

ОТЗЫВ

**официального оппонента
на диссертационную работу**

Туполевой Татьяны Алексеевны «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы исследования

Диссертация Туполевой Татьяны Алексеевны посвящена одной из ключевых проблем здравоохранения - обеспечению безопасности переливания компонентов крови. Риск трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов В и С сохраняется, несмотря на применение системного подхода к обеспечению безопасности компонентов крови, включающего селекцию добровольных безвозмездных доноров; применение современных технологий в производстве компонентов крови, ограничительную тактику трансфузий, предполагающую недопущение клинически необоснованного применения компонентов крови. Существование риска инфицирования определяется ограниченным перечнем декретированных маркеров, наличием негативного окна в ранние фазы заболевания, присутствием латентных форм заболевания. Распространенность латентных форм инфекции, возможность недобора компонентов крови представляющих инфекционную опасность для иммунокомпрометированных пациентов, определяют необходимость использования адекватного современного лабораторного инструментария для повышения вирусной безопасности гемотрансфузий. В свете вышеизложенного, тема работы Туполевой Татьяны Алексеевны представляется актуальной и имеющей важное прикладное значение.

Научная новизна исследования

Автором впервые представлено решение актуальной проблемы - создание специальной трансфузиологии для больных заболеваниями системы крови за счет оптимизации лабораторного обследования доноров крови и ее компонентов на наличие вирусных маркеров с применением современных высокочувствительных методов.

В результате выполнения настоящих исследований получены новые результаты, имеющие важное теоретическое и практическое значение. Разработан новый порядок обследования доноров крови и ее компонентов на наличие инфекционных маркеров, включающий дополнительное исследование образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В. Показано, что концентрация ДНК вируса гепатита В в образцах крови доноров в 66,67% случаев находится в диапазоне низких значений, а в 20% – на уровне чувствительности тест-систем, что может быть сопряжено с возможным пропуском инфицированных компонентов крови доноров при лабораторном исследовании только на наличие поверхностного антигена и ДНК вируса гепатита В. При внедрении в практику рутинного скрининга образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В допустимо проведение тестирования на вирусные нуклеиновые кислоты в пулах из шести проб без угрозы неполного выявления инфицированных компонентов крови. Данное положение подтверждено отсутствием случаев появления маркеров вирусов гепатитов В и С, ассоциированных с гемотрансфузиями, у ранее неинфицированных реципиентов после введения нового порядка обследования доноров.

Оценена динамика частоты обнаружения регламентированных маркеров вирусов гепатитов В и С в образцах крови доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последнее 16-18 лет.

Разработан новый порядок обследования пациентов при поступлении в стационар, позволяющий определить наличие ВГВ-инфекции у пациентов уже при первичном обращении, а также при повторной госпитализации.

Обоснованность используемых методов

В работе использованы современные высокочувствительные методы диагностики вирусных инфекций, которые соответствуют поставленным в работе задачам и позволяют выполнить их в полной мере. Используются адекватные для получения достоверных результатов выборки и методы статистической обработки данных.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты исследования внедрены в повседневную практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Порядок обследования доноров крови на наличие инфекционных маркеров позволил повысить безопасность гемотрансфузий, что подтверждается отсутствием новых случаев гемотрансмиссивных вирусных инфекций у реципиентов компонентов крови, и может быть рекомендован для учреждений службы крови.

Разработанный протокол обследования образцов крови пациентов позволяет выявить наличие вирусных инфекций уже при поступлении в стационар, что дает возможность проводить лечение основного заболевания с учетом профилактики реактивации латентных форм вирусных гепатитов и позволяет избежать фульминантных форм инфекции.

Полнота изложения диссертации в научной печати

Результаты исследований опубликованы в 12 печатных работах в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, и 5 тезисных сообщениях на авторитетных научно-практических мероприятиях с международным участием. Опубликован протокол мониторинга вирусологического статуса больных заболеваниями системы крови с целью реализации стратегии повышения вирусной безопасности трансфузий в сборнике алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови под редакцией академика РАН В.Г. Савченко.

Структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану, изложена на 218 страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 6-ти глав результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, включающего 71 отечественный и 349 зарубежных источников, и содержит 3 приложения. Иллюстративный материал представлен в виде 21 рисунка, 21 таблицы.

Во введении коротко и исчерпывающе охарактеризована проблема, ясно показана актуальность, сформулированы цель, научная новизна и практическое значение проведенного исследования.

В обзоре литературы охарактеризованы вирусы, вызывающие гепатит у человека. Подробно описаны вирусы гепатитов В и С, их структура, функция основных белков, что можно было бы сократить, учитывая, что диссертация представлена к защите по специальности «гематология и переливание крови». Представлены современные лабораторные методы диагностики вирусных инфекций. К положительным сторонам обзора можно отнести хорошо и полно изложенные данные о рисках трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов В и С, латентных формах вирусных гепатитов. Автор, также, уделяет значительное внимание вирусным гепатитам у пациентов с заболеваниями системы крови, высокой частоте распространения этих заболеваний у данной категории больных, особенностям течения, и зависимости от проводимой терапии основного заболевания и заместительного переливания компонентов крови. Отмечено, что проблема вирусных гепатитов сохраняется и сегодня.

Во второй главе «материал и методы» представлен объем проведенного исследования, охарактеризованы образцы крови, входившие как в проспективное, так и в ретроспективное и экспериментальное исследование. Подробно описаны методики, которые были использованы в работе.

В третьей главе диссертационной работы Татьяны Алексеевны приведены результаты собственных исследований. Отмечена необходимость обеспечения качества лабораторных исследований. Отдельная подглава посвящена динамике выявления вирусных маркеров в образцах крови доноров и возможности пропуска инфицированных компонентов за счет низких концентраций вирусных нуклеиновых кислот или использования пулирования, что может снижать чувствительность используемых тест-систем. Особый интерес для службы крови представляет глава 3.3., где показано, что введение тестирования образцов крови доноров на наличие антител к ядерному антигену особенно актуально при первичном обследовании. Автор показал, что применение компонентов крови, содержащих антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В, наряду с антителами к ядерному антигену вируса, может представлять опасность для реципиента. В разделе «Построение математических моделей и расчет эпидемиологических показателей по результатам проспективного исследования» показано, что введение тестирования на наличие антител к ядерному антигену вируса гепатита В не повлияло на общее число донаций, что важно для сохранения массива донорского контингента. Далее представлены данные о высокой частоте встречаемости маркеров вирусных гепатитов В и С среди пациентов с заболеваниями системы крови, необходимость дополнительного обследования. Использование разработанного автором протокола обследования пациентов необходимо для определения факта инфицирования вирусами гепатитов В и С, что влечет за собой адекватную тактику лечения и необходимо для расследования случаев возможного трансфузионного инфицирования реципиентов.

В заключении работы суммируются полученные данные и обосновываются выводы и практические рекомендации.

Достоверность результатов и обоснованность выводов

Полученные в работе Татьяны Алексеевны выводы достоверны. Приведен тщательный анализ данных литературы по теме диссертации. Анализируемые группы состоят из большого числа образцов. Методы статистического анализа выбраны адекватно. Наиболее важные заключения подтверждены данными, полученными с

применением нескольких лабораторных диагностических подходов. По итогам работы сформулировано 7 выводов, которые обоснованно следуют из полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, являются весомыми, подтверждены полученными результатами.

Автореферат отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний по методологическим подходам, научной новизне, практической ценности, обоснованности выводов нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Туполевой Татьяны Алексеевны «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови» - это самостоятельно выполненное, логически законченное научное исследование, которое несет большое научное и практическое значение для ряда дисциплин, и в первую очередь для службы крови. Тема диссертации актуальна, результаты имеют существенную новизну, выводы достоверны. По совокупности полученных данных работа Туполевой Татьяны Алексеевны соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» №842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. №335). Автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Заведующий-врач-трансфузиолог
отделения переливания крови
с клиничко-диагностической лабораторией
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России
д.м.н.



Купряшов А.А.

Подпись д.м.н. А.А.Купряшова заверяю

Учёный секретарь

Института кардиохирургии им. В.И.Бураковского
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр сердечно-сосудистой
хирургии им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,
д.м.н., профессор

14.04.19



Кокшенев И.В.