

© Коллектив авторов, 2013

УДК 615.38:616.12-053.36-089

## ВЛИЯНИЕ ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ КРОВИ НА УРОВЕНЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В КАРДИОХИРУРГИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

**К.К. Осиллов, Р.Г. Григорьянц, Н.Н. Самсонова**

ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор — академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) РАМН; Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Россия

Осиллов Карен Константинович, мл. науч. сотр., e-mail: karen\_osilov@yahoo.com

Григорьянц Рачик Гагикович, доктор мед. наук;

Самсонова Наталья Николаевна, доктор мед. наук, профессор, заведующая отделом клинической лабораторной диагностики

**Цель исследования** – проанализировать наличие взаимосвязи между числом доноров, принимающих участие в трансфузионном обеспечении хирургического лечения врожденных пороков сердца (ВПС) у новорожденных и детей первого года жизни, и уровнем системного воспалительного ответа у этой категории пациентов.

**Материал и методы.** Работа основана на анализе лечения 234 кардиохирургических пациентов. В исследуемую группу были включены 164 пациента, у которых для заполнения контура при искусственном кровообращении (ИК) использовалась только вирусинактивированная свежемороженая плазма (СЗП) в сочетании с эритроцитной взвесью от одного донора. Контрольную группу составили 70 пациентов, у которых при ИК использовалась карантинизированная плазма и эритроцитная взвесь от разных доноров. Иммунологический статус пациентов оценивался по уровню провоспалительных цитокинов. Проводился сравнительный анализ показателей TNF- $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), IL-8 (интерлейкин-8) и IL-10 (интерлейкин-10) на всех этапах (до операции, 1-е, 3-и, 7-е сутки после операции) клинического наблюдения в исследуемой и контрольной группах.

**Результаты.** На I этапе уровень TNF- $\alpha$  равнялся  $8,3 \pm 1,6$  пг/мл в исследуемой группе и  $8,6 \pm 1,5$  пг/мл в группе контроля. На II этапе наблюдалась статистически достоверная разница между пациентами двух групп: в исследуемой группе уровень TNF- $\alpha$  повысился до  $26,2 \pm 2,9$  пг/мл, а в контрольной группе – до  $47,7 \pm 8,3$  пг/мл. На 7-й день после операции тот же показатель в исследуемой группе составил  $24,1 \pm 4,2$  пг/мл, а в контрольной остался на высоком уровне –  $41,1 \pm 5,7$  пг/мл. Уровень IL-8 на IV этапе составлял в среднем  $70,9 \pm 8,1$  пг/мл в исследуемой группе и  $104,7 \pm 12,7$  пг/мл – в группе контроля. Если на первых трех этапах исследования в двух группах уровень IL-10 колебался в границах референсных значений ( $< 9,1$  пг/мл), то на IV стадии его уровень в контрольной группе значительно вырос и превысил допустимую норму в 1,5 раза ( $14,3 \pm 4,1$  пг/мл).

**Заключение.** Анализ собственных клинических наблюдений показал, что на фоне трансфузий аллогенных компонентов крови иммунологический статус больного связан с количеством применяемых донорских единиц и переливание вирусинактивированной СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного и того же донора является, несомненно, предпочтительнее использования компонентов крови от нескольких доноров во время хирургической коррекции сложных ВПС в условиях ИК у новорожденных и детей первого года жизни.

**Ключевые слова:** вирусинактивированная плазма; системное воспаление; новорожденные; дети; аллогенные трансфузии.

## INFLUENCE OF TRANSFUSIONS OF ALLOGENEIC BLOOD COMPONENTS ON THE LEVEL OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN NEONATES AND INFANTS OF THE FIRST YEAR OF LIFE

**K.K. Osilov, R.G. Grigor'yants, N.N. Samsonova**

A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences; Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russia

Osilov Karen Konstantinovich, Junior Researcher;

Grigor'yants Rachik Gagikovich, MD, DM;

Samsonova Natal'ya Nikolaevna, MD, DM, Professor, Chief of Department of Clinical Laboratory Diagnostics

**Objective** of the study is to analyze the relationship between the number of donors who provided blood for transfusions for surgical procedures for congenital heart disease in neonates and infants of the first year of life and the level of systemic inflammatory response in this category of patients.

**Material and methods.** The work was based on the study of the treatment of 234 cardiosurgical patients. The study group included 164 patients, who received only virus-inactivated fresh frozen blood combined with erythrocyte suspension from a single donor for the filling of circuit during extracorporeal circulation. The control group consisted of 70 patients who received quarantined plasma and erythrocyte suspension from several donors during extracorporeal circulation.

Immunological status of the patients was assessed by the level of anti-inflammatory cytokines. A comparative analysis of the parameters TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ), IL-8 (interleukin-8) and IL-10 (interleukin-10) was conducted on all stages (before surgery, on the 1-st, 3-d, 7-th post-operative days) of the clinical observation in the study group and control group.

**Results.** On the stage I TNF- $\alpha$  level was  $8.3 \pm 1.6$  pg/ml in the study group and  $8.6 \pm 1.5$  pg/ml in the control group. On the stage II statistically significant difference was observed between two groups of patients: TNF- $\alpha$  level increased to  $26.2 \pm 2.9$  pg/ml in the study group, and – up to  $47.7 \pm 8.3$  pg/ml in the control group. On the 7-th post-operative day the same indicator was  $24.1 \pm 4.2$  pg/ml in the study group, and it remained on the high level in the control group –  $41.1 \pm 5.7$  pg/ml. The mean IL-8 level on the stage IV was  $70.9 \pm 8.1$  pg/ml in the study group and  $104.7 \pm 12.7$  pg/ml in the control group. If on the first three stages of the study the IL-10 level fluctuated within the reference range ( $< 9.1$  pg/ml), then on stage IV its level significantly increased in the control group and it exceeded 1.5 times the admissible norm ( $14.3 \pm 4.1$  pg/ml).

**Conclusion.** Analysis of our own clinical studies showed that in allogeneic blood transfusions immunological status of a patient is related to the number of donated units of blood and the transfusion of virus-inactivated fresh frozen plasma combined with erythrocyte suspension from a single donor is undoubtedly more preferable than the use of blood components from several donors during the surgical repair of complex congenital heart disease with extracorporeal circulation in neonates and infants of the first year of life.

**Key words:** virus-inactivated plasma; systemic inflammation; neonates; children; allogeneic blood transfusions.

## Введение

Сердечно-сосудистая хирургия является одной из наиболее трансфузиозависимых областей медицины [1, 2]. Во многом это объясняется рутинным использованием экстракорпоральной перфузии в периоперационном периоде большинства кардиохирургических вмешательств [3–7]. Иммунологические и инфекционные осложнения, связанные с аллогенными трансфузиями, составляют около 4% и являются одним из основных факторов, повышающих смертность, послеоперационную заболеваемость и приводящих к дополнительным экономическим затратам [1, 2, 8–11]. Применение компонентов крови от нескольких доноров резко увеличивает риск развития трансфузионных осложнений. Наиболее чувствительны к подобным негативным влияниям новорожденные и дети первого года жизни [12–14]. В связи с этим проведение профилактических мероприятий, направленных на уменьшение количества аллогенных трансфузий от разных доноров, является одной из важнейших задач трансфузиологического обеспечения кардиохирургии.

Достижения современной трансфузиологии, основанные на новейших технологиях обеспечения инфекционной и вирусной безопасности крови и ее компонентов, позволяют подбирать трансфузионные среды от минимального числа доноров, что, в свою очередь, снижает выраженность иммунологического и воспалительного ответов [15–19].

Инактивация вирусов в донорской плазме фотодинамическим методом в присутствии метиленового синего – один из наиболее широко используемых методов обеспечения безопасности трансфузий [13, 20, 21]. Метиленовый синий представляет собой фенотиазиновый краситель, который впервые в клинической

практике был использован Paul Ehrlich в 1890 г. (как антидот при отравлении цианидами), а с 1950 г. он применяется как противовирусный препарат [20].

С 2006 г. процедура вирусинактивации плазмы предусмотрена одним из наиболее авторитетных нормативных документов службы крови – разработанным Советом Европы «Руководством по приготовлению, использованию и гарантии качества компонентов крови» [13].

Исходя из вышеизложенного, мы предположили, что применение эритроцитной взвеси и свежемороженой плазмы (СЗП) от одного донора, что становится возможным при использовании вирусинактивированной плазмы и исключается при карантинизации плазмы в течение 6 мес, позволит уменьшить уровень воспалительной реакции у новорожденных и детей первого года жизни в послеоперационном периоде.

## Материал и методы

В проспективное контролируемое рандомизированное исследование включены 234 ребенка в возрасте до одного года, у которых в период с декабря 2009 г. по ноябрь 2011 г. предпринята коррекция врожденного порока сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК). Родители детей дали свое согласие на участие в исследовании.

Основную группу составили 164 пациента (96 мальчиков и 68 девочек), у которых для заполнения аппарата ИК использовалась вирусинактивированная СЗП (ВСЗП) и эритроцитная взвесь исключительно одного донора. В послеоперационном периоде при необходимости также переливалась вирусинактивированная СЗП от того же донора. Возраст пациентов основной группы соста-

вил  $5,4 \pm 2,1$  мес, масса тела –  $4,7 \pm 1,8$  кг. Нозологический состав группы был представлен тетрадой Фалло (55 (33,5%) наблюдений), транспозицией магистральных сосудов (47 (28,7%) наблюдений) и общим открытым атриовентрикулярным каналом (62 (37,8%) наблюдения).

Контрольную группу составили 70 больных (42 мальчика, 28 девочек), у которых во время ИК использовалась карантинизированная плазма и эритроцитная взвесь от разных доноров. Возраст пациентов был равен  $5,6 \pm 2,4$  мес, масса тела –  $4,9 \pm 1,7$  кг. Нозологический состав группы представлен тетрадой Фалло (22 (31,4%) наблюдения), транспозицией магистральных сосудов (25 (35,7%) наблюдений) и общим открытым атриовентрикулярным каналом (23 (32,8%) наблюдения).

Сопутствующая гипотрофия II–III ст. наблюдалась у 128 (78%) пациентов в исследуемой группе и у 56 (80%) – в контрольной. Уровень гемоглобина в исследуемой группе до операции был равен  $141,0 \pm 2,5$  г/л, в контрольной группе –  $143,2 \pm 2,3$  г/л. Исходный уровень общего белка крови у пациентов исследуемой группы составил  $61,5 \pm 3,4$  г/л, в контрольной группе –  $62,7 \pm 2,8$  г/л. Таким образом, по исходным демографическим, клиническим, лабораторным показателям группы не различались.

Всем больным выполнялась радикальная коррекция порока в идентичных условиях проведения операций: время пережатия аорты в основной и контрольной группах составило  $57 \pm 13$  и  $59 \pm 15$  мин соответственно, время искусственного кровообращения  $112 \pm 17$  и  $115 \pm 18$  мин.

Вирусинактивация СЗП осуществлялась на аппарате Macotronic с использованием расходной системы Theraflex-MB-Plasma (MascoPharma, France).

Содержание уровня цитокинов TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 в плазме оценивалось с использованием наборов реагентов ProCon TNF- $\alpha$  и ProCon IL-8, IL-10 («Протеиновый контур», Россия). Лабораторные исследования проводились до операции (I этап), на первые (II этап), третьи (III этап) и седьмые (IV этап) сутки после операции.

Выполнен сравнительный анализ степени выраженности системной воспалительной реакции, величины кровопотери и объемов кровезамещения в периоперационном периоде, длительности нахождения пациентов в ОРИТ и стационаре.

Обработка результатов исследований проведена с помощью пакета статистического анализа данных Statistica v 6.1 (StatSoft). При расчетах определялась степень вариабельности признаков с помощью показателей среднего квадратичного отклонения и среднеарифметической ошибки. Достоверность различий оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Результаты представлены в виде  $M \pm \sigma$ , различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### *Кровопотеря и объемы гемотрансфузий.*

Вирусинактивированная СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного донора использовалась для заполнения контура АИК в исследуемой группе в объеме  $185 \pm 25$  мл и, при наличии показаний, в послеоперационном периоде. В контрольной группе в периоперационном периоде использовалась карантинизированная СЗП и эритроцитная взвесь от разных доноров в объеме  $180 \pm 27$  мл. Дополнительные трансфузии СЗП в ОРИТ получили 56 (34,1%) пациентов исследуемой группы и 23 (32,8%) пациента контрольной группы. Уровень кровопотери соответствовал  $104 \pm 26$  мл в исследуемой группе и  $106 \pm 26$  мл в группе контроля. Таким образом, объемы кровопотери и кровезамещения в обеих группах отличались незначительно.

### *Влияние ВСЗП на лабораторные показатели.*

На первом этапе исследования уровень гематокрита в контрольной группе составил  $43,4 \pm 1,6\%$ , в основной группе –  $44,2 \pm 1,9\%$ . В послеоперационном периоде наблюдалось снижение гематокрита на II этапе наблюдения, вызванное операционной кровопотерей и гемодилюцией, и дальнейшее восстановление до нормальных цифр (III и IV этапы), обусловленное, при необходимости, трансфузионным пособием и физиологическим компенсаторным восстановлением. К IV этапу уровень гематокрита составлял соответственно  $38,1 \pm 1,3$  и  $36,8 \pm 1,2\%$  в исследуемой и контрольной группах. Достоверных различий в уровне гемоглобина в исследуемой и контрольной группах на всех четырех этапах выявлено не было.

Динамика уровня эритроцитов полностью отражала этапы операционного лечения и дальнейшего восстановительного периода в ОРИТ и отделении. Статистически значимых различий в динамике количества эритроцитов у пациентов исследуемой и контрольной групп на этапах исследования выявлено не было.

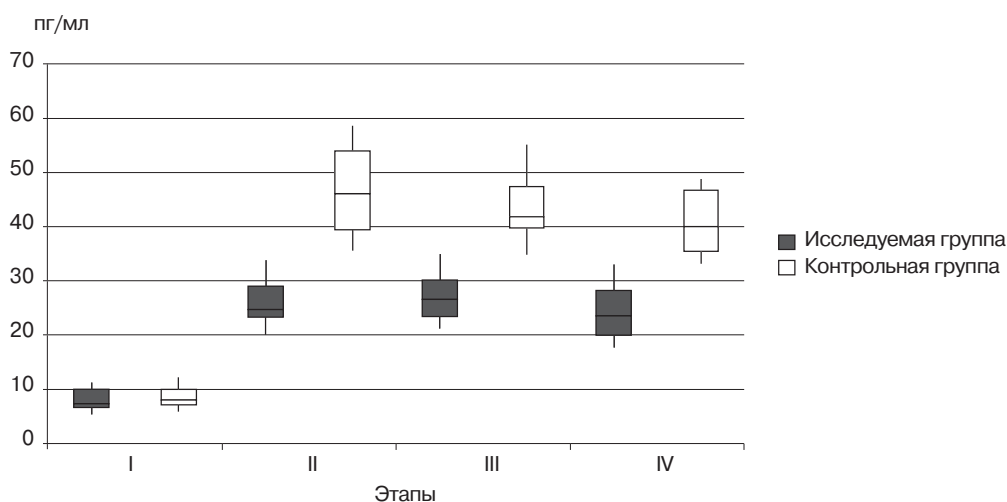
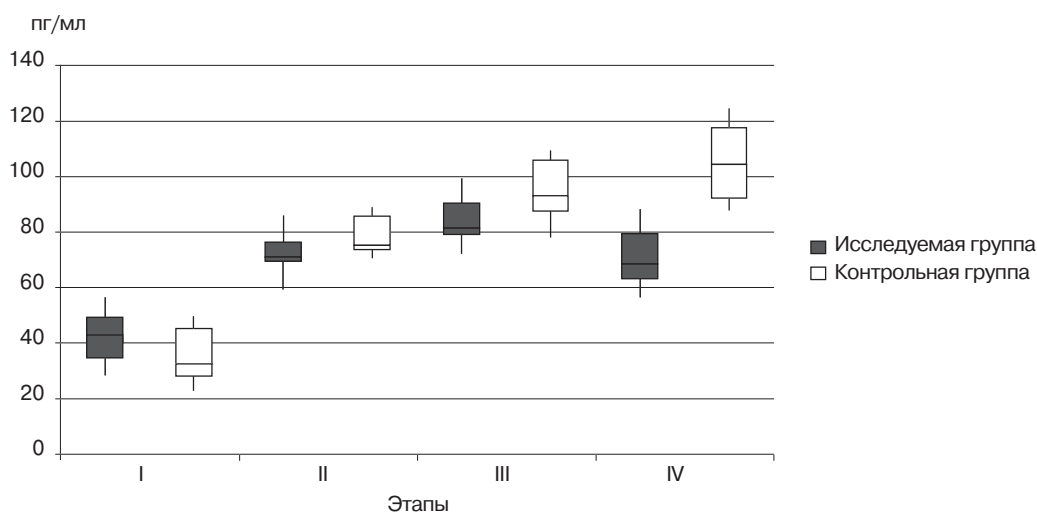
Рис. 1. Динамика уровня TNF- $\alpha$ 

Рис. 2. Динамика уровня IL-8

Показатели альбумина и общего белка в сыворотке крови у пациентов двух групп на всех этапах исследования статистически не отличались.

На первом этапе уровень TNF- $\alpha$  в сравниваемых группах не отличался (рис. 1). Однако уже на втором этапе, в первые сутки после оперативного вмешательства, наблюдалась статистически достоверная разница между пациентами в анализируемых группах. На третьем и четвертом этапах уровень TNF- $\alpha$  в обеих группах имел тенденцию к снижению, однако на 7-й день после операции в исследуемой группе составил  $24,1 \pm 4,2$  пг/мл, тогда как в контрольной группе все еще оставался на высоком уровне –  $41,1 \pm 5,7$  пг/мл.

Уровень IL-8 на первом этапе в обеих группах не отличался (рис. 2) и не выходил за пределы референсных значений ( $<62$  пг/мл). После операции отмечался рост концентрации

этого цитокина, однако уже на III этапе его уровень в основной группе был достоверно меньше, чем в контрольной, а в дальнейшем наблюдалась его стабилизация со снижением в основной группе, чего не было в группе контроля.

Динамическое наблюдение уровня интерлейкина-10 позволило выявить следующую закономерность: если на первых трех этапах исследования в обеих группах уровень IL-10 колебался в границах референсных значений ( $<9,1$  пг/мл), то на четвертой стадии его уровень в контрольной группе значительно вырос и превысил норму в 1,5 раза (рис. 3).

**Клиническая эффективность ВСЗП.** Гемодинамические показатели в исследуемой и контрольной группах оставались стабильными в течение всего периоперационного периода. При поступлении в ОРИТ 83% ( $n=136$ )

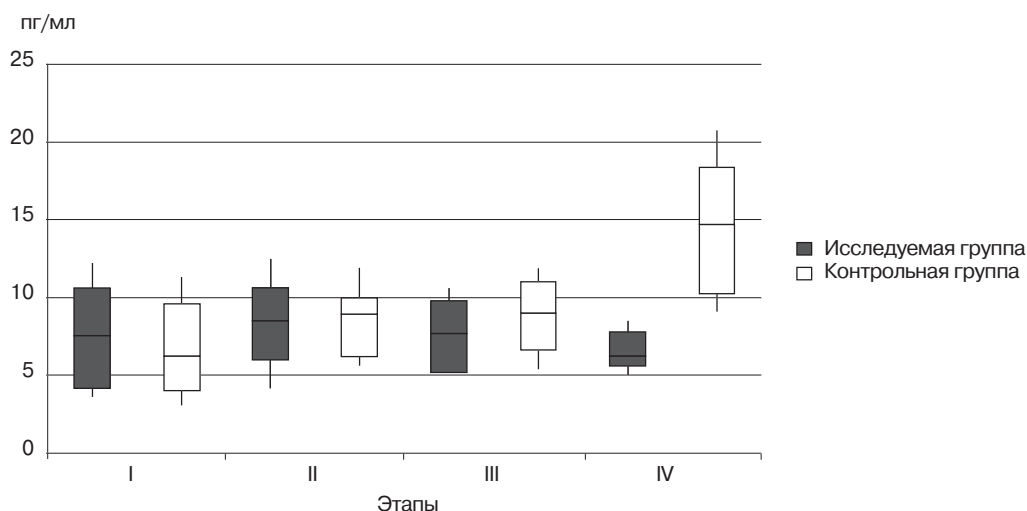


Рис. 3. Динамика уровня IL-10

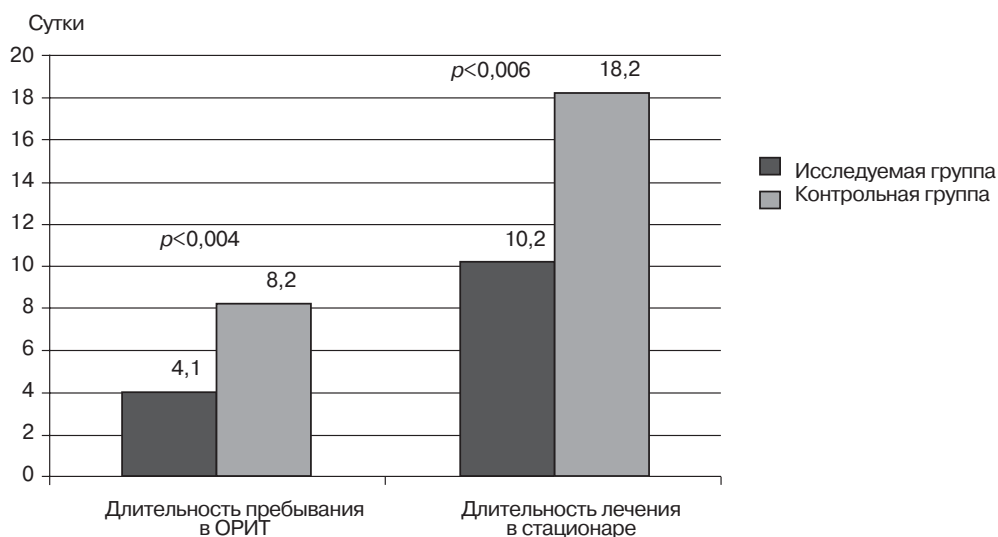


Рис. 4. Сравнение течения послеоперационного периода

больных в исследуемой группе и 88% ( $n=62$ ) больных в контрольной группе нуждались в применении кардиотонических препаратов. В большинстве случаев использовалась многокомпонентная терапия — допамин с адреналином или добутамином.

Большинство пациентов обеих групп экстубированы в первые 8–12 ч после операции. Двадцать два (13%) пациента в исследуемой группе и 10 (14%) в группе контроля экстубированы более чем через 12 ч после оперативного вмешательства.

Общее число пациентов с осложненным течением составило 8 (4,88%) человек в исследуемой группе и 6 (8,57%) — в контрольной ( $p<0,05$ ). Течение послеоперационного периода у пациентов исследуемой группы осложнилось острой почечной недостаточ-

ностью (3 (1,82%) случая), острой печеночно-почечной недостаточностью (3 (1,82%) случая) и респираторным дистресс-синдромом (2 (1,22%) случая). В контрольной группе, при схожести абсолютного числа осложнений, в процентном соотношении выявлена статистически достоверная разница: 2 (2,86%) пациента с ОПН, 2 (2,86%) пациента с ОППН, и у 2 (2,86%) пациентов послеоперационный период осложнился РДС ( $p<0,05$ ).

Летальность в исследуемой группе составила 2,43% (4 пациента), в контрольной группе — 4,29% (3 пациента).

В контрольной группе длительность пребывания в ОРИТ и лечения в стационаре была достоверно меньше, чем в контрольной (рис. 4).



## Обсуждение

До недавнего времени при рассмотрении патогенеза системного воспаления наибольшее значение в его запуске придавали физическому воздействию ИК и операционной травмы на организм. Разработанные в соответствии с этим методы его профилактики, в частности повышающие биосовместимость экстракорпорального контура аппарата ИК, позволяют несколько снизить выраженность воспалительного ответа, однако не решают проблему полностью. Одной из причин этого может быть недооценка альтернативных путей развития системного воспаления, связанных, например, с трансфузиями аллогенных компонентов крови [19, 22].

Анализируя собственные клинические наблюдения, мы обнаружили, что на фоне трансфузий аллогенных компонентов крови иммунологический статус больного напрямую связан с их количеством. Переливание вирусинактивированной СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного и того же донора, несомненно, является более предпочтительным, нежели использование компонентов крови от нескольких доноров. Вместе с тем проведенные лабораторные тесты вирусинактивированной плазмы показали ее полное соответствие международным требованиям, предъявляемым к донорской плазме.

Для заполнения контура аппарата искусственного кровообращения, а также для коррекции послеоперационных нарушений в системе крови каждая открытая операция сопровождается переливанием эритроцитной взвеси и СЗП. Использование компонентов крови от одного донора не представляется возможным, так как срок годности эритроцитной взвеси ограничен 42 днями, тогда как СЗП должна пройти карантинизацию в течение 6 мес для исключения возможности заражения гемотрансмиссивными инфекциями. В то же время использование компонентов крови от  $n$ -го числа доноров как минимум в  $n$  раз повышает риск постгемотрансфузионных осложнений и в  $n$  раз усиливает системный воспалительный ответ.

В ходе исследования мы доказали, что уровень системного воспалительного ответа в исследуемой группе значимо ниже, чем в контрольной, что прослеживается по уровню провоспалительных цитокинов.

TNF- $\alpha$  участвует в развитии иммунного ответа, обуславливая пролиферацию В- и

Т-лимфоцитов, и препятствует возникновению иммунологической толерантности. Он также тормозит эритро-, миело- и лимфопоэз. Наряду с механизмом «обратной связи» выработка TNF- $\alpha$  является важным фактором угнетения выработки эндогенного эритропоэтина [14, 22].

IL-8 является одним из главных медиаторов острой фазы воспаления. Повышение его уровня может говорить о начинающемся «связанном с трансфузией острым повреждении легких» (TRALI), более выраженном в контрольной группе, пациенты которой получали трансфузии эритроцитной взвеси и СЗП от двух и более доноров, тогда как пациенты исследуемой группы в большинстве случаев получали эритроцитную взвесь и вирусинактивированную СЗП от одного донора [14, 22].

Известно, что переливание крови увеличивает продукцию интерлейкина-10. IL-10 является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, подавляет активность макрофагов и избыточный рост эндотелия. У больных с почечной недостаточностью продукция интерлейкина-10 выше, чем в группе здоровых лиц. Повышение уровня IL-10 в контрольной группе являлось, по всей видимости, естественной реакцией организма на чужеродную ткань в виде трансфузионных сред от нескольких разных доноров и/или повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$  [14, 22].

Механизм развития ОРДС у пациентов кардиохирургических клиник связан с внелегочными заболеваниями, при которых повреждение легких является результатом системной воспалительной реакции организма, то есть ассоциировано с повреждающими эффектами цитокинов и других биохимических и клеточных медиаторов [10, 14].

Вместе с тем статистически достоверных различий гемодинамических, биохимических и клинических показателей на всех этапах исследования в обеих группах не обнаружено.

## Заключение

Исходя из полученных нами результатов, можно сделать вывод, что при прочих равных условиях использование компонентов крови (эритроцитной взвеси и свежемороженой плазмы) от одного донора является наиболее предпочтительной тактикой при оперативном лечении сложных врожденных пороков сердца у новорожденных и детей первого года жизни.

## Литература

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия: Руководство. М.: Медицина; 1989.
2. Бунатян А.А., Трекова Н.А. Руководство по кардиоанестезиологии. М.; 2005: 198–209.
3. Виньон Д. Риск, связанный с переливанием крови. *Анестезиология и реаниматология*. Приложение. Альтернативы переливанию крови в хирургии: Материалы симпозиума. 1999: 27–44.
4. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия: Национальное руководство. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 250–5.
5. Губанова М.Н., Анищук А.В., Жибурт Е.Б. Разработка типовой стандартной операционной процедуры вирусинактивации плазмы. *Трансфузиология*. 2007; 1–2: 59–60.
6. Локшин Л.С., Лурье Г.О., Деметьева И.И. Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. М.; 2004.
7. Dodd R.Y. The risk of transfusion-transmitted infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 419–21.
8. Лубнин А.Ю., Громова В.В., Гаджиева О.А. и др. Кровесберегающие методики в нейрохирургии. В кн.: Бескровная хирургия – итоги и перспективы развития. М.; 2002: 135–7.
9. Benson A.B., Moss M., Silliman C.C. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 431–43.
10. Clark S.C. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006; 21: 225–8.
11. Colleen E., Lang J.D., Vavilala M.S. et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology.* 2009; 110: 351–60.
12. Ando M., Takahashi Y., Suzuki N. Open heart surgery for small children without homologous blood transfusion by using remote pump head system. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 17–22.
13. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th ed. Council of Europe; 2010: 268.
14. Meduri G.U., Kohler G., Headley S. et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest.* 1995; 108: 1303–14.
15. Жибурт Е.Б., Филина Н.Г., Губанова М.Н. Вирусинактивация плазмы. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2007; 1: 105–10.
16. Cardigan R., Allford S., Williamson L. Levels of von Willebrand factor-cleaving protease are normal in methylene blue-treated fresh-frozen plasma. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 253–4.
17. Garwood M., Cardigan R.A., Drummond O. et al. The effect of methylene blue photoinactivation and methylene blue removal on the quality of fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2003; 43: 1238–47.
18. Mohr H., Knuver-Hopf J., Gravemann U. et al. West Nile virus in plasma is highly sensitive to methylene blue-light treatment. *Transfusion.* 2004; 44: 886–90.
19. Technical Manual. American Association of Blood Banks, 12th ed.; 1996: 830–9.
20. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Haemotherapie). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2001.
21. Zhong R., Wang H., Yuan L., Liu J. Evaluation of quality of fresh-frozen plasma after methylene blue photoinactivation and MB removal filtration. *Vox. Sanguinis.* 2008; 95 (Suppl. 1): 317.
22. Kleinman S., Caulfield T., Chan P. et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004; 44: 1774–89.

## References

1. Burakovskiy V.I., Bockeria L.A. Cardiovascular surgery. Guidelines. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
2. Bunatyan A.A., Trekova N.A. Guideline for cardiac anesthesiology. Moscow; 2005: 198–209 (in Russian).
3. Vin'on D. Risk associated with blood transfusions. Anesthesiology and intensive care medicine: blood transfusion alternatives. Proceedings of the symposium. 1999: 27–44 (in Russian).
4. Gelf'and B.R., Saltanov A.I. Intensive therapy. National guidelines. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 250–5 (in Russian).
5. Gubanova M.N., Anishchik A.V., Zhiburt E.B. Developing standard operating procedure of viral inactivation of plasma. *Transfusiologya.* 2007; 1–2: 59–60 (in Russian).
6. Lokshin L.S., Lur'e G.O., Dement'eva I.I. Extracorporeal and assisted circulation in cardiovascular surgery. Moscow; 2004 (in Russian).
7. Dodd R.Y. The risk of transfusion-transmitted infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 419–21.
8. Lubnin A.Yu., Gromova V.V., Gadzhieva O.A. et al. Methods of blood preservation in neurosurgery. In: Bloodless surgery – outcomes and prospects for the development. Moscow; 2002: 135–7 (in Russian).
9. Benson A.B., Moss M., Silliman C.C. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br. J. Haematol.* 2009; 147: 431–43.
10. Clark S.C. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006; 21: 225–8.
11. Colleen E., Lang J.D., Vavilala M.S. et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology.* 2009; 110: 351–60.
12. Ando M., Takahashi Y., Suzuki N. Open heart surgery for small children without homologous blood transfusion by using remote pump head system. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 78: 17–22.
13. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th ed. Council of Europe; 2010: 268.
14. Meduri G.U., Kohler G., Headley S. et al. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest.* 1995; 108: 1303–14.
15. Zhiburt E.B., Filina N.G., Gubanova M.N. Viral inactivation of plasma. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra imeni N.I. Pirogova.* 2007; 1: 105–10 (in Russian).
16. Cardigan R., Allford S., Williamson L. Levels of von Willebrand factor-cleaving protease are normal in methylene blue-treated fresh-frozen plasma. *Br. J. Haematol.* 2002; 117: 253–4.
17. Garwood M., Cardigan R.A., Drummond O. et al. The effect of methylene blue photoinactivation and methylene blue removal on the quality of fresh-frozen plasma. *Transfusion.* 2003; 43: 1238–47.
18. Mohr H., Knuver-Hopf J., Gravemann U. et al. West Nile virus in plasma is highly sensitive to methylene blue-light treatment. *Transfusion.* 2004; 44: 886–90.
19. Technical Manual. American Association of Blood Banks, 12th ed.; 1996: 830–9.
20. Paul-Ehrlich-Institut, Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Haemotherapie). Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2001.
21. Zhong R., Wang H., Yuan L., Liu J. Evaluation of quality of fresh-frozen plasma after methylene blue photoinactivation and MB removal filtration. *Vox. Sanguinis.* 2008; 95 (Suppl. 1): 317.
22. Kleinman S., Caulfield T., Chan P. et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion.* 2004; 44: 1774–89.

Поступила 27.05.2013