

## **ОТЗЫВ**

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

### **Актуальность темы исследования**

Внедрение методов НАТ-тестирования и серологических диагностикумов 3-го и 4-го поколений привели к значительному снижению риска гемотрансмиссивной передачи вирусных гепатитов В и С (ВГВ и ВГС). Благодаря национальному проекту массовой вакцинации против гепатита В в России, заболеваемость острыми формами заметно снизилась. Однако заболеваемость хроническим гепатитом В возросла. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении гепатита С. На фоне снижения заболеваемости в Российской Федерации острыми формами ВГС-инфекции наблюдается нарастание заболеваемость хроническим гепатитом С. Высоким остается риск гемотрансмиссивной передачи вирусных гепатитов у иммуносупрессированных пациентов гематологических стационаров. Это обусловлено спецификой данного контингента больных, нуждающихся в многочисленных гемотрансфузиях. Риск гемотрансфузионного инфицирования определяется также наличием трудно детектируемых латентных форм инфекций, вызванных ВГВ. Эти положения определяют актуальность диссертационной работы Туполевой Татьяны Алексеевны – разработки стратегии повышения вирусной безопасности гемотрансфузионной терапии.

### **Научная новизна**

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

В результате исследований оценена динамика частоты обнаружения регламентированных маркеров вирусов гепатитов В и С в образцах крови доноров и пациентов ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за многолетний период.

Разработан новый порядок обследования доноров крови и ее компонентов на наличие инфекционных маркеров. Показано, что при внедрении в практику рутинного скрининга образцов крови доноров на наличие анти-НВс возможно проводить

тестирование на ДНК в пулах из шести проб без угрозы неполного выявления инфицированных компонентов крови.

Для уточнения наличия ВГВ-инфекции у пациентов при первичном обращении необходимо исследовать HBsAg, ДНК ВГВ, а также наличие антител к ядерному и поверхностному антигенам вируса. Это позволяет отличить реактивацию от свежего инфицирования.

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

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты диссертационного исследования Т.А. Туполовой представляют значительный интерес для медицины и имеют большое практическое значение для клинической трансфузиологии. Основные положения диссертации внедрены в практику скрининга крови доноров и реципиентов в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава РФ.

Использование разработанного алгоритма обследования больных позволяет уже при их поступлении в стационар исключить наличие латентной ВГВ и ВГС инфекции. Важным для практики является предложенный двухэтапный порядок обследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов пациентов, ранее отрицательных по маркерам ВГВ и/или ВГС.

Разработанные автором методики особенно важны для гематологических стационаров при обследовании и лечении онкогематологических больных. Они хорошо известны специалистам – гематологам и трансфузиологам в нашей стране и за рубежом. Результаты исследований Т.А. Туполовой были доложены и обсуждены на целом ряде Всероссийских и международных конференциях. Ею опубликован протокол вирусологического статуса больных заболеваниями крови с целью реализации стратегии вирусной безопасности трансфузий в книге «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови», под ред. В.Г. Савченко. в двух томах. т. 1. –М. Практика, 2018. – 1008 с. с.143-158.

### **Содержание работы, ее завершенность и оформление.**

Диссертация Татьяны Алексеевны Туполовой построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований и их обсуждения, выводов, списка сокращений, списка литературы и приложений; содержит 218 страниц машинописного текста, 21 рисунок, 21 таблицу и 3 приложения.

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается. Список литературы содержит 420 источников, из них 71 отечественный и 349 зарубежных.

Во введении обосновывается актуальность работы, определены цель и задачи исследования, их практическая значимость и методология исследований, приведены положения, выносимые на защиту. В разделе «Степень достоверности и аprobация результатов» приводится список конгрессов и конференций, в которых участвовал соискатель. Этот список не оставляет сомнений в достоверности полученных результатов и в личном участии автора в их получении.

Обзор литературы дает четкое представление о состоянии проблемы исследования. Он включает также и ссылки на работы самого соискателя, выполненные в прошлые годы. Их включение следует считать оправданным. Они позволяют более полно представить состояние изучаемых вопросов и, кроме того, исключают возможность несправедливого обвинения автора в плагиате.

Раздел «Материалы и методы» содержит материалы об использованных соискателем подходах и методах статистической обработки. Он убеждает в правильности подходов автора к решению задач исследования и широком арсенале применяемых методов.

Глава 3, разделенная на 6 подразделов, содержит описание результатов исследования. В главе описаны требования к обеспечению качества проведения НАТ тестирования донорской крови. Четко описан порядок проведения расследования случаев вероятного трансфузионного инфицирования вирусами гепатитов. Самостоятельный интерес представляет построение математических моделей и расчет эпидемиологических показателей по результатам проспективного исследования. Ретроспективные исследования Т.А Туполовой включают анализ частоты обнаружения регламентированных вирусных маркеров в 315191 образце крови как доноров (256736), так и реципиентов (58455). Анализ массива полученных данных позволил установить статистически значимое снижение частоты встречаемости маркеров вирусных гепатитов с 1999 по 2016 гг. Введение тестирования на антитела к ядерному антигену ВГВ позволило дополнительно выявить 2,3% потенциально инфицированных образцов крови доноров. Это позволило не допустить клинического применения гемокомпонентов, заготовленных от данных доноров. Полученные данные безусловно должны быть использованы в практике службы крови для обеспечения безопасности и снижения риска гемотрансмиссивных вирусных инфекций.

В разделе «Обсуждение» приведен подробный анализ полученных результатов. В «Заключении» кратко обобщены полученные результаты и представлены практические

рекомендации, логично вытекающие из полученных соискателем результатов. Выводы хорошо аргументированы и соответствуют поставленным задачам.

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 12 включенных в список ВАК. Протокол вирусологического статуса больных заболеваниями крови с целью реализации стратегии вирусной безопасности трансфузий опубликован в книге «Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови», под ред. В.Г. Савченко. в двух томах. т. 1. –М. Практика, 2018. – 1008 с.

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

Принципиальных замечаний, существенно влияющих на положительную оценку диссертации, нет. При анализе работы возникли вопросы дискуссионного характера:

1. Работа называется «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови». В то же время в ней подробно рассмотрены ВГВ и ВГС, о ВИЧ упоминается кратко. Интересно было бы узнать мнение автора, насколько серьезна проблема гемотрансфузионной передачи этого вируса у гематологических больных и особенно у пациентов с гемобластозами.

2. Каково мнение соискателя в отношении возможности и необходимости включения в список контролируемых также других инфекционных агентов, в частности вирусов гепатита Е и парвовирусов.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Туполовой Татьяны Алексеевны «Стратегия повышения вирусной безопасности компонентов донорской крови», представленная к защите на соискание ученой 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, объему исследований, научной новизне и практической значимости диссертационная работа Туполовой Татьяны Алексеевны, выполненная при научном консультировании академика РАН, доктором медицинских наук Савченко Валерием Григорьевичем, полностью соответствует требованиям п. 9 «Положении о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Правительством Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 с изменением постановления Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 г., № 748

от 02 августа 2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор заслуживает присуждение искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Руководитель лаборатории бактериологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения  
«Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства»  
доктор медицинских наук, профессор

В.Н.Чеботкевич



29.04.2019

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

191025, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел. (812) 717-29-58, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

Подпись доктора мед. наук, профессора В. Н. Чеботкевича заверяю



Чеботкевич В.Н.

29.04.2019

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»

191025, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16, тел./факс (812) 274-56-59 / (812) 717-25-50, e-mail: RNIHT@mail.ru