

# Вирусинактивированная плазма для переливания. Почему хороший продукт медленно внедряется?

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Заражение вирусными инфекциями реципиентов компонентов донорской крови остается серьезнейшей проблемой современной медицины.

Из трех компонентов крови (эритроциты, тромбоциты, плазма) в России чаще всего переливают плазму.

Принципиальными недостатками существующих методов профилактики передачи вирусов при переливании плазмы (отбор доноров, лабораторное обследование, карантинизация, удаление лейкоцитов) являются:

а) возможность ошибки оператора и возможность пропустить инфекцию (ВИЧ, вирусные гепатиты В и С) в клинически бессимптомный период «серологического окна»;

б) ограниченный спектр перечисленных выше тестируемых вирусов, фактически допускающий передачу герпес-вирусов, Т-лимфотропного вируса человека (HTLV), вируса Западного Нила (WNV), вирусов других гепатитов, парвовируса В19 и т.д., включая вирусы, неизвестные современной науке.

Указанных выше недостатков лишены технологии редукции патогенов (часто используются синонимы: инактивации патогенов, вирусинактивации).

## ■ МЕТОДЫ ВИРУСИНАКТИВАЦИИ ПЛАЗМЫ

В настоящее время для практического использования в некоторых странах разрешены методы противовирусной обработки:

- одной дозы плазмы метиленовым синим [1,2];
  - пула плазмы методом «растворитель/детергент».
- Вирусинактивация пула плазмы методом «раство-

---

*Е.Б.ЖИБУРТ, зав. кафедрой трансфузиологии и проблем переливания крови Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического центра имени Н.И.Пирогова, д.м.н., проф., Москва, ezhiburt@yandex.ru*  
*М.Н.ГУБАНОВА, главный врач Ставропольской краевой СПК, к.м.н.*  
*А.Т.КОДЕНЕВ, главный врач Краснодарской краевой СПК*  
*Е.А.КЛЮЕВА, главный врач Ивановской областной СПК*  
*А.В.КАРАВАЕВ, главный врач Тульской областной СПК*

## SUMMARY

*E.B.Zhiburt, M.N.Gubanova, A.T.Kodenev, E.A.Kliueva, A.V.Karavaev. Viral — inactivated plasma for transfusion. Why is a good product slow to implement?*

*Inactivating viruses in human plasma is an effective prophylaxis of transmitting viral infections in plasma transfusion. The principle of pathogen inactivation method using methylene blue. Quality and safety of methylene blue treated plasma. Evaluation of coagulation factors and other plasma proteins following the procedure of viral inactivation. Advantages of using a single dose of donor plasma. Introducing the method into world practice. The problems of promoting virus-inactivated plasma in Russia.*

ритель/детергент» предусмотрена на создающемся российском заводе по производству препаратов крови [3].

Вирусинактивация одной дозы плазмы метиленовым синим внедряется в инициативном порядке в субъектах Российской Федерации. Поставки оборудования для реализации этой технологии в центрах крови с 2008 г. ведутся в рамках национального проекта «Здоровье» [4].

Однако внедрение этой передовой технологии идет неравномерно и встречает препятствия административно-бюрократического свойства.

## ■ ПРИНЦИП МЕТОДА ИНАКТИВАЦИИ ПАТОГЕНОВ С МЕТИЛЕНОВЫМ СИНИМ

Метиленовая синь — фенотиазиновый основной краситель. Красители этого класса способны внедряться в структуру нуклеиновых кислот вирусов и прочно связываться с остатками гуанозина ДНК/РНК.

После облучения светом с длиной волн около 590 нм, фотоактивированный краситель окисляет кислород до синглетного кислорода, химически повреждающего генетический материал вируса. Тем самым процесс репликации вируса, а стало быть, и заражение реципиента становится невозможным [5].

## ■ ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Технология инактивации вирусов представляет собой последовательность стандартных операций, воспроизводимых сотрудником центра крови:

- фильтрационное удаление лейкоцитов из плазмы;
- добавление к плазме метиленового синего;
- облучение видимым светом в аппарате «Макотроник»;
- фильтрационное удаление из плазмы метиленового синего;
- переливание плазмы пациенту или замораживание плазмы для последующего хранения [6].

## ■ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ РАСХОДНОЙ СИСТЕМЫ

1. Лейкофильтр «PLAS4» — для удаления лейкоцитов из плазмы.
2. Таблетка метиленового синего, интегрированная в замкнутую систему.
3. Контейнер для экспозиции.
4. Фильтр «Блюфлекс» («Blueflex») для удаления метиленовой сини из обработанной плазмы.
5. Контейнер для хранения плазмы при температуре менее  $-30^{\circ}\text{C}$ .

## ■ КАЧЕСТВО И БЕЗОПАСНОСТЬ

Метиленовый синий включен в реестр Европейской фармакопеи (4-е издание, 2002 г.) и Фармакопеи США (XXV-2002).

Количество метиленового синего, используемого в процессе «Макотроник» (0,085 мг на одну единицу плазмы), в сотни раз ниже, чем клиническая доза, применяемая при лечении метгемоглобинемии (до 7 мг/кг) и гипотензии, индуцированной высоким уровнем оксида азота (1 мг/кг).

Свыше 4,5 млн единиц свежезамороженной плазмы (МС-СЗП), обработанной метиленовым синим, были успешно перелиты в Европе и Азии. При этом не имеется сообщений о побочных эффектах, вызванных применением плазмы, обработанной метиленовым синим.

Все части системы «Макотроник» по степени потенциального риска применения относятся к Классу III согласно Европейской директиве по медицинским приборам 93/42/ЕЕС и изготовлены в соответствии со Стандартами качества ИСО 9001.

## ■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Для получения разрешения уполномоченного органа (Еврокомиссия в Евросоюзе, FDA в США и т.д.)

на практическое использование технологии инактивации и удаления вирусов должно быть доказано, что применяемые процессы способны удалить или инактивировать широкий спектр вирусов и являются безопасными.

К настоящему времени научно доказана максимальная (среди всех известных методов) степень инактивации вирусов метиленовым синим и видимым светом — как в отношении оболочечных вирусов (табл. 1), так и безоболочечных вирусов (табл. 2).

При регистрации медицинской технологии получения и применения МС-СЗП в России испытания, проведенные в 6 ведущих научно-клинических центрах, подтвердили данные зарубежных коллег [6].

## ■ СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ И ДРУГИХ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ

В Европе и России провели детальное изучение показателей гемокоагуляции на 5-ти различных этапах получения МС-СЗП: до обработки; после фильтрации плазмы через PLAS4; после растворения метиленового синего; после облучения; после фильтрационной элиминации метиленового синего. Установлено, что в процессе инактивации вирусов лишь этап облучения влияет на активность факторов свертывания. Наиболее лабилен (до 20% снижения) фактор VIII, в меньшей степени — фибриноген и фактор X. Тем не менее изменение содержания этих факторов не выходит за физиологические границы.

## ■ ПРЕИМУЩЕСТВА МЕТОДИКИ РАБОТЫ С ЕДИНИЧНОЙ ДОЗОЙ ДОНОРСКОЙ ПЛАЗМЫ

Работа с единичной дозой плазмы, приготовленной из крови одного донора, обладает рядом преимуществ.

1. Отсутствует риск перекрестного заражения, возникающий при объединении нескольких доз плазмы различных доноров.
2. Обработка на месте — методика доступна любой медицинской организации, получающей или применяющей донорскую плазму.
3. Возможность применения как для свежезаготовленной, так и для и свежезамороженной плазмы (СЗП).
4. Возможность получения вирусинактивированных криопреципитата и криосупернатантной плазмы.
5. Возможность выбора донора-мужчины (для профилактики передачи антилейкоцитарных антител — причины острого поражения легких, связанного с трансфузией).

**Таблица 1. Чувствительность оболочечных вирусов после обработки в аппарате «Макотроник»**

Вирус	Семейство	Величина сокращения (log10)
ВИЧ-1	Ретро	≥4,90
Вирус Западного Нила (WNV)	Флави	≥5,75
BVDV (модель для HCV)	Флави	≥5,4
Холеры свиней	Флави	≥5,92
Вирус псевдооспы коров	Герпес	≥5,48
Герпес обыкновенный	Герпес	≥5,50
Бычий герпес	Герпес	≥8,11
Семлики форест	Тога	≥7,00
Синдбис	Тога	≥9,73
Инflюэнца	Ортомиксо	5,1
Вирус гепатита В (утиный)	Гепадна	>3
Везикулярного стоматита	Рабдо	≥4,89

**Таблица 2. Чувствительность безоболочечных вирусов после обработки в аппарате «Макотроник»**

Вирус	Семейство	Величина сокращения (log10)
Аденовирус	Адено	=4
Калицивирус (модель для HEV)	Калици	≥3,9
SV 40	Папова	≥4
Парвовирус B19	Парво	≥5

6. Возможность выбора плазмы группы АВ (для профилактики переливания иммунных анти-А и анти-В-антител).

7. Доказанное максимальное (по сравнению с другими методами) снижение риска передачи известных либо неизвестных возбудителей вирусных заболеваний.

## ■ ВНЕДРЕНИЕ МЕТОДА В МИРОВОЙ ПРАКТИКЕ И РОССИИ

Метод обработки одной дозы плазмы метиленовым синим одобрен Всемирной организацией здравоохранения [7].

С 2003 г. процедура инактивации вирусов в плазме предусмотрена рекомендованным Советом Европы «Руководством по приготовлению, использованию и гарантии качества компонентов крови» — одним из

наиболее авторитетных нормативных документов службы крови [8]<sup>1</sup>.

Тем самым созданы правовые предпосылки для внедрения передовых технологий в практику российской службы крови и здравоохранения в целом.

Существуют три способа внедрения вирусинактивации одной дозы плазмы метиленовым синим:

1. Все дозы плазмы для переливания в стране (Бельгия, 12 из 14 регионов Франции, регионы Испании, Германии).

2. Все дозы плазмы в стране, предназначенные для переливания детям до 16 лет (Великобритания).

3. В инициативном порядке в качестве дополнительного метода повышения безопасности трансфузионной терапии (Франция, Испания, Италия, Швеция, Бразилия, Греция, Австрия и т.д.).

Различная ведомственная и региональная принадлежность организаций службы крови России предполагает внедрение технологии инактивации по третьему типу — в передовых центрах крови и клиниках. Первый опыт внедрения технологии вирусинактивации одной дозы плазмы метиленовым синим в России (Ставрополь, Краснодар, Киров, Сургут и т.д.) показал высокую клиническую эффективность этой технологии, ее соответствие социальным ожиданиям. Установлено, что при применении МС-СЗП расход плазмы в расчете на одного пациента не увеличивается, а количество побочных реакций — снижается [10].

## ■ ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ МС-СЗП

Однако в ряде регионов (С.-Петербург, Республика Карелия) МС-СЗП заготавливается, но в клинике не применяется.

Формальной причиной этого феномена является отсутствие вирусинактивированной плазмы в Отраслевом классификаторе [11].

Отраслевой классификатор «Консервированная кровь человека и ее компоненты» был разработан для решения следующих задач:

— создания единого информационного пространства с регламентированным комплексом нормативных и методических документов;

— соответствия национальных требований гарантированной безопасности гемотрансфузий международным стандартам.

Изменить отраслевой классификатор невозможно, поскольку с выходом Закона «О техническом регули-

<sup>1</sup> Россия более 10 лет является членом Совета Европы [9]. Более того, Россия обладает статусом главного плательщика Совета Европы. То есть цитируемое Руководство не только является документом прямого действия в России (как и в других государствах-членах Совета Европы), но и готовится на деньги российских налогоплательщиков.

ровании» класс таких нормативных документов перестал существовать.

К документам в области стандартизации, используемым на территории Российской Федерации, относятся:

- национальные стандарты;
- правила стандартизации, нормы и рекомендации в области стандартизации;
- применяемые в установленном порядке классификации, общероссийские классификаторы технико-экономической и социальной информации;
- стандарты организаций;
- своды правил [12].

За 6 с лишним лет существования современной системы технического регулирования в области службы крови утвержден один национальный стандарт: «Кровь донорская и ее компоненты. Контейнеры с консервированной кровью или ее компонентами. Маркировка» [13].

В этом стандарте присутствует понятие «вирусинактивация» и определено, что:

«7.3.7. Наименование компонента крови должно быть приведено в соответствие с номенклатурой, утвержденной Федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим выработку государственной политики и нормативное правовое регулирование в сфере здравоохранения.

...7.3.13. Дополнительные способы обработки компонента крови.

Дополнительные способы обработки компонента крови (фильтрация, облучение, вирусинактивация и др.) должны быть указаны в поле «Наименование компонента крови» [13].

Федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере здравоохранения, является Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации [14].

Тем самым Ростехрегулирование предполагает, что номенклатуру компонентов крови должно утвердить Минздравсоцразвития России. Однако в полномочиях Минздравсоцразвития России, определенных Правительством Российской Федерации, отсутствует прямое указание на утверждение номенклатуры компонентов крови.

Определено, что Министерство самостоятельно принимает следующие нормативные правовые акты в сфере службы крови:

«5.2.30. номенклатура организаций здравоохранения, осуществляющих заготовку, переработку, хранение донорской крови и ее компонентов;

5.2.31. порядок медицинского обследования доноров;

5.2.32. порядок контроля крови, ее компонентов, препаратов из донорской крови, консервирующих растворов, выпускаемых организациями службы крови;

5.2.33. порядок обмена донорской кровью, ее компонентами и препаратами из донорской крови с иностранными медицинскими организациями;

...

5.2.100.4. требования к организациям здравоохранения (структурным подразделениям), осуществляющим заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов;

5.2.100.5. порядок медицинского обследования доноров;

5.2.100.6. порядок контроля крови и ее компонентов, выпускаемых организациями, осуществляющими заготовку, переработку, хранение и обеспечение безопасности донорской крови и ее компонентов;

5.2.100.7. порядок обмена донорской кровью, ее компонентами и препаратами из донорской крови с иностранными медицинскими организациями;

5.2.100.8. правила заготовки, переработки, хранения и обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов;

...

5.2.101. нормативные правовые акты по другим вопросам в установленной сфере деятельности Министерства и подведомственных Министерству федеральных служб и федерального агентства [14].

После устранения дублирования пунктов 5.2.31. и 5.2.100.5., 5.2.32. и 5.2.100.6., 5.2.33. и 5.2.100.7, остается шесть нормативных актов по службе крови. Три из них разработаны, но не содержат ни номенклатуры компонентов крови, ни положения об использовании вирусинактивированной плазмы.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В арсенале российских трансфузиологов уже более 3-х лет имеется технология инактивации патогенов метиленовым синим/видимым светом (МС-СЗП), гарантирующая вирусную безопасность реципиентов донорской плазмы.

Оборудование для получения МС-СЗП входит в базовый комплект оснащения центра крови, предусмотренный национальным проектом «Здоровье».

В пилотных регионах показана возможность полного обеспечения МС-СЗП педиатрических, родильных, гинекологических отделений — с расширением контингента реципиентов.

Хранение, транспортировка и применение (включая показания) МС-СЗП не отличаются от таковых для обычной свежезамороженной плазмы.

В ряде регионов как вышеперечисленные условия, так и зарегистрированную медицинскую технологию полагают недостаточными для переливания МС-СЗП в клинике.

По-видимому, целесообразно просить Минздравсоцразвития России направить специальное письмо, разъясняющее возможность и преимущества применения МС-СЗП для блага здоровья россиян.

#### ИСТОЧНИКИ

1. Система инактивации вирусов в плазме крови MACOTRONIC с принадлежностями производства компании MACOPHARMA S.A. (Франция), Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2006-822 от 30 мая 2006 г., Сертификат соответствия ГОСТ Р №РОСС FR.ИМ02.В13949 от 09.06.06.
2. Системы для сбора и хранения компонентов крови производства компании MACOPHARMA S.A. (Франция). Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2006-821 от 30 мая 2006 г. Сертификат соответствия ГОСТ Р №РОСС FR.ИМ02.В13950 от 09.06.06.
3. Распоряжение Правительства Российской Федерации о строительстве в г. Кирове завода по производству препаратов крови от 23.04.2004 №516-р.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 30.04.2009 №223н «О мерах по реализации Постановления Правительства Российской Федерации от 9 апреля 2009 г. №318 «О финансовом обеспечении в 2009 г. за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета мероприятий по развитию службы крови».
5. Жибурт Е.Б. Правильно переливания плазмы. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2008. — 240 с.
6. Способ инактивации вирусов в плазме крови фотодинамическим методом с помощью системы «ТЕРАФЛЕКС-МБ-ПЛАЗМА (THERAFLEX — MB PLASMA)». Регистрационное удостоверение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития ФС №2007/195 от 18 сентября 2007 г.
7. Guidelines for viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products// WHO Expert Committee on Biological Standardization. — Geneva, 2001. — 72 p.
8. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendation № R(95)15/ 14th edition, Council of Europe, 2008. — 283 p.
9. Федеральный закон Российской Федерации от 23 февраля 1996 г. №19-ФЗ «О присоединении России к Уставу Совета Европы».
10. Губанова М.Н. Клинические и технологические аспекты совершенствования деятельности службы крови субъекта Российской Федерации / Дис. канд. мед. наук. — М., 2008. — 150 с.
11. Приказ Минздрава России от 31.01.2002 №25 «О введении в действие отраслевого классификатора «Консервированная кровь человека и ее компоненты».
12. Федеральный закон от 27.12.2002 №184-ФЗ «О техническом регулировании».
13. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52938-2008 «Кровь донорская и ее компоненты. Контейнеры с консервированной кровью или ее компонентами. Маркировка» (введен в действие приказом Ростехрегулирования от 14.07.2008 №139-ст).
14. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №321 «Об утверждении положения о Министерстве здравоохранения и социального развития Российской Федерации».

## НОВОСТИ

### РОСЗДРАВНАДЗОР ВЫСТУПАЕТ ЗА ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Проведенный Росздравнадзором анализ работы по выдаче разрешений на применение медицинских технологий показывает, что разработка и внедрение новых медицинских технологий являются действенным механизмом повышения качества медико-профилактической помощи населению, особенно в период экономического спада.

В начале 2009 г. Росздравнадзор стал полноправным членом Международной ассоциации агентств по оценке медицинских технологий (INANTA), в которую входят свыше 20 агентств более чем в 10 странах мира. В результате Россия получила доступ к базе данных разрешенных к применению медицинских технологий в Европе. Это позволит нам сравнивать и адекватно оценивать отечественные и европейские медицинские технологии.

Для проведения в России клинических исследований новых медицинских технологий по определению их эффективности и безопасности нужна солидная научная база. Ее могут предоставить появляющиеся в нашей стране центры высоких медицинских технологий. Использование данных центров в виде научных площадок позволит не только проводить на современном уровне клинические исследования, но и обучить врачей, медперсонал пользоваться современной медицинской техникой, задействованной в технологии. При этом очевидна целесообразность приглашения в данные центры зарубежных специалистов. Они в значительной степени сократят время освоения нашими специалистами той или иной технологии, используемой в зарубежных центрах, что будет способствовать быстрейшему ее внедрению на территории России.

России необходима единая концепция по разработке, внедрению и контролю за применением новых медицинских технологий. В ближайшее время предстоит создать единый банк медицинских технологий и базу данных клинических научных центров, как отечественных, так и зарубежных, где эффективно разрабатываются, исследуются и используются новые медицинские технологии. Это позволит российским центрам принимать участие в международных исследованиях новых медицинских технологий, быстро их тиражировать и определять оптимальные закупки медицинского оборудования под технологии, которые доказали свою эффективность и безопасность.

[www.rznrf.ru](http://www.rznrf.ru)