

Изменение пластификатора гемоконтейнеров

Г. М. Умаров, Г. В. Грушко, Н. С. Кузьмин, С. Р. Мадзаев, Л. Д. Шалыгин, Е. А. Шестаков, Е. Б. Жибурт

Центр крови Жамбылской области, Казахстан
Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова, Москва

Резюме. С 1 июля 2030 г. в Европе будет запрещено использование пластификатора ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ), который применяется при производстве гемоконтейнеров. Поиску альтернативы ДЭГФ посвящены многочисленные исследования. По их результатам в настоящее время наиболее перспективным представляется ди(2-этилгексил)терефталат (ДЭГТ) в сочетании с добавочным раствором PAGGSM.

Ключевые слова: кровь, заготовка крови, гемоконтейнер, пластификатор, добавочный раствор, PAGGSM.

Введение

Кровь и ее компоненты для переливания хранят в пластиковых контейнерах.

Состав типичного медицинского контейнера для крови:

- Поливинилхлорид (ПВХ): составляет около 70–90 % от общей массы пакета для крови.
- Пластификаторы: (диэтилгексилфталат, ДЭГФ, DEHP) обычно около 10–30 % от общей массы.
- Добавки: оставшийся процент (обычно менее 5 %) может включать стабилизаторы, антиоксиданты и красители. Они используются для улучшения свойств ПВХ и повышения эксплуатационных характеристик пакета (например, эпоксидная смола, соевое или льняное масло, октаноат цинка, стеарат кальция или цинка, N,N'-диацилэтилендиамин) [1].

Чистый ПВХ — жесткий и хрупкий материал, сложный в переработке, поэтому для создания гибких и прочных изделий используют пластификаторы — органические соединения, которые вводят в полимерный материал для придания или повышения эластичности и пластичности при переработке и эксплуатации.

Фталаты выбраны в качестве пластификаторов, поскольку обеспечивают следующие характеристики:

- Гибкость и долговечность.

- Простота обработки: легко интегрируются в производственный процесс.
- Характеристики: хорошая химическая экстракция и устойчивость к испарению, а также термическая стабильность с течением времени.
- Большинство выдерживают температуру до 200 °С.
- Экономическая эффективность по сравнению с другими пластификаторами.

Направления и преимущества применения ДЭГФ в медицине:

- Пакеты и трубки для внутривенного вливания: облегчают обращение и введение жидкостей.
- Катетеры: облегчают их введение и перемещение внутри тела.
- Контейнеры для крови: сохраняют их форму и целостность, предотвращая разрывы.
- Пакеты для энтерального питания: обеспечивают гибкость и прочность.
- Диализные трубки: обеспечивают гибкость и биосовместимость.
- Респираторные устройства.
- Хирургические простыни и перчатки: повышают их эффективность.

Опасности, связанные с ДЭГФ

Поскольку ДЭГФ не связан ковалентно с ПВХ в пакетах для крови, он просачивается в окружающую среду и компоненты крови внутри пакета. Хотя ДЭГФ используется десятилетиями и оказывает положительное влияние на целостность мембраны эритроцитов, тем самым снижая гемолиз во время хранения, выявленные токсикологические эффекты вызывают опасения [2, 3].

Исследователи отмечают долгосрочную токсичность: неблагоприятное воздействие ДЭГФ на репродуктивную, сердечно-сосудистую, метаболическую и неврологическую системы в экспериментах на животных [4].

Наибольший риск выявлен для новорожденных, беременных женщин, детей и взрослых пациентов, получающих частые или массивные переливания крови. Даже небольшие изменения уровня гормонов человека могут вызывать значительные нарушения развития и биологические эффекты.

ДЭГФ вызывает эндокринные нарушения:

- У взрослых — «тестикулярная токсичность»: возможное воздействие на репродуктивную функцию.
- У младенцев и детей младшего возраста — более выраженное воздействие ДЭГФ при той же дозе.
 - Клетки Сертоли (клетки яичек, важные для производства сперматозоидов) остаются в пролиферативном режиме до полового созревания.

- Может влиять на развитие репродуктивной системы [5].
- У беременных или кормящих женщин — может влиять на развитие репродуктивной системы у потомства [6].

Таким образом, ДЭГФ классифицируется как канцерогенное, мутагенное или токсичное вещество для репродуктивной системы. Кроме того, обладает эндокринно-разрушающими свойствами.

В 2021 г. было принято решение в рамках регламента REACH¹ о прекращении использования ДЭГФ в медицинских изделиях из-за риска токсикологических эффектов [7].

Наборы контейнеров для крови, содержащие ДЭГФ, не могут продаваться или использоваться на рынке ЕС с 1 июля 2030 г. [8].

Альтернативы ДЭГФ

Согласно Европейской фармакопее (10-е издание, 2020 г.) разрешенные следующие пластификаторы:

- DEHP: ди(2-этилгексил)фталат (остается частью Фармакопеи).
- DINCH: 1,2-циклогександикарбоновая кислота, диизонониловый эфир.
- TOTM: три(2-этилгексил)тримеллитат, триоктилтримеллитат.
- BTHC: бутирилтри-н-гексилцитрат, бутирилтригексилцитрат.
- DENT (ДЭГТ): бис(2-этилгексил)бензол-1,4-дикарбоксилат или ди(2-этилгексил)терефталат, синоним — DOTP: диоктилтерефталат.

Ожидается, что компании будут использовать один или комбинацию других разрешенных пластификаторов для замены ДЭГФ. Все больше данных накапливается о преимуществах использования ДЭГТ в контейнерах для хранения эритроцитов (табл. 1) [9, 10].

Химические аспекты преимуществ ДЭГТ:

1. Данные о токсичности: классификация как «Низкая» [11].
 - 1.1. Полный гидролиз *in vivo* [12] в отличие от ДЭГФ.
 - 1.2. Растворимость в воде значительно превосходит ДЭГФ ($> 10^3$ раз) [13].
 - 1.3. Улучшенный токсический профиль без мутагенных, канцерогенных или репродуктивных эффектов [11, 14].
2. Меньшее выщелачивание, чем с ДЭГФ [15–17].
3. Соответствие задаче (сложные условия хранения эритроцитов в течение более длительного времени): обычно эритроциты переливают в течение 20–24 дней после заготовки.
4. Снижение рисков для окружающей среды.

¹ Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals (Регистрация, оценка, разрешение и ограничение химических веществ).

Таблица 1
SWOT-анализ ДЭГТ

ПРЕИМУЩЕСТВА • Низкий токсикологический профиль и потенциальная способность концентрироваться в живых организмах. • Подвергается полному гидролизу (снижение рисков для окружающей среды). • Растворимость в воде значительно ниже, чем у ДЭГФ, DINCH и BTHC. • Одобрен для различных применений, материалов, контактирующих с пищевыми продуктами, и медицинских изделий. • Совместим с широким спектром полимеров, аналогично DINCH и BTHC. • Длительная история коммерческого использования. • Более высокий коэффициент эффективности по сравнению с DINCH и BTHC. • Может обеспечить ценовые преимущества по сравнению с DINCH и BTHC. • Широкая доступность и стабильные поставки, снижение логистических рисков. • Несколько производителей в Европе.	НЕДОСТАТКИ • Может демонстрировать более высокую скорость миграции, чем DINCH и BTHC. • Может демонстрировать более высокую скорость гемолиза, чем DINCH и BTHC. • Негативная связь с традиционными фталатными пластификаторами.
ВОЗМОЖНОСТИ • Получил разрешение регулирующих органов на различные применения, материалы, контактирующие с пищевыми продуктами, и медицинские изделия. • Широко изучен и используется в качестве пластификатора, демонстрируя свою эффективность в повышении гибкости и долговечности полимерных материалов. • Используется в течение нескольких лет и хорошо зарекомендовал себя на рынке. • Обширные данные о долгосрочной безопасности по сравнению с DINCH и BTHC. • Несколько производственных площадок в Европе.	УГРОЗЫ • DINCH и BTHC могут восприниматься как реальные преимущества. • Усиление регуляторного контроля из-за их связи с традиционными фталатными пластификаторами. • Конкуренция со стороны DINCH, BTHC и других нефталатных пластификаторов. • Могут сохраняться проблемы, связанные со здоровьем. • Колебания цен на сырье, сбои в цепочке поставок или изменения динамики рынка.

Добавочные растворы для хранения эритроцитов

В гемоконтейнерах, предназначенных для хранения эритроцитов, используются различные растворы для хранения в зависимости от потребностей пользователей и характеристик гемоконтейнера.

SAGM — раствор, содержащий физиологический раствор, аденин, глюкозу и маннит (Saline-adenine-glucose-mannitol, SAGM), разработан в начале 1980-х гг. для продления срока хранения эритроцитов до 42 суток. Он действует за счет стабилизации мембраны эритроцитов (с помощью маннита) и поддержания энергетического обмена (с помощью аденина/глюкозы) для снижения гемолиза, став стандартным раствором для хранения в Европе.

PAGGSM (фосфат-аденин-гуанозин-глюкоза-солевой раствор-маннит) — усовершенствованный добавочный раствор для хранения эритроцитов, разработанный в 2000-е гг. для улучшения SAGM путем уменьшения повреждений при хранении, в частности поддержания более высокого уровня АТФ и снижения гемолиза за счет более низкого содержания хлорида [18].

PAGGSM используется в России более 20 лет и позволил увеличить время хранения эритроцитов с 42 до 49 дней [19–22].

Установлено, что PAGGSM смягчает последствия удаления ДГЭФ. Использование PAGGSM в пакетах ДЭГТ для эритроцитов снизило уровень гемолиза и улучшило параметры качества эритроцитов [9, 15].

Различные аспекты действия изотонического раствора PAGGSM и гипертонического раствора SAGM на хранящиеся эритроциты:

1. Целостность клеток.

Изотонический раствор помогает сохранить целостность клеток и минимизирует их сжатие или набухание во время хранения, снижая риск гемолиза или других повреждений клеток.

2. Улучшенная жизнеспособность.

Изотонические условия более точно имитируют физиологическую осмоляльность, поддерживая нормальные клеточные процессы и снижая нагрузку на эритроциты.

3. Снижение осмотического стресса.

SAGM может подвергать эритроциты осмотическому стрессу из-за более высокой концентрации растворенных веществ. PAGGSM обеспечивает сбалансированную среду, которая минимизирует его, способствуя лучшим результатам долгосрочного хранения.

4. Сохранение морфологии клеток.

Предотвращают чрезмерный приток или отток воды. Важно для сохранения морфологии клеток, которая может повлиять на кислородную емкость и эффективность переливания.

5. Минимизация риска гемолиза.
Сбалансированная осмотическая среда в изотонических растворах снижает риск разрыва мембраны и последующего высвобождения гемоглобина.
 6. Улучшенный контроль качества.
Могут способствовать улучшению мер контроля качества во время хранения крови. Стабильная осмотическая среда и снижение риска повреждения клеток способствуют поддержанию качества и эффективности хранимых продуктов крови [23, 24].
- Таким образом, менее выраженный положительный эффект альтернативы ДЭГФ компенсируется переходом на более качественный добавочный раствор для эритроцитов (табл. 2).

Таблица 2
Преимущества ДЭГФ и PAGGSM

Преимущества	
ДЭГФ	PAGGSM
Сохранение формы клеток	
Сниженный гемолиз	
Поддержание жизнеспособности клеток	
Улучшенное хранение (седиментация)	Улучшение метаболизма
Улучшенный транспорт кислорода	Увеличение срока хранения
Гибкость мембраны эритроцита	Улучшение 24-часовой выживаемости
	Снижение трансфузионных реакций
	Более высокий показатель выздоровления пациентов
	Снижение повреждений от хранения

Производство ДЭГФ в Европе сокращается: в 2011 г. семь предприятий произвели 366 килотонн ДЭГФ, а в 2025 г. одно предприятие – 50 килотонн.

Последующие исследования

При сравнении ДЭГТ/PAGGSM и ДЭГФ/SAGM параметры, контролируемые во время хранения эритроцитов с 1-го по 49-й день, были схожими (рН, глюкоза, лактат и калий). Что касается гемолиза, то на 49-й день 100 % доз эритроцитов с PAGGSM соответствовали европейским требованиям, по сравнению с 87 % доз с SAGM (р < 0,05). Все эритроциты соответствовали требованиям до 42-го дня хранения. Содержание АТФ было выше при использовании раствора PAGGSM (35, 42 и 49-й день; р < 0,05). Таким образом, использование раствора PAGGSM в сочетании

с контейнерами ДЭГТ оказалось более безопасной альтернативой раствору SAGM и комбинация ДЭГТ/PAGGSM была одинаково безопасной и эффективной в образцах, которые обрабатывались и транспортировались на ранних и поздних стадиях хранения [25].

Аналогичные результаты получены канадской службой крови [26].

Сравнили рост бактерий в эритроцитах, хранящихся либо в ДЭГТ/PAGGSM, либо в ДЭГФ/SAGM. Установлено, что риск бактериальной контаминации в контейнерах ДЭГТ/PAGGSM не повышается по сравнению с эритроцитами в ДЭГФ/SAGM [27].

Аналогичные исследования ведутся и в отношении сочетаний PAGGSM с другими пластификаторами (BTHC, DINCH) [28].

Заключение

С 1 июля 2030 г. в Европе будет запрещено использование пластификатора ди(2-этилгексил)фталата (ДЭГФ), который применяется при производстве гемоконтейнеров. Поиску альтернативы ДЭГФ посвящены многочисленные исследования. По их результатам в настоящее время наиболее перспективным представляется ди(2-этилгексил)терефталат (ДЭГТ) в сочетании с добавочным раствором PAGGSM.

Литература

1. Prowse C. V., de Korte D., Hess J. R. et al. Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) Collaborative. Commercially available blood storage containers // *Vox Sang.* — 2014. — Vol. 106, № 1. — P. 1–13.
2. Horowitz B., Stryker M. H., Waldman A. A. et al. Stabilization of red blood cells by the plasticizer, diethylhexylphthalate // *Vox Sang.* — 1985. — Vol. 48, № 2. — P. 150–155.
3. AuBuchon J. P., Estep T. N., Davey R. J. The effect of the plasticizer di-2-ethylhexyl phthalate on the survival of stored RBCs // *Blood.* — 1988. — Vol. 71, № 2. — P. 448–452.
4. Šimunović A., Tomić S., Kranjčec K. Medical devices as a source of phthalate exposure: a review of current knowledge and alternative solutions // *Arh Hig Rada Toksikol.* — 2022. — Vol. 73, № 2. — P. 179–190.
5. Agarwal D. K., Eustis S., Lamb J. et al. Effects of di(2-ethylhexyl) phthalate on the gonadal pathophysiology, sperm morphology, and reproductive performance of male rats // *Environ Health Perspect.* — 1986. — Vol. 65, № 3. — P. 343–350.
6. Land K. L., Ghuneim S. M., Williams B. A. et al. Impact of real-life environmental exposures on reproduction: Phthalates disrupt female reproductive health: a call for enhanced investigation into mixtures // *Reproduction.* — 2025. — Vol. 169, № 2. — P. e240117.
7. Official Journal of the European Union. 24.11.2021. COMMISSION REGULATION (EU) 2021/2045.
8. EUR-Lex — 32023R2482 — EN — EUR-Lex (europa.eu).
9. Larsson L., Sandgren P., Ohlsson S. et al. Non-phthalate plasticizer DEHT preserves adequate blood component quality during storage in PVC blood bags // *Vox Sang.* — 2021. — Vol. 116, № 1. — P. 60–70.
10. Larsson L., Ohlsson S., Derving J. et al. DEHT is a suitable plasticizer option for phthalate-free storage of irradiated red blood cells // *Vox Sang.* — 2022. — Vol. 117, № 2. — P. 193–200.

11. Wirnitzer U., Rickenbacher U., Katerkamp A. et al. Systemic toxicity of di-2-ethylhexyl terephthalate (DEHT) in rodents following four weeks of intravenous exposure // *Toxicology Letters*. — 2011. — Vol. 205, № 1. — P. 8–14.
12. Carlson K. R. U.S. Consumer Product Safety Commission (CPSC). Toxicity Review for Di-2-ethylhexyl Terephthalate (DEHT). Risk Science Center Department of Environmental Health, University of Cincinnati, 2018.
13. SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks), Scientific Opinion on the safety of medical devices containing DEHP-plasticized PVC or other plasticizers on neonates and other groups possibly at risk. 2015.
14. Kambia N., Séverin I., Farce A. et al. Comparative Effects of Di-(2-ethylhexyl)phthalate and Di-(2-ethylhexyl) terephthalate Metabolites on Thyroid Receptors: In Vitro and In Silico Studies // *Metabolites*. — 2021. — Vol. 11, № 2. — P. 94.
15. Graminske S., Puca K., Schmidt A. et al. In vitro evaluation of di(2-ethylhexyl)terephthalate-plasticized polyvinyl chloride blood bags for red blood cell storage in AS-1 and PAGGSM additive solutions // *Transfusion*. — 2018. — Vol. 58, № 6. — P. 1100–1107.
16. Nielsen B. S., Andersen D. N., Giovalle E. et al. Alternatives to classified phthalates in medical devices. Dan. Minist. Environ. 2014.
17. Thelliez A., Sumian C., Chazard E. et al. Migration of di(2-ethylhexyl) phthalate, diisononylcyclohexane-1,2-dicarboxylate and di(2-ethylhexyl) terephthalate from transfusion medical devices in labile blood products: A comparative study // *Vox Sang.* — 2023. — Vol. 118, № 7. — P. 533–542.
18. Кузнецов С. И., Аверьянов Е. Г., Шестаков Е. А. и др. Повреждение эритроцитов при хранении и его профилактика // *Трансфузиология*. — 2020. — Т. 21, № 4. — С. 325–336.
19. Кузнецов С. И., Шестаков Е. А., Гусаров В. Г. и др. Переливание эритроцитов в госпитале COVID-19 // *Трансфузиология*. — 2021. — Т. 22, № 2. — С. 109–118.
20. Кузнецов С. И., Шестаков Е. А., Гусаров В. Г. и др. Переливание эритроцитов пациентам с новой коронавирусной инфекцией // *Трансфузиология*. — 2021. — Т. 21, № 3. — С. 243–249.
21. Похабов Д. С., Шестаков Е. А., Шалыгин Л. Д. и др. 20 лет службы крови Пироговского центра // *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. — 2023. — № 18 (2). — С. 15–20. — https://doi.org/10.25881/20728255_2023_18_2_15.
22. Тураева Р. Р., Шестаков Е. А., Гудымович В. Г. и др. Периоперационная анемия и менеджмент крови пациента при открытых операциях на сердце // *Вестник НМХЦ им. Н. И. Пирогова*. — 2025. — Т. 20, № 3. — С. 33–36.
23. Zehnder L., Schulzki T., Goede J. S. et al. Erythrocyte storage in hypertonic (SAGM) or isotonic (PAGGSM) conservation medium: influence on cell properties // *Vox Sang.* — 2008. — Vol. 95, № 4. — P. 280–287.
24. Lagerberg J. W., Korsten H., Van Der Meer P. F. et al. Prevention of red cell storage lesion: a comparison of five different additive solutions // *Blood Transfus.* — 2017. — Vol. 15, № 5. — P. 456–462.
25. Lotens A., Najdovski T., de Valensart N. et al. In vitro quality assessment of red blood cells and plasma units in DEHT/SAGM bags and DEHT/PAGGSM bags during storage // *Vox Sang.* — 2026. — Т. 121, № 2. — P. 152–159.
26. Stephenson T., Howell A., Olafson C. et al. In vitro quality of whole blood-derived red cell concentrates collected, processed and stored in a blood bag set plasticized with di (2-ethylhexyl) terephthalate // *Vox Sang.* — 2025. — Vol. 120, № 11. — P. 1103–1112.
27. Ramirez-Arcos S., Kou Y., Kumaran D. et al. Bacterial proliferation is comparable in red blood cell concentrates stored in DEHT/PAGGSM and DEHP/SAGM containers // *Vox Sang.* — 2026. — DOI: 10.1111/vox.70195. Epub ahead of print.

28. van Wonderen S. F., Vermeulen C., Lagerberg J. et al. In vitro and in vivo evaluation of leukoreduced red cell concentrates stored in non-DEHP storage bags // Vox Sang. — 2026. — DOI: 10.1111/vox.70213. Epub ahead of print.

Modification of blood container plasticizer

G. M. Umarov, G. V. Grushko, N. S. Kuzmin, S. R. Madzaev, L. D. Shalygin,
E. A. Shestakov, E. B. Zhiburt
Zhambyl Region Blood Center, Taraz, Kazakhstan
Pirogov National Medical and Surgical Center, Moscow

Starting July 1, 2030, the use of the plasticizer di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP), which is used in the production of blood containers, will be banned in Europe. Numerous studies have been devoted to finding an alternative to DEHP. Based on these studies, di(2-ethylhexyl) terephthalate (DEGT) in combination with the additive solution PAGGSM currently appears to be the most promising.

Keywords: *blood, blood collection, blood container, plasticizer, additive solution, PAGGSM.*

Адрес для корреспонденции

Евгений Борисович Жибурт,
д. м. н., профессор,
зав. кафедрой трансфузиологии ФГБУ «Национальный
медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова»
Минздрава России
105203, г. Москва, Нижняя Первомайская ул., д. 70,
тел.: +7 (495) 211-79-51,
e-mail: ezhiburt@yandex.ru