

На правах рукописи

Осилов Карен Константинович

**ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ВИРУСИНАКТИВИРОВАННОЙ
СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ
КОРРЕКЦИИ СЛОЖНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА
В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У
НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ**

/анестезиология и реаниматология – 14.01.20/

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2013 г.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Научные руководители:

Доктор медицинских наук,
академик РАН и РАМН

Бокерия Лео Антонович

Доктор медицинских наук

Григорьянц Рачик Гагикович

Официальные оппоненты:

Трекова Нина Александровна - доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением кардиоанестезиологии и реанимации Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН.

Лекманов Андрей Устинович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и терапии критических состояний Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Московский Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России.

Ведущая организация: Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение «Национальный Медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «20» декабря 2013 года в 14 часов, на заседании Диссертационного Совета Д 001.015.01 по защите диссертаций при Федеральном Государственном Бюджетном Учреждении «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН (121552, Москва, Рублёвское шоссе, д. 135, конференц-зал № 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Научный Центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН.

Автореферат разослан «18» ноября 2013 года.

Учёный секретарь Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Д.Ш. Газизова

Актуальность проблемы

Заражение вирусными инфекциями реципиентов компонентами донорской крови остается серьезнейшей проблемой современной медицины и находится в фокусе внимания общества, правительства Российской Федерации, федеральных органов исполнительной власти и РАМН. В кардиохирургической практике, где использование компонентов донорской крови при ИК и ЭКМО является рутинным, проблема профилактики и лечения осложнений после аллогенных гемотрансфузий остается чрезвычайно актуальной. Использование компонентов крови от нескольких доноров только усугубляет эту проблему. Наиболее уязвимым контингентом в кардиохирургической практике являются новорожденные и дети первого года жизни, а также реципиенты донорского сердца.

По данным литературы иммунологические и инфекционные осложнения, связанных с аллогенными трансфузиями составляют около 4% и являются одним из основных факторов, повышающих смертность, послеоперационную заболеваемость и приводящих к дополнительным экономическим затратам. В связи с этим применение профилактических мероприятий, направленных на уменьшение количества аллогенных трансфузий от разных доноров и снижение инфекционной опасности переливаемых компонентов донорской крови, является одной из важнейших задач кардиохирургии.

Накапливающиеся данные об эффективности и безопасности редукции патогенов обуславливают приверженность и согласованность усилий по внедрению технологии вирусинактивации в качестве широко применимой меры безопасности, которая дополнительно предоставит обоснованную защиту против «вновь возникающих» инфекционных болезней.

Применимо к кардиохирургии наиболее важно обратить внимание на активацию иммунной системы организма, непосредственно связанную с трансфузией аллогенной крови.

Достижения современной трансфузиологии, основанные на новейших технологиях обеспечения безопасности крови и ее компонентов, позволяют подбирать трансфузионные среды от минимального количества доноров, что в свою очередь снижает выраженность иммунологического и воспалительного ответов.

Инактивация вирусов в свежемороженой плазме один из наиболее важных методов обеспечения безопасности трансфузий, который может достигаться фотодинамическим методом в присутствии метиленового синего. Метиленовый синий представляет собой фенотиазиновый краситель, который впервые в клинической практике использовал Paul Ehrlich в 1890 году (как антидот при отравлении цианидами) и с 1950 года он используется как препарат, убивающий вирусы.

Цель исследования

Определить эффективность и безопасность применения вирусинактивированной плазмы в сердечно-сосудистой хирургии при коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни.

Задачи исследования

1. Исследовать коагулологические и биохимические свойства вирусинактивированной СЗП;
2. Исследовать микробиологический статус вирусинактивированной СЗП при использовании технологии вирусинактивации метиленовым синим;

3. Изучить иммунологический статус новорожденных и грудных детей при переливании им эритроцитарной и вирусинактивированной СЗП от одного донора;
4. Исследовать системно-воспалительную реакцию при переливании вирусинактивированной СЗП. Провести сравнительный анализ системно-воспалительной реакции при применении вирусинактивированной и карантинизированной СЗП у новорожденных и детей первого года жизни;
5. Провести сравнительный анализ течения послеоперационного периода у новорожденных и детей первого года жизни, получающих вирусинактивированную и карантинизированную плазму;
6. На основании клинико-лабораторных исследований разработать комплексный подход к подбору крови и ее компонентов для операций с ИК при коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни.

Научная новизна

Данная работа является первым в отечественной и зарубежной клинической практике исследованием, в котором изучены коагулологические и биохимические свойства вирусинактивированной СЗП, иммунологический статус новорожденных и грудных детей при переливании им эритроцитарной и вирусинактивированной СЗП от одного донора. На основании полученных результатов разработан комплексный подход к подбору крови и ее компонентов для операций с ИК при коррекции сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни.

Практическая ценность работы

Практическая значимость нашей работы заключается в разработке метода, позволяющего использовать эритроцитную взвесь и не прошедшую период карантинизации вирусиноактивированную свежезамороженную плазму от одного донора при коррекции сложных врожденных пороков сердца в условиях ИК у новорожденных и детей первого года жизни. Описанный метод значительно снижает системную воспалительную реакцию у пациентов, уменьшает риск возникновения связанных с трансфузией крови осложнений, повышающих риск заболеваемости и смертности в послеоперационном периоде, и, как следствие, позволяет сократить срок пребывания пациента в стационаре.

Экономический и социальный эффект описанного нами метода заключается в экономии бюджетных средств за счет уменьшения затрат на карантинизацию плазмы; достоверное снижение частоты инфекционных осложнений; сокращение пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии; сокращение пребывания пациентов в профильных отделениях, сокращение затрат на лечение анафилактических реакций и других посттрансфузионных осложнений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Плазма, прошедшая вирусиноактивацию метиленовым синим, не теряет своих биохимических свойств и клинически значимой активности факторов свертывания крови.
2. Метод инактивации вирусов в плазме крови с применением метиленового синего позволяет применять некарантинизированную

СЗП в сочетании с эритро массой от одного донора во время плановых операций в периоперационном периоде кардиохирургии.

3. Использование эритроцитарной взвеси и СЗП от одного донора во время операций с ИК у новорожденных и детей первого года жизни позволяет значительно уменьшить системный воспалительный ответ и сократить время нахождения в стационаре.

Реализация результатов исследования

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику отделения переливания крови, отделения реанимации и интенсивной терапии, всех хирургических отделений НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН г. Москвы. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике кардиохирургических клиник и хирургических клиник другого профиля Российской Федерации.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на XV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, декабрь 2009 года); на XIV ежегодной сессии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых (май 2010 года), на XVII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов, Москва, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, ноябрь 2011 г. Диссертационная работа апробирована 12 декабря 2012 г. на объединённой конференции отделения переливания крови, отделений реанимации и интенсивной терапии, реконструктивной хирургии новорожденных, интенсивной кардиологии новорожденных, лаборатории искусственного

кровообращения, отдела анестезиологии и отдела клинической лабораторной диагностики НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 в центральной печати.

Объём и структура работы

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 37 отечественных и 103 зарубежных источника.

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 12 рисунков и 17 таблиц.

Материалы и методы исследования

Настоящая работа основана на анализе лечения 234 кардиохирургических пациентов, находившихся в НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН (директор – доктор медицинских наук, академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) с декабря 2009 по ноябрь 2011 года, разделенных на две группы (рис.1).



Рис. 1 *Распределение больных по группам*

В исследуемую группу были включены 164 пациента, у которых для заполнения контура при ИК использовалась только вирусиактивированная СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного донора. В послеоперационном периоде в ОРИТ при необходимости, по показаниям, так же использовалась вирусиактивированная СЗП.

Контрольную группу составили больные, которым при ИК использовалась карантинизированная плазма и эритроцитная взвесь от разных доноров.

С целью определения однородности исследуемых групп больных был выполнен их сравнительный анализ по следующим показателям: полу, возрасту, массе тела, сопутствующей гипотрофии, исходному уровню общего белка крови.

В составах обеих групп не было статистически значимых различий по возрасту, массе тела и полу.

В исследуемую группу вошли 96 пациентов мужского пола и 68 пациентов женского пола в возрасте от 3,3 месяца до 17,3 месяца с массой тела от 2,9 кг до 6,5 кг.

В контрольной группе – 42 пациента мужского пола и 28 – женского, возраст – от 3,5 месяца до 8 месяцев, масса тела от 3,25 кг до 6,55 кг

Сопутствующая гипотрофия 2-3 степени наблюдалась в 78% (128 пациентов) в исследуемой группе и в 80% (56 пациентов) в контрольной группе. Исходный уровень общего белка крови у пациентов исследуемой группы варьировал в интервале 58,1 – 64,9 г/л, в контрольной группе – 59,9 – 65,5 г/л. По нозологическому составу двух групп так же не было существенных различий.

В исследуемую группу были включены 55 пациентов с тетрадой Фалло, 47 пациентов с транспозицией магистральных артерий и 62 пациента с общим открытым атриовентрикулярным каналом.

В контрольную группу вошли 22 пациента с тетрадой Фалло, 25 пациентов с ТМА и 23 – с ОО АВК.

Всем больным проводилась радикальная коррекция ВПС с аналогичными параметрами течения операции. Показатели по времени пережатия аорты и продолжительности ИК были соизмеримы между собой в исследуемой и контрольной группах.

Вирусинактивированная СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного донора использовалась в исследуемой группе в объеме 185 ± 25 ml для заполнения контура АИК. При необходимости и по показаниям в течение операции и в послеоперационном периоде пациентам исследуемой группы также использовалась вирусинактивированная свежезамороженная плазма.

Методика вирусинактивации плазмы

Вирусинаktivация плазмы проводилась методом фотоактивации метиленового синего с использованием системы Theraflex-MB-Plasma на аппарате Macotronic V4 (MacoPharma S.A., France). Производился сравнительный анализ уровня общего белка, альбуминов в образцах донорской плазмы до и после обработки методом фотоактивации метиленового синего на автоматическом анализаторе VegaSys, AMS, Italy. Сравнивался уровень активности факторов свертывания – I (фибриноген), II (протромбин), V (проакцелерин), VII (проконвертин), VIII (антигемофильный глобулин А), IX (антигемофильный глобулин В или фактор Кристмасса), а также уровень естественного стабилизатора фактора VIII (фактор Виллебранда), антитромбина, протеина S, протеина С, плазминогена и D-димеров во всех образцах донорской

плазмы до и после обработки методом фотоактивации метиленового синего на анализаторе ACL-9000 (Instrumentation Laboratory, USA).

Все образцы подвергались бактериологическому исследованию на контаминацию в процессе инаktivации плазмы с использованием обогащенных сред для культивирования аэробных и анаэробных патогенов на автоматическом инкубаторе BACT Alert 3D (bioMérieux, France). Ни в одном случае инаktivация СЗП не приводила к ее контаминации.

Клиническое применение вирусинаktivированной СЗП в сочетании с эритроцитарной массой от одного донора в периоперационном периоде при коррекции сложных врожденных пороков сердца в условиях ИК у новорожденных и детей первого года жизни.

Проводился сравнительный анализ системно-воспалительной реакции при применении вирусинаktivированной и карантинизированной СЗП у новорожденных и детей первого года жизни. Оценивалась степень кровотечения и кровезамещения в периоперационном периоде, длительность нахождения пациентов в ОРИТ и в стационаре.

На протяжении всего периода исследования больных в отделении реанимации всем пациентам проводился мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы, гематологических показателей крови, гемодинамических показателей, кислотно-основного состояния, электролитного и биохимического состава крови и иммунологического статуса пациентов.

Исследования проводились на следующих этапах:

I - до операции; II - 1 сутки после операции; III - 3 сутки после операции; IV - 7 суток после операции.

Обработка результатов исследований проведена с помощью пакета статистического анализа данных STATISTICA v 5.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

Биохимические и коагулологические характеристики образцов плазмы до и после обработки в системе Macotronic показали отсутствие достоверного влияния вирусиактивации на специфическую активность белков системы гемостаза, что подтверждает ранее опубликованные данные.

Клиническое наблюдение больных в послеоперационном периоде выявило следующие закономерности: потребность в трансфузиях СЗП статистически значимо не отличалась в исследуемой и контрольной группах. Дополнительные трансфузии СЗП в ОРИТ получили 41,46% пациентов исследуемой группы и 40% пациентов контрольной группы.

Показатель	Исследуемая группа (n=164)	Контрольная группа (n=70)
Объем кровотечения, мл	104±20	105±24
Объем кровезамещения в среднем на больного (эритроувзвесь), мл	46±14	50±12
Объем кровезамещения в среднем на больного (СЗП), мл	62±15	70±12

Таблица 1 Оценка течения послеоперационного периода по объемам кровотечения и кровезамещения

Уровень кровопотери соответствовал 104±26 ml. Объемы кровотечения и кровезамещения в обеих группах отличались незначительно (таблица 1).

Уровень гемоглобина в исследуемой группе до операции был $141 \pm 2,5$ г/л, в контрольной группе - $143,2 \pm 2,3$ г/л. Показатели по группам статистически не различались. Достоверных различий в уровне гемоглобина в исследуемой и контрольной группах на всех четырех этапах выявлено не было.

На первом этапе исследования уровень гематокрита в контрольной группе составил $43,4 \pm 1,6\%$, в исследуемой группе был равен $44,2 \pm 1,9\%$. В послеоперационном периоде наблюдалось снижение гематокрита на II этапе наблюдения, вызванное операционной кровопотерей, 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.

Динамика количественного анализа 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.

Газовый состав крови не страдал ни на одном этапе исследования в обеих группах, что достигалось своевременной коррекцией гематологических показателей крови в ОРИТ.

Исследования уровня альбумина и общего белка в сыворотке крови у пациентов исследуемой группы и группы контроля на первом этапе исследования статистически не отличались ($p < 0,05$).

На последующих этапах исследования 56 пациентам в группе исследования и 23 пациентам контрольной группы, по показаниям

проводились трансфузии СЗП. В исследуемой группе все трансфузии были обеспечены вирусиактивированной плазмой, а в контрольной группе переливалась карантинизированная СЗП. Коррекция белкового баланса проводилась своевременно. Достоверных отличий в уровне общего белка и альбуминов крови выявлено не было.

В рамках биохимического анализа крови на всех этапах наблюдения в обеих группах сравнивался также уровень сывороточного железа, кортизола, креатинина, мочевины и лактата. При обработке полученных данных достоверных отличий в показателях по группам выявлено не было.

Гемодинамические показатели в исследовательской и контрольной группах оставались относительно стабильными в течение всего периоперационного периода. На II этапе исследования при поступлении в ОРИТ 83% (n=136) больных в исследуемой группе и 88% (n=62) больных в контрольной группе нуждались в применении кардиотонических препаратов. В большинстве случаев использовались многокомпонентная терапия - допамин с адреналином или добутрексом (средняя доза $1,0 \pm 0,1$ мкг/кг/мин).

Различий между дозированием препаратов в исследуемой и контрольной группах не было.

Большинство пациентов обеих групп экстубированы в первые 8-12 часов после операции. 13% (n=22) пациентов в исследуемой группе и 14% (N=10) в группе контроля экстубированы позднее 12 часов после оперативного вмешательства.

Исследование гемодинамических показателей на разных этапах наблюдения у пациентов исследуемой и контрольной групп не выявило достоверных различий между группами.

Иммунологический статус пациентов оценивался по уровню провоспалительных цитокинов. Проводился сравнительный анализ показателей TNF- α (фактор некроза опухоли – α), IL-8 (интерлейкин-8) и IL-10 (интерлейкин-10) на всех этапах клинического наблюдения в исследуемой и контрольной группах.

На первом этапе уровень TNF- α равнялся $8,3 \pm 1,6$ пг/мл в исследуемой группе и $8,6 \pm 1,5$ пг/мл в группе контроля (референсные значения - $< 8,2$ пг/мл). Однако уже на втором этапе, в первые сутки после оперативного вмешательства наблюдалась статистически достоверная разница между пациентами в разных группах: в исследуемой группе уровень TNF- α повысился до $26,2 \pm 2,9$ пг/мл, а в контрольной группе – до $47,7 \pm 8,3$ пг/мл. На третьем и четвертом этапах уровень в обеих группах имел тенденцию к снижению, однако на 7 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 (таблица 2).

TNF- α (пг/мл)	ЭТАПЫ			
	I	II	III	IV
исследуемая	$8,3 \pm 1,6$	$26,2 \pm 2,9^*$	$26,8 \pm 3,3$	$24,1 \pm 4,2^*$
контрольная	$8,6 \pm 1,5$	$47,7 \pm 8,3^*$	$43,6 \pm 3,8$	$41,1 \pm 5,7^*$

* - $p < 0,05$.

Таблица 2 Динамика уровня фактора некроза опухоли- α

Уровень IL-8 на первом этапе составлял в среднем $41,7 \pm 7,2$ пг/мл в исследуемой группе и $36,4 \pm 8,6$ в группе контроля, что не выходит из референсных значений (< 62 пг/мл) для данного вида цитокинов.

Динамика изменения уровня IL-8 представлена в таблице 3.

IL-8, пг/мл	ЭТАПЫ			
	I	II	III	IV
исследуемая	41,7±7,2	72,6±3,4*	84,5±5,7	70,9±8,1*
контрольная	36,4±8,6	79,2±6,1*	96,4±9,1	104,7±12,7*

* - $p < 0,05$.

Таблица 3 Динамика уровня интерлейкина-8

IL-8 является одним из главных медиаторов острой фазы воспалительного ответа. Повышение уровня IL-8 может говорить о начинающемся “связанным с трансфузией острым поражением легких” (TRALI), более выраженным 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 эритроцтовзвесь и вирусинактивированную СЗП от одного донора.

Динамическое наблюдение уровня интерлейкина-10 выявило следующую закономерность: если на первых трех этапах исследования в двух группах уровень IL-10 колебался в границах референсных значений ($< 9,1$ пг/мл), то на четвертом этапе исследования, на седьмые сутки после операции, его уровень в контрольной группе значительно вырос и превысил допустимую норму в 1,5 раза ($14,3 \pm 4,1$ пг/мл). В исследуемой группе на IV этапе появилась тенденция к снижению уровня IL-10. (таблица 4).

IL-10, пг/мл	ЭТАПЫ			
	I	II	III	IV
исследуемая	7,4±3,2	8,3±2,3	7,5±2,3	6,7±0,1
контрольная	6,8±2,8	8,6±2,4	8,8±2,2	14,3±4,1*

*- $p < 0,05$.

Таблица 4 Динамика концентрации интерлейкина-10

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. 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.

Структура осложнений послеоперационного периода представлена в таблице 5. Общее число пациентов с осложненным течением составило 8 в исследуемой группе (4,88%) и 6 – в контрольной (8,57%). Течение послеоперационного периода у пациентов исследуемой группы осложнилось острой почечной недостаточностью (3 – 1,82%), острой печеночно-почечной недостаточностью (3 – 1,82%) и острым респираторным дистресс-синдромом (2 – 1,22%). В контрольной группе, при схожести абсолютного числа осложнений, в процентном соотношении выявлена статистически достоверная разница – 2 пациента с ОПН – 2,86%), 2 пациента с ОППН – 2,86% и 2 пациента, послеоперационный период которых осложнился ОРДС – 2,86%. Статистически достоверно

отличались и данные по общей заболеваемости в исследуемой и контрольной группах (4,88% vs. 8,57%) ($p < 0,05$).

Показатель	Осложненное течение			Общее количество пациентов с осложненным течением
	ОПН	ОППН	ОРДС	
Исследуемая группа (n=164)	3 (1,82%)	3 (1,82%)	2 (1,22%)	8 (4,88%)
Контрольная группа (n=70)	2 (2,86%)	2 (2,86%)	2 (2,86%)	6 (8,57%)

Таблица 5 Структура осложнений послеоперационного периода

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

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

При анализе времени перевода в профильные отделения получено достоверно значимое улучшение вышеназванных показателей среди пациентов исследуемой группы ($4,1 \pm 1,84$) по сравнению с группой контроля ($8,17 \pm 2,06$).

Средняя продолжительность нахождения в стационаре у больных контрольной группы на 8 дней больше, чем у пациентов исследуемой группы ($18,21 \pm 4,86$ vs $10,17 \pm 3,06$).

Анализируя собственные клинические наблюдения, мы обнаружили, что на фоне трансфузий аллогенных компонентов крови иммунологический статус больного связан с количеством донорских

единиц. Переливание вирусиноактивированной СЗП в сочетании с эритроцитной взвесью от одного и того же донора является, несомненно, предпочтительнее использования компонентов крови от нескольких доноров. Вместе с этим проведенные лабораторные тесты вирусиноактивированной плазмы показали ее полное соответствие международным стандартам, применяемым к донорской плазме.

Вирусиноактивация не оказывает сколько-нибудь значимого влияния на биохимические и коагулологические свойства СЗП и является эффективным методом предупреждения гемотрансмиссивных инфекций.

Технология вирусиноактивации донорской плазмы с применением метиленового синего исключает возможность бактериологического загрязнения материала. Плазма, прошедшая вирусиноактивацию в системе Macotronic, не теряет клинически значимо своих биохимических свойств и активности факторов свертывания крови. Метод инактивации вирусов в плазме крови с применением метиленового синего позволяет применять некарантинизированную СЗП в сочетании с эритромассой от одного донора в периоперационном периоде плановых кардиохирургических операций.

Нами разработан комплексный подход к подбору крови и ее компонентов для операций с ИК у новорожденных и детей первого года жизни. Данная методика позволяет снизить расходы на хранение СЗП в карантине и избежать большого количества утилизаций СЗП, не прошедшей карантин из-за неявки доноров через 6 месяцев, снизить количество постгемотрансфузионных осложнений немедленного и замедленного типа, что приводит к улучшению результатов хирургического лечения сложных ВПС у новорожденных и детей первого года жизни.

Выводы

1. Вирусинаktivация метиленовым синим единичных доз плазмы с использованием системы Theraflex-MB-Plasma (MacoPharma, France) не оказывает значимого влияния на биохимические и коагулологические свойства СЗП и является эффективным методом предупреждения гемотрансмиссивных инфекций;
2. Технология вирусинаktivации донорской плазмы с применением метиленового синего исключает возможность бактериологического загрязнения материала;
3. Метод инаktivации вирусов в плазме крови с применением метиленового синего позволяет применять некарантинизированную СЗП в сочетании с эритро массой от одного донора в периоперационном периоде плановых кардиохирургических операций с искусственным кровообращением у новорожденных и детей первого года жизни;
4. Применение вирусинаktivированной плазмы не влияет на биохимические, гематологические и гемодинамические показатели кардиохирургических больных в послеоперационном периоде;
5. Использование вирусинаktivированной плазмы в сочетании с эритроцитной взвесью от одного донора достоверно ($42\pm 9\%$) снижает уровень системного воспалительного ответа у кардиохирургических пациентов, а так же снижает риск постгемотрансфузионных осложнений;

6. Снижение уровня системно-воспалительной реакции сокращает сроки нахождения пациентов в ОРИТ ($35 \pm 3,5\%$) и стационаре ($44 \pm 4,7\%$).

Практические рекомендации

1. Процедуру вирусинактивации единичных доз плазмы методом фотоактивации в присутствии метиленового синего рекомендуется проводить в течение первых двух часов после забора, что позволяет максимально сохранить активность II, V, VIII и IX факторов свертывания;
2. Сразу после процедуры вирусинактивации плазма должна подвергаться заморозке в быстрозамораживателе при температуре -48°C в течение 60 минут, что способствует максимальной сохранности факторов свертывания.
3. В детской кардиохирургической практике целесообразно разделять вирусинактивированную плазму как минимум на четыре контейнера. Рекомендуемые объемы заготовки – 150, 100, 80, 40 мл. Это позволяет использовать СЗП от одного донора и в процессе операции для заполнения контура ИК, и, при необходимости, в послеоперационном периоде.
4. Для заполнения контура ИК рекомендуется использование вирусинактивированной СЗП в объеме 185 ± 25 мл в сочетании с эритроцитной взвесью от того же донора.
5. Вирусинактивированная СЗП должна размораживаться непосредственно перед использованием в операционной или в ОРИТ. Максимальная сохранность биохимической и коагулологической активности плазмы достигается ее размораживанием в специально предназначенном для подогрева компонентов крови термостате.

6. После размораживания вирусинактивированная плазма должна быть использована в течение часа, повторному замораживанию плазма не подлежит. Скорость трансфузии зависит от показаний и может варьировать от струйного введения до 30 кап/мин;
7. В случаях, когда в послеоперационном периоде возникает необходимость экстренной коррекции гематологических и/или биохимических показателей, рекомендуется строгий подбор компонентов крови от того же донора, а при невозможности этого – от минимального количества доноров.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Рахимов А.А. Аутодонация как метод кровосбережения в сердечно-сосудистой хирургии. / Рахимов А.А., Лобачева Г.В., Григорьянц Р.Г., Бурибаев Р.Р., Осиков К.К., Донаканян С.А., Таскин В.П., Ступченко О.С. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН - Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. - т.10. - №3. - С.150.
2. Григорьянц Р.Г. Первый опыт применения вирусинактивированной донорской плазмы во время операции на сердце и сосудах у новорожденных и детей первого года жизни. / Григорьянц Р.Г., Осиков К.К., Бирюкова Т.В., Ноздрачев В.М., Попов Д.А., Бурибаев Р.Р. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н.Бакулева РАМН - Сердечно-сосудистые заболевания. – 2009. - т.10. - №6. - С.260. // «Клиническая физиология кровообращения». – 2010. - № 3. - С.53-56.
3. Григорьянц Р.Г. Предоперационная аутодонация с применением эритропоэтина и венофера в сердечно-сосудистой хирургии. /

- Григорьянц Р.Г., Лобачева Г.В., Рахимов А.А., Бурибаев Р.Р., Осиллов К.К. // «Клиническая физиология кровообращения». – 2010. - № 1. - С.67-69.
4. Григорьянц Р.Г. Аудит гемотрансфузий в клинической практике сердечно-сосудистой хирургии / Григорьянц Р.Г., Осиллов К.К., Бирюкова Т.В., Бурибаев Р.Р., Дмитриев Д.С. // Тезисы на XVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. - 28.11-1.12.2010
 5. Григорьянц Р.Г. Влияние инактивации вирусов плазмы на факторы свертывания крови / Григорьянц Р.Г., Самсонова Н.Н., Осиллов К.К., Бирюкова Т.В., Климович Л.Г., Ноздрачев В.М., Бурибаев Р.Р. // Бюллетень НЦ ССХ им.А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». - 2010. - том 11. - №3. //Четырнадцатая ежегодная сессия НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с конференцией молодых ученых, Москва - С.144 // Клиническая физиология кровообращения. – 2010. - №3. - С.63-65.
 6. Григорьянц Р.Г. Эффективность применения эритропоэз-стимулирующих препаратов короткого и длительного действия при аутодонации в периоперационном периоде кардиохирургии / Григорьянц Р.Г., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Осиллов К.К., Бурибаев Р.Р., Лихонин Д.А. // Тезисы на XVI Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. - 28.11-1.12.2010.
 7. R.G. Grigoryants, Universal leukodepletion: does the cardiac surgery need it? / R.G. Grigoryants, D.A. Likhonin, K.K. Osilov, N.N. Samsonova, T.V. Birukova, V.M. Nozdrachev, R.R. Buribaev // Abstract, The European Society for Cardiovascular and Endovascular

- Surgery 60th International Congress, Interact CardioVasc Thorac Surg.
– 2011. -Vol.12. -suppl.1. –S.109.
8. Осилон К.К. Вирусная инактивация как метод, предупреждающий бактериальную контаминацию компонентов донорской крови / Осилон К.К., Григорьянц Р.Г., Попов Д.А., Бирюкова Т.В., Лихонин Д.А., Дамирова С.К. // Тезисы на XVII Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов. – Москва. - 27- 30 ноября 2011. - том 12. -№6. - С.207.
 9. Бокерия Л.А. Выявление эндотоксина грамотрицательных бактерий с помощью диагностических наборов «МАЧ – Endotox spp» в компонентах донорской крови и их сравнение с уровнем интерлейкинов / Бокерия Л.А., Ниязатов А.А., Григорьянц Р.Г., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Фокина Н.С., Осилон К.К. // Бюллетень НЦССХ им.А.Н. Бакулева. - Сердечно-сосудистые заболевания. – Москва. – 2011. - том 12. -№6. - С.79-83.
 10. Осилон К.К. Вирусинактивация единичных доз плазмы метиленовым синим. // Информационный сборник «Новости науки и техники». - «Сердечно-сосудистая хирургия». – Москва. – 2013. - №3. – С.36-46.