

**ИНФЕКЦИОННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ДОНОРСКОЙ КРОВИ:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**М.П. Потапнев¹, В.Ф. Еремин²¹Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий;²Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Резюме. В обзоре литературы авторы представили данные и обсуждение современных методов лабораторной диагностики возбудителей вирусных и бактериальных инфекций в донорской крови, эффективности методов лейкофилтарции и патогенредукции для предотвращения передачи инфекций с донорской кровью и ее компонентами. Проанализированы причины повышения роли бактериологического исследования донорской крови и ее компонентов, проведен анализ специфичности используемых методов выявления бактериальной контаминации донорской крови. Описан комплекс мер по предупреждению бактериального загрязнения продуктов донорской крови. Проведена оценка лейкофилтарции и технологий патогенредукции для снижения и устранения возможности передачи инфекционных агентов с переливаемой донорской кровью и ее компонентами. Сделан вывод о необходимости многоуровневого алгоритма лабораторной диагностики и использования нескольких этапов патогенредукции в процессе получения компонентов крови для обеспечения инфекционной безопасности реципиента.

Ключевые слова: донорская кровь, вирусы, бактерии, серологическая диагностика, молекулярно-генетическая диагностика, лейкофилтарция, патогенредукция

DONOR BLOOD INFECTION SAFETY: PROBLEMS AND SOLUTIONSM.P. Potapnev¹, V.F. Eremin²¹National Center of Transfusiology and Medical Technologies, Minsk, Belarus; ²National Center of Epidemiology and

Microbiology, Minsk, Belarus

Summary. The authors discuss modern methods for laboratory diagnosis of viral and bacterial infection and detection of their agents in donor blood, the efficiency of methods for leukofiltration and pathogen reduction for prevention of infection transmission with donor blood and its components. The authors explain the reasons for increasing the role of bacteriological studies of donor blood and its components and discuss the specificity of available methods for detection of donor blood bacterial contamination. A complex of measures for prevention of bacterial contamination of donor blood products is described. The efficiency of leukofiltration and pathogen reduction for reducing and ruling out the probability of infectious agents transmission with transfused donor blood and its components is evaluated. The authors emphasize the need in a multi-level algorithm of laboratory diagnosis and use of several stages of pathogen reduction in the course of blood components preparation in order to attain the recipient's safety.

Key words: donor blood, viruses, bacteria, serological diagnosis, molecular genetic diagnosis, leukofiltration, pathogen reduction

Проблема инфекционной безопасности донорской крови и ее компонентов происходит из 1980-х годов, когда стал очевидным высокий риск инфицирования реципиентов возбудителями вируса гепатита В (ВГВ), вируса гепатита С (ВГС), вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1,2), обследование на которые (вместе с обследованием на сифилис) является обязательным по требованиям ВОЗ [1]. Риск инфицирования реципиентов донорской крови как ВИЧ, так и ВГС составлял 1:100 перелитых доз крови/компонентов крови в США, Испании, странах Северной Европы [2, 3]. Риск инфицирования при переливании донорской крови различался в 10 раз и более на разных территориях в зависимости от уровня распространенности той или иной инфекции [3]. Рассчитанный по выявлению скрининговых серологических маркеров инфекционных заболеваний, он составлял в начале 2000-х годов в России около 1:1000 для ВГВ, ВГС или ВИЧ [4].

С учетом того, что в большинстве стран мира службы крови являются государственно регулируемые [5], были предприняты значительные усилия по повышению инфекционной безопасности донорской крови. Комплекс мероприятий включал несколько направлений.

Совершенствование серологической лабораторной диагностики возбудителей вирусных инфекций в донорской крови

Важнейшими задачами в течение 1990-х годов были улучшение качества серологических тест-систем, разработка и внедрение молекулярно-генетического тестирования возбудителей вирусных инфекционных болезней. Были внедрены серологические тест-системы III (выявляющие антитела к разработанным генно-инженерным методом рекомбинантным белкам возбудителей и использующие белок-антиген, меченный ферментом, в качестве конъюгата) и IV поколения (одновременно выявляющие антитела против возбудителя и его антигены) [6]. Были разработаны иммунохемилюминесцентные тест-системы выявления маркеров инфекционных болезней с более высокой чувствительностью по сравнению с иммуноферментными. Например, если чувствительность иммуноферментных тест-систем выявления HBsAg составляла 1757—11 431 копия ВГВ в 1 мл донорской плазмы, то иммунохемилюминесцентное определение позволяло выявлять 1400—1644 копии ВГВ в 1 мл плазмы [7].

Для корреспонденции:

Потапнев Михаил Петрович, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной трансфузиологии Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий.

Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д. 160.

Телефон: 8 (017) 289-88-44.

E-mail: mpotapnev@yandex.ru

Были внедрены новые алгоритмы выявления маркеров инфекционных болезней в донорской крови с учетом разделения скринингового и подтверждающего этапов серологического тестирования донорской крови в качестве обязательного для выдачи компонентов донорской крови для переливания [1, 8—11]. Настоящие алгоритмы являются базовыми для национальных служб крови. При этом на скрининговом уровне серологического выявления маркеров возбудителей инфекционных болезней в донорской крови максимальные требования предъявляются к чувствительности тест-системы. Поэтому нередко страдает специфичность тестирования, встречаются ложноположительные результаты тестирования донорской крови (как правило, при низких значениях оптической плотности положительной реакции) [6, 9, 12—14]. Повторное иммуноферментное тестирование определило 14,4% ложноположительных результатов на ВИЧ среди доноров Бразилии [12]. По результатам тестирования доноров Мексики, до 62% результатов первичного иммуноферментного скрининга на ВГС были ложноположительными с использованием тест-систем III поколения [13]. По данным шведских авторов, ложными, не принятыми к рассмотрению при выбраковке донорской крови, были признаны результаты тестирования крови у 207 из 276 доноров с положительными результатами серологического (иммуноферментного, иммунофлюоресцентного) тестирования на ВИЧ; у 358 из 522 доноров, положительных на ВГС; у 134 из 174 доноров, положительных на HBsAg; у 36 из 48 доноров, положительных на анти-HBc; у 19 из 31, положительных на сифилис [8]. Из 399 доноров США с первично-положительными результатами серологического тестирования на ВИЧ только 286 оказались положительными (реактивными) при подтверждающем повторном тестировании. Из 467 доноров с первично-положительным результатом серологического тестирования на ВГС только 182 оказались положительными при повторном, подтверждающем, тестировании. Среди 130 первично-положительных результатов выявления HBsAg у доноров крови при повторном серологическом тестировании были подтверждены только 63 [15]. По данным российских авторов, среди 126 первично-реактивных проб крови доноров только 20 были повторно положительными на ВИЧ, из 241 пробы, первично-реактивной на анти-ВГС, 187 были подтверждены как положительные, из 128 первично-реактивных на HBsAg, 106 были подтверждены как положительные [16]. По данным обследования доноров крови в Республике Беларусь, среди первично-положительных результатов обследования ложноположительными были признаны 31 из 33 результатов тестирования, положительных на ВИЧ; 27 из 52 результатов тестирования, положительных на ВГВ (HBsAg); 167 из 230 результатов тестирования, положительных на ВГС; 121 из 145 результатов тестирования, положительных на сифилис [14]. Одной из причин положительных результатов тестирования у доноров крови может быть вакцинация. Положительные результаты тестирования на ВИЧ были выявлены у здоровых доноров после вакцинации против краснухи или гриппа [17].

Повторное серологическое тестирование обязательно проводится при решении вопроса как о выбраковке донорской крови для переливания, так и об отстранении донора от дальнейшей донации крови. При этом используются как тест-системы скринингового уровня обследования, так и другого либо того же производителя с другой специфичностью выявления антигена или антител [1, 8—11]. При серологическом определении ВГВ в донорской крови определение антител к HBsAg рассматривается как недостаточно специфический маркер на скрининговом и подтверждающем уровнях [6, 18].

Вопросы применения таких неспецифических маркеров инфекций, как аланинаминотрансфераза или неоптерин, в настоящее время обсуждаются все меньше, так как замещаются использованием специфических тестов против возбудителей инфекционных болезней [6, 9, 19—21].

Внедрение молекулярно-генетического тестирования донорской крови

В 1980—1990 гг. внедрение метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для исследования донорской крови на возбудители инфекционных болезней носило ограниченный характер, и обычно данный метод применялся на подтверждающем уровне. Для скрининга донорской крови в последующем были разработаны другие методы амплификации нуклеиновых кислот вирусов, позволяющие проводить его в автоматическом режиме. Решительным шагом в этом направлении стало внедрение в 1990-х годах технологий амплификации нуклеиновых кислот (nucleic acids testing — NAT). В настоящее время молекулярно-генетическое тестирование не является обязательным, в то же время оно рекомендовано международными институтами для исследования донорской крови на возбудители вирусных инфекций [1, 10]. В отличие от серологического тестирования использование NAT допускает как индивидуальное тестирование образцов донорской крови, так и объединение образцов сыворотки крови ("пулирование") перед проведением исследования. При этом сначала допускалось объединение по 48—50 и даже 96 образцов крови в один тестируемый образец [22—24]. В настоящее время стандартно принято объединение 6—8—12 образцов донорской крови, что сохраняет чувствительность выявления возбудителя близко к уровню неразведенной донорской крови в условиях "серонегативного окна" или латентной инфекции, когда вирусная нагрузка низкая (менее 100 копий в 1 мл) [7, 23—26]. Объединение от 6 до 24 образцов крови доноров в одну пробу для молекулярно-генетического тестирования рассматривается как миниупл [9, 27]. С точки зрения чувствительности проведение молекулярно-генетического тестирования каждой пробы донорской крови является оптимальным, хотя и более затратным [21, 23, 28, 29]. Разработанные стандарты ВОЗ предполагают возможность молекулярно-генетического тестирования вирусов с аналитической чувствительностью 60, 50 и 25 МЕ/мл соответственно для ВИЧ, ВГС и ВГВ [30]. При этом в ряде публикаций описаны факты отсутствия клинических и лабораторных признаков инфекции у реципиентов компонентов донорской крови, в которой вирусная contamination серологически не выявлялась, но была определена ретроспективно при использовании NAT. M. Satake и соавт. [22] провели ретроспективный анализ образцов перелитых компонентов крови, в которых серологически не определялись HBsAg или анти-HBc-антитела, но была выявлена ДНК ВГВ. Среди 63 реципиентов компонентов донорской крови, содержавших ДНК ВГВ, через 2—5 лет только у 12 (19%) были выявлены лабораторные либо клинические признаки гепатита В. Авторы связывают это с низкой дозой ВГВ, которой оказалось недостаточно для развития инфекции в организме реципиента. При этом было подчеркнуто, что инфицирование преимущественно связано с плазмой. Аналогичные данные были получены датской группой исследователей, показавших, что из 230 реципиентов, документированно инфицированных ВГС, к 2009 г. 124 были инфицированы, у 43 инфекция отсутствовала, у 63 реципиентов не был оценен инфекционный статус [31]. Системный анализ, проведенный международной группой авторов [24], показал многочисленные факты документированной

передачи с гемотрансфузиями возбудителей СПИДа, гепатита В, гепатита С без последующего развития инфекции у реципиентов компонентов донорской крови. Большинство из них характеризовалось низкой вирусной нагрузкой как результат забора донорской крови в стадии "инфекционного окна" или латентного течения инфекции у донора, когда серологическая диагностика неинформативна, и даже NAT-тестирование пулированных образцов донорской крови не всегда выявляло возбудитель. Рассчитанная вирусная нагрузка составляла 50—250 копий РНК ВИЧ в 1 мл плазмы, менее 100 копий РНК ВГС в 1 мл плазмы, менее 100 копий ДНК ВГВ в 1 мл плазмы в большинстве случаев. При отсутствии передачи инфекции с ВГВ-инфицированными компонентами крови авторы обратили внимание на наличие в высоком титре анти-НВs-антител в плазме донорской крови, с чем связывают отсутствие вирусемии. Результаты NAT-тестирования донорской крови на ДНК ВГВ часто не совпадали с результатами серологического тестирования на НВsAg, анти-НВs-core-антитела. Последний тест был менее информативным для выявления ВГВ в донорской крови. Поэтому на сегодняшний день общепринята тактика скрининга донорской крови на возбудители вирусных инфекционных болезней, включающая как серологическое, так и молекулярно-генетическое тестирование каждой дозы донорской крови [9, 32, 33]. Также общепринятой практикой является проведение секвенирования для подтверждения идентичности генома возбудителей вирусной инфекции у реципиента и донора крови или ее компонента при расследовании случаев инфицирования [7, 9, 34].

Как и всякая лабораторная диагностика, молекулярно-генетическая диагностика имеет свои ограничения [35]. Использование NAT-тестирования для скрининга донорской крови давало до 91,3% ложноположительных результатов выявления ДНК ВГВ, не подтвержденных в других тестах [36]. При скрининговом обследовании более 1 млн доноров крови методом NAT было выявлено 76,5% ложноположительных результатов определения ВГС и 83,3% ложноположительных результатов выявления ВИЧ, не подтвержденных другими лабораторными методами [37]. При этом авторы не приводят результаты последующего обследования доноров. Следует отметить, что результаты NAT-тестирования донорской крови могут несколько различаться при межлабораторном сравнении. Многоцентровое исследование [30] показало, что 96,4; 91,6 и 94,6% участвовавших лабораторий выявили правильно положительные стандартные образцы плазмы, содержавшие соответственно ВИЧ, ВГС, ВГВ. При этом корректно были выявлены 185 из 188 ВИЧ-положительных образцов, 206 из 211 ВГС-положительных образцов, 180 из 183 ВГВ-положительных образцов.

Тем не менее внедрение NAT-тестирования донорской крови позволило заметно снизить риск инфицирования донорской крови ВИЧ, ВГС, ВГВ соответственно с 1:454 000 — 1: 1 250 000, 1:119 000 — 1: 309 000, 1: 70 000 — 1: 178 000 в середине 1990-х годов [38] до 1:900 000 — 1: 5 500 000, 1: 2 000 000 — 1:4 400 000, 1:77 000 — 1:1 100 000 доз донорской крови, заготовленных в развитых европейских странах в 2004—2006 гг. с различной эпидемиологической обстановкой по данным инфекциям [2]. При этом период "инфекционного окна", когда возбудители или маркеры вирусных инфекций не определяются, сокращается до 5,5 дня (7,4 дня при тестировании в минипуле 1:6) для ВИЧ; до 20,6 дня (22,6 дня при тестировании в минипуле 1:6) для ВГВ [39]. Индивидуальное тестирование каждой дозы донорской крови методом NAT позволяет сократить период "инфекционного окна" для ВГС до 4—6 дней [40]. При NAT-тестировании

донорской крови в минипулах 1:24 период "инфекционного окна" для ВИЧ составил 9,5 дня, для ВГС — 8 дней [41].

Появление новых инфекций, передающихся с гемотрансфузиями

История переливания крови последних 40 лет определялась, прежде всего, открытием трансфузионно-значимых инфекций, разработкой и внедрением лабораторных методов их тестирования. Если в 1981 г. в США диагностика гепатитов основывалась на выявлении повышенного уровня аланинаминотрансферазы, то риск заражения с перелитой кровью или ее компонентами составлял 11%. С открытием возбудителей и разработкой специфических иммуноферментных тест-систем их выявления к 1996 г. риск инфицирования вирусом гепатита В и вируса гепатита С составлял соответственно 1: 63 000 и 1:103 000. Для ВИЧ, открытого в 1984 г., при использовании серологической лабораторной диагностики риск инфицирования с перелитой кровью в 1988 г. составлял 1: 40 000 доз перелитой крови, а в 1996 г. — 1: 676 000 [42]. Внедрение NAT-тестирования позволило дополнительно снизить риск передачи инфекционных агентов, как описано выше.

Во же время описано более 30 возбудителей инфекционных болезней, передающихся с донорской кровью и ее компонентами [43]. Среди них вышеописанные ВИЧ-1,2, ВГВ, ВГС составляют группу классических вирусов, передающихся с кровью [9]. Клеточно-ассоциированные вирусы, передающиеся при гемотрансфузиях, включают Т-лимфотропный вирус человека, ассоциированный с лейкоемией (HTLV-I/II); герпесвирусы: цитомегаловирус (ЦМВ — CMV, или HHV-5), вирус Эпштейна—Барр (EBV, или HHV-4), человеческий вирус, ассоциированный с саркомой Капоши (HHV-8, или KSHV). Широкое распространение герпесвирусной инфекции среди доноров крови рассматривается как серьезная угроза для жизни реципиентов, которым требуются многократные переливания продуктов крови [44, 45]. К группе вирусов, передающихся при гемотрансфузиях с низкой уровнем передачи или отсутствием связи с заболеванием, относят вирус гепатита А (HAV), вирус гепатита Е (HEV), парвовирус В19, GB-вирусы, вирусы SEN и TTV. К группе вирусов, которые предполагаются как трансфузионно-значимые, относят вирус западного Нила (WNV), вирус (лихорадки) Денге, вирус лимфоцитарного хориоменингита, вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), спума-вирус/обезьяний пенный вирус (SFV) [9, 40, 46—48]. Дополнительно в качестве инфекционных агентов выделяют прионы, а также возбудители бактериальных и паразитарных инфекций, включающих бледную трепонему (возбудителя сифилиса), плазмодии (возбудителя малярии и др.), риккетсии, лейшмании, спирохеты, трипаномы (возбудители болезни Чагаса и др.), возбудители бабезиоза, грамположительные и грамотрицательные бактерии [9, 47, 48]. Многие вирусные и паразитарные болезни носят выраженный эндемичный характер, поэтому их лабораторная диагностика должна быть селективной [9, 40, 49, 50]. Это касается возбудителей малярии, бабезиоза, трипаномиазов (включая возбудителя болезни Чагаса), вируса Западного Нила, вируса Чичикунья; Т-лимфотропного вируса, ассоциированного с лейкоемией (HTLV-I,II).

С 1996 г. с переливанием крови и ее компонентов стали связывать случаи заболевания губчатой энцефалопатией (варианта болезни Крейцфельда-Якобса). При этом случаи передачи с кровью возбудителя заболевания (мутантная форма белка приона, PrP^{TSE}) сначала описали в Великобритании, а затем и в других странах [51]. Передачу возбудите-

ля прионных болезней связывают преимущественно с переливанием концентрата эритроцитов или цельной крови, хотя плазма крови и ее дериваты также могут переносить инфекционный агент. Пожилой возраст доноров ассоциируется с большей вероятностью передачи с компонентами крови возбудителя прионных болезней [52].

Постоянно появляется информация о новых потенциально опасных инфекционных агентах, которые могут передаваться с компонентами крови, но не всегда она подтверждается при последующем более тщательном рассмотрении. Открытый в 2006 г. ксенотропный мышинный вирус, ассоциированный с лейкемией (XMRV), как предполагалось, передается при переливании крови и ее компонентов. Но по результатам 5-летнего разбирательства это не было доказано [53].

Риск появления новых трансмиссивно-значимых инфекционных агентов сохраняется, их лабораторная диагностика либо запаздывает, либо экономически неоправданна, поэтому параллельно идет поиск новых технологий заготовки и приготовления компонентов крови, снижающих или устраняющих инфекционные риски для реципиентов. В то же время не следует забывать, что иммуномодулирующее действие перелитой донорской крови и ее компонентов, а также низкие (недостаточные для инфицирования) концентрации возбудителей инфекционных болезней в донорской крови могут привести к реактивации латентных вирусных инфекций у самих реципиентов [54]. Поэтому использование "рестриктивного" подхода к применению компонентов крови выступает как фактор профилактики инфекционных осложнений, прямо или косвенно связанных с переливанием компонентов крови реципиенту.

Бактериальная контаминация донорской крови

В настоящее время, когда риск переноса с кровью возбудителей вирусных инфекционных болезней стал чрезвычайно низким, бактериальная контаминация компонентов крови становится наиболее важным из инфекционных рисков в трансфузионной медицине [55]. Около 10,5—11,3% всех случаев смерти, связанных с переливанием крови в США и Канаде в 1986—2003 гг., были следствием бактериального сепсиса [56]. Все компоненты крови могут быть источником бактериальных инфекций у реципиентов. Это связано с тем, что прокол кожи при венепункции всегда сопровождается попаданием бактерий, находящихся на кожных покровах, в первую порцию донорской крови. Как считается, при этом в кровь попадает от 10 до 100 бактериальных частиц (КОЕ) [57]. Поэтому вопросы дезинфекции кожных покровов остаются актуальными. Двухкратная обработка кожи с использованием, например, 70% изопропилового спирта, затем 2% настойки йода является эффективной 2-минутной стандартной процедурой. Но использование настойки йода может вызвать аллергические реакции [58]. Взамен разработан метод однократной 1-минутной обработки кожи рук донора смесью 70% изопропилового спирта и 2% хлоргексидина [59] или 0,5% хлоргексидина [60] с такой же эффективностью. С другой стороны, внедрение с 2000 г. метода заготовки донорской крови в системы с дополнительным контейнером для забора первых 20—40 мл крови/плазмы, используемых для лабораторных исследований, но не для переливания реципиенту, позволило сократить частоту выявления стафилококков кожных покровов в образцах заготовленной крови в 4—5 раз [61, 62]. Сроки забора крови (компонентов крови) для бактериологического анализа также являются существенными для результатов тестирования. Если для бактериологического контроля использовали образец донорской крови сразу при заборе, то многие исследователи получа-

ли большое количество ложноположительных результатов [58, 63—65]. Это связывают с эффектом самостерилизации крови, наличием бактерицидной активности сывороточных белков крови [63]. Поэтому было предложено сохранять кровь в течение 2—24 ч перед приготовлением компонентов из цельной крови и проведением анализа [66, 67], позже данный метод был внедрен во многих странах. В Канаде и США этот период составляет до 8 ч, в странах Европы — 16—24 ч [63]. При заборе малого объема крови (его компонента) для бактериологического анализа (2—5 мл) его принято забирать в Европе через 48 ч после заготовки крови [10]. Среди компонентов крови наименьшую опасность бактериальной контаминации и развития бактериального сепсиса у реципиентов представляет свежезамороженная плазма и криопреципитат, хранящиеся в замороженном состоянии, определенную опасность представляет концентрат эритроцитов, наибольшую — концентрат тромбоцитов [56]. Это определяется разными условиями хранения компонентов крови. Большинство бактерий имеют низкую жизнеспособность, если хранение цельной крови или концентрата эритроцитов осуществляется при температуре 1—6°C. Тем не менее такие условия способствуют размножению психрофильных патогенных бактерий, включая *Yersinia enterocolitica*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, до клинически значимых количеств при продолжительных сроках хранения. Обычно клинически значимые септические трансфузионные реакции, связанные с переливанием концентрата эритроцитов, наблюдаются при сроках их хранения более 21 дня [56]. Наибольший уровень *Yersinia enterocolitica* выявляется в концентрате эритроцитов при хранении более 4 нед [68]. Бактериальное загрязнение, способное вызвать посттрансфузионное осложнение у реципиентов, является существенным фактором риска при реализации концентрата эритроцитов, хранящихся более 25 дней [58]. Поэтому общим правилом для выдачи длительно хранившихся концентрата эритроцитов и концентрата тромбоцитов является более тщательное (повторное) бактериологическое исследование. При планировании усиленных санитарно-гигиенических мероприятий в местах забора крови не следует забывать, что лабораторная диагностика позволяет выявлять не все случаи бактериального загрязнения донорской крови, например, для концентрата тромбоцитов, полученных из цельной крови, только 40% случаев [69]. Дальнейшее совершенствование лабораторной диагностики возбудителей бактериальных инфекций видят во внедрении ускоренных методов тестирования, включая NAT-тестирование [40].

Особенно актуальна проблема бактериального загрязнения для концентрата тромбоцитов [56, 58, 70]. Риск бактериального инфицирования непробированных тромбоцитов в 50—250 раз выше, чем риск инфицирования, связанный с ВИЧ-1, ВГВ, ВГС, HTLV-I/II [71]. Скрининговые исследования бактериального загрязнения аферезных и пулированных (из 5 доз цельной крови) тромбоцитов показали одинаковую степень их загрязнения с частотой 0,08—0,09% [60]. Бактериальные высевы аэробов и анаэробов в разные сроки хранения показали 0,08% положительных результатов тестирования с использованием BacT/ALERT при посеве в день приготовления концентрата тромбоцитов и 0,12% положительных результатов — на 4-й день хранения в стандартных условиях [60]. Внедрение отсроченного на 24 ч приготовления пулированных тромбоцитов позволило сократить более чем в 2 раза частоту посева бактерий при контроле качества компонента крови. При этом риск бактериального загрязнения пулированного концентрата тромбоцитов (1:1036) приблизительно сходен с таковым

при получении из плазмы, обогащенной тромбоцитами (как принято в США), или из лейкотромбоцитарного слоя (как принято в странах Европы), и выше, чем у аферезных тромбоцитов (1: 5399) [72]. Дополнительное удаление первой порции донорской крови и приготовление пулированного концентрата тромбоцитов через 18—24 ч позволило уменьшить риск бактериального загрязнения концентрата тромбоцитов с 1: 2 655 до 1: 27 737 при практическом отсутствии диагностируемых случаев бактериального сепсиса у реципиентов [73]. Снижение уровня бактериального загрязнения концентрата тромбоцитов видят в:

- улучшении качества диагностики (использование более чувствительных сертифицированных систем, чем ВаСТ/ALERT);

- заборе достаточного (5—10 мл) образца (компонента) крови для анализа;

- проведении бактериального посева через 24 ч после заготовки компонента крови,

- использовании систем с дополнительным контейнером для первой порции компонента (20—40 мл), не используемой для переливания;

- повышении качества дезинфектантов для обработки кожи в месте венопункции;

- использовании автоматизированных методов заготовки концентрата тромбоцитов;

- улучшении санитарно-гигиенического состояния мест забора крови;

- использовании сроков реализации более 24 ч, но менее 120 ч для аферезных тромбоцитов и более 24 ч, но менее 72 ч для пулированного концентрата тромбоцитов, приготовленного из дозы цельной крови или плазмы, обогащенной тромбоцитами;

- визуальной инспекции каждой реализуемой дозы тромбоцитов;

- применении патогенредуцирующих технологий обработки концентрата тромбоцитов [9, 10, 20, 56, 70, 74].

Следует отдельно сказать о серологическом тестировании сифилиса. Так как передача сифилиса с переливаемой кровью эпидемиологически незначима, в США тотальное исследование донорской крови на сифилис прекратили с 1985 г. [75], но данный тест может быть использован в качестве суррогатного для характеристики полового поведения донора [9, 10]. Это связано с тем, что бледная спирохета может сохраняться только в концентрате тромбоцитов, в процессе замораживания при получении свежзамороженной плазмы она погибает моментально, а при хранении концентрата эритроцитов при температуре 4°C она погибает через 2—3 дня [9, 15]. В то же время серологическое тестирование на сифилис с использованием антиген-специфических тестов сохраняется в рекомендациях ВОЗ для национальных служб крови [1], особенно актуально такое тестирование для развивающихся стран [76].

Удаление лейкоцитов из компонентов крови методом фильтрации

Одним из важных нововведений последних десятилетий в производственной трансфузиологии стало внедрение метода удаления лейкоцитов при заготовке основных компонентов крови (концентрата эритроцитов, плазмы, концентрата тромбоцитов) с 10^9 /дозу до уровня менее $5 \cdot 10^6$ /дозу (принято в США) [77] или менее $1 \cdot 10^6$ /дозу (как принято Советом Европы) [10]. При лейкофильтрации концентрата эритроцитов (или дозы крови) одновременно уменьшается в 100 раз и более содержание тромбоцитов [78]. Лейкоредуцированные компоненты крови имеют явные клинические преимущества, связанные со значительным снижением

частоты фебрильных негемолитических посттрансфузионных реакций, рефрактерности к переливанию концентрата тромбоцитов HLA-сенситизированным реципиентам, снижением риска передачи ЦМВ [79—81]. Передача ЦМВ (и других клеточно-ассоциированных вирусов) является весьма актуальной при применении гемокомпонентной терапии пациентам с трансплантацией аллогенного костного мозга (ТКМ). Несмотря на существующие дебаты об экономической целесообразности лейкофильтрации всех компонентов крови по сравнению со скринингом антител и использованием ЦМВ-негативных компонентов крови для пациентов с аллогенной ТКМ, лейкоредуцирующие фильтры широко используются в службах крови большинства стран [82]. При этом отмечено, что проведение лейкофильтрации при заготовке, но до начала хранения компонента крови, снижает иммуномодулирующий эффект переливаемого компонента крови на организм реципиента, а проведение лейкофильтрации после хранения перед переливанием реципиенту снижает более чем в 2 раза риск бактериальной инфекции [82]. После лейкофильтрации в дозах концентрата тромбоцитов, инфицированных вирусом Эпштейна—Барр, патоген не определяется [83]. Лейкофильтрация приводила к снижению (приблизительно в 2 раза) уровня инфицирования возбудителем прионных болезней в цельной крови, но не в плазме. Тем не менее не выявлено случаев прионных болезней у реципиентов, получавших лейкофильтрованные компоненты крови. Разработка специальных фильтров, способных осуществлять лейкоредукцию и снижение до определяемого уровня содержания мутатных прионов, позволила, начиная с 2010 г., получать очищенную плазму крови [82]. Применение лейкоредуцирующих фильтров обеспечивает снижение передачи HTLV-I/II, риккетсий *Orientia tsutsugamushi*, паразита *Trypanosoma cruzi* и возбудителя малярии *Plasmodium falciparum* [84]. Лейкофильтрация позволяет снизить в 10 раз вирусную нагрузку для ВГС и в 1,25—2 раза — для ВГВ [85]. Широкое использование лейкоредуцирующих фильтров при заготовке крови перед хранением способствовало снижению в 2 раза количества случаев трансфузионно-ассоциированного сепсиса у реципиентов [64, 86] и послеоперационных инфекционных осложнений [87], а также снижению частоты лабораторно подтвержденного бактериального загрязнения заготовленных компонентов крови [56, 88].

Патогенредукция

В результате существенного улучшения системы отбора доноров, технологии забора, внедрения карантинизации плазмы, совершенствования лабораторной диагностики наиболее распространенных инфекций, передающихся при переливании крови и ее компонентов, за последние 30 лет донорская кровь стала значительно более безопасна. Тем не менее риск инфицирования продуктов крови сохраняется за счет не выявленных случаев инфицирования донора, новых патогенов, не определяемых при специфической лабораторной диагностике, инфекционных рисков во время приготовления компонентов крови [89]. Это обосновало развитие нового направления в обеспечении безопасности крови — патогенредукции. Среди определенных шести основных направлений по снижению смертельных рисков, связанных с переливанием аллогенной донорской крови, патогенредукция определена в качестве одного из основных [90]. Технологии патогенредукции плазмы и концентрата тромбоцитов сертифицированы в большинстве европейских странах, но не в США [91]. К настоящему времени, кроме сольвент/детергентной обработки пулированной плазмы, предназначенной для переливания, разработаны

эффективные технологии патогенредукции, включающие фотохимические системы (S59/амотосален, Интерсепт, Мирасол), фотодинамические системы (Мирасол, Рибофлавин) и системы, использующие только ультрафиолетовый свет [40]. Технологии патогенредукции наиболее эффективны в отношении возбудителей бактериальных и паразитарных инфекций, большинства вирусов, содержащих липидную оболочку, но менее эффективны или отсутствуют данные об эффективности в отношении необолочечных вирусов, возбудителя прионных болезней, спор бактерий [91]. Независимо от технологии патогенредукции при обработке плазмы или концентрата тромбоцитов уровень большинства известных вирусов и бактерий снижается в 10^3 — 10^5 раз при требовании Европейского комитета по медицинским продуктам (Committee for Human Medicinal Products) для вирусной инактивации продуктов в 10^6 раз при двухэтапной стерилизации с эффективностью снижения уровня содержания вирусов в 10^4 раз на одном из этапов [92]. Уровень инактивации в 10^6 раз рассматривается как недостаточный для полной инактивации возбудителей вирусных заболеваний (при приговлении лекарственных препаратов из плазмы крови современные производства достигают уровня вирусинактивации в 10^9 — 10^{20} раз), но достаточный для предотвращения передачи возбудителя инфекционного заболевания с биологическим материалом [92]. Использование технологий патогенредукции достаточно для устранения инфекционности крови при обычной вирусной нагрузке большинства инфекций в период "инфекционного окна" или скрытой хронической инфекции, в то же время недостаточно для стадии вирусемии при инфицировании ВИЧ, ВГВ, ВГС и другими возбудителями вирусных инфекций [93]. В то же время стадия вирусемии обычно сопровождается клиническими проявлениями, что выявляется при врачебном осмотре донора перед донацией крови и ее компонентов.

Эффективность технологий патогенредукции в отношении бактерий очень высока с учетом низкого уровня бактериального загрязнения большинства продуктов крови при заготовке (в основном концентрата тромбоцитов или концентрата эритроцитов). При этом предотвращается не столько воздействие инактивированных бактерий и их токсинов с перелитым компонентом крови на организм реципиента, сколько возможность размножения бактерий при хранении до переливания [93]. Возбудители паразитарных инфекций также эффективно инактивируются методами патогенредукции в связи с обычно низким уровнем их содержания в крови. Исключение составляет возбудитель малярии *Plasmodium falciparum*, паразитирующий в эритроцитах, для которых пока не разработаны релевантные методы патогенредукции [74, 94]. Менее чем 10-летний срок клинического применения разработанных технологий патогенредукции пока недостаточен для утверждения об их абсолютной безопасности и клинической эффективности обработанных компонентов крови для реципиентов [95—97]. Пока нет достоверных данных об эффективности разработанных методов патогенредукции в отношении возбудителя прионных болезней [98]. Это связывают с ассоциацией возбудителя прионных болезней преимущественно с эритроцитам [99].

Проведение патогенредукции одновременно вызывает в компонентах крови лейкоредукцию (снижение уровня лейкоцитов в 10^4 — 10^6 раз), что значительно уменьшает частоту многих посттрансфузионных осложнений гемотрансфузионной терапии (см. выше), заменяя необходимость проведения лейкофильтрации или γ -облучения компонентов крови для переливания определенным группам реципиентов [93, 94, 97].

Таким образом, инфекционная безопасность донорской крови и ее компонентов, используемых для переливания реципиентам, в настоящее время определяется следующими технологиями: отбором (селекцией) доноров, серологическим и молекулярно-генетическим лабораторным тестированием донорской крови на трансфузионно-значимые инфекции, проведением бактериологического анализа, карантинизацией, лейкофильтрацией, облучением ультрафиолетом или γ -лучами, технологиями патогенредукции [100—102]. Использование каждой из них дает существенный эффект по снижению инфекционных рисков для переливаемых компонентов крови. В то же время определение оптимального сочетания нескольких методов для каждого из компонентов крови, обеспечивающих достаточную инфекционную безопасность, — дело будущего. При этом диагностика будущего будет базироваться на микрочипах и нанотехнологических подходах [102].

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Screening donated blood for transfusion-transmissible infections. Recommendations. Geneva: WHO; 2009.
2. Klein H.G., Anderson D., Bernardi M.J., Cable R., Carey W., Hoch J.S., et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007; 47(12): 2338—47. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01512.x.
3. Pereira A. The economics of blood transfusion in the 21st century. *ISBT Science Series* 2007; 2(1): 184—8.
4. Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В., Филатов Ф.П., Судариков А.Б., Михайлова Е.А. и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий и методы ее оценки. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 53 (4): 3—5. [Kulikov S.M., Garmaeva T.Ts., Zingerman B.V., Filatov F.P., Sudarikov A.B., Mikhaylova E.A. i dr. Virus safety of hemotransfusions and methods of its assessment (Virusnaya bezopasnost' gemotransfuziy i metody ee otsenki). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2008; 53 (4): 3—5] (in Russian)
5. Aubuchon J.P., Custer B., Sher G. A comparison of health care and blood supply system. *Vox Sang.* 2011; 100(1): 22—35. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01425.x.
6. Голосова Т.В., Бондаренко И.А. Трансфузионные инфекции: эпидемиология, диагностика в службе крови. *Вестник службы крови России*. 2007; 1: 16—21. [Golosova T.V., Bondarenko I.A. Transfusion infections: epidemiology, diagnostics in blood service (Transfuzionnye infektsii: epidemiologiya, diagnostika v sluzhbe krovi) *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2007; 1: 16—21.] (in Russian)
7. Kleinman S.H., Busch M.P. Assessing the impact of HBV NAT on window period reduction and residual risk. *J. Clin. Virology*. 2006; 36 (suppl.1): S23—9.
8. Tynell E., Norda R., Ekermo B., Sanner M., Andersson S., Björkman A. False-reactive microbiologic screening test results in Swedish blood donors — how big is a problem? A survey among blood centers and deferred donors. *Transfusion*. 2007; 47(1): 80—9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01067.x.
9. Fiebig E.W., Busch M.P. Infection disease screening. In: Roback J.D., Combs M.R., Grossman B.J., Hillyer C.D., eds. *Technical manual*. Bethesda: AABB Press; 2008: 241—82.
10. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation No. R (95) 15, 16th edition. Council of Europe, France, 2010.
11. Raman L., Armstrong B., Smart E. Donation testing. *ISBT Science Series* 2009; 3(2): 137—47.
12. de Almeida Neto C., McFarland W., Murphy E.L., Chen S., Nogueira F.A., Mendrone A. Jr., et al. Risk factors for human immune-deficiency virus infection among blood donors in San Paulo, Brazil, and their relevance to current donor deferral criteria. *Transfusion*. 2007; 47(4): 608—14. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01161.x.
13. Contreras A.M., Tornero-Romo C.M., Toribio J.G., Celis A., Orozco-Hernández A., Rivera P.K., et al. Very low hepatitis C antibody levels predict false-positive results and avoid supplemental testing. *Transfusion*. 2008; 48(12): 2540—8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01886.x.
14. Потапнев М.П., Лях С.А., Коржель Т.С., Ковалева О.В. Обеспечение инфекционной безопасности донорской крови и проблема сохранения донорских кадров в Республике Беларусь. *Трансфузиология*. 2012; 13(1): 15—21. [Potapnev M.P., Lyakh S.A., Korzhel' T.S., Kovaleva O.V. Ensuring infectious safety of donor blood and problem of preservation of donors person in Republic of Belarus (Obespechenie infektsionnoy bezopasnosti donorskoy krovi i problema sokhraneniya donorskikh kadrov v Respublike Belarus'). *Transfuziologiya*. 2012; 13(1): 15—21] (in Russian)
15. Cable R., Musavi F., Notari S., Zou S. Limited effectiveness of donor deferral registries for transfusion-transmitted disease markers. *Transfusion*. 2008; 48(1): 34—42. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01480.x.
16. Коденев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Скрининг маркеров инфекций у доноров крови. *Вестник службы крови России*. 2010; 2: 13—6. [Kodenev A.T., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. Screening of markers of infections at donors of blood (Skrining markerov infektsiy u donorov krovi) *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2010; 2: 13—6.] (in Russian)

17. Araujo P.R., Albertoni G.A., Rizzo S.R., Carvalho F.O., Barreto J.A. H1N1 vaccination and false-positive test results for hepatitis B core antibody in health workers. *Transfusion*. 2011; 51(7): 1595—6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03138.x.
18. Katz L., Strong D.M., Tegtmeyer G., Stramer S. Performance of an algorithm for the reentry of volunteer blood donors deferred due to false-positive results for antibody to hepatitis B core antigen. *Transfusion*. 2008; 48(11): 2315—22. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01844.x.
19. Даукова Н.Г. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий. Вестн. службы крови России. 2006; 3: 12—6. [Dashkova N.G. Ensuring infectious safety of hemotransfusions (Obespechenie infektsionnoy bezopasnosti gemotransfuziy) Vestn. sluzhby krovi Rossii. 2006; 3: 12—6] (in Russian)
20. Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови. Химки: РА-ЕН; 2009. [Zhiburt E.B. Preparation and blood transfusion benchmarking (Benchmarking zagotovki i perelivaniya krovi). Khimki: Rossiyskaya akademiya estestvennykh nauk; 2009] (in Russian)
21. Ren F.R., Wang J.X., Huang Y., Yao F.Z., Lv Y.L., Li J.L., et al. Hepatitis B virus nucleic acid testing in Chinese blood donors with normal and elevated alanine aminotransferase. *Transfusion*. 2011; 51(12): 2588—95. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03215.x.
22. Satake M., Taira R., Yugi H., Hino S., Kanemitsu K., Ikeda H., Tadokoro K., et al. Infectivity of blood components with low hepatitis B virus DNA level identified in a lookback program. *Transfusion*. 2007; 47(7): 1197—205. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01276.x.
23. Borkent-Raven B.A., Janssen M.P., van der Poel C.L., de Wit G.A., Bonsel G.J., van Hout B.A. Cost-effectiveness of additional hepatitis B virus nucleic acid testing of individual donations or minipool of six donations in the Netherlands. *Transfusion*. 2009; 49(2): 311—9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01968.x.
24. Kleinman S.H., Lelie N., Busch M.P. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009; 49 (11, pt 1): 2454—89. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02322.x.
25. Kleinman S. Blood donor screening with nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus, hepatitis C virus and hepatitis B virus. *ISBT Science Series*. 2008; 3(1): 191—5.
26. Yoshikawa A., Gotanda Y., Minedishi K., Taira R., Hino S., Tadokoro K., et al. Japanese Red Cross NAT Screening Research Group. Lengths of hepatitis B viremia and antigenemia in blood donors: preliminary evidence of occult (hepatitis B surface antigen-negative) infection in the acute stage. *Transfusion*. 2007; 47(7): 1162—71. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01234.x.
27. Stramer S.L., Glynn S.A., Kleinman S.H., Strong D.M., Caglioti S., Wright D.J., et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351(8): 760—8. doi: 10.1056/NEJMoa040085.
28. O'Riordan J., Williams P., Donnellan J. HCV and HIV donor screening using nucleic acid amplification technique (NAT). *Vox Sang.* 2005; 89(4): 266. doi: 10.1111/j.1423-0410.2005.00695.x.
29. Weusten J., Vermeulen M., van Drimmelen H., Lelie N. Refinement of a viral transmission risk model for blood donations in seroconversion window phase screened by nucleic acid testing in different pool sizes and repeat test algorithms. *Transfusion*. 2011; 51(1): 203—15. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02804.x.
30. Pisani G., Marino F., Cristiano K., Bisso G.M., Mele C., Luciani F., et al.; External Quality Assessment Participants. External quality assessment for the detection of HCV RNA, HIV RNA and HBV DNA in plasma by nucleic acid amplification technology: a novel approach. *Vox Sang.* 2008; 95 (1): 8—12. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01047.x.
31. Just S.A., Grau K., Georgsen J., Weis N., Cowan S., Groenbaek K., et al.; Danish HCV Lookback Group. Long-term follow-up among Danish transfusion recipients identified in the national hepatitis C lookback. *Transfusion*. 2012; 52(3): 582—8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03309.x.
32. Зубкова Н.В., Моисеева М.А., Зубов С.В., Филатова Е.В. Оценка роли серологических и молекулярно-генетических методов при выявлении маркеров вируса гепатита В в плазме крови доноров. Вестник службы крови России. 2011; 3: 5—9. [Zubkova N.V., Moiseeva M.A., Zubov S.V., Filatova E.V. Assessment of a role of serological and molecular and genetic methods at identification of markers of a virus of hepatitis B in plasma of blood of donors (Otsenka roli serologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov pri vyyavlenii markerov virusa gepatita V v plazme krovi donorov). Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2011; 3: 5—9] (in Russian)
33. Белякова В.В., Гукасян И.А., Момотюк К.С., Майорова О.А., Кузнецов О.Е., Даукова Н.Г. и др. Генотестирование доноров на гемотрансмиссивные инфекции. Вестник службы крови России. 2012; 1: 9—12. [Belyakova V.V., Gukasyan I.A., Momyuk K.S., Mayorova O.A., Kuznetsov O.E., Dashkova N.G. i dr. Testing of genes of donors for hemotransmissible infections (Genotestirovanie donorov na gemotransmissivnye infektsii). Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2012; 1: 9—12.] (in Russian)
34. Еремич В.Ф., Лазовская Н.В., Боровко С.Р. Применение молекулярно-генетических методов для расследования случаев заражения через кровь. Здравоохранение. 2009; 10: 39—45. [Eremich V.F., Lazovskaya N.V., Borovko S.R. Application of molecular and genetic methods for investigation of cases of infection by blood (Primenenie molekulyarno-geneticheskikh metodov dlya rassledovaniya sluchaev zarazheniya cherez krov'). Zdravookhranenie. 2009; 10: 39—45.] (in Russian)
35. Lisby G. Application of nucleic acid amplification in clinical microbiology. In: Meltzer S.J. ed. *Methods in molecular biology*. Totowa: Human Press Inc.; 1998; 92: 1—29.
36. Kleinman S.H., Strong D.M., Tegtmeyer G.G., Holland P.V., Gorlin J.B., Cousins C., et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA screening of blood donations in minipools with the COBAS AmpleScreen HBV test. *Transfusion*. 2005; 45(8): 1247—57.
37. Kakaija R., Gordon S., Zimmerman A., Verlinsky R., Ahmed S., Phillips M. False-positive nucleic acid test results for human immunodeficiency virus RNA and hepatitis C virus RNA: an underappreciated problem. *Transfusion*. 2011; 51(1): 225—6. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02884.x.
38. Голосова Т.В., Никитин И.К. Гемотрансмиссивные инфекции. В кн.: Воробьев А.И., ред. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. М.: Ньюдиамед; 2006: 270—301. [Golosova T.V., Nikitin I.K. Hemotransmissible infections. In: Vorob'ev A.I., ed. Sketches on production and clinical transfusiology (Gemotransmissivnye infektsii. V kn.: Ocherki po proizvodstvennoy i klinicheskoy transfuziologii.). M.: N'yudiamed; 2006: 270—301.] (in Russian)
39. Assal A., Bartel V., Deschaseaux M., Dupont I., Gallian P., Guillon C., et al. Sensitivity of two hepatitis B virus (HCV), and Human immunodeficiency virus (HIV) nucleic acid test systems relative to hepatitis B surface antigen, anti-HCV, anti-HIV, and p24/anti-HIV combination assays in seroconversion panels. *Transfusion*. 2009; 49(2): 301—10. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01966.x.
40. Schmidt M., Seifried E. Improving blood donor screening by nucleic acid technology (NAT). *ISBT Science Series* 2010; 5(1): 219—29.
41. O'Brien S.F., Yi Q.L., Fan W., Scalia V., Fearon M.A., Allain J.P. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood services. *Vox Sang.* 2012; 103(1): 83—6. doi: 10.1111/j.1423-0410.2012.01584.x.
42. Dodd R.Y. Germs, gels and genomes. A personal recollection of 30 years in blood safety testing. In: Smit Sibinga C., Dodd R., eds. *Transmissible diseases and blood transfusion*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002: 3—20.
43. Bush M.P., Kleinman S.H., Nemo G.J. Current and emerging infectious risks of blood transfusion. *JAMA*. 2003; 289(8): 959—62.
44. Царапкин И.М., Волкова С.Д., Бессмельцев С.С., Бурyleв В.В., Кирьянова Г.Ю. Проблема цитомегаловирусной инфекции в трансфузиологии. Вестник службы крови России. 2011; 4: 42—8. [Tsarapkin I.M., Volkova S.D., Bessmel'tsev S.S., Burylev V.V., Kir'yanova G.Yu. The problem of cytomegalovirus infection in transfusiology (Problema tsitomegalovirusnoy infektsii v transfuziologii). Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2011; 4: 42—8] (in Russian)
45. Чеботкевич В.Н., Кайтанджан Е.И., Волкова С.Д., Кирьянова Г.Ю., Бурyleв В.В., Царапкин И.М. Герпесвирусные инфекции и проблемы инфекционной безопасности гемотрансфузий у иммуносупрессивных больных. Трансфузиология. 2012; 13(1): 22—41. [Chebotkevich V.N., Kaytandzhan E.I., Volkova S.D., Kir'yanova G.Yu., Burylev V.V., Tsarapkin I.M. Herpes virus infection and problems of safety of hemotransfusions in patients immunosuppressive (Gerpsevirusnye infektsii i problemy infektsionnoy bezopasnosti gemotransfuziy u immunosuppressivnykh bol'nykh). Transfuziologiya. 2012; 13(1): 22—41] (in Russian)
46. Tambyah P.A., Koay E.S., Poon M.L., Lin R.V., Ong B.K. Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359(14): 1526—7.
47. Жибурт Е.Б., Губанова М.Н., Шестаков Е.А., Максимов В.А. "Новые" гемотрансмиссивные инфекции и их профилактика. Трансфузиология. 2006; 7(4): 56—67. [Zhiburt E.B., Gubanova M.N., Shestakov E.A., Maksimov V.A. "New" hemotransmissible infections and their prevention. ("Novye" gemotransmissivnye infektsii i ikh profilaktika). Transfuziologiya. 2006; 7(4): 56—67.] (in Russian)
48. Кониухов А.В., Астахов А.В., Бартоновский Э., Русанов В.М. Качество и безопасность — основа эффективности производства препаратов крови. М.: Медпрактика-М; 2010. [Konyukhov A.V., Astakhov A.V., Bartnovskis E., Rusanov V.M. Quality and safety — a basis of production efficiency of preparations of blood (Kachestvo i bezopasnost' — osnova effektivnosti proizvodstva preparatov krovi). M.: Medpraktika-M; 2010] (in Russian)
49. Dodd R.Y. Emerging transfusion transmitted infections: species barriers and the risk for transfusion medicine. *ISBT Science Series*. 2008; 3: 71—6.
50. Эльжабаева М.А., Февралева И.С., Глинщикова О.А., Сильвейстрова О.Ю., Шипулина О.Ю., Домонова Э.А. и др. Выявление парвовируса В19 в крови российских доноров. Гематология и трансфузиология. 2011; 2: 10—13. [Elizhbaeva M.A., Fevrалева I.S., Glinshchikova O.A., Sil'veystrova O.Yu., Shipulina O.Yu., Domonova E.A. i dr. Identification of parvovirus B19 in blood of Russian donors (Vyyavlenie parvovirusa V19 v krovi rossiyskikh donorov). Gematologiya i transfuziologiya. 2011; 2: 10—13.] (in Russian)
51. Knight R. The risk of transmitting prion disease by blood or plasma products// *Transfus. Apheresis Sci.* 2010; 43(3): 387—91. doi: 10.1016/j.transci.2010.09.003.
52. Pilonel J., Brandel J.P., Léon L., Salomon D., Haik S., Capek I., et al. Preclinical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in French blood donors: an epidemiological model-based study. *Transfusion* 2012; 52(6): 1290—5. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03459.x.
53. Simmons G., Glynn S.A., Holmberg J.A., Coffin J.M., Hewlett I.K., Lo S.C., et al.; Blood XMRV Scientific Research Working Group. The blood xenotropic murine leukemia virus-related virus Scientific research working group: mission, progress, and plan. *Transfusion*. 2011; 51(3): 643—53. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03063.x.
54. Allain J.-P., Compson L. Differentiating transfusion-transmitted infections from reactivation of viruses. *ISBT Science Series*. 2007; 2(1): 194—5.
55. Yomtovian R., Palavecino E. Bacterial contamination of blood components — history and epidemiology. In: Brecher M.E., ed. *Bacterial and parasitic contamination of blood components*. Bethesda: AABB Press; 2003: 1—30.

56. Ramirez—Arcos S., Goldman M., Blajchman M.A. Bacterial contamination. In: Popovsky M.A., ed. Transfusion reactions, 3rd ed. Bethesda: AABB Press: 2007: 163—206.
57. Brecher M.E., Holland P.V., Pineda A.A., Tegtmeier G.E., Yomtovian R. Growth of bacteria in inoculated platelets: implication for bacteria detection and the extension of platelet storage. *Transfusion*. 2000; 40(11): 1308—12. doi: 10.1046/j.1537-2995.2000.40111308.x.
58. Becker E.A.M. Effects of bacterial testing: what risk are remaining? *ISBT Science Series*. 2007; 2(1): 30—4.
59. McDonald C., McGuane S., Thomas J., Hartley S., Robbins S., Roy A., et al. A novel rapid and effective donor arm disinfection method. *Transfusion*. 2010; 50(1): 53—8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02332.x
60. Murphy W.G., Foley M., Doherty C., Tierney G., Kinsella A., Salami A., et al. Screening platelet concentrates for bacterial contamination: low numbers of bacteria and slow growth in contaminated units mandate an alternative approach to product safety. *Vox Sang*. 2008; 95(1): 13—9. doi: 10.1111/j.1423-0410.2008.01051.x
61. Bruneau C., Perez P., Chassaigene M., Allouch P., Audurier A., Gulian C., et al. Efficacy of a new collection procedure for preventing bacterial contamination of a whole blood donations. *Transfusion*. 2001; 41: 74—81. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41010074.x
62. Goldman M., Lee J.-H., Blajchman M.A. Skin antisepsis and initial aliquot diversion. In: Brecher M.E. ed. Bacterial and parasitic contamination of blood components. Bethesda: AABB Press: 2003: 31—56.
63. De Korte D. Implementation of screening system for bacteria detection. In: Brecher M.E. ed. Bacterial and parasitic contamination of blood components. Bethesda: AABB Press: 2003: 83—105.
64. Andreu G., Caldani C., Morel P. Reduction of septic transfusion reactions related to bacteria contamination without implementing bacteria detection. *ISBT Science Series*. 2008; 3(1): 124—32.
65. Маевская О.Л., Потаннев М.П. Первый опыт использования автоматизированного бактериологического контроля донорской крови и ее компонентов в Республике Беларусь. *Медицинские новости*. 2010; 9: 116—8. [Maevskaya O.L., Potannev M.P. The first experience of use of the automated bacteriological control of donor blood and its components in Republic of Belarus (Первый опыт испол'зования автоматизированного бактериологического контроля донорской крови и ее компонентов в Республике Беларусь). *Медицинские новости*. 2010; 9: 116—8] (in Russian)
66. Pietersz R.N., de Korte D., Reesink H.W., Dekker W.J., van den Ende A., Loos J.A. Storage of whole blood for up to 24h at ambient temperature prior to component preparation. *Vox Sang*. 1989; 56(3): 145—50. doi: 10.1111/j.1423-0410.1989.tb02017.x
67. Wenz B., Ciavarella D., Freudlich L. Effect of prestorage white cell reduction on bacterial growth in platelet concentrates. *Transfusion*. 1993; 33(6): 520—3. doi: 10.1046/j.1537-2995.1993.33693296817.x
68. Arduino M.J., Bland L.A., Tipple M.A., Aguero S.M., Favero M.S., Jarvis W.R. Growth and endotoxin production of *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter agglomerans* in packed erythrocytes. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27(7): 1483—5.
69. Blajchman M.A., Beckers E.A., Dickmeiss E., Lin L., Moore G., Muylle L., et al. Bacterial detection of platelets: current problems and possible resolutions. *Transfus. Med. Rev.* 2005; 19(4): 259—272. http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2005.05.002
70. Никитин И.К. Бактериальная контаминация компонентов крови. *Гематология и трансфузиология*. 2010; 55(5): 10—3. [Nikitin I.K. Bacterial contamination of blood and blood components (Bakterial'naya kontaminatsiya komponentov krovi) *Gematologiya i transfuziologiya*. 2010; 55(5): 10—3] (in Russian)
71. Rao P.L., Strausbaugh L.J., Liedtke L.A., Srinivasan A., Kuehnert M.J.; Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network. Bacterial infections associated with blood transfusion: experience and perspective of infectious diseases consultants. *Transfusion*. 2007; 47(7): 1206—11. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01269.x
72. Benjamin R.J., Kline L., Dy B.A., Kennedy J., Pisciotto P., Sapatnekar S., et al. Bacterial contamination of whole blood — derived platelets: the introduction of sample diversion and prestorage pooling with culture testing in the American Red Cross. *Transfusion*. 2008; 48(11): 2348—55. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01853.x
73. Robillard P., Delage G., Itaj N.K., Goldman M. Use of hemovigilance data to evaluate the effectiveness of diversion and bacterial detection. *Transfusion*. 2011; 51(7): 1405—11. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03001.x
74. Lozano M. Pathogen-inactivation technologies for blood components. In: Blajchman M., Cid J., Lozano M. eds. Blood Component preparation: from benchtop to bedside. Bethesda: AABB Press; 2011: 247—70.
75. Cable R.G., Orton S. Transfusion-transmitted syphilis. In Brecher M.E. ed. Bacterial and parasitic contamination of blood components. Bethesda, AABB Press; 2003: 107—25.
76. Liu J., Huang Y., Wang J., Guo N., Li J., Dong X., et al.; and NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. The increasing prevalence of serologic markers for syphilis among Chinese blood donors in 2008 through 2010 during a syphilis epidemic. *Transfusion*. 2012; 52(8): 1741—9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03527.x
77. Standards for blood banks and transfusion services. 24th ed. AABB. Bethesda: AABB; 2006.
78. Keating F.K., Fung M.K., Schneider D.J. Induction of platelet white blood cell (WBC) aggregate formation by platelets and WB in red blood cell units. *Transfusion*. 2008; 48(6): 1099—105. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01692.x
79. Dzik S., Aubuchon J., Jeffries L., Kleinman S., Manno C., Murphy M.F., et al. Leukocyte — reduced blood components: Public policy and new technology. *Transf. Med. Rev.* 2000; 14(1): 34—52.
80. Горобецкий В.М. Лейкоредукция компонентов крови. В кн. *Воробьев А.И. ред. Очерки по производственной и клинической трансфузиологии*. М.: Ньюдиамед; 2006: 61—3. [Gorodetskiy V.M. Reduction of leukocytes of blood components. In: Vorobiev A.I., ed. Essays on the production and clinical transfusiology. (Leukoreduksiya komponentov krovi. V kn. Vorobiev A.I., red. Ocherki po proizvodstvennoy i klinicheskoy transfuziologii.) Moskva: N'yudiamed; 2006: 61—3.] (in Russian)
81. Мельникова В.Н., Селиванов Е.А., Кирьянова Г.Ю., Ефимова Т.А., Цырулева Ю.В. Значение лейкофильтрации при криоконсервировании эритроцитов с целью их карантинизации. *Вестник службы крови России*. 2010; 4: 3—7. [Mel'nikova V.N., Selivanov E.A., Kir'yanova G.Yu., Efimova T.A., Tsyruleva Yu.V. Value of a leukofiltration at cryoconservation of erythrocytes for the purpose of their karantinization (Znachenie leykofil'tratsii pri kriokonservirovaniy eritrotsitov s tsel'yu ikh karantinizatsii). *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2010; 4: 3—7] (in Russian)
82. Vamvakas E.C. White blood cell reduction of blood components. In: Blajchman M., Cid J., Lozano M., eds. Blood Component preparation: from benchtop to bedside. Bethesda: AABB Press; 2011: 157—207.
83. Qu L., Rowe D.T., Donnenberg A.D., Griffin D.L., Triulzi D.J. Effect of storage and leukoreduction on lymphocytes and Epstein-Barr virus genomes in platelet concentrates. *Transfusion*. 2009; 49(8): 1580—3. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02197.x
84. Cardo L.J., Salata J., Wilder D. Removal of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells from whole blood by leukoreduction filters. *Transfusion*. 2009; 49(2): 337—46. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01974.x
85. Лантес В.В., Шушов Н.М., Курегян К.К. Отдаленные перспективы применения технологий лейкофильтрации крови. Сообщение 1. Лейкофильтрация — путь к вирусредукции. *Вестник службы крови России*. 2008; 4: 8—10. [Laptey V.V., Shishov N.M., Kyuregyan K.K. Remote prospects of application of technologies of a leukofiltration of blood. Message 1. Leukofiltration — a way to a virusreduction (Otdalennye perspektivy primeneniya tekhnologii leykofil'tratsii krovi. Soobshchenie 1. Leykofil'tratsiya — put' k virusreduksii). *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2008; 4: 8—10.] (in Russian)
86. Andreu G., Morel P., Forestier F., Debeir J., Rebibo D., Janvier G., Hervé P. Hemovigilance network in France: Organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 2008. *Transfusion*. 2002; 42(10): 1356—64. doi: 10.1046/j.1537-2995.2002.00202.x
87. Blumberg N., Zhao H., Wang H., Messing S., Heal J.M., Lyman G.H. The intention-to-treat principle in lineal trials and meta-analyses of leukoreduced blood transfusions in surgical patients. *Transfusion*. 2007; 47(4): 573—81. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01158.x
88. Stainsby D. Haemovigilance — not just a register. The impact of transfusion safety initiatives in the UK. *ISBT Science Series*. 2007; 2(1): 189—93.
89. Wagner S.J. Transfusion-transmitted bacterial infection: risks, sources and interventions. *Vox Sang*. 2004; 86 (3): 157—63. doi: 10.1111/j.0042-9007.2004.00410.x
90. Vamvakas E.C., Blajchman M.A. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion — related mortality. *Transfus. Med. Rev.* 2010; 24(2): 77—124. doi: 10.1016/j.tmr.2009.11.001
91. Prowse C.V., Murphy W.G. Kills 99% of known germs. *Transfusion*. 2010; 50(8): 1636—9.
92. The European Agency for the evaluation of medicinal products, Human medicines evaluation unit. The design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. CPMP/BWP/268/95. 1996 Feb 4. http://www.eudra.org/emea.html
93. Goodrich R.P., Custer B., Keil S., Busch M. Defining "adequate" pathogen reduction performance for transfused blood components. *Transfusion*. 2010; 50(8): 1827—37. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02635.x
94. Cancelas J.A., Rugg N., Fletcher D., Pratt P.G., Worsham D.N., Dunn S.K., et al. In vivo viability of stored red blood cells derived from riboflavin plus ultraviolet light-treated whole blood. *Transfusion*. 2011; 51(7): 1460—8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.03027.x
95. Nubret K., Delhoume M., Orsel I., Laudy J.S., Sellami M., Nathan N. Anaphylactic shock to fresh-frozen plasma inactivated with methylene blue. *Transfusion*. 2011; 51(1): 125—8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02800.x
96. Vamvakas E.C. Meta-analysis of the randomized controlled trials of the hemostatic efficacy and capacity of pathogen-reduced platelets. *Transfusion*. 2011; 51(5): 1058—71. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02925.x
97. AuBuchon J.P. Update on the status of pathogen inactivation methods. *ISBT Science Series*. 2011; 6(1): 181—8.
98. Rock G. A comparison of methods of pathogen inactivation of FFP. *Vox Sang*. 2011; 100(2): 169—78. doi: 10.1111/j.1423-0410.2010.01374.x
99. Coste J., Prowse C., Grabmer C., Schennach H., Santos Prado Scuracchio P., Wendel S.N., et al. Prion reduction of red-blood-cells. *Vox Sang*. 2012; 103(3): 260—72. doi: 10.1111/j.1423-0410.2012.01597.x
100. Васильев Н.И., Михайлова Н.М. Алгоритм обеспечения инфекционной безопасности компонентов крови. *Вестник службы крови России*. 2007; 4: 15—9. [Vasil'ev N.I., Mikhaylova N.M. Algorithm of ensuring infectious safety of components of blood (Algoritm obespecheniya infektsionnoy bezopasnosti komponentov krovi). *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2007; 4: 15—9] (in Russian)
101. Solheim B.G., Seghatchian J. The six questions of pathogen reduction technology: an overview of current opinions. *Transfus. Apher. Sci.* 2008; 39(1): 51—7. doi: 10.1016/j.transci.2008.05.007
102. Bianco C. Testing strategies looking forward. *ISBT Science Series*. 2010; 5(1): 230—3. Поступила 09.10.12