

## «НОВЫЕ» ГЕМОТРАНСМИССИВНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА



Е. Б. ЖИБУРТ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, главный трансфузиолог Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова

### Реферат

Несмотря на серьезный прогресс в лабораторном скрининге донорской крови на маркеры гемотрансмиссивных инфекций, риск передачи этих инфекций сохраняется, как в развитых, так и в развивающихся странах. Причем, риск сохраняется, как для «традиционных» вирусов, (ВИЧ-1/2, вирусы гепатита В и С), так и для «новых»: вирус лихорадки Западного Нила, Т-лимфотропный вирус I типа (HTLV-I), вирус простого герпеса, 8-го типа (HHV-8), вирус гепатита G, вирус ТТ.

Если для ряда вышеуказанных инфекций (вирус гепатита G, вирус ТТ) их опасность для здоровья реципиентов является предметом дискуссий, то для вируса лихорадки Западного Нила такая опасность доказана. С учетом опасности этого вируса для реципиентов компонентов крови в России и странах СНГ целесообразнее остановиться на нем подробнее.

**Ключевые слова:** лихорадка Западного Нила, донорская кровь, методы инактивации вируса.

### Abstract

In spite of the great progress in the donated blood screening for hemotransmissible infection markers, the transmission risk still remains in both developed and developing countries. At that, the risk remains for «traditional» viruses (HIV-1/2, HBV and HCV) as well as for «new» ones: West Nile fever virus, T-lymphotropic virus Type I (HTLV-I), human herpesvirus 8 (HHV-8), hepatitis G virus, TT virus.

However the health risk for recipients of some above mentioned infections (hepatic G virus, TT virus) is disputable, West Nile fever is proved to be dangerous. Taking into consideration the risk of this virus for blood component recipients in Russia and CIS countries, it seems rational to enlarge upon this point.

**Key words:** West Nile fever, donated blood, viral inactivation methods.

→

**В**ирус лихорадки Западного Нила — флавивирус, основным вектором которого являются орнитофильные комары, может инфицировать птиц, лошадей и других млекопитающих [1]. Передача вируса лихорадки Западного Нила человеку была обнаружена в Африке, странах Средиземноморья и, спорадически, в Европе [2,3,4]. О лихорадке Западного Нила известно, что она проявляется высокой температурой, болями в мышцах и суставах, тошнотой и другими гриппоподобными симптомами. Иногда она поражает центральную нервную систему и переходит в энцефалит, в тяжелых случаях заканчиваясь смертью больного.

в пользу внедрения процедур инаktivации вирусов в лабильных продуктах крови.

Расчеты основанные на результатах серологических исследований, показывают, что около 20% случаев инфекции проявляются, как острое заболевание с повышением температуры [10,11]. Менее чем у 1% инфицированных развивается серьезное поражение нервной системы (энцефалит, менингит, паралич). Практически, в 80% случаев инфекция протекает бессимптомно, в том числе, и в стадии виремии, что обуславливает риск участия в донорстве крови лиц, инфицированных вирусом лихорадки Западного Нила [12,13]. Ис-

---

## ПРАКТИЧЕСКИ, В 80% СЛУЧАЕВ ИНФЕКЦИЯ ПРОТЕКАЕТ БЕССИМПТОМНО, В ТОМ ЧИСЛЕ, И В СТАДИИ ВИРЕМИИ, ЧТО ОБУСЛОВЛИВАЕТ РИСК УЧАСТИЯ В ДОНОРСТВЕ КРОВИ ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

---

Начиная с 1999 г., распространение вируса лихорадки Западного Нила регистрируется в США, в том числе отмечают случаи передачи вируса с трансфузией компонентов крови [5]. Предполагали, что в 2002 г. риск передачи вируса лихорадки Западного Нила в городах с высокой частотой инфекции составит от 1,46 до до 12,33 на 10 000 донаций крови [6].

Расчетные прогнозы подтвердились: в 2002 г. зарегистрированы первые случаи инфекции вирусом лихорадки Западного Нила, переданные при переливании крови: документировано 23 гемотрансмиссивных заболевания, вызванных трансфузией компонентов крови 16 доноров в стадии виремии [7,8].

В июне 2003 г. был введен обязательный скрининг всех донаций крови в США методом полимеразной цепной реакции на наличие генома вируса лихорадки Западного Нила.

Однако, установлено, что такой скрининг не позволяет исключить все вирусемические донации: несколько случаев передачи инфекции зарегистрировано и после начала лабораторного скрининга в США [9]. Как появление «новых» вирусов, так и возможная несостоятельность процедур лабораторной детекции патогенов признаны сильными аргументами

ходя из расчетного показателя — 140 инфекций на каждый случай нейроинвазивного заболевания [10,11], можно говорить о 800 000 случаев инфекции американцев вирусом лихорадки Западного Нила в 2002 и 2003 г.г. — периоде, в котором зарегистрировано 5812 случаев нейроинвазивных заболеваний [14,8].

### Вирус лихорадки Западного Нила в России

Вирус лихорадки Западного Нила является объектом исследования российских вирусологов. Эпидемическая вспышка лихорадки Западного Нила, зарегистрированная в 1999 г. на юге Русской равнины и охватившая Волгоградскую, Астраханскую области и Краснодарский край, сделала исследование этого вируса в России весьма актуальным.

Пик этого заболевания наблюдается в июле-августе, когда вылетает наибольшее количество комаров рода кулекс, переносящих вирус лихорадки Западного Нила.

Проведены комплексные вирусологические, серологические и молекулярно-генетические исследования экологии вируса лихорадки Западного Нила в различных экосистемах на территории Астраханской области и Республики

Калмыкия. Выявлены основные виды переносчиков, участвующих в циркуляции вируса в природных и антропогенных биоценозах. Филогенетическое изучение выделенных штаммов показало абсолютное доминирование I генотипа вируса, наиболее близкого к штаммам из США и Израиля. Эпидемические штаммы имели до 6% нуклеотидных различий с историческими штаммами, выделенными в этом же регионе 20-30 лет назад. Выявлена также циркуляция

IV генотипа вируса, обладающего сниженной патогенностью. Это, возможно, обеспечивает формирование выраженной иммунной

довательности дает основание предположить наличие связи между вариантами ВЛЗН, циркулирующими в Северном Прикаспии и на юге Западной Сибири [16].

В летне-осенний период 1997-1999 г.г. в Волгограде и примыкающих к нему территориях области наблюдалась повышенная заболеваемость острыми инфекциями, сопровождавшимися лихорадкой и поражением центральной нервной системы. В 1997 г. преимущественно страдали дети в возрасте 3-14 лет, а в 1998-1999 г.г. случаи данных заболеваний отмечались, в основном, у взрослых, преимущественно в возрасте старше 50 лет.

## ВИРУС ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА ОБНАРУЖЕН В ТРЕХ ВИДАХ ПТИЦ, КОЛЛЕКЦИОНИРОВАННЫХ В ЛЕТНИЙ ПЕРИОД 2002 ГОДА НА ЮГЕ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ. ИНДИКАЦИЮ ВЗН ПРОВОДИЛИ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОФЕРМЕНТНОГО АНАЛИЗА И ОТ-ПЦР

прослойки без эпидемических последствий. Анализ результатов комплексных исследований по экологии вируса Западного Нила указывает на то, что эпицентр эпидемической территории находится в средней части дельты Волги [15].

Вирус лихорадки Западного Нила (ВЛЗН) обнаружен в трех видах птиц, коллекционированных в летний период 2002 г. на юге Западной Сибири. Индикацию ВЗН проводили с помощью иммуноферментного анализа и ОТ-ПЦР. Из 5 мертвых грачей (*Corvus frugilegus*), найденных на территории Кулундинской низменности, 3 оказались инфицированы ВЛЗН. РНК ВЛЗН была обнаружена в 2% образцов внутренних органов птиц водного комплекса — чирка-свистунка (*Anas strepera*) и чирка-трескуна (*Anas querquedula*), добытых на озере Чаны (Барабинская низменность). Определение нуклеотидной последовательности 300-472 а.о. фрагмента белка Е ВЗН показало, что максимальный уровень гомологии нуклеотидной последовательности связан со штаммом

WNV/LEIV-Vlg99-27 899, который был изолирован от пациента в Волгограде (1999). Высокий уровень гомологии нуклеотидной последовательности

Большое количество больных, имеющих заболевание со сходной клинической картиной (иноксикационный синдром разной степени выраженности, гиперплазия лимфоидных фолликулов и гиперемия зева, полиморфные кожные высыпания, склерит, воспалительные поражения центральной и периферической нервной системы), вовлечение в эпидемический процесс населения разного возраста, с одной стороны, но не укладывающихся в клиническую карту известных в нашем регионе инфекционных заболеваний, с другой стороны, заставило провести широкое лабораторное обследование больных на специфические маркеры многих инфекций. Серологические исследования по выявлению возбудителей лептоспироза, листериоза, лимфоцитарного хориоменингита, конго-крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) и копрологическое исследование на наличие энтеровирусов дали отрицательный результат.

В ходе исследований, проведенных в лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН, методами иммуноферментного анализа и реакции торможения геагглютинации были выявлены антитела (IgM и IgG) к вирусу лихорадки Западного Нила. →

В последующем этот факт был подтвержден с помощью молекулярных методов исследования [17].

Проведенные в декабре 1999 г. лабораторные обследования реконвалесцентов 1997-1998 г.г. подтвердили перенесенную лихорадку Западного Нила.

Всего в 1999 г. в Волгограде и Волгоградской области было зарегистрировано 492 серологически подтвержденных случая заболевания вирусом лихорадки Западного Нила. При этом летальность составила 7,32%.

По данным Центра ГСЭН, в Волгоградской области в последние 10 лет ежегодные пла-

Западного Нила. Всего в регионе выявлено не менее 73 случаев этого арбовирусного заболевания, 51 из них – в областном центре. Для троих астраханцев заражение оказалось смертельным. Пик заболеваемости этой лихорадкой, вирус которой людям передают комары, пришелся на сентябрь, который в 2005 г. в Астрахани выдался на редкость жарким [19].

Специалисты Волгоградского государственного медицинского университета и Института вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН установили, что вирус лихорадки Западного Нила поражает не только клетки нервной си-

---

## СПЕЦИАЛИСТЫ ВОЛГОГРАДСКОГО ГМУ И ИНСТИТУТА ВИРУСОЛОГИИ ИМ. Д. И. ИВАНОВСКОГО УСТАНОВИЛИ, ЧТО ВИРУС ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА ПОРАЖАЕТ НЕ ТОЛЬКО КЛЕТКИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, КАК СЧИТАЛОСЬ РАНЕЕ, НО И ТКАНИ ЛЕГКИХ, ПОЧЕК И МИОКАРДА

---

новые дезинсекционные обработки водоемов (мест выплода комаров) не проводились в необходимом объеме. Ранее дезинсекционная барьерная обработка открытых территорий осуществлялась в местах массового скопления людей с целью защиты их от комаров и других кровососущих членистоногих вблизи пионерских лагерей, летних оздоровительных учреждений, баз отдыха, туристических баз.

В последние 5 лет значительно сократилась также противокмарная обработка подвальных помещений жилых домов в Волгограде. В то же время в южных регионах России, в частности, в Нижнем Поволжье, отмечают активное освоение необжитых территорий, значительные миграционные процессы, оказывающие ярко выраженное антропогенное влияние на экосистему. Именно антропогенное преобразование биосферы с изменением экологической ситуации существенно усложнило эпидемиологическую ситуацию [18].

По мнению специалистов ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» очаг лихорадки Западного Нила сформировался в Новосибирской области.

В Астраханской области в 2005 г. наблюдалась вспышка заболеваемости лихорадкой

стемы, как считалось ранее, но и ткани легких, почек и миокарда.

Российские специалисты исследовали вирус, заражая беспородных мышей. После заражения животных держали некоторое время в обычных лабораторных условиях, а затем брали легкие, сердце и почки на исследование. Вирус обнаруживали, окрашивая срезы тканей мечеными антителами. Уже в инкубационный период (3-5-е сутки после заражения) вирус активно размножался в тканях легких, миокарда и почек. Капилляры были расширены и наполнены кровью. В период разгара заболевания (6-13-е сутки) все внутренние симптомы усугублялись, а в тканях легких, миокарда и почек скапливались лейкоциты и макрофаги. Иммунологическое окрашивание показало, что эти ткани забиты вирусами, особенно много их в группе умерших животных. Но даже у тех зараженных мышей, которые не обнаруживали клинических признаков заболевания, в тканях внутренних органов находили вирус лихорадки Западного Нила.

Исследователи считают, что экспрессия антигенов вируса лихорадки Западного Нила в стенках сосудов, мышечных клетках сердца, в летках почечных канальцев и даже в легких свидетельствует о том, что вирус поражает эти

ткани, а не только клетки нервной системы, как считали ранее. В этом случае лихорадка Западного Нила предстает еще более серьезным заболеванием, чем мы думали [20].

Статистический анализ 38 случаев с патологоанатомическим диагнозом «серозный менингоэнцефалит» в г. Волгограде и Волгоградской области (1997-2000 г. г.) показал, что у 80% больных с помощью метода ИФА выявлены антитела класса IgM и IgG к вирусу лихорадки Западного Нила. Данные серологического исследования больных свидетельствовали о наличии у них лихорадки Западного Нила в клинической форме серозного менингита [21].

## ДО СОЗДАНИЯ В РОССИИ СИСТЕМЫ СКРИНИНГА ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНФЕКЦИЙ МЕТОДОМ АМПЛИФИКАЦИИ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ, ЗАДАЧА ОБСЛЕДОВАТЬ ВСЕ ДОНАЦИИ НА РНК ВИРУСА ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА ПРЕДСТАВЛЯЕТСЯ УТОПИЧЕСКОЙ

### Как выявить вирус лихорадки Западного Нила у доноров крови?

В 2003 г. в США было внедрено обследование образцов донорской крови методом полимеразной цепной реакции на РНК вируса лихорадки Западного Нила. Серологические маркеры (антитела) используются только для диагностического мониторинга, поскольку появляются спустя довольно продолжительный период «серологического окна». В 2003-2005 г. г. в 41 штате были выявлены образцы 1425 доноров в стадии клинически бессимптомной вирусемии. В то же время при исследовании 36 случаев возможного заражения вирусом лихорадки Западного Нила с компонентами крови в шести случаях такое заражение было доказано. Полагают, что ложноотрицательный результат генотестирования контагиозных образцов связан с низкой концентрацией вируса [22].

Следует подчеркнуть, что внедрение скрининга генетических маркеров вируса лихорадки Западного Нила произошло в лабораториях, в течение ряда лет обследующих все донации на РНК ВИЧ и вируса гепатита С. До создания в России системы скрининга генетических маркеров инфекций методом амплификации

нуклеиновых кислот [23], задача обследовать все донации на РНК вируса лихорадки Западного Нила представляется утопической.

Как уничтожить вирус лихорадки Западного Нила в плазме крови донора?

Методы инактивации вирусов в эритроцитах разрабатываются и в практику еще не внедрены. Метод инактивации вирусов в тромбоцитах, приготовленных методом афереза, в России внедрен (Самарская ОСПК). К сожалению, аферез тромбоцитов остается весьма редкой процедурой (нет статистического инструментария для оценки её применения в отечественной практике).

Поэтому целесообразно остановиться на возможности инактивации, как вируса лихорадки Западного Нила, так и других вирусов в наиболее востребованном российскими трансфузиологами компоненте донорской крови – плазме.

Предложено несколько методов инактивации или элиминации вирусов из одной дозы плазмы:

- облучение видимым светом плазмы, обработанной метиленовым синим [24];
- облучение ультрафиолетом плазмы, обработанной псораленом [25];
- облучение ультрафиолетом плазмы, обработанной рибофлавином [26];
- прогревание плазмы [27];
- нанофильтрация [28].

Кроме того, разработаны методы для противовирусной обработки пулов плазмы, применяющиеся на заводах по производству препаратов плазмы:

- обработка методом «растворитель/детергент» [29];
- пастеризация [30].

В настоящее время для практического использования в некоторых странах лицензированы лишь методы обработки одной дозы плазмы →

метиленовым синим и обработки пула плазмы методом «растворитель/детергент» в промышленных условиях. Современных производств препаратов крови в России пока нет. Поэтому необходимо обратить внимание на метод обработки одной дозы плазмы метиленовым синим, применение которого на юге России уже началось (Ставрополь, Краснодар).

Полная инактивация вируса лихорадки Западного Нила достигается при обработке плазмы метиленовым синим (0,8-1,0 ммоль/л) и облучении белым светом (30 000-45 000 люкс) в течении 2 мин. Облучение бело-желтым светом 20-40 Дж/см (2,5-5 мин.) было достаточно для инактивации  $5,75 \log_{10}$  [31].

Таким образом наряду с надлежащим отбором доноров (анкетирование, врачебное обследование), для профилактики инфицирования реципиентов как вирусом лихорадки Западного Нила, так и другими вирусами в практику получения донорской плазмы для переливания целесообразно внедрение метода инактивации вирусов. ■

### Литература

1. Valero N. West Nil virus: a new challenge?// *Invest. Clin.* –2003. Vol. 44. P. 175-177.
2. Asnis D. S., Conetta R., Teixeira A. A. et. al. The West Nil virus outbreak of 1999 in New York: the Flushing Hospital experience// *Clin. Infect. Dis.* –2000. Vol. 30. P. 413-418.
3. Hindiyeh M., Shulman L. M., Mendelson E. et. al. Isolation and characterization of West Nil virus from the blood of viremic patients during the outbreak in Israel. 2000// *Emerg. Infect. Dis.* 2001. Vol. 7. P. 748-750.
4. Murgue B., Murri S., Triki H. et. al. West Nil in the Mediterranean basin: 1950-2000// *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001. Vol. 951. P. 117-126.
5. Biggerstaff B. J., Petersen L. R. Estimated risk of West Nil virus transmission through blood transfusion during an epidemic in Queens, New York City// *Transfusion.* 2002. Vol 42. P. 1019-1026.
6. Biggerstaff B. J., Petersen L. R. Estimated risk of transmission of the West Nil virus through blood transfusion in the US 2002// *Transfusion.* 2003. Vol. 43. P. 1007-1017.
7. Harrington T., Kuehnert M. J., Kamel H. et. al. West Nil virus infection transmitted by blood transfusion// *Transfusion.* 2003. Vol. 43. P. 1018-1022.
8. O'Leary D. R., Marfin A. A., Montgomery S. P. et. al. The epidemic of West Nil virus in the US, 2002// *Vector Born Zoonotic. Dis.* 2004. Vol. 4. P. 61-70.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Update: detection of West Nil virus in blood donations- US 2003// *MMWR Morb. Mortal. Wkly Report.* 2003. Vol 52. P. 916-919.
10. Mostashari F., Bunning M. L., Kitsutani P. T. et. al. Epidemic West Nil encephalites, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey// *Lancet.* 2001, N 358. P. 261-264.
11. Tsai T. F., Popovici F., Cernescu C. et. al. West Nil encephalitis epidemic in southeastern Romania// *Lancet.* 1998, N 352. P. 767-771.
12. Lanciotti R. S., Kers A. J., Nasci R. S. et. al. Rapid detection of West Nil virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TagMan reverse transcriptase-PCR assay// *J. Clin. Microbiol.* 2000. Vol. 38. P. 4066-4071. Souther C. M., Moore A. E. Induced virus infections in man by the Egypt isolated of West Nil virus// *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1954. Vol. 3. P. 19-50.
13. Mostashari F., Bunning M. L., Kitsutani P. T. et. al. Epidemic West Nil encephalites, New York, 1999: results of a household-based seroepidemiological survey// *Lancet.* 2001, N 358. P. 261-264. Tsai T. F., Popovici F., Cernescu C. et. al. West Nil encephalitis epidemic in southeastern Romania// *Lancet.* 1998, N 352. P. 767-771.
14. Hayes E. B., Komar N., Nasci R. S. et. al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nil virus disease// *Emerg. Infect. Dis.* 2005. Vol. 11. P. 1167-1173. O'Leary D. R., Marfin A. A., Montgomery S. P. et. al. The epidemic of West Nil virus in the US, 2002// *Vector Born Zoonotic. Dis.* 2004. Vol. 4. P. 61-70.
15. Львов Д. К., Ковтунов А. И., Яшкуллов К. Б. и др. Особенности циркуляции вируса Западного Нила в России. // *Вестник «МЕДСИ»*. 2012. № 16. С. 10-14.

- ного Нила (*Flaviviridae, Flavivirus*) и некоторых других арбовирусов в экосистемах дельты Волги, Волго-Ахтубинской поймы и сопредельных аридных ландшафтах (2000-2002 г.г.) *Вопр. вирусологии.* 2004. № 3. С. 45-52.
16. Терновой В. А., Щелканов М. Ю., Шестопалов А. М. и др. Выявление вируса Западного Нила у птиц на территории Барабинской и Кулундинской низменностей (Западно-Сибирский пролетный путь) в летне-осенний период 2002 г. // *Вопр. вирусол.* 2004. № 3. С. 52-56.
17. Ivanov D. K., Butenko A. M., Gromashevsky V. L. et. al. Isolation of two strains of West Nil virus during an outbreak in Southern Russia? 1999// *Emerg. Infect. Dis.* 2000. Vol. 6. P. 373-376.
18. Петров В. А., Алюшин А. М., Жуков А. Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки лихорадки Западного Нила в 1999 году в Волгоградской области// *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2001. Т.3, № 1. С.17-21.
19. Кублицкий Г. Лихорадка Западного Нила дошла до берегов Волги// *Газета.* 2005. 7 октября, № 190.
20. Писарев В. Б., Бутенко А. М., Петров В. А. и др. Морфологические и иммуногистохимические изменения в ткани легких, миокарда и почек при экспериментальной лихорадке Западного Нила// *Вопр. вирусологии.* 2005. № 2. С. 37-38.
21. Белик Т. А. Патоморфологические изменения головного мозга при экспериментальном воспроизведении лихорадки Западного Нила: Дис... Канд. мед. наук. Волгоград, 2006. С. 115.
22. Montgomery S. P., Brown J. A., Kuehnert M. S. et. al. Transfusion-associated transmission of West Nil virus, US 2003 through 2005// *Transfusion.* 2006. Vol. 46, N 12. P 2038-2046.
23. Федоров Н. А., Елов А. А., Суханов Ю. С., Жибурт Е. Б. Генамплификационное (НАТ) тестирование крови и других материалов на патогены и мутации. М.: Полиграфсервис, 2003. С. 210.
24. Lambrecht B., Mohr H., Knuver-Hopf J., Schmitt H. Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light// *Vox Sanguius.* 1991. Vol. 60. P. 207-213.
25. Hambleton J., Wages D., Radu-Radulescu L. et. al. Pharmacokinetic study of FFP photochemically treated with amotosalen (S-59) and UV light compared to FFP in healthy volunteers anticoagulated with warfarin// *Transfusion.* 2002. Vol. 42. P. 1302-1307.
26. Corbin F. Pathogen inactivation of blood components: current status and introduction of an approach using riboflavin as a photosensitizer// *Int. J. Hematol.* 2002. Vol. 76. (Suppl. 2) P. 253-257.
27. Goubran H. A., Burnouf T., Radosevich M. Virucidal heat-treatment of single plasma units: a potential approach for developing countries// *Haemophilia.* 2000. Vjl. 6. P. 597-604.
28. Burnouf T., Radosevich M., El-Ekiaby M. et. al. Nanofiltration of single plasma donations: feasibility study// *Vox Sang.* 2003. Vol. 84. P. 111-119.
29. Piet M. P., Chin S., Prince A. M. et. al. The use of tri (n-butyl) phosphate detergent mixtures to inactivate hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in plasma and plasma's subsequent fractionation// *Transfusion.* 1990. Vol. 30. P. 591-598.
30. Burnouf-Radosevich M., Burnouf T., Huart J. J. A pasteurized therapeutic plasma// *Infusionsther Transfusionsmed.* 1992. Vol. 19. P. 91-94.
31. Mohr H., Knuver-Hopf J., Gravemann U. et. al. West Nile virus in plasma is highly sensitive methylene blue light treatment// *Transfusion.* 2004. Vol. 44, N 6. P. 886-890.