

Инфекционная безопасность крови и гемостатический потенциал свежезамороженной плазмы

Кузьмина Т.В., зав отделением заготовки крови, врач – трансфузиолог ГУЗ СО «СПК № 3», г. Нижний Тагил; Садков С.А., д.м.н., профессор ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» России, г. Киров; Пучкова З.В., главный врач ГУЗ СО «СПК № 3», г. Нижний Тагил; Морозова А.П., зав. клинической лабораторией, врач - лаборант ГУЗ СО «СПК № 3», г. Нижний Тагил; Лесь Я.Э., врач-лаборант ГУЗ СО «СПК № 3», г. Нижний Тагил

Infective safety of blood and haemostatic potential of fresh frozen plasma

Kuzmina T.V., Sadkov S.A., Puchkova Z.V., Morozova A.P., Les Y.E.

Резюме

Изучали эффективность лейкодеплеции фильтрующими устройствами (ФУ) «Лейкосеп» («Интероко»), «Leukotrap WB» (Pall), «Leukoflex» (Macopharma), выявили удовлетворительную эффективность лейкодеплеции перечисленными фильтрующими устройствами. Оценивали влияние лейкодеплеции на свертывание крови, выявили отсутствие изменений показателей свертывания после фильтрации ФУ «Лейкосеп» и изменение их (фибриногена, фибринолитической активности, протромбинового времени) в компонентах, фильтрованных «Leukoflex», а также изменение показателей АПТВ и антитромбина III в компонентах, фильтрованных «Leukotrap WB». Отклонения гемостатического потенциала СЗП находились в пределах физиологической нормы. Определяли влияние долгосрочного хранения (240 дней) свежезамороженной плазмы, фильтрованной «Leukotrap WB» при умеренно низкой температуре (-41° С). Выявили сохранение гемостатического потенциала СЗП в процессе хранения. Наибольшие изменения были характерны для АПТВ (29,9%) и времени лизиса зуглобулинового сгустка (31,5%).

Ключевые слова: Лейкодеплеция, фильтрующее устройство, свежезамороженная плазма, долгосрочное хранение, протромбиновое время (ПВ), активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ), фибриноген, антитромбин III, фибринолитическая активность, VIII фактор, протеин C

Summary

Comparative analysis of leucodepletion effectiveness and influence of filtering devices (FD) «Leucosep» («Interoco»), «Leukotrap WB» (Pall), «Leukoflex» (Macopharma) over blood-clotting was carried out. The effectiveness of leucodepletion by the listed filtering devices was found satisfactory. Leucodeplecty influence on blood coagulation was estimated, and the absence of changes in indexes of blood coagulation after been filtered by «Leucosep» was defined, and changes in (fibrinogen, fibrinolytic activity, prothrombin time) their components been filtered by «Leukoflex», as well as changes in indexes of APTV and antithrombin III in components been filtered «Leukotrap WB». Aberration of haemostatic potential FFP were within physiological norm. Influence of long-term keeping (240 days) fresh frozen plasma, been filtered by «Leukotrap WB» at a moderate low level of temperature (-41o C). At the process of keeping haemostatic potential FFP was saved. The most considerable changes were characterized for APTB (29,9%) and for time of lyses euglobulinum bundle.

Key words: leucodepletion, filtering device (FD), long-term storage, fresh frozen plasma (FFP), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen, antithrombin III, fibrinolysis, fibrinolytic potential, factor VIII, protein C potency

Введение

Свежезамороженная донорская плазма (СЗП) применяется в клинической практике как источник прокоагулянтов, физиологических антикоагулянтов, ингибиторов и активаторов фибринолиза. Отличительной особен-

ностью её является сохранение в оптимальном соотношении всех компонентов и регуляторов системы гемостаза, исключая тромбоциты [13,15]. Этот компонент крови широко используется для лечения реципиентов с угрозой развития и развившимся диссеминированным внутрисудистым свертыванием крови (ДВС), с врожденными дефицитами и дефектами прокоагулянтов и физиологических антикоагулянтов [2,7,15]. С гемостатической целью СЗП применяют также при геморрагическом синдроме, связанным с передозировкой антикоагулянтов [2,31], реципиентам с желудочно – кишечными кровотечениями [3]. При заболеваниях печени, наличии нарушений син-

Ответственный за ведение переписки -
Кузьмина Татьяна Викторовна,
622036, Свердловская область, г. Нижний Тагил,
ул. Циолковского 24/49,
E-mail: t_kuz@e1.ru

теза прокоагулянтов и ингибиторов коагуляции применение СЗП предпочтительнее, чем использование рекомбинантных концентратов факторов свертывания [29]. С целью замещения при плазмаферезе она применяется более, чем при 100 различных заболеваниях и синдромах [8]. Клинический ответ на применение СЗП связан с качеством ее гемостатического потенциала, которое, в свою очередь, зависит от условий заготовки, замораживания, хранения, транспортирования и размораживания.

Важной задачей Службы крови является обеспечение инфекционной безопасности донорской плазмы. Достижения последнего десятилетия в области профилактики гемотрансмиссивных инфекций радикально сократили остроту этой проблемы. Главным мероприятием обеспечения инфекционной безопасности на этапе производства является лейкофильтрация компонентов донорской крови; удовлетворительным результатом этой процедуры считается количество остаточных лейкоцитов в профильтрованных компонентах $< 1 \times 10^6$ в дозе. Эта процедура является обязательным условием производства донорских компонентов крови и регламентирована приказами МЗ РФ № 311 от 18.08.2000 года «О мерах по повышению безопасности гемотрансфузий» и № 244/63 МЗ РФ от 03.07.2001 года «О внедрении в работу учреждений Службы крови устройств для удаления лейкоцитов из донорской крови».

Кроме того, инфекционная безопасность донорской плазмы обеспечивается посредством карантинизации – повторного обследования донора на инфекционные маркеры через 180 дней и более после донации. Процедура карантинизации осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РФ № 193 от 07.05.2003 года «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежемороженой плазмы». Постановлением правительства Российской Федерации от 26.01.2010 г. № 29 введен в действие Технологический регламент «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно – инфузионной терапии», допускающий хранение СЗП в течение 36 месяцев при температуре - 25° С.

В настоящее время обсуждаются возможности дополнительной вирус – инактивации донорской плазмы обработкой метиленовым синим, сольвент – детергентом, амтосаленом и рядом других инактиваторов. Результаты изучения влияния фильтрации, долгосрочного хранения и вирус – инактивации на гемостатический потенциал донорской плазмы разноречивы, а порой – противоречивы.

Известно, что при контакте крови с чужеродными поверхностями фактор XII запускает ряд каскадных реакций с активацией кининогена и брадикинина [7,35]. Для качественной фильтрации строение фильтрующих устройств (ФУ) должно обеспечить эффективные контакты материала фильтра с кровью, с одной стороны, а также минимальную деформацию сдвига при контакте клеток с фильтром – с другой. [22]. Современные ФУ отличаются разнообразием. Для их изготовления используются хлопчатобумажные, шерстяные, синтетические матери-

лы и их сочетание: ацетат, полиэстер, нитроцеллюлоза, нейлон, полиэфирные волокна, микрофибра и тончайшие стекловолоконные структуры [11,16,33,36,38]. В некоторых ФУ потенцируются эффекты взаимодействия электрического потенциала на поверхности клеток и фильтра [9,22], в других – лейкоциты задерживаются в «порах фильтра» [16,18]. Точные механизмы удаления лейкоцитов окончательно не определены, но большая часть исследователей указывает на вероятное сочетание физических, химических и биологических взаимодействий, дополняющих друг друга [9,18,23,26,36,38].

В связи с разнообразием ФУ влияние их на показатели свертывания крови различно. Так, при изучении пяти типов фильтрующих устройств Cardigan R. et al. (2001) выявили влияние фильтрации на факторы V, VIII, IX, XI в 0 – 21% случаев (в зависимости от вида ФУ) и отсутствие такового на II, VII, X и фактор Виллелленда. При изучении двух групп фильтров Picker S.M. et al. (2004) установили отсутствие влияния фильтрации на факторы VIII и IX, но при этом выявили значительное изменение факторов V, XI и антитромбина III (AT III). Зависимость изменений показателей коагуляции от электрического заряда ФУ доказали Scott et al. (1999) и Runkel et al. (2005).

С увеличением сроков хранения СЗП в условиях умеренно низких температур большое значение приобретает сохранение факторов свертывания при этих режимах. Установлено снижение некоторых показателей коагуляции при отсроченном замораживании плазмы (Cardigan R. et al., 2006 и O'Shaughnessy D.F. et al., 2004). Статистически значимые потери факторов V и VIII в СЗП, хранившейся при -40° С в течение 3 лет, выявили Illert et al. (2001). При режиме хранения (-30/-40° С) снижение гемостатического потенциала этого компонента крови происходит уже через 6 месяцев (М.В. Мартынова с соав. 2004). Некоторый распад белков коагуляции происходит даже при температуре хранения -74° С (Woodhams B. et al., 2001). Данных о состоянии последних при хранении в условиях умеренно низких температур фильтрованной СЗП не найдено.

Все вышеперечисленные изменения могут иметь клиническое значение в случае дополнительной вирусной инактивации плазмы, при которой наблюдается значительное снижение факторов свертывания крови и их ингибиторов (Hellsnorn P. et al., 2002; Leebeek F.W. et al., 1999; Doyle S. et al., 2003; O'Donnel I. et al., 2003; Osselaer J.-Cl et al., 2008).

Цель данной работы: оценить качество лейкофильтрации консервированной крови и её компонентов отечественными и импортными фильтрующими устройствами; установить влияние процедуры фильтрации различными ФУ на показатели свертывания крови; изучить ряд показателей коагуляции СЗП, фильтрованной ФУ Leukotrap WB, в сроки хранения от 1 до 240 дней.

Материалы и методы

Материалом исследования явились 200 образцов донорской крови, 1187 – донорской плазмы и 155 – донорской эритроцитной массы. Образцы крови исследовали

на остаточные лейкоциты после фильтрации «Leukotrap WB» (Pall, Германия) и «Leukoflex» (Mасорhаmта, Франция); образцы эритроцитной массы и нативной плазмы изучали, профильтровав их через ФУ «Лейкосеп» («Интероко», Россия). Количество остаточных лейкоцитов определяли после окраски 1% раствором фиолетового кристаллического красителя в гемоцитометре большого объема (50 мкл) - камере Nageotte.

Изучали показатели свертывания 600 образцов плазмы до и после фильтрации ФУ «Лейкосеп», «Leukotrap WB» и «Leukoflex». Исследования «до фильтрации» определяли через 2 часа после взятия крови, «после» – немедленно после фильтрации. 432 образца плазмы, заготовленной от 72 доноров и замороженной немедленно после фильтрации через ФУ «Leukotrap WB», исследовали на показатели свертывания крови в 1, 14, 30, 90, 180, 240 сутки их хранения при $-(41 \pm 1)^\circ\text{C}$ в морозильной камере «Территория холода» (Россия). Кровь брали с учетом циркадных ритмов с 8 до 10 часов утра. Для стабилизации использовали антикоагулянт CPDA-1 в соотношении 7:1. Плазму для хранения заливали в одноразовые пластмассовые пробирки производства «ДИА - плюс» (Россия - Швейцария) и замораживали при -41°C . Перед исследованием СЗП размораживали в водяном термостате при $+37^\circ\text{C}$.

Исследование показателей свертывания крови проводили клоттинговыми методами на оптическом четырехканальном коагулометре «Тромб - 4» производства «Ольвекс диагностика» (Республика Беларусь). Выполняли постановку общих коагуляционных тестов: активированного парциального тромбoplastинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ), также определяли активность ф. VIII (одностадийным методом В.А. Елыкова с соав., 1991), концентрацию фибриногена (А. Клаусс 1957), физиологические антикоагулянты (активность АТ III методом хромогенных субстратов по В.А. Макарову с соав., 2002) и общую активность системы протеина С (парус – тестом по З.С. Баркагану с соав., 1999). Для оценки состояния фибринолитической системы определяли время лизиса зуглобулиновой фракции плазмы, активированной коагином – Хагеман - зависимый зуглобулиновый фибринолиз (методом Г.Ф. Еремина и А.П. Архипова, 1982). Количество растворимых фибрин - мономерных комплексов (РФМК) исследовали с помощью фенантролинового теста (по А.П. Момоту с соав. 1999). Общие коагуляционные тесты, активность

прокоагулянтов, физиологические антикоагулянты, компоненты системы фибринолиза, показатель внутрисосудистого свертывания определяли, используя диагностические тест-системы производства фирмы «Технология Стандарт» г. Барнаул (Россия). Условия проведения исследований: температура в лаборатории $+22/+24^\circ\text{C}$, относительная влажность - 50-52%.

Статистическую обработку данных проводили с применением стандартных программ обработки данных BIOSTAT, Excel; для оценки изменения показателей свертывания хранившейся свежемороженой плазмы применяли дисперсионный анализ данных с оценкой F - критерия. При оценке множественных сравнений использовали критерии Ньюмена – Кейлса и Даннета. Вычисляли также коэффициенты корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена (С. Гланц, 1999 г.).

Результаты и обсуждение

При обработке данных по количеству остаточных лейкоцитов в образцах крови и её компонентов выявили, что их минимальное число обнаружено в консервированной крови, профильтрованной через ФУ «Leukoflex» – $0,41 \pm 0,18 \times 10^6$ в дозе, а также - в плазме, профильтрованной через ФУ «Лейкосеп» – $0,35 \pm 0,18 \times 10^6$ в дозе. Наибольшее количество остаточных лейкоцитов было выявлено в эритроцитной массе, профильтрованной ФУ «Лейкосеп» – $0,60 \pm 0,31 \times 10^6$ в дозе. Среднее по величине значение остаточных лейкоцитов обнаружили при фильтрации «Leukotrap WB» – $0,52 \pm 0,20 \times 10^6$ в дозе.

При общей оценке полученных показателей установили, что во всех образцах количество остаточных лейкоцитов соответствовало требованиям инфекционной безопасности: оно не превышало $1,0 \times 10^6$ клеток в дозе. Данные результаты лейкофильтрации представлены в таблице 1.

Большая часть показателей свертывания крови под влиянием фильтрации достоверно не изменялась. При выполнении процедуры с использованием отечественного ФУ «Лейкосеп» не было выявлено значимых изменений ни одного из изучаемых параметров. Достоверные изменения были характерны для ПВ, фибриногена и Хагеман – зависимого фибринолиза после фильтрации через ФУ «Leukoflex». Показатель ПВ удлинился с 11,22 до 11,59 с ($p < 0,05$); концентрация фибриногена изменилась с 2,93 до 3,23 г/л, время зуглобулинового лизиса ступка увеличилось с 6,44 до 6,67 мин ($p < 0,001$). Выявлена умеренная корреляционная связь между показателя

Таблица 1. Количество остаточных лейкоцитов в компонентах крови

Фильтрующее устройство	«Лейкосеп»		«Leukotrap WB»	«Leukoflex»
	Эритроцит. масса n=155	Плазма n=155	Консервир. кровь n=100	Консервир. кровь n=100
Количество остаточных лейкоцитов ($\times 10^6$ в дозе)	$0,60 \pm 0,31$	$0,35 \pm 0,18$	$0,52 \pm 0,20$	$0,41 \pm 0,18$

Таблица 2. Состояние показателей коагуляции в фильтрованной СЗП

Показатель		«Лейкоцеп»		«Leukotrap WB»		«Leukoflex»	
		до фил-ции n=100	после фил-ции n=100	до фил-ции n=100	после фил-ции n=100	до фил-ции n=100	после фил-ции n=100
ПВ, с	M	10,46	10,6	10,38	10,62	11,22	11,59*
	σ	±0,81	±0,68	±1,8	±1,04	±0,89	±0,92
АПТВ, с	M	27,01	26,88	23,85	24,73*	26,49	26,86
	σ	±5,47	±5,19	±3,83	±4,52	±2,8	±3,41
Фибриноген, г/л	M	2,87	2,9	2,87	2,98	2,93	3,23*
	σ	±0,56	±0,6	±0,78	±0,72	±0,96	±0,9
Активность ф. VIII, %	M	92,8	91,7	87,1	90,0	104,3	106
	σ	±11,9	±11,9	±13,5	±13,9	±15,7	±14,9
Антитромбин III, %	M	99,8	101,2	95,4	103*	106,4	108,3
	σ	±13,3	±15,3	±15,0	±13,8	±19,7	±19,9
Протеин С, НО (ед.)	M	1,0	1,03	0,98	1,04	1,01	1,05
	σ	±0,19	±0,25	±0,29	±0,44	±0,21	±0,23
Хагеман-зависимый фибринолиз, мин	M	6,38	6,55	5,78	5,88	6,44	6,67*
	σ	±1,86	±1,91	±1,71	±1,56	±1,18	±1,27
РФМК, мг%	M	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

Примечание: * $p < 0,05$

Таблица 3. Показатели коагуляции в фильтрованной свежемороженой плазме (n = 72)

Показатель		нативная плазма		Свежемороженая плазма, время хранения, сутки					
		до филь-тра-ции	после филь-тра-ции	1	14	30	90	180	240
ПВ, с	M	10,92	11,12	11,30	11,51*	10,88	10,98	10,70	11,82*
	σ	±2,02	±1,09	±0,92	±1,68	±1,09	±0,75	±1,93	±0,84
АПТВ, с	M	25,73	26,7*	27,18	26,43	28,47	31,4*	33,2*	33,3*
	σ	±3,70	±4,38	±4,55	±5,39	±4,71	±5,05	±3,53	±6,99
Фибриноген, г/л	M	3,14	3,28	3,16	3,02	2,82*	2,94	2,82*	2,88*
	σ	±0,84	±0,84	±0,84	±0,75	±0,67	±0,67	±0,75	±0,67
Активность ф. VIII, %	M	87,1	90,02	93,8*	93,9*	94,9*	95,1*	97,9*	97,9*
	σ	±10,5	±7,92	±7,92	±13,4	±6,15	±10,2	±10,9	±11,0
Антитромбин III, %	M	91,92	99,6*	97,2*	92,23	93,07	96,1*	94,12	107,4*
	σ	±12,9	±11,7	±12,9	±6,99	±7,24	±7,41	±7,16	±11,1
Протеин С, НО (ед.)	M	1,02	1,11	1,14	1,22*	1,26*	1,26*	1,33*	1,18
	σ	±0,3	±0,50	±0,25	±0,25	±0,25	±0,33	±0,33	±0,33
Хагеман-зависимый фибринолиз, м	M	5,50	5,79	6,06*	6,04	5,75	7,05*	6,41*	7,23*
	σ	±1,6	±1,51	±1,43	±1,34	±1,17	±2,61	±1,43	±1,76
РФМК, мг%	M	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5

Примечание: * $p < 0,05$

ми фибриногена и фибринолитической активности. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена до фильтрации составил $r_s=0,412$, после фильтрации - $r_s=0,455$. Несмотря на достоверное изменение показателей величины их находились в границах физиологической нормы и свидетельствовали о сохранении гемостатического потенциала профильтрованной плазмы.

При оценке влияния фильтрации ФУ «Leukotap WB» на показатели свертывания крови выявили достоверное увеличение АПТВ 23,85 до 24,73 с ($p<0,05$); показатель активности основного физиологического антикоагулянта антитромбина III увеличился с 95,4 до 103% ($p<0,001$). Данные изменения свидетельствовали, что в фильтрованной плазме сохраняется антикоагуляционный потенциал, и она может обеспечить клинический эффект при ДВС - синдроме как источник основного физиологического антикоагулянта АТ III. Величины показателей коагуляции в результате фильтрации приведены в таблице 2.

При оценке состояния показателей свертывания крови в фильтрованной плазме в процессе долгосрочного хранения выявлено, что большая часть их, несмотря на достоверность выявленных изменений, не выходила за пределы ошибок методов и колебалась в пределах физиологических величин. Протромбиновое время удлинялось с 10,92 до 11,82 с. Фибриноген достоверно изменился на 30 сутки хранения (с 3,14 до 2,82 г/л), далее величина показателя оставалась неизменной до 240 суток. Активность ф. VIII увеличилась в процессе хранения с 93,8 до 97,9%, что также свидетельствовало о сохранении гемостатического потенциала плазмы. Уровень физиологических антикоагулянтов значительно не изменился. Активность АТ III достоверно менялась в процессе фильтрации и хранения, сохраняя при этом высокую активность (в процессе хранения увеличилась на 16,9%), что подтверждает удовлетворительное состояние физиологических антикоагулянтов в фильтрованной СЗП, хранившейся при -41°C . Наибольшие изменения в процессе хранения претерпевали показатель АПТВ (удлинился с

25,7 до 33,3 с) и Хагеман-зависимый фибринолиз (удлинился с 5,5 до 7,2 мин). При этом величины параметров, определяющие коагуляционный потенциал плазмы, оставались на уровне, обеспечивающем ее гемостатическую полноценность. Увеличение активности АТ III и фактора VIII можно объяснить конформационными изменениями сложных молекул этих веществ, происходящими в процессе фильтрации и хранения плазмы. Наиболее «уязвимыми» в процессе хранения явились показатели фибринолитической системы. Динамика изменения параметров коагуляции СЗП в процессе хранения при -41°C представлены в таблице 3.

Выводы

1. Выявили удовлетворительное качество фильтрация через ФУ «Лейкосеп», «Leukotap WB», «LeukoFlex»: во всех образцах количество остаточных лейкоцитов не превышало $1,0 \times 10^6$ в дозе.

2. Некоторые фильтрующие устройства вызывают изменения показателей свертывания крови, не выходящие за пределы физиологических величин. Наблюдаемые отклонения зависели от типа фильтрующего устройства. Наименьшее влияние на показатели свертывания оказывает ФУ «Лейкосеп».

3. Хранение фильтрованной свежесзамороженной плазмы в течение 240 дней при -41°C , показало удовлетворительное состояние ее гемостатического потенциала. Увеличение активности факторов VIII и АТ III свидетельствует о возможных конформационных изменениях молекул этих факторов под действием физических, химических и биологических взаимодействий, дополняющих друг друга в процессе фильтрации и долгосрочного хранения СЗП.

4. Наибольшие изменения в процессе фильтрации и долгосрочного хранения СЗП претерпевал Хагеман-зависимый фибринолиз, однако наблюдаемые отклонения его не выходили за пределы физиологических величин. При этом стабильными оставались уровни фибриногена и РФМК. ■

Литература:

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Классификация и основы диагностики гематогенных тромбофилий. - Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 10: 38.
2. Баркаган З.С. Наследственные нарушения коагуляционного гемостаза. Руководство по гематологии т.3. Под ред. А.И. Воробьева. М., Ньюдиамед. 2005.-416.
3. Белашко Н.Н., Колосков А.В., Селиванов Е.А.- Определение показаний для трансфузий плазмы больным с кровотечением. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы Российской науч.-практич. конф.- СПб, июнь 2004.- с.192-193.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. С. Гланц М.: Практика; 1999. 459.
5. Елькомов Е.А., Тамарин И.В., Белых С.И., Момот А.П., Сердюк Г.В. Унифицированная методика одностадийного количественного определения факторов VIII и IX. Часть 1. (По результатам исследования рабочей группы Союзной проблемной комиссии «Патология гемостаза»). Гематология и трансфузиология. 1991; 4: 33-35.
6. Еремич Г.Ф., Архипов А.Г. Об изменениях Хагеман - зависимого фибринолиза при некоторых нарушениях агрегатного состояния крови в кн. Система регуляции агрегатного состояния крови в норме и патологии. М., 1982.- с.129-132.
7. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, ФЭН, 2000.-364.
8. Каливин Н.Н. Воинов В.А., Гольдфарб Ю.С. Клиническое применение экстракорпоральных методов лечения. М., 2006.-168.
9. Лаптев В.В. Персанова Л.В.: Изучение влияния режимов лейкофильтрации на клеточный состав ком-

- понентов крови. Вестник службы крови России. 2008; 1: 22-25.
10. Макаров В.А., Момот А.П., Вьюшина Г.Л., Неверова О.Е., Мамаев А.Н.: Разработка оригинальных диагностических субстратов на основе применения отечественных хромогенных субстратов. Проблема гематологии и переливания крови. 2002; 1: 54.
 11. Мартынова М.В., Багаутдинов Ш.М., Ващенко В.И., Чечеткин А.В., Сидоркевич С.В., Акимова О.В., Каноненко С.Н.- Гемостатические свойства карантинизированной свежезамороженной плазмы. Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы Российской науч.-практич. конф.- СПб, июнь 2004; с.157-158.
 12. Момот А.П., Елыкомов В.А., Баркаган З.С.: Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста. Клиническая лабораторная диагностика. 1999; 10: 46-47.
 13. Сухоруков В.П. Лечение острой кровопотери. Киров.- 1996.- с.50.
 14. Цыпкина Л.П., Момот А.П., Мамаев А.Н. К характеристике тромбофилии, обусловленной резистентностью фактора Va к активированному протеину C – частота, методы, диагностика, терапия. Консилиум. 2000; 6(16): 21-23.
 15. Шиффман Ф.Д. Патофизиология крови: пер. с англ. Под ред. акад. Ю.В. Наточина. СПб., НЕВСКИЙ ДИАЛЕКТ 2000.- 448.
 16. Bruil A., van Aken W.G., Beugeling T. et al. Asymmetric membranefilters for the removal of leukocytes from blood. J.Biomed Mater. Rec 1991; 25(12): 1459-1480.
 17. Bruil A., Oosterom H.A., Steneker I., Beugeling T., van Aken W.G., Feijen J. Poly(ethyleneimine) modified filters for the removal of leukocytes from blood. J. Biomed Mater. Rec.1993; 27(10); 1253-1268.
 18. Callaerts A.J., Gielis M.L., Sprengers E.D., Muylle L. The mechanism of white cell reduction by synthetic fiber cell filter. Transfusion. 1993; 33: 134-138.
 19. Cardigan R., Lawrie A.S., Mackie I.J., Williamson L.M. The quality of fresh – frozen plasma produced from whole blood stored at degrees C overnight. Transfusion. 2006; 46(6): 1057- 1059.
 20. Clauss A. Cerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. Acta Haemat. 1957; 17: 237-246.
 21. Doyle S., Oubrien P., Murphy K., Fleming Ch., Oudonnell J. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared with fresh frozen plasma. Blood coagulation and fibrinolys. 2003. 3(14): 283-287.
 22. Dzik S. Leukodepletion blood filters: filters design and mechanisms of leukocyte removal. Transf. Med. Rev. Apr. 1993; 7(2); 65-77.
 23. Dzik S. Aubuchon J., Jeffries L., Kleinman S., Manno C., Murphy M.F., Popovsky M.A., Sayers M., Siliberstein L.E., Slichter S. J., Vamvakas E.C. Leukocyte reduction of blood components: Public policy and new technology. Transfus. Med. Rev. 2000; 14: 34-52.
 24. Hellstern P., Haubeit H. Manufacture and composition of fresh frozen plasma and virus-inactivated therapeutic plasma preparations: correlation between composition and therapeutic effect.-Thrombosis Research. 2002; 1(Suppl) 107: 3-8.
 25. Illert W.E., Butsch H., Nuber D., Howe J., Sanger W., Weidinger S. Long-Term Storage of Fresh Frozen Plasma at -40°C. A Multicenter Stability of Labile Coagulation Factors over a Period of 3 Years. Transfus. Med. And Hemotherapy. 2001; 28 (4): 189-194.
 26. Lawrie A.S., Cardigan R.A., Williamson L.M., Machin S.J., Mackie I.J. The dynamics of clot formation in fresh-frozen plasma. Vox. Sang. 2008; 94(4): 306-314.
 27. Leebeek F.W., Schipperus M.R., van Vliet H.H. Coagulation factor levels in solvent-detergent-treated plasma. Transfusion. 1999; 39: 1150-1152.
 28. Marcus M.M., Bomke B., Seifried E. Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. Trombosis Research. 2002; 1(Suppl); 107: 9-17.
 29. Oudonnell J., Doyle S., Murphy K., Fleming Ch., Oubrien P. Coagulation factor content of solvent/detergent plasma compared to fresh frozen plasma.-J. of Thrombosis and Haemostasis. 2003; 1 (1): 12-18.
 30. Oushaughnessy D.F., Atterburyn C., Maggs P.B. et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma cryoprecipitate and cryosupernatant.- Br.J. Haematol. 2004; 126(1): 11-28.
 31. Osselaer J.-Cl., Debry C., Goffaux M. et al. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen.-Transfusion. 2008; 48(1): 108-117.
 32. Picker S.M., Sturner S.S., Qustianskaja L., Gathof B.S. Leukodepletion leads to component-like storage stability of whole blood suggesting its homologous use? Vox. Sanguinis. 2004; 87(3): 173-181.
 33. Pieters Z.R.N., Steneker I., Reesink H.W. et al. Comparison of five different filters foci the removal of leukocytes from red cell concentrates. Vox. Sang. 1992; 62(2): 76-81.
 34. Runkel S., Bach J., Haubelt H., Anders C., Hitzler W., Hellstern P. The impact of two whole blood inline filters on markers of coagulation, complement and cell activation. Vox. Sang. 2005; 88(1): 17-21.
 35. Scott C. F., Brandwein H., Whitbread J., Colman R.W. Lack of clinically significant contact system activation during platelet concentrate filtration by leukodepletion. Blood.1999; 93(6): 2129-2130.
 36. Shiba M., Tadokoro K., Sawanobori M., Nakajima K., Suzuki K., Juji T. Activation of the contact system by filtration of platelet concentrates with a negatively charged white cell removal filter and measurement of venous blood bradykinin level in patients who received filtered platelets. Transfusion. 1997; 37(5):457-462.
 37. Woodhams B., Girardot O., Blanco M.J., Colesse G., Gourmelin Y. Stability of coagulation proteins in frozen plasma. Blood coagulation and fibrinolysis. 2001; 12(4): 229-236.
 38. Zou Y., Sun Q., Li A. et al. Efficiency of leukocyte removal by filters made of superfine glass fiber membranes. Vox Sang. 1999; 76(1): 22-26.