

«УТВЕРЖДАЮ»
и.о. Генерального директора
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор
Г.А.Новичкова

« 7 » _____ 2019 г.



Отзыв ведущей организации

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научной и практической значимости диссертации Туполевой Татьяны Алексеевны на тему: «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови», представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность исследования

Диссертационная работа посвящена актуальной теме – повышению вирусной безопасности компонентов донорской крови. Актуальность выбранной темы несомненна, поскольку риск инфицирования вирусами гепатитов В и С (ВГВ и ВГС) сохраняется в связи с недостаточным перечнем маркеров при лабораторном обследовании крови доноров, наличием негативного окна в ранние фазы заболевания и латентных форм инфекции. Согласно данным литературы, за последние 20 лет достигнуты значительные успехи в повышении вирусной безопасности донорской крови, о чем свидетельствует сокращение остаточного риска трансфузионного инфицирования. Благодаря совершенствованию процедуры отбора доноров, лабораторному тестированию их крови на инфекционные маркеры, а также медико-профилактической работе, трансфузии компонентов крови во многих странах стали безопаснее.

Распространенность латентной инфекции, вызванной вирусом гепатита В, в Российской Федерации составляет от 0,9% до 5,6 %, причем среди доноров достигает 2%. Особенно актуальна проблема инфицирования вирусами гепатитов при проведении трансфузий у онкогематологических больных. До недавнего времени частота инфицирования вирусами гепатитов В и С трансфузионно зависимых больных заболеваниями крови составляла в

среднем 73,0%. Так у больных острыми лейкозами этот показатель составлял 78,6%, неходжкинскими злокачественными лимфомами - 66,7%, миелодиспластическим синдромом - 50,0% и гемофилией - 100%. Риск трансфузионной передачи ВГВ и ВГС сохраняется несмотря на системный подход к обеспечению безопасности компонентов крови. Поэтому разработка стратегии повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови является актуальной задачей в трансфузиологии и гематологии.

Научная новизна

Представлено решение проблемы повышения вирусной безопасности трансфузий компонентов крови для больных заболеваниями системы крови за счет оптимизации лабораторного обследования доноров крови и ее компонентов на маркеры ВГВ и ВГС с применением современных высокочувствительных методов.

Оценена частота обнаружения регламентированных маркеров ВГВ и ВГС в образцах крови доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за последнее 16-18 лет.

Разработан новый порядок обследования доноров крови и ее компонентов на наличие инфекционных маркеров. Показано, что компоненты крови доноров, содержащие антитела к ядерному антигену и антитела к поверхностному антигену ВГВ в высоком титре могут быть небезопасны.

При скрининге образцов крови доноров на антитела к ядерному антигену ВГВ возможно проводить тестирование на наличие вирусных нуклеиновых кислот в пулах из шести проб.

Для исключения наличия ВГВ-инфекции у пациентов при госпитализации необходимо выполнять исследования не только на HBsAg и ДНК вируса, но и на наличие антител к ядерному и поверхностному антигенам ВГВ, что позволяет отличить реактивацию латентной инфекции от свежего инфицирования.

Впервые разработана карта инициации и карта проведения эпидемиологического расследования в рамках функционирования лабораторной информационной системы.

Значимость полученных результатов для медицинской науки и клинической практики

Результаты представленной работы, несомненно, значимы для медицинской науки, а также важны для клинической практики. Основные положения диссертационной работы внедрены в практику лабораторного скрининга образцов крови доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. К заготовке компонентов крови для реципиентов, находящихся в состоянии иммунодепрессии, в частности для пациентов гематологических стационаров, должны предъявляться повышенные требования вирусной безопасности.

Использование разработанной тактики лабораторного исследования донорской крови привело к снижению риска возникновения посттрансфузионных вирусных инфекций у реципиентов и, следовательно, к увеличению эффективности лечения основного заболевания, продолжительности жизни и сокращению сроков пребывания в стационаре. После внедрения в рутинную практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России нового порядка обследования донорской крови не было зарегистрировано ни одного случая доказанного трансфузионного заражения вирусами гепатитов В и С ранее неинфицированных пациентов.

Разработанная схема обследования пациентов при поступлении в гематологический стационар и во время лечения позволяет выявлять латентные формы вирусных гепатитов и новые случаи инфицирования, что, в свою очередь, позволяет своевременно проводить противовирусное лечение и корректировать терапию основного заболевания.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Разработанный порядок скрининга донорской крови прошел проверку в условиях гематологического стационара, показавшую эффективность обеспечения вирусной безопасности трансфузий, поскольку не зафиксировано случаев возможного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС реципиентов компонентов крови после его внедрения в практику ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Данный порядок может быть рекомендован в качестве рутинного скрининга в службе крови, поскольку обеспечивает выявление доноров с латентной формой ВГВ-инфекции, что позволяет экономить средства и проводить ПЦР-тестирование высокочувствительными наборами реагентов в пулах из 6 проб без риска пропуска образцов с низкими концентрациями ДНК ВГВ. Данные, полученные после введения скрининга на наличие антител к ядерному антигену ВГВ в рутинную практику, показали диагностическую значимость этого маркера особенно при первичном обследовании доноров крови и ее компонентов.

Создан и апробирован двухэтапный порядок расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования ВГВ и ВГС пациентов, ранее отрицательных по маркерам этих вирусов. Внедрение лабораторной информационной системы позволяет оперативно и достоверно проводить расследования в случае появления маркеров ВГВ и ВГС у реципиентов компонентов донорской крови.

Разработан алгоритм обследования больных при поступлении в гематологический стационар, включающий исследование на наличие антител к ядерному и поверхностному антигенам ВГВ помимо тестирования на HBsAg, анти-ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС. Алгоритм позволяет уже при поступлении в лечебное учреждение исключить или выявить наличие латентной ВГВ- и/или ВГС-инфекции у пациентов. В случае обнаружения,

данная информация важна для оценки возможности проведения противовирусной терапии или вакцинопрофилактики больным до начала лечения основного заболевания, что может способствовать активации вирусных инфекций.

Оценка структуры, содержания диссертации и достоверность результатов исследования

Диссертационная работа Туполевой Татьяны Алексеевны построена по стандартному плану и состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследований, 6-ти глав результатов собственных исследований и их обсуждения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений; содержит 218 страниц текста, 21 рисунок, 21 таблицу и 3 приложения. Работа написана хорошим литературным языком, отличается ясностью и логичностью изложения. Библиография содержит ссылки на 420 источников, из них 71 отечественный и 349 зарубежных источников.

Во введении приведено обоснование темы диссертации, актуальность и степень ее разработанности, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость исследования, методология и методы исследования. Приведены положения, выносимые на защиту, основанные на анализе полученных результатов и соответствующие цели и задачам исследования. В разделе «Степень достоверности и апробация результатов» указан внушительный список авторитетных научно-практических мероприятий, на которых были представлены материалы диссертационной работы.

Обзор литературы четко структурирован и разбит на подглавы. Изложены современные представления о трансфузионно-значимых вирусах человека, методах их лабораторной диагностики, рисках трансфузионного инфицирования. Представлена характеристика латентных форм вирусных гепатитов В и С, а также особенности течения вирусных гепатитов у пациентов с заболеваниями системы крови.

Раздел «Материалы и методы» содержит описание дизайна исследования, материала и использованных методов исследования, статистической обработки данных. Объем проведенных исследований свидетельствует о работоспособности автора и широком арсенале методов (серология, ПЦР, эпидемиологический анализ).

Глава 3 содержит описание собственных результатов: требований к обеспечению качества ПЦР-исследований, порядка обследования донорской крови, порядка проведения расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования, построение математических моделей и расчет эпидемиологических показателей по результатам проспективного исследования. Автором получен массив данных, анализ которого позволил установить статистически значимое снижение частоты встречаемости маркеров вирусных гепатитов с 1999 года по 2016 год. Разработаны схемы лабораторного обследования доноров крови и ее компонентов, эффективно

обеспечивающие вирусную безопасность гемотрансфузий, и алгоритмы обследования больных гематологического стационара для выявления латентных форм вирусных инфекций. Все результаты диссертационной работы строго обоснованы с применением экспериментальных методов. Достоверность полученных результатов обусловлена квалифицированным применением современных методов, тщательностью проведения экспериментов и грамотной обработкой результатов. В главе «Обсуждение» приводится детальное обсуждение полученных результатов. Диссертационная работа завершается заключением, в котором обобщаются результаты проведенного исследования и даны практические рекомендации, которые вытекают из результатов исследования и будут полезны как в службе крови, так и практикующим врачам. Выводы, сформулированные в диссертации, соответствуют поставленным задачам, логично вытекают из результатов проведенного исследования и представляются в полной мере аргументированными.

Личный вклад автора в разработку научной проблемы сомнению не подлежит.

Результаты диссертационного исследования опубликованы 17 печатных работах, из них 12 – включенных в текущий перечень ВАК. Материалы диссертационной работы используются для научных консультаций, при обучении ординаторов, аспирантов, медицинского персонала на семинарах, рабочих местах, циклах повышения квалификации.

Основные разделы работы, результаты и выводы достаточно полно представлены в автореферате, который соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на общую положительную оценку диссертации, нет.

При анализе диссертационной работы возникли вопросы дискуссионного характера.

1. Насколько специфично выявление антител к ядерному антигену вируса гепатита В, в том числе и класса М, в образцах донорской крови в связи с отсутствием подтверждающих тестов?
2. Насколько адекватна заявленная производителем чувствительность реагентов для выявления молекулярных вирусных маркеров?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Туполевой Татьяны Алексеевны «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-исследовательской работой, в которой решена важная для трансфузиологии проблема повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови.

По своей актуальности, методологическому уровню, значительному объёму исследований, научной новизне и практической значимости

диссертационная работа Туполевой Татьяны Алексеевны, выполненная при научном консультировании академиком РАН, доктором медицинских наук Савченко Валерием Григорьевичем, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. №842 с изменениями постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21 апреля 2016 г., №748 от 02 августа 2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании Проблемной комиссии № 1 «6» сентября 2019 г., протокол № 1.

Заведующий отделением трансфузиологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
д.м.н.

Трахтман П.Е.

Подпись д.м.н. П.Е. Трахтмана заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
д.м.н., профессор

Спиридонова Е.А.