусов, методы их титрования (инфекциозная доза клеточной культуры), а также платформа для расчетов.

Соответственно, для обеспечения сходимости и воспроизводимости результатов исследования оптимально использовать одни и те же штаммы бактерий и вирусов. Для этой цели в Институте Пауля Эрлиха (Германия) создан репозиторий бактерий для оценки эффективности патогенинактивации концентратов тромбоцитов [53].

Клинические исследования и гемонадзор

Приживаемость и продолжительность жизни

Начало всех испытаний тромбоцитов оценивают в аутологичной трансфузии клеток с радиоактивной меткой (^{51}Cr или ^{111}In) и хранящихся 5 дней. На 5-й день хранения доля восстановленных в сосудистом русле тромбоцитов должна быть не менее 67%, а выживаемость – 58% относительно параллельно исследуемых свежих эритроцитов [54].

Методы инактивации патогенов удовлетворяют этим минимальным требованиям, однако все исследователи отмечают отличия от интактных эритроцитов. Соответственно, проводится активный поиск изменения метаболизма и маркеров инактивации патогенредуцированных тромбоцитов.

Клинические исследования

Опубликованы результаты нескольких клинических испытаний интерсепт-обработанных тромбоцитов, включающих более 1000 пациентов, доказана лечебная эффективность и безопасность.

Наиболее значимые исследования:

- euroSPRITE [55];
- SPRINT [56];
- *Janetzko et al.* [57];
- *Kerkhoffs et al.* [58];
- *Lozano et al.* [59].

Общие проблемы, которые должны предусмотреть авторы исследований во избежание путаницы:

- надежная рандомизация;
- оценка кровотечения.

В целом нет различий в гемостатическом действии профилактических и лечебных переливаний патогенредуцированных и интактных тромбоцитов. В исследовании SPRINT дополнительно оценили неблагоприятные эффекты. Острые трансфузионные реакции в течение 6 часов были значительно ниже в группе интерсепт-тромбоцитов по сравнению с эталонными тромбоцитами, взвешенными в плазме крови (3,0 против 4,4%) [60].

Данные российского ретроспективного исследования также показали равную клиническую эффективность интерсепт-инактивированных и гамма-облученных тромбоцитов [61].

Продолжительное применение интерсепт-инактивированных тромбоцитов демонстрирует стабильное потребление концентратов тромбоцитов в сопоставимых когортах пациентов (годовое использование в той же больнице). Кроме того, у этих пациентов нет увеличения переливания эритроцитов [62].

В Эльзасе сравнили безопасность переливания эволюционирующих тромбоцитов: 1) взвешенных в плазме; 2) взвешенных в добавочном растворе; 3) взвешенных в добавочном растворе и интерсепт-инактивированных. По данным дисперсионного анализа, потребление эритроцитов и тромбоцитов с внедрением патогенинактивации не изменилось, а частота побочных реакций значительно снизилась ($p < 0,001$) [63].

В 21 центре в 11 странах в течение 7 лет отследили 19 175 переливаний интерсепт-инактивированных тромбоцитов 4067 пациентам. В 123 (0,6%) случаях развились острые трансфузионные реакции, в основном озноб (77; 0,4%) и сыпь (41; 0,2%). Не было ТРАЛИ, БТПХ, гемотрансмиссивных инфекций и фатальных реакций. Сделан вывод о низкой реактогенности патогенинактивированных тромбоцитов [64].

Мирасол

В первом рандомизированном исследовании переливания мирасол-инактивированных тромбоцитов участвовало 110 пациентов, получивших 541 переливание. Несмотря на сниженный скорректированный прирост тромбоцитов, в исследуемой группе не было отличий по использованию тромбоцитов и эритроцитов [65].

Исследование IPTAS (Italian Platelet Technology Assessment Study, NCT01642563), целью которого стояло сравнение эффективности интерсепт- и мирасол-обработанных тромбоцитов, продолжалось с 2010 по 2014 г. и остановлено незавершенным (по финансовым причинам) на этапе набора материала.

В исследовании PREPAREs (Pathogen Reduction Evaluation and Predictive Analytical Rating Score), посвященном оценке эффективности мирасол-инактивированных тромбоцитов для остановки кровотечения (>2 степени по шкале ВОЗ), с 2010 г. продолжается набор материала [66].

Установлена связь эффективности пулированных мирасол-обработанных тромбоцитов с типом применяемого добавочного раствора (platelet additive solution, PAS). Сопоставили эффективность PAS-C (InterSol, Fenwal, Inc., a Fresenius-Kabi company, Lake Zurich, IL) и PAS-E (SSP+, MacoPharma, Tourcoing, France). Эти добавочные растворы эквивалентны по количеству хлорида, фосфата и цитрата. PAS-E отличается от PAS-C тем, что содержит на 8 ммоль/л меньше хлорида натрия, а также добавлением 5 ммоль/л калия и 1,5 ммоль/л магния. PAS-E-продукты содержали больше тромбоцитов в большей концентрации по сравнению с PAS-C-продуктами. Скорректированный прирост тромбоцитов был выше при переливании мирасол-инактивированных концентратов клеток с PAS-E [67].

Среди небольших обсервационных исследований мирасол-инактивированных тромбоцитов, выполняемых в Испании, Люксембурге, Литве и Сербии, обращает на себя внимание российское исследование, в котором установлено влияние мирасола на морфофункциональные характеристики тромбоцитов, что проявляется в увеличении морфологических параметров клеток к 5-му дню хранения, в изменениях их функциональной активности (увеличении агрегационно-адгезионной способности клеток при хранении), повышении экспрессии P-селектина и фосфатидилсерина при спонтанной активации тромбоцитов и запуске в них апоптоза в течение хранения. Переливания мирасол-обработанных тромбоцитов характеризуются более низкими значениями прироста тромбоцитов, более коротким межтрансфузионным интервалом и большим количеством неэффективных трансфузий [68].

Эритроциты и цельная кровь

Описанные выше технологии патогенинактивации не пригодны для концентратов эритроцитов в силу высокой оптической плотности последних.

Минимальный и максимальный размер риска гемотрансмиссивной инфекции на дозу эритроцитов были рассчитаны как 0,0003% (1 на 323 000) и 0,12% (1 на 831) соответственно. В течение жизни пациента такие риски составляют: 1,5 и 3,3% – для трансплантации стволовых клеток (которая включает в себя дополнительный риск для передачи цитомегаловируса); 1,2 и 3,7% – для миелодиспластического синдрома; 0,2 и 44,0% – для гемоглобинопатии [69].

ВОЗ создает репозиторий бактерий, размножающихся в контейнере с хранящимися донорскими эритроцитами. Отобрано 27 видов бактерий, 2 из которых размножаются, а 25 – сохраняются. По аналогии с уже имеющимся репозитарием бактерий, размножающихся в контейнере с хранящимися донорскими тромбоцитами, репозитарий предполагается использовать для контроля качества соответствующих исследований, для отработки технологий инактивации патогенов и пр. [Spindler-Raffel E., персональное сообщение].

Интерсепт

Разрабатывается метод, основанный на добавлении химического соединения S-303 (0,2 ммоль/л) и глутатиона (GSH; 20 ммоль/л). S-303 сшивает нуклеиновые кислоты с помощью бис-алкилирующей группы для предотвращения дальнейшей репликации. После реакции образуется и быстро деградирует химически неактивный, отрицательно заряженный продукт S-300. Для того чтобы свести к минимуму сродство S-303 с другими нуклеофилами, особенно белками, добавленный распространяется вне клеток (в плазме), чтобы погасить эти внеклеточные реакции, в то время как S-303 действует как патогенинактиватор внутри клеток. Раствор для обработки и продукты распада удаляют центрифугированием до окончательного хранения в добавочном растворе [70].

Состоялось рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) системы второго поколения S-303 для инактивации патогенов и лейкоцитов в концентратах эритроцитов. При лечении кардиохирургических пациентов показано, что по эффективности и безопасности эритроциты, обработанные S-303, не отличаются от обычной эритроцитной взвеси в SAGM [71].

Мирасол

Метод с использованием рибофлавина расширяет сферу действия для достижения конечной цели единой платформы инактивации патогенов всех трех компонентов крови одновременно.

В Гане цельную кровь, содержащую малярийные плазмодии, переливали 65 неинфицированным пациентам, в том числе 28 человек получали мирасол-патогенинактивированную кровь. Гемотрансмиссивная малярия развилась реже у реципиентов патогенредуцированной крови [1 (4%) из 28 пациентов], чем в контрольной группе [8 (22%) из 37 пациентов] ($p = 0,039$) [72].

Заключение

Популярный в инновационной сфере термин – «disruptive technology». Не совсем точно его переводят как «подрывная технология». Так обозначают новую технологию, которая в момент своего появления является менее прибыльной, чем доминирующие технологии, но при систематическом развитии постепенно полностью вытесняет доминирующие технологии и становится основной. Не все инновации «дизраптивны», даже если они революционны. Так, первые автомобили не повлияли на гужевой транспорт, оставаясь роскошью до создания производства Форда.

Американские коллеги подсчитали, что патогенинактивация концентрата тромбоцитов позволит сократить (в скобках – средняя стоимость в долларах США):

1) обязательные тесты:

- культивирование бактерий (19,9);
- тестирование на бактерии при выдаче (30,32);
- ВЗН (8,9);
- сифилис (7,08);
- ЦМВ (5,56);

2) облучение (8,5);

3) новые тесты:

- бабезия (20,90);
- денге (20,90);

4) списание:

- положительных при тестировании (1,27);
- по сроку годности (16,89);

5) лечение трансфузионных реакций (2,7).

Итого экономия составит 142,92 долл. [73]. Сегодня к этой сумме можно прибавить еще 10 долл. – на NAT-скрининг вируса Зика. Выбор технологии инактивации патогенов должен быть тщательным и учитывать эффективность инактивации основных гемотрансмиссивных агентов: ВИЧ, гепатита В и С. Следует помнить, что чем выше логарифм инактивации, тем эффективнее методика.

Поэтому продолжается разработка новых методов дизраптивной инактивации патогенов в лабильных компонентах крови: фуллереном – в России [74], ксеноновыми лампами – в Японии [75].

Литература

1. Жибурт Е. Б. Трансфузиология: учебник. – СПб.: Питер, 2002. – 736 с.
2. Zhiburt E. B., Madzaev S. R. HIV infection among potential blood donors // J Med Microb Diagn. – 2016. – № 5. – Р. 215.
3. Полунина Н. В., Губанова М. Н., Жибурт Е. Б. Риск передачи инфекции при переливании крови // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 284–286.

4. Танкаева Х. С., Губанова М. Н., Жибурт Е. Б. Новое в профилактике гемотрансмиссивного вирусного гепатита С // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 2, № 19. – С. 17–20.
5. Жибурт Е. Б., Максимов В. А., Вечерко А. В., Кузьмин Н. С., Федоров Н. А. Совершенствование инфекционной безопасности и организации службы крови // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 63–67.
6. Губанова М. Н., Мадзаев С. Р., Жибурт Е. Б. Распространенность и встречаемость инфекций у доноров крови в России // Вопросы вирусологии. – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 29–31.
7. Roth W. K., Busch M. P., Schuller A., Ismay S., Cheng A., Seed C. R. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009 // Vox Sang. – 2012. – Vol. 102. – С. 82–90.
8. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р., Кузьмин Н. С., Вергопуло А. А. Гемотрансмиссивные инфекции у населения и доноров крови // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 88–90.
9. Жибурт Е. Б., Караваев А. В., Филина Н. Г., Губанова М. Н. Модернизация бактериальной безопасности в трансфузиологии // Трансфузиология. – 2010. – № 11. – С. 38–48.
10. Мадзаев С. Р., Губанова М. Н., Буркитбаев Ж. К., Кузьмин Н. С., Жибурт Е. Б. Новое в доказательном переливании тромбоцитов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 57–58.
11. Pietersz R. N., Reesink H. W., Panzer S., Gilbertson M. P., Borosak M. E., Wood E. M. et al. Prophylactic platelet transfusions // Vox Sang. – 2012. – Vol. 103. – P. 159–176.
12. Губанова М. Н., Мамадалиев Д. М., Шестаков Е. А., Кожевников А. С., Неразик В. Н., Очеретная Е. А. и др. Эволюция переливания крови в филиалах Пироговского центра // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Vol. 9, № 3. – С. 71–74.
13. Протопопова Е. Б., Танкаева Х. С., Кузьмин Н. С., Шихмирзаев Т. А., Зарубин М. В., Мадзаев С. Р. и др. Трансфузионная терапия при трансплантации аутологичных стволовых клеток // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 47–56.
14. Скорикова С. В., Буркитбаев Ж. К., Савчук Т. Н., Жибурт Е. Б. Распространенность ВИЧ-, ВГС-, ВГВ-инфекций у доноров крови г. Астаны // Вопросы вирусологии. – 2015. – № 60. – С. 34–36.
15. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р., Шестаков Е. А., Файбушевич А. Г., Протопопова Е. Б. Медицинская и экономическая эффективность ограничительной стратегии переливания крови // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 100–102.
16. Жибурт Е. Б., Буркитбаев Ж. К. Новое в доказательном переливании крови // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 11. – С. 99–101.
17. Федоров Н. А., Елов А. А., Черкасов Е. Г., Жибурт Е. Б. Геноскринирование (NAT) донорской крови на ВИЧ и вирусные гепатиты в развитых странах // Здравоохранение и медицинская техника. – 2005. – № 2. – С. 25.
18. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н. Далекое и близкое. Тропические инфекции в службе крови России // Трансфузиология. – 2008. – № 9. – С. 20–24.
19. Matos D., Tomashek K. M., Perez-Padilla J., Mu oz-Jord n J., Hunsperger E., Horiuchi K. et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells // Transfusion. – 2016. – Vol. 56. – С. 215–222.

20. Шестопалов Н. В., Рославцева С. А., Олехнович Е. И., Алексеев М. А. Комары – переносчики возбудителя лихорадки Зика и их резистентность к инсектицидам // Пест-Менеджмент. – 2016. – № 3. – С. 30–35.

21. Ларичев В. Ф., Сайфуллин М. А., Акиншина Ю. А., Хуторецкая Н. В., Бутенко А. М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 1. – С. 35–38.

22. Бахметьева С. В., Пуховская Н. М., Здановская Н. И., Иванов Л. И., Белозерова Н. Б., Уткина О. М. и др. Этиологическая расшифровка завозных случаев тропических лихорадок в Дальневосточном регионе // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2014. – № 25. – С. 91–93.

23. Жибурт Е. Б., Мадзаев С. Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. – М., РАЕН, 2013. – 376 с.

24. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Максимов В. А. Гемотрансмиссивная передача вируса Западного Нила // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2007. – № 3. – С. 28–32.

25. Об утверждении СП 3.1.7.3107-13 «Профилактика лихорадки Западного Нила: постановление главного государственного санитарного врача РФ № 52 от 09.10.2013». – М., 2013.

26. Epstein J. S. Zika virus (ZIKV) transfusion transmission and its prevention: the US experience // Vox Sang. – 2016. – Vol. 111 (Suppl. 1). – P. 64.

27. Жибурт Е. Б., Губанова М. Н., Кожемяко О. В., Шихмирзаев Т. А., Зарубин М. В. Зика – новый гемотрансмиссивный вирус // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17. – С. 57–64.

28. Tani Y., Aso H., Matsukura H., Tadokoro K., Tamori A., Nishiguchi S. et al. Significant background rates of HBV and HCV infections in patients and risks of blood transfusion from donors with low anti-HBc titres or high anti-HBc titres with high anti-HBs titres in Japan: a prospective, individual NAT study of transfusion-transmitted HBV, HCV and HIV infections // Vox Sanguinis. – 2012. – Vol. 102. – P. 285–293.

29. Zou S., Stramer S. L., Dodd R. Y. Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations // Transfus Med Rev. – 2012. – Vol. 26. – P. 119–28.

30. Moritz E. D., Winton C. S., Tonnetti L., Townsend R. L., Berardi V. P., Hewins M. E. et al. Screening for Babesia microti in the U. S. Blood Supply // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, № 23. – P. 2236–2245.

31. Филина Н. Г., Мадзаев С. Р., Марьясова Е. В., Жибурт Е. Б. Трансфузионные реакции при переливании плазмы // Трансфузиология. – 2014. – № 3. – С. 38–43.

32. Babigumira J. B., Lubinga S. J., Castro E., Custer B. Cost-utility and budget impact of methylene blue-treated plasma compared to quarantine plasma // Blood Transfus. – 2016. – Vol. 16. – P. 1–9, doi: 10.2450/2016.0130-16.

33. Lin L., Dikeman R., Molini B. et al. Photochemical treatment of platelet concentrates with amotosalen and long-wavelength ultraviolet light inactivates a broad spectrum of pathogenic bacteria // Transfusion. – 2004. – Vol. 44. – P. 1496–1504.

34. Feys H. B., Van Aelst B., Devreese K., Devloo R., Coene J., Vanderkerckhoves P., Compermolle V. Oxygen removal during pathogen inactivation with riboflavin and UV light preserves protein function in plasma for transfusion // Vox Sang. – 2014. – Vol. 106. – P. 307–315.

35. Mohr H., Steil L., Gravemann U., Thiele T., Hammer E., Greinacher A. et al. A novel approach to pathogen reduction in platelet concentrates using short-wave ultraviolet light // Transfusion. – 2009. – Vol. 49. – P. 2612–2624.

36. Mohr H., Gravemann U., Bayer A., Müller T. H. Sterilization of platelet concentrates at production scale by irradiation with short-wave ultraviolet light // Transfusion. – 2009. – Vol. 49. – P. 1956–1963.

37. Seltsam A., Müller T. H. UVC irradiation for pathogen reduction of platelet concentrates and plasma // Transfus Med Hemother. – 2011. – Vol. 38. – P. 43–54.

38. Seghatchian J., Struff W. G., Reichenberg S. Main properties of the THERAFLEX MB-plasma system for pathogen reduction // *Transfus Med Hemother.* – 2011. – Vol. 38. – P. 55–64.
39. Pohler P., Lehmann J., Veneruso V., Tomm J., von Bergen M., Lambrecht B. et al. Evaluation of the tolerability and immunogenicity of ultraviolet C-irradiated autologous platelets in a dog model // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52. – P. 2414–2426.
40. Bashir S., Cookson P., Wiltshire M., Hawkins L., Sonoda L., Thomas S. et al. Pathogen inactivation of platelets using ultraviolet C light: effect on in vitro function and recovery and survival of platelets // *Transfusion.* – 2013. – Vol. 53. – P. 990–1000.
41. Tynngård N., Trinks M., Berlin G. In vitro function of platelets treated with ultraviolet C light for pathogen inactivation: a comparative study with nonirradiated and gamma-irradiated platelets // *Transfusion.* – 2015. – Vol. 55. – P. 1169–1177.
42. Raghuvanshi B., Pehlanjani N. Green colour donor plasma // *Indian J Anaesth.* – 2016. – Vol. 60. – P. 778–941.
43. Johnson L., Hyland R., Tan S., Tolksdorf F., Sumian C., Seltsam A., Marks D. In vitro quality of platelets with low plasma carryover treated with ultraviolet C light for pathogen inactivation // *Transfus Med Hemother.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 190–197.
44. Thiele T., Pohler P., Kohlmann T., Sümnig A., Aurich K., Selleng K. et al. Tolerance of platelet concentrates treated with UVC-light only for pathogen reduction – a phase I clinical trial // *Vox Sang.* – 2015. – Vol. 109. – P. 44–51.
45. van der Meer P. F., Gravemann U., de Korte D., Sumian C., Tolksdorf F., Müller T. H., Seltsam A. Effect of increased agitation speed on pathogen inactivation efficacy and in vitro quality in UVC-treated platelet concentrates // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 111. – P. 127–134.
46. Schlenke P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update // *Transfus Med Hemother.* – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 309–325.
47. Faddy H. M., Fryk J. J., Prow N. A., Watterson D., Young P. R., Hall R. A., Tolksdorf F., Sumian C., Gravemann U., Seltsam A. and Marks D. C. Inactivation of dengue, chikungunya and Ross River viruses in platelet concentrates after treatment with ultraviolet C light // *Transfusion.* – 2016. – Vol. 56. – P. 1548–1555.
48. Жибурт Е. Б., Караваев А. В., Филина Н. Г., Губанова М. Н. Модернизация бактериальной безопасности в трансфузиологии // *Трансфузиология.* – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 38–48.
49. Kwon S. Y., Kim I. S., Bae J. E., Kang J. W., Cho Y. J., Cho N. S., Lee S. W. Pathogen inactivation efficacy of Mirasol PRT System and Intercept Blood System for non-leucoreduced platelet-rich plasma-derived platelets suspended in plasma // *Vox Sang.* – 2014. – Vol. 107, № 3. – P. 254–60.
50. McDonald C. P., Allen J., Pitt T. et al. Evaluation of the Mirasol pathogen inactivation system as an alternative to bacterial screening of platelet components // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 111 (Suppl. 1). – P. 24.
51. Allen J., Pitt T., Aplin K. et al. Evaluation of the Cerus Intercept system as an alternative to bacterial screening of platelet components // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 111 (Suppl. 1). – P. 24.
52. Bakkour S., Chafets D. M., Wen L., Montalvo L., Busch M. P., Lee T. Evaluation of Mirasol treatment of parvovirus B19 in plasma using real-time PCR inhibition assays // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52 (suppl). – P. 224A–225A.
53. Жибурт Е. Б., Караваев А. В., Шестаков Е. А., Филина Н. Г., Ключева Е. А. Сближение трансфузиологов мира // *Трансфузиология.* – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 47–51.
54. Vassallo R. R., Adamson J. W., Gottschall J. L., Snyder E. L., Lee W., Houghton J., Elfath M. D. In vitro and in vivo evaluation of apheresis platelets stored for 5 days in 65% platelet additive solution/35% plasma // *Transfusion.* – 2010. – Vol. 50. – P. 2376–2385.
55. van Rhenen D., Gulliksson H., Cazenave J.-P., Pamphilon D., Jungman P., Klueter H. et al. Transfusion of pooled buffy coat platelet components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment: the euroSPRITE trial // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2426–2433.

56. McCullough J., Vesole D., Benjamin R., Slichter S., Pineda A., Snyder E. et al. Therapeutic efficacy and safety of platelets treated with a photochemical process for pathogen inactivation: the SPRINT trial // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 1534–1541.

57. Janetzko K., Cazenave J. P., Klüter H., Kientz D., Michel M., Beris P. et al. Therapeutic efficacy and safety of photochemically treated apheresis platelets processed with an optimized integrated set // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1443–1452.

58. Kerkhoffs J. L., van Putten W. L., Novotny V. M., Te Boekhorst P. A., Schipperus M. R., Zwaginga J. J. et al. Clinical effectiveness of leucoreduced, pooled donor platelet concentrates, stored in plasma or additive solution with and without pathogen reduction // *Br. J. Hematol.* – 2010. – Vol. 150. – P. 209–217.

59. Lozano M., Knutson F., Tardivel R., Cid J., Maymó R. M., Löf H. et al. A multi-centre study of therapeutic efficacy and safety of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation stored for 6 or 7 d prior to transfusion // *Br. J. Hematol.* – 2011. – Vol. 153. – P. 393–401.

60. Kleinman S., Reed W., Stassinopoulos A. A patient-oriented risk-benefit analysis of pathogen-inactivated blood components: application to apheresis platelets in the United States // *Transfusion*. – 2013. – Vol. 53. – P. 1603–1618.

61. Azimova M. H., Drovok M. Y., Troitckaya V. V., Kuzmina A. V., Bulgakov A. V., Gaponova T. V. Analysis of donor platelet concentrate transfusions efficiency with shelf life from 1 to 5 days, treated with intercept blood system platelet and gamma-irradiated platelets // *Vox Sang.* – 2016. – Vol. 111 (Suppl. 1). – P. 92.

62. Amato M., Schennach H., Astl M., Chen C. Y., Lin J.-S., Benjamin R. J., Nussbaumer W. Impact of platelet pathogen inactivation on blood component utilization and patient safety in a large Austrian Regional Medical Centre // *Vox Sang.* – 2017. – Vol. 112. – P. 47–55.

63. Cazenave J.-P., Isola H., Waller C., Mendel I., Kientz D., Laforêt M. et al. Use of additive solutions and pathogen inactivation treatment of platelet components in a regional blood center: impact on patient outcomes and component utilization during a 3-year period // *Transfusion*. – 2011. – Vol. 51. – P. 622–629.

64. Knutson F., Osselaer J., Pierelli L., Lozano M., Cid J., Tardivel R. et al. A prospective, active haemovigilance study with combined cohort analysis of 19 175 transfusions of platelet components prepared with amotosalen-UVA photochemical treatment // *Vox Sang.* – 2015. – Vol. 109. – P. 343–352.

65. Cazenave J.-P., Folléa G., Bardiaux L., Boiron J.-M., Lafeuillade B., Debost M. et al. A randomized controlled clinical trial evaluating the performance and safety of platelets treated with MIRASOL pathogen reduction technology // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50. – P. 2362–2375.

66. Ypma P. F., van der Meer P. F., Heddle N. M., van Hilten J. A., Stijnen T., Middelburg R. A. et al. A study protocol for a randomised controlled trial evaluating clinical effects of platelet transfusion products: the Pathogen Reduction Evaluation and Predictive Analytical Rating Score (PREPAREs) trial // *BMJ Open*. – 2016. – Vol. 6. – P. e010156; doi: 10.1136/bmjopen-2015-010156.

67. Drawz S. M., Marschner S., Yañez M., García de Coca A., Feys H. B., Deeren D., Coene J. Observational study of corrected count increments after transfusion of platelets treated with riboflavin pathogen reduction technology in additive solutions // *Transfusion*. – 2015. – Vol. 55. – P. 1745–1751.

68. Карпова О. В. Сравнительная оценка методов заготовки, обработки и клинического применения концентратов тромбоцитов. Дисс. ... канд. мед. наук. – М. – 2015. – 127 с.

69. Kleinman S., Stassinopoulos A. Risks associated with red blood cell transfusions: potential benefits from application of pathogen inactivation // *Transfusion*. – 2015. – Vol. 55. – P. 2983–3000.

70. Winter K. M., Johnson L., Kwok M., Vidovic D., Hyland R. A., Mufti N. et al. Red blood cell in vitro quality and function is maintained after S-303 pathogen inactivation treatment // *Transfusion*. – 2014. – Vol. 54. – P. 1798–1807.

71. Benjamin R. J., McCullough J., Mintz P. D., Snyder E., Spotnitz W. D., Rizzo R. J. et al. Therapeutic efficacy and safety of red blood cells treated with a chemical process (S-303) for pathogen inactivation: a Phase III clinical trial in cardiac surgery patients // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45. – P. 1739–1749.
72. Allain J. P., Owusu-Ofori A. K., Assennato S. M., Marschner S., Goodrich R. P., Owusu-Ofori S. Effect of Plasmodium inactivation in whole blood on the incidence of blood transfusion-transmitted malaria in endemic regions: the African Investigation of the Mirasol System (AIMS) randomised controlled trial // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10029. – P. 1753–1761.
73. McCullough J., Goldfinger D., Gorlin J., Riley W. J., Sandhu H., Stowell C. et al. Cost implications of implementation of pathogen-inactivated platelets // *Transfusion*. – 2015. – Vol. 55. – P. 2312–2320.
74. Голованова И. С., Касьянов А. Д., Волкова С. Д., Четчин А. В. Возможности применения фуллерена с60 для инактивации патогенов в препаратах крови // *Medline.ru*. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 19–25.
75. Abe H., Shiba M., Niibe Y., Tadokoro K., Satake M. Reduction of bacteria and human immunodeficiency virus Type 1 infectivity of platelet suspension in plasma using xenon flash-pulse light in a bench-scale trial // *Transfusion*. – 2016. – Vol. 56, № 9. – P. 2256–2266.

Pathogens inactivation in the cellular blood components

Gubanov M. N., Chemodanov I. G., Ayupova R. F., Kozhemyako O. V., Averyanov E. G., Madzaev S. R., Zhiburt E. B.
National Medical and Surgical Center named after Pirogov, Moscow

The article summarizes recent data on the inactivation (reduction) of pathogens in donor platelets and red blood cells concentrates. Pathogen-reduced donor platelets are increasingly successfully used in medical practice. Several pathogen inactivation methods in the labile blood components are developed and tested in clinical trials. Along with blood grouping and plastic blood bags inactivation of pathogens can be attributed to «disruptive technologies» that change the established processes of the preparation of blood components.

Key words: *blood, blood transfusion, donor, blood infection, virus, pathogen inactivation.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
д. м. н., проф., зав. кафедрой трансфузиологии
Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова Минздрава России
105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70,
тел. +7 (495) 211-79-51,
e-mail: ezhiburt@yandex.ru