

Сравнительная характеристика методов заготовки и клинического применения аферезных концентратов тромбоцитов с использованием добавочного раствора

О.В. Карпова¹, И.В. Образцов¹, П.Е. Трахтман¹, А.А. Игнатова¹, М.А. Пантелеев¹⁻³, С.А. Румянцев^{1,4,5}

¹ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России; Россия, 117198, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН;

Россия, 119991, Москва, Ленинский просп., 38А, корп. 1;

³ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234,

Москва, ул. Ленинские горы, 1

⁴ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁵ФГАУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»;

Россия, 141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9;

Контакты: Оксана Викторовна Карпова ovk_67@mail.ru

Использование концентратов тромбоцитов (КТ) нашло повсеместное применение в области онкологии, онкогематологии и трансплантации костного мозга. Одной из основных задач клинической трансфузиологии является разработка и совершенствование технологий, направленных на улучшение качества и безопасности КТ. К таким технологиям относится, в частности, применение добавочных растворов (ДР). Существенными достоинствами этого подхода являются: снижение риска иммунных и неиммунных трансфузионных реакций, повышение качества инактивации патогенов, а также улучшение клинического эффекта трансфузий КТ после хранения. На сегодняшний день предложено большое количество различных ДР и методик их использования. В настоящем обзоре систематизированы современные данные о возможностях применения различных ДР и преимуществах их использования в клинической практике.

Ключевые слова: концентрат тромбоцитов, добавочный раствор, PAS-B, PAS-C, PAS-D, PAS-E, PAS-F, M-sol, Setosol, PAS-G, функциональная активность тромбоцитов

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-63-68

Comparison of harvesting methods and clinical application of apheresis platelet concentrates with additive solution

O. V. Karpova¹, I. V. Obraztsov¹, P. E. Trakhtman¹, A. A. Ignatova¹, M. A. Panteleev¹⁻³, S. A. Rumyantsev^{1, 4, 5}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117198, Russia;

²Theoretical Problems Center of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences;

38A, Bldg. 1 Leninskiy Prosp., Moscow, 119991, Russia;

³M.V. Lomonosov Moscow State University; 1 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia

⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;

⁵Moscow Institute of Physics and Technology (State University); 9 Institutskiy per., Dolgoprudnyy, Moscow Region, Russia, 141700;

Platelet concentrates (PC) are used worldwide in the fields of oncology, oncohaematology and bone marrow transplantation. One of the main tasks of clinical transfusiology is the development and improvement of technologies aimed to increase quality and safety of PC. In particular, such technologies are represented by using of platelet additive solutions (PAS). The main advantages of this approach are: a reduction of immune and non-immune transfusion reactions risk, an improvement of pathogen inactivation quality and enhancing a clinical effect of PC transfusions after storage. Numerous different PAS and methodologies of their application are suggested to date. In this review we have described and classified recent data on different PAS and the benefits of their clinical application.

Key words: platelet concentrates, platelet additive solutions, PAS-B, PAS-C, PAS-D, PAS-E, PAS-F, M-sol, Setosol, PAS-G, tromboocyte function

Сегодня трансфузии аллогенных концентратов тромбоцитов (КТ) используются у детей с онкогематологическими заболеваниями для профилактики или купирования геморрагического синдрома, развившегося вследствие тромбоцитопении или тромбоцитопатии. Указанные осложнения характерны для различных заболеваний кроветворной системы, а так-

же являются следствием миелотоксического воздействия цитостатиков и/или лучевой терапии [1]. Интенсивность и агрессивность современных протоколов химиотерапии, широкое внедрение технологий трансплантации гемопоэтических стволовых клеток делают донорский КТ самым востребованным компонентом крови.

В США за период с 1971 по 1980 г. число переливаний КТ увеличилось с 410 000 до 2 860 000 доз в год (на 59,8 %), а с 1980 по 1986 г. — еще на 19,1 % [2]. В 2003 г. в России было заготовлено 2 843 616 доз крови, 190 834 дозы тромбоцитов (6,7 %), в 2011 г. — 2 212 398 доз крови, 530 294 дозы тромбоцитов (24,0 %). Таким образом, доля полученных тромбоцитов увеличилась в 3,57 раза, несмотря на снижение количества донаций [3]. Необходимость совершенствования технологии заготовки КТ обусловлена задачей минимизации риска трансфузионных реакций и максимальной стандартизации качества переливаемых компонентов крови [4, 5].

К основным проблемам безопасности проводимой трансфузионной терапии относятся: ограниченный объем панели скрининга патогенов (включающей в Российской Федерации только вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека, а также серологические реакции на сифилис), риск потенциальной бактериальной контаминации и развития негемолитических (фебрильных) трансфузионных реакций, связанных с аллогенными донорскими лейкоцитами и белками плазмы [6–12]. Указанные проблемы нельзя решить окончательно, поэтому необходимо использовать максимальные возможности для сведения посттрансфузионных рисков к минимуму.

Неинфекционные иммунологические трансфузионные осложнения обусловлены присутствием в компонентах крови жизнеспособных аллогенных лейкоцитов, сохраняющихся в следовых количествах после процедуры фильтрации донорской крови. К таким осложнениям относят: лихорадочные негемолитические реакции, острое поражение легких, связанное с переливанием, аллоиммунизацию к лейкоцитарным антигенам, формирование рефрактерности к трансфузиям КТ, болезнь «трансплантат против хозяина» [13–17]. Доказана роль донорских лейкоцитов в развитии полиорганной недостаточности у больных, получавших массивные гемотрансфузии [18].

Поэтому на сегодняшний день крайне актуален поиск оптимальных способов заготовки и методов обработки компонентов крови с целью минимизации риска посттрансфузионных реакций (иммунного и неиммунного генеза). Особенно важен этот вопрос в отношении больных с иммуносупрессией [19, 20].

В последнее десятилетие на фоне роста количества заместительных трансфузий [21–24] все больший интерес представляет заготовка КТ с применением добавочных растворов (ДР) для снижения риска развития негемолитических посттрансфузионных реакций. Кроме того, использование ДР при заготовке КТ способствует сохранению функциональной активности тромбоцитов при длительных сроках хранения [25–27]. Взвешивающие растворы специально созданы для стандартизации оптических свойств КТ, что необходимо для повышения надежности инактивации вирусов.

Процедура заготовки и хранения тромбоцитов приводит к выраженным изменениям их морфологических и функциональных характеристик, что в свою очередь ведет к снижению терапевтической эффективности трансфузионной терапии [28, 29]. Это явление известно как «повреждение тромбоцитов при хранении» (platelets storage lesion, PSL). Применяемые способы заготовки и обработки компонентов крови должны обеспечивать максимальное сохранение функциональной активности и жизнеспособности выделенных клеток крови при гемотрансфузиях.

Существуют различные методы получения КТ: из цельной крови и методом афереза. За последние годы во многих изданиях было опубликовано множество результатов исследований, посвященных анализу различных методик заготовки КТ. Эффективность разных технологий заготовки КТ рассматривают не только с точки зрения качества, эффективности и безопасности продуктов крови, но и с точки зрения проблемы безопасности доноров и производительности пунктов взятия крови. В современной трансфузиологии отработаны 3 различных метода сбора тромбоцитов: тромбоциты из лейкоцитарной пленки (ТЛП), тромбоциты из обогащенной тромбоцитами плазмы (ТОТП) и тромбоциты от одного донора (ТОД), которые могут быть собраны с помощью различных систем афереза [30].

Метод получения ТЛП основан на получении целевых клеток путем жесткого центрифугирования отдельных доз цельной крови на высоких скоростях, после чего происходит разделение на эритроциты, плазму и лейкоцитарную пленку. После этого объединяют от 4 до 6 лейкоцитарных пленок и центрифугируют на небольшой скорости. Это позволяет удалить оставшиеся лейкоциты и получить один общий КТ. Этот метод был разработан исследователями из Нидерландов и Швеции [31] и в основном используется в Европе и последнее время в Канаде.

ТОТП получают путем первичного мягкого центрифугирования отдельных доз цельной крови на низких скоростях, в результате чего отделяется обогащенная тромбоцитами плазма. Затем тромбоциты, находящиеся в обогащенной тромбоцитами плазме, сепарируются от плазмы на высокой скорости, в результате чего большая часть плазмы удаляется. Полученные тромбоциты хранятся отдельно или объединяются по 4–6 единиц для получения 1 дозы тромбоцитов. Метод ТОТП используется главным образом в США, Восточной Европе, на Среднем Востоке и в Азии.

Под ТОД понимают КТ из одной или нескольких терапевтических доз, собранный в течение одной кроводачи от одного донора. ТОД получают с использованием различных технологий афереза. В табл. 1 приведен обзор современных аферезных технологий и перечислены принципы действия каждой из них.

Преимущества ТОД по сравнению с ТЛП (снижение потребности в переливании крови, меньшее воздействие на пациента, сбор тромбоцитов, соответствующий

Таблица 1. Технологии тромбоцитафереза

Технология	Производитель	Непрерывный/прерывистый поток в центрифугу	Сепарационная камера	Лейкоредукция	Наличие повторного суспендирования тромбоцитов после сбора
Trima Accel	TerumoBCT, Lakewood, CO, США	Непрерывный	Круглая	Технология флюидизированного слоя частиц (камера ЛРС)	Нет
Amicus	Fenwal, Lake Zurich, IL, США	Непрерывный	Ленточная	Элютриация	Да
MCS+	Haemonetics, Braintree, MA, США	Прерывистый	Сосуд Лэтхэма	Проточная фильтрация	Нет

щих антителам HLA) также относятся и к сравнению ТОД и ТОТП.

Новым направлением в современной трансфузиологии является заготовка КТ с пониженным содержанием плазмы (КТПСП). Этот способ заготовки можно рассматривать как один из способов заготовки компонентов крови с целью уменьшения частоты трансфузионных реакций, связанных с биоактивными компонентами плазмы.

В соответствии с определением Европейского директората по качеству медицинских препаратов (EDQM), КТПСП – это компоненты крови, полученные посредством афереза ТОД с использованием оборудования для автоматической сепарации клеток, с содержанием тромбоцитов в терапевтически эффективной дозе, суспендированных в смеси из плазмы (30–40 %) и раствора для хранения (60–70 %) [32]. Такие КТ оказались в центре внимания по нескольким причинам: увеличение потребности индустрии фракционирования в свежемороженой плазме, стремление уменьшить частоту трансфузионных реакций, связанных с биоактивными компонентами плазмы, и введение современных технологий снижения патогенности в обработку

компонентов крови для повышения безопасности трансфузии [21, 33–35].

Эффект содержания плазмы был изучен, а результаты опубликованы [36, 37]. Ряд исследователей пришли к выводу, что содержание плазмы ниже 30 % соответствует приемлемому качеству тромбоцитов с добавлением раствора для хранения (PAS) [21, 38, 39]. Тем не менее подготовка тромбоцитов для хранения в растворе PAS обычно осуществляется при содержании плазмы выше 30 % [40].

По данным ряда исследований, опубликованных в последние годы, выбор ДР оказывает влияние на качественные характеристики КТ *in vitro*. Для компенсации этого влияния были предложены вновь разработанные растворы с содержанием калия и магния, которые помогают сохранить функцию тромбоцитов [25, 27, 41]. Недавно были опубликованы исследования составов с содержанием глюкозы и бикарбонатов [42]. Эти растворы разработаны для хранения КТ с содержанием плазмы менее 20 %. На данный момент использование этих растворов остается на стадии исследования. В табл. 2 и 3 представлен обзор различных растворов для хранения, указанных в соответствии

Таблица 2. Имеющиеся в продаже консерванты, используемые для хранения тромбоцитов с содержанием плазмы 30–40 %, и их состав (ммоль/л) [43]

Код продукта ISBT	PAS-B	PAS-C	PAS-D	PAS-E	PAS-F
Альтернативные названия	PAS II; T-sol	PAS III; Intersol	Composol	PAS-IIIM; SSP+; T-PAS+	Isoplate
Производитель	Baxter	Fenwal	Fresenius	MacoPharma, Terumo BCT	Terumo BCT
Натрий	176	192	173	184	141
Хлорид	116	77	98	77	98
Ацетат	30	33	27	33	27
Глюконат	0	0	23	0	23
Фосфат	0	28	0	28	1
Цитрат	10	11	11	11	0
Калий	0	0	5	5	5
Магний	0	0	1,5	1,5	1,5

Таблица 3. Экспериментальные консервирующие растворы с содержанием глюкозы/бикарбонатов для хранения тромбоцитов с содержанием плазмы менее 20 % и их состав (ммоль/л) [44, 45]

	M-sol	Setosol	PAS-G
Натрия хлорид	77,0	110,0	110,0
Калия хлорид	3,0	4,0	5,0
Магния хлорид/сульфат	1,6	3,0	3,0
Натрия бикарбонат	44,0	10,0	26,4
Глюкоза	15,0	14,0	30,0
Натрия ацетат	21,0	15,0	15,0
Тринатрия цитрат	9,4	5,0	0
Лимонная кислота	4,8	0	7,5
Натрия фосфат	0	7,5	4,0
Кальция хлорид	1,0	0	0

с кодом продукта Международного общества переливания крови (ISBT) (ISBT 128, версия 4.33.0, 2014).

Аппаратный тромбоцитаферез обеспечивает более высокую и более унифицированную производительность. Это подтверждают данные о более высоких посттрансфузионных показателях (абсолютный прирост тромбоцитов и скорректированный прирост тромбоцитов (СПТ)), а также данные о более длинных интервалах между переливаниями [10, 46, 47], несмотря на то, что клиническая значимость этих данных остается неопределенной.

Метод афереза позволяет получить компоненты, подобранные по антигенам HLA I класса или антигенам HPA для конкретных пациентов. Такие продукты являются предпочтительными при лечении резистентных пациентов с лейкоцитарными антителами HLA или HPA [25, 46].

Необходимо подчеркнуть, что ни одно клиническое исследование не выявило значимых различий в купировании геморрагического синдрома после переливания ТОД, собранных различными методами. По данным исследования сравнения систем Amicus 2.51 и Trima Accel 5.0, различий в показателях СПТ после переливания КТ взрослым гематологическим пациентам не обнаружено, однако это не было первичной областью исследования, и количество гемотрансфузий было слишком незначительным [48]. По данным исследования у детей, процедура афереза может повлиять на значение СПТ, но неясно, не связаны ли эти различия с раствором, добавляемым к тромбоцитам (PAS II) [49]. После переливания тромбоцитов, хранящихся в растворе PAS II, отмечен более низкий показатель СПТ, чем при хранении тромбоцитов в плазме, без различий в риске кровотечений [33, 36]. Это может быть связано с истощением запасов глюкозы или недостаточной буферной емкостью PAS II у тромбоци-

тов, полученных в результате тромбоцитафереза высокой производительности [49].

Результаты последнего исследования, выполненного одним из авторов, также указывают на влияние тромбоцитафереза высокой производительности на показатель СПТ после переливания тромбоцитов, хранящихся в PAS II, по сравнению с теми, что хранились в плазме [23]. Тем не менее остается неясным, применим ли этот вывод ко всем системам сбора ТОД. При этом хранение в растворе PAS уменьшает частоту развития трансфузионных реакций [36], однако исследований по выявлению различий между системами сбора тромбоцитов не проводилось.

Адекватный гемостатический эффект при клиническом использовании КТ зависит от оценки параметров биологической полноценности клеток [50].

Предельный срок хранения КТ определяется интенсивностью образования лактата и потребления глюкозы и буферной емкостью среды хранения тромбоцитов. Определение этих параметров, мониторинг рН позволяют оценить качество тромбоцитов в процессе хранения.

рН среды, в которой хранятся переливаемые тромбоциты, является интегральным показателем их жизнеспособности. Значение рН может служить косвенным индикатором бактериальной контаминации КТ. При снижении рН раствора жизнеспособность тромбоцитов падает. H. Gulliksson показывает, что уровень рН в процессе хранения КТ с ДР снижается быстрее, чем в КТ, заготовленных в плазме. Автор объясняет это истощением буферной емкости при использовании плазмозамещающей технологии заготовки КТ [51]. В противовес этому Y. Sweeney et al. утверждают, что при внесении ДР значения рН увеличивались или оставались неизменными [52]. S.J. Wagner et al. показали менее интенсивное снижение рН в КТ с добавлением ДР по сравнению с КТ в плазме [53].

В процессе хранения КТ, заготовленных классическим способом или с применением ДР, отмечается высокая метаболическая активность тромбоцитов. При сравнительной оценке скорости метаболических процессов в обеих группах КТ отмечается снижение метаболизма в КТ–ДР, что проявляется уменьшением скорости потребления глюкозы и образования лактата в динамике по сравнению с КТ–плазма [53, 54]. Это обуславливает снижение уровня экспрессии маркеров активации и апоптоза в аферезных КТ с ДР [55]. При этом меньший уровень экспрессии указанных маркеров может быть основанием для прогнозирования большей эффективности тромбоцитов *in vivo*. Но G. Andreu et al. [56] в своем исследовании показали отсутствие корреляции между активационными параметрами тромбоцитов (*in vitro*) и свойствами *in vivo*. По их мнению, на основании определения скорректированного прироста тромбоцитов и посттрансфузионного выхода тромбоцитов преимуществ какой-либо технологии не было выявлено — в течение 2 лет они исследовали

трансфузии 4287 доз КТ. В этом же исследовании доказано, что использование ДР снижает частоту посттрансфузионных аллергических реакций, особенно при переливании аферезных КТ.

По мнению большинства исследователей, маркеры активации тромбоцитов являются важными показателями *in vitro* качества тромбоцитов (их жизнеспособности и функциональной активности). Функциональное состояние переливаемых тромбоцитов имеет первоочередное значение для купирования геморрагического синдрома (остановки кровотечения) [57, 58]. Исследование *in vitro* маркера активации в КТ поможет прогнозировать его посттрансфузионные свойства. Доказана обратная корреляция экспрессии Р-селектина с величиной посттрансфузионного восстановления тромбоцитов через 15–60 мин после трансфузии и величиной СПТ через 1 ч после переливания [59]. Важным прогностическим признаком функциональной

активности и жизнеспособности тромбоцитов после трансфузии является определение связывания аннексина V с фосфатидилсерином [60]. Было доказано, что в процессе хранения клетки меньше активируются при заготовке КТ в ДР, чем в плазме, и уровень экспрессии маркера апоптоза также ниже, чем в КТ–плазма.

Можно сделать вывод, что при стандартной заготовке аферезных КТ могут быть использованы оба способа заготовки: классический – в 100 % плазме и с ДР – в минимальном соотношении 1:3 (30 % плазмы и 70 % ДР).

Таким образом, метод заготовки аферезных КТ с ДР должен быть широко внедрен в педиатрическую практику и стать приоритетным способом заготовки КТ, поскольку такой метод заготовки обеспечивает лучшую сохранность тромбоцитов и снижает вероятность развития негемолитических посттрансфузионных реакций у пациентов на фоне роста числа заместительных трансфузий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. М.: МАКС Пресс, 2002. 644 с. [Rumyantsev A.G., Agranenko V.A. Transfusion therapy in pediatrics and neonatology: Physicians Guide. M.: MAX Press, 2002. 644 p. (In Russ.)].
2. Slichter S.J., Kaufman R.M., Assmann S.F. et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med* 2010;362:600–13.
3. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р. Заготовка и переливание тромбоцитов. М., 2013. С. 116. [Zhiburt E.B., Madzaev S.R. Harvesting and transfusions of platelet. M., 2013. P. 116. (In Russ.)].
4. Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов – глобальный популяционный процесс. Гематологический научный центр РАМН РФ. Вестник службы крови России 2001;3:18. [Donskov S.I., Lipatova I.S. Erythrocyte antigens alloimmunization – the global population process. Hematology Research Center of Russian Academy of Medical Science of the Russian Federation. Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of Russian Blood Service 2001;3:18. (In Russ.)].
5. Филатов Ф.П., Голосова Т.В. Общие принципы национальной концепции вирусной безопасности гемотрансфузий. Гематология и трансфузиология 2001;3:84–6. [Filatov F.P., Golosova T.V. The general principles of the national concept of blood transfusions viral safety. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2001;3:84–6. (In Russ.)].
6. Абдулкадыров К.М., Бубнова Л.Н. Влияние гемокомпонентной терапии на иммунный статус различных категорий пациентов. Медицинская технология. СПб., 2010. С. 17. [Abdulkadyrov K.M., Bubnova L.N. Influence of blood components transfusion on the immune status of different subgroups of patients. Medical technology. St. Petersburg, 2010. P. 17. (In Russ.)].
7. Глазанова Т.В., Розанова О.Е., Павлова И.Е. Влияние гемокомпонентной терапии на иммунный статус пациентов с заболеваниями системы крови. Биомедицинский журнал Medline.ru 2011;12:1197–206. [Glazanova T.V., Rozanova O.E., Pavlova I.E. Influence blood components transfusion on the immune status of patients with hematological diseases. Biomeditsinskiy zhurnal Medline.ru = Biomedical Journal Medline.ru 2011;12:1197–206. (In Russ.)].
8. AABB – Association Bulletin #12-04 – Recommendations to Address Residual Risk of Bacterial Contamination of Platelets, October 4, 2012.
9. Corash L. Bacterial contamination of platelet components: potential solutions to prevent transfusion-related sepsis. *Expert Rev Hematol* 2011;4(5):509–25.
10. Kleinman S., Reed W., Stassinopoulos A. A patient-oriented risk-benefit analysis of pathogen-inactivated blood components: application to apheresis platelets in the United States. *Transfusion* 2013;53(7):1603–18.
11. Sharm S.P. Dengue outbreak affects more than 7000 people in Nepal. *BMJ* 2010;341:c5496.
12. Stramer S., Hollinger F., Katz L. et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion* 2009;49 Suppl 2:1S–29S.
13. Geiger T.L., Howard S.C. Acetaminophen and diphenhydramine premedication for allergic and febrile nonhemolytic transfusion reactions: good prophylaxis or bad practice? *Transfus Med Rev* 2007;21(1):1–12.
14. Hendrickson J.E., Hillyer C.D. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg* 2009;108(3):759–69.
15. Pelszynski M.M., Moroff G., Luban N.L. et al. Effect of gamma irradiation of red blood cell units on T-cell inactivation as assessed by limiting dilution analysis: implications for preventing transfusion-associated graft-versus-host disease. *Blood* 1994;83(6):1683–9.
16. Rebullia P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005;90(2):247–53.
17. Seftel M.D., Growe G.H., Petraszko T. et al. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood* 2004;103(1):333–9.
18. Silliman C.C., Voelkel N.F., Allard J.D. et al. Plasma end lipids from stored packed red blood cells cause acute lung injury in an animal model. *J Clin Invest* 2003;101(7):458–67.
19. McCullough J. Pathogen inactivation: a new paradigm for blood safety. *Transfusion* 2007;47(12):2180–4.
20. Morel P.C. The French Experience in the Prevention of Transfusion Incidents due to Bacterial Contamination. Bacterial Contamination of Platelets Workshop, Food and Drug Administration, Washington, 1999.

21. Azuma H., Hirayama J., Akino M. et al. Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion* 2009;49:214–8.
22. de Wildt-Eggen J., Nauta S., Schrijver J.G. et al. Reactions and platelet increments after transfusion of platelet concentrates in plasma or an additive solution: a prospective randomized study. *Transfusion* 2000;40:398–403.
23. Fontana S., Summermatter R., Vogt M. et al. Comparison of the transfusion efficacy of multiple dose Amicus platelet concentrates collected in plasma or PASIII additive solution. *Vox Sang* 2011;101s1:135.
24. Goodrich R.P., Edrich R.A., Goodrich L.L. et al. The Antiviral and Antibacterial Properties of Riboflavin and Light: Applications to Blood Safety and Transfusion Medicine. E. Silva, A.M. Edwards (eds.). *Flavins: Photochemistry and Photobiology*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge UK, 2006. Pp. 83–113.
25. Murphy M.F., Waters A.H. Clinical aspects of platelet transfusions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991;2(2):389–96.
26. Procházková R., Andrys C., Hubáčková L., Krejsk J. Markers of platelet activation and apoptosis in platelet concentrates collected by apheresis. *Transfus Apher Sci* 2007;37(2):115–23.
27. Tynngard N., Trinks M., Berlin G. *In vitro* properties of platelets stored in three different additive solutions. *Transfusion* 2012;52:1003–9.
28. Holme S. Storage and quality assessment of platelets. *Vox Sang* 1998;74(2):207–16.
29. Hitzler W.E. [Single-donor (apheresis) platelets and pooled whole-blood-derived platelets – significance and assessment of both blood products]. *Clin Lab* 2014;60(4):S1–39.
30. Hillyer C.D., Shaz B., Zimring J., Abshire T. Component preparation and manufacturing. In: *Transfusion medicine and emostasis: clinical and laboratory aspects*. Elsevier, First Edition, 2009. Pp. 45–51.
31. Murphy S. Platelets from pooled buffy coats: an update. *Transfusion* 2005;45:634–7.
32. Council of Europe, Guide to the Preparation, Use and Quality-Assurance of Blood Components, 2013, 17th Edition, Council of Europe Press, Strasbourg, France. P. 335.
33. Kerkhoffs J.L., Eikenboom J.C., Schipperus M.S. et al. A multicenter randomized study of the efficacy of transfusions with platelets stored in platelet additive solution II versus plasma. *Blood* 2006;108:3210–5.
34. Marschner S., Goodrich R. Pathogen Reduction Technology Treatment of Platelets, Plasma and Whole Blood Using Riboflavin and UV Light. *Transfus Med Hemother* 2011;38(1):8–18.
35. Rebibo D., Simonet M., Hauser L. Introduction of platelet additive solution in platelet concentrates: towards a decrease of blood transfusion reactions. *Transfus Clin Biol* 2008;15:289–93.
36. de Wildt-Eggen J., Gulliksson H. *In vivo* and *in vitro* comparison of platelets stored in either synthetic media or plasma. *Vox Sang* 2003;84(4):256–64.
37. Gulliksson H. Storage of platelets in additive solutions: a multicentre study of the *in vitro* effects of potassium and magnesium. *Vox Sang* 2003;85:199–205.
38. Hirayama J., Azuma H., Fujihara M. et al. Storage of platelets in a novel additive solution (M-sol), which is prepared by mixing solutions approved for clinical use that are not especially for platelet storage. *Transfusion* 2007;47:960–5.
39. Wagner S.J., Skripchenko A., Myrup A. et al. Calcium is a key constituent for maintaining the *in vitro* properties of platelets suspended in the bicarbonate-containing additive solution M-sol with low plasma levels. *Transfusion* 2010;50:1028–35.
40. Johnson L., Winter K.M., Hartkopf-Theis T. et al. Evaluation of the automated collection and extended storage of apheresis platelets in additive solution. *Transfusion* 2012;52:503–9.
41. Vasconcelos E. Quality of platelet concentrates derived by platelet rich plasma, buffy coat and apheresis. *Transfus Apher Sci* 2003;29(1):13–6.
42. Bock M., Rotrig S., Kunz D. et al. Platelet concentrates derived from buffy coat and apheresis: biochemical and functional differences. *Transfus Med* 2002;12:317–24.
43. Dumont L., Larry J., Jose A. et al. *In vitro* and *in vivo* quality of leukoreduced apheresis platelets stored in a new platelet additive solution. *Transfusion* 2013;53:972–80.
44. Metcalfe P., Williamson L.M., Reutlingsperger C.P. et al. Activation during preparation of therapeutic platelets affects deterioration during storage: a comparative flow cytometric study of different production methods. *Br J Haematol* 1997;98(1):86–95.
45. Vásallo R.R. Rossi's Principles of Transfusion Medicine, Fourth Edition. Chapter 12. Preparation, Preservation, and Storage of Platelet Concentrates: Platelet Additive Solutions (Synthetic Storage Solutions). T.L. Simon, E.L. Snyder, B.G. Solheim et al. (eds.). Singapore: Wiley-Blackwell, 2009. Pp. 187–98.
46. Folléa G. Homologous platelet concentrates: products available and utilization rules in oncology and haematology. *Hematologie* 2004;10:233–44.
47. Norol F. Platelet transfusion: a dose-response study. *Blood* 1998;92:1448–53.
48. Fontana S., Mordasini L., Keller P., Taleghani B. Prospective, paired crossover comparison of multiple, single-needle plateletpheresis procedures with the Amicus and Trima Accel cell separators. *Transfusion* 2006;46(11):2004–10.
49. Julmy F., Ammann R.A., Mansouri T.B. et al. Effects of high-yield thrombocytapheresis on the quality of platelet products. *Transfusion* 2008;48(3):442–50.
50. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови: руководство для врачей. СПб.: ПИТЕР, 2000. 320 с. [Shevchenko Yu. L., Zhiburt E. B. Safe blood transfusion: Physicians Guide. St. Petersburg: PITER, 2000. 320 p. (In Russ.)].
51. Gulliksson H. Platelets storage media. *Transfus Apher Sci* 2001;24(3):241–4.
52. Sweeney J., Kouttab N., Holme S. et al. Storage of platelets-rich plasma-derived platelets concentrates pools in plasma and additive solution. *Transfusion* 2006;46(5):835–40.
53. Wagner S.J., Myrup A., Awatefe H. et al. Maintenance of platelets *in vitro* properties during 7-day storage in M-sol with a 30-hour interruption of agitation. *Transfusion* 2008;48(12):2501–607.
54. Sandgren P., Mayaudon V., Payrat J.-M. et al. Storage of buffy-coat-derived platelets in additive solutions: *in vitro* effects on platelets stored in reformulated PAS supplied by a 20 % plasma carry-over. *Vox Sang* 2010;98:415–22.
55. Diedrich B., Sandgren P., Jansson B. *In vitro* and *in vivo* effects of potassium and magnesium on storage up to 7 days of apheresis platelet concentrates in platelet additive solution. *Vox Sang* 2008;94(2):96–102.
56. Andreu G., Vasse J., Hervé F. et al. Introduction of platelet additive solutions in transfusion practice. Advantages, disadvantages and benefit for patients. *Transfus Clin Biol* 2007;14(1):100–6.
57. Жибурт Е.Б., Вергопуло А.А., Губанова М.Н., Копченко Т.Г. Эффективность донорства крови и тромбоцитов в субъектах Российской Федерации. *ГлавВрач* 2009;2:23–9. [Zhiburt E. B., Vergopulo A. A., Gubanova M. N., Kopchenko T. G. The efficacy of blood and platelets donation in the Russian Federation. *GlavVrach = Head Physician* 2009;2:23–9. (In Russ.)].
58. Rezza G., Nicoletti L., Angelini R. et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 2007;370(9602):1840–6.
59. Rinder H.M., Murphy M., Mitchell J.G. et al. Progressive platelet activation with storage: evidence for shortened survival of activated platelets after transfusion. *Transfusion* 1991;31(5):409–14.
60. Cookson P., Sutherland J., Turner C. et al. Platelet apoptosis and activation in platelet concentrates stored for up to 12 days in plasma or additive solution. *Transfus Med* 2010;20(6):392–402.