

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН «Кировский научно-исследовательский
институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»



И.В. Парамонов

«16» 02 2023 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертации Буркитбаева Жандоса Конысовича «Научное обоснование совершенствования клинической и производственной работы службы крови Республики Казахстан», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Служба крови – важная составляющая здравоохранения, опирающаяся на уникальный социальный феномен – донорство крови. Достижения производственной трансфузиологии лежат в основе прогресса как оказания медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях, так и плановой медицинской помощи.

В странах СНГ ведется активное внедрение новых технологий производства, транспортировки, хранения и применения компонентов и препаратов крови. Одним из лидеров в Содружестве является служба крови Республики Казахстан. При этом в ряде случаев сохраняют действие разработанные в прошлом веке нормативно-правовые документы, а также организационное построение учреждений и подразделений службы крови и принципы оказания трансфузиологической помощи.

Актуальность исследования обусловлена нерешенными вопросами научного обоснования путей развития службы крови Казахстана, предполагающих модернизацию деятельности службы крови в интересах своевременного доступа пациентов к эффективным и безопасным компонентам крови, рационального расхода ресурсов, повышения качества оказания медицинской помощи, в том числе расширения объема высокотехнологичной медицинской помощи с использованием трансфузионной терапии.

Научная новизна

1. Впервые в Казахстане проведено динамическое исследование показателей клинической и производственной деятельности службы крови, которое положило начало новому исследовательскому направлению в изучении особенностей состояния донорства, приготовления и применения крови и ее компонентов с учетом текущего уровня экономического развития страны.

2. Выявлены особенности рекрутования доноров крови и ее компонентов, их врачебного и лабораторного обследования в Казахстане. Проведен анализ региональных особенностей службы крови страны.

3. Изучены фактические показатели отвода доноров и выбраковки крови, определены встречаемость и распространенность гемотрансмиссивных инфекций. Разработана и внедрена в практику система двухэтапного скрининга маркеров гемотрансмиссивных инфекций.

4. Выявлены закономерности повышения активности аланинаминотрансферазы у доноров - мужчин и женщин, в венозной и в капиллярной крови. Показано отсутствие связи активности АЛТ и результата мультиплексного теста геном амплификации гемотрансмиссивных вирусов.

5. Показана необходимость дополнительного исследования образцов крови, в которых результаты скрининга маркеров гемотрансмиссивных инфекций превышали значения так называемой «серой зоны» (уровень сигнала выше 80 % критерия позитивности).

6. Выполнен комплекс иммуногематологических исследований, позволивший определить уникальные особенности частоты и встречаемости фенотипов AB0 и RhD, выявить иммуногенетические факторы предрасположенности и резистентности к хронической почечной недостаточности, острому миелоидному лейкозу. Впервые обнаружен новый аллельный вариант HLA II класса локуса DQB1*03:82.

7. Выявлены закономерности изменения свойств концентратов тромбоцитов при лейкодеплении и инактивации патогенов.

8. Установлены различия формирования приверженности к регулярному донорству среди первичных доноров разного возраста. Установлена связь анемии у доноров с фенотипом эритроцитов. При наблюдении за потенциальными донорами с положительными результатами ПЦР-скрининга инфекций зарегистрированы особенности выявления ДНК при оккультном течении вирусного гепатита В.

Структура и содержание диссертации

Диссертация состоит из 220 страниц машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 191 отечественный и 117 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 61 таблицей и 6 рисунками.

Во введении отражена актуальность темы, определены цели и задачи исследования. В обзоре литературы проведен анализ современного состояния проблемы развития донорства, производственной и клинической службы крови Республики Казахстан, России и зарубежных стран.

Во второй главе представлены материалы и методы исследования, проведенного в период с 2012 по 2022 годы.

Объектом исследования выбраны организации службы крови Республики Казахстан, заготавливающие компоненты донорской крови.

Предметом исследования определены существующая в Республике Казахстан система донорства крови и её компонентов, процессы заготовки

крови, её переработки, лабораторные исследования при контроле здоровья доноров, пациентов и качества компонентов донорской крови.

В качестве источников информации использованы базы нормативно-правовой информации, отчёты центров крови, базы данных здоровья доноров и качества компонентов крови. При статистической обработке данных использовали корректные способы математической обработки результатов, соответствующие поставленным задачам.

В третьей главе диссертации автор представляет результаты собственных исследований в сфере производственной трансфузиологии.

Автор установил, что развитие специализированной медицинской помощи в Республике Казахстан обуславливает разнонаправленную потребность клиник в компонентах крови:

- в эритроцитах: рост на начальном этапе, снижение - в последующем;
- в тромбоцитах: рост по мере увеличения объемов онкогематологической и кардиохирургической помощи;
- в плазме для переливания – снижение.

Показано, что развитие донорских центров Казахстана ведет к увеличению доли донаций в стационарных условиях, сокращению количества платных донаций. В то же время при совершенствовании инфекционной безопасности переливания крови внедрение NAT-скрининга донорской крови позволило предотвратить переливание инфицированной крови:

ВИЧ – 1 случай на 16568 - 150660 донаций,
 ВГВ – 1 случай на 1462 - 1656 донаций,
 ВГС – 1 случай на 3550 - 11811 донаций.

Определено, что в результате внедрения двухэтапного автоматизированного скрининга инфекций у доноров крови остаточный риск трансфузионного инфицирования (ОРТИ) для вирусных гепатитов сократился более чем на 96 % ($p<0,01$).

Внедренные межлабораторные (зарубежные) сравнительные испытания подтвердили использование в скрининге доноров службы крови Казахстана качественную работу лаборатории и правильную постановку работы по предупреждению гемотрансмиссивных инфекций.

Впервые определена частота и распределение фенотипов эритроцитов системы АBO и RhD у доноров крови Астаны, отличающееся от частоты групп крови в Центральной России. Установлено, что в 2011-2015 гг. среди обследованных доноров крови увеличились распространенности фенотипов AB и RhD, сократились распространенности фенотипов O, A и B.

Выявлены особенности встречаемости антигенов HLA у пациентов в Казахстане:

- при хронической почечной недостаточностью чаще встречаются антигены HLA-A*01; B*15, *60, *61 и реже - антигены HLA-A*11, *23, *28, *33; B*46, *62; DRB1*03, *08, *14;

- при остром миелоидном лейкозе чаще встречаются антигены HLA-A*31; B*18 и реже - антигены HLA-A*02; HLA - C*02; HLA- DRB1*01, *04; DQB1*06.

Впервые в Республике Казахстан выявлен новый для планеты аллельный вариант HLA II класса локуса DQB1*03:82. Он отличается от ранее известного аллеля HLA-DQB1*03:01, несинонимичной заменой в кодоне 223 (TGC>TAC), приводящей к замене аденина на гуанин в 223 пептидсвязывающей бороздке. Показано, что аллель является наследуемым, а не возникшим в результате мутации при остром миелоидном лейкозе.

Автору удалось установить связь анемии у доноров с фенотипом эритроцитов. У доноров-мужчин относительно чаще встречается анемия при фенотипах не-А, АВ, у носителей антигена В и RhD-отрицательных. У доноров-женщин значительно чаще встречается анемия при фенотипах не-AB и RhD-положительных.

Показано, что у доноров Казахстана - мужчин активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше, чем у женщин как в венозной, так и в капиллярной крови - на 54,1 % ($p<0,001$) и на 27,2 % ($p<0,001$), соответственно. Активность АЛТ в капиллярной крови в среднем выше, чем в венозной крови на 10,1 % ($p<0,001$) у мужчин и на 33,3 % ($p<0,001$) - у женщин. Не выявлено связи активности АЛТ и результата NAT-мультиплексного теста скрининга ВИЧ и вирусных гепатитов.

При верификации образцов «серой зоны» (уровень сигнала выше 80 % от значения критерия позитивности) положительные результаты получены как в отношении HBsAg – 21,5 % образцов, так и анти-ВГС – 21,2 % образцов. Обоснованной представляется рекомендация автора направлять такие образцы донорской крови на подтверждающие исследования.

Автор рекомендует расширить спектр задач межлабораторных сравнительных испытаний, поскольку качество работы лаборатории НПЦТ позволяет планировать создание на ее базе производства стандартных образцов для внешней оценки качества службы крови Республики Казахстан.

Важно, что при поэтапном контроле качества концентратов донорских тромбоцитов, полученных методом афереза, с замещением плазмы взвешивающим раствором и инактивацией патогенов выявлены существенные расхождения результатов подсчета тромбоцитов на двух гематологических анализаторах. В силу этого необходима валидация технологии определения количества тромбоцитов в концентрате этих клеток, предназначенном для клинического использования.

Установлено, что дополнительная обработка, в частности, лейкодеплеция, может сокращать количество тромбоцитов в концентрате тромбоцитов. Соответственно, при валидации технологий процессинга тромбоцитов, необходимо контролировать базовые параметры качества этой трансфузационной среды.

С учётом многообразия форм развития вирусных гепатитов (хронизация, оккультное течение, спонтанный клиренс) у потенциальных доноров, логичной представляется рекомендация автора включать в обследование доноров контроль уровня анти-HBs, как маркера резистентности к ВГВ-инфекции.

Выводы диссертации вытекают из полученных результатов, а практические рекомендации имеют четкую организационную и клиническую

направленность. Их содержание свидетельствует о том, что автором решены все поставленные задачи.

Результаты работы отражены в 112 публикациях, из них 40 – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Автореферат отражает основные положения диссертации.

Обращает на себя внимание ряд замечаний. Так в главе 1 автор приводит утверждение о «некорректной отчетности о трансфузиологическом пособии в стационарах РФ» (стр. 21), основанной на анализе недействующих в настоящее время нормативных документов. Также в главе 1 упоминание об использовании лизата тромбоцитов в регенераторной медицине не имеет отношения к объекту исследования. Глава 3.2 (стр. 89) содержит вновь введенный автором термин «телесные повреждения» в качестве причины отвода от донаций, что требует пояснения. Вывод 1 содержит заключение о связи тенденций развития производственной трансфузиологии с активным развитием специализированной медицинской помощи, что не доказано результатами исследования, т.к. структура онкогематологической, кардиохирургической и проч. помощи не проанализирована в исследовании. Приведенные замечания в целом не снижают научно-практическую значимость работы.

Научно-практическая значимость работы

Результаты проведённого исследования способствовали созданию предпосылок для широкого внедрения современных технологий отбора и обследования доноров, получения селективных компонентов крови в клиническую практику.

Изучение показателей донорства и получения компонентов крови позволило определить тенденции потребности клинической медицины в трансфузиологическом обеспечении и разработать национальные и региональные целевые программы, учитывающие потребности населения в трансфузиологической медицинской помощи.

Представляет значительный интерес сравнительный анализ объема и структуры причин отвода доноров и выбраковки крови.

Наибольшее практическое значение в обеспечении безопасности трансфузионной терапии имеет внедрение результатов исследования, обеспечивших впервые национальное внедрение обязательной двухэтапной системы скрининга серологических и молекулярно-биологических маркеров гемотрансмиссивных инфекций. В ходе исследования апробированы и внедрены в практику автоматизированные лабораторные закрытые системы скрининга маркеров инфекций, обеспечившие повышение доли лиц, допущенных к донации, и сокращение выбраковки крови по неподтвержденным результатам скрининга инфекций. Внедрены программы межлабораторных сравнительных исследований, подтвердившие надлежащее качество обеспечения инфекционной безопасности донорской крови. Получены новые знания в области иммуногематологии и контроля качества компонентов донорской крови.

Диссертация Буркитбаева Ж.К. имеет выраженную практическую направленность, ее результаты и выводы целесообразно внедрять в

здравоохранение не только Республики Казахстан, но и Российской Федерации, других государств – участников СНГ, а также использовать при последипломной подготовке врачей-трансфузиологов.

Заключение

Диссертация Буркитбаева Жандоса Конысовича «Научное обоснование совершенствования клинической и производственной работы службы крови Республики Казахстан», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема совершенствования работы службы крови, имеющая важное значение для развития здравоохранения. Научные выводы соответствуют поставленным задачам исследования, логически вытекают из содержания работы. Практические рекомендации четки и однозначные.

Диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.28 - гематология и переливание крови, а автор заслуживает присвоения искомой степени.

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании Проблемной комиссии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» 1 февраля 2023 г. (протокол № 1).

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Адрес: 610027, г.Киров, ул.Красноармейская, 72.

Тел. 8(8332) 54-97-31.

Электронная почта: niigpk@fmbamail.ru

Сайт: <http://www.niigpk.ru>

Заведующий отделением трансфузиологии и
процессинга ГСК

кандидат медицинских наук

“ 3 ” 02 2023 г.

Подпись Ф.С.Шерстнева заверяю:

Ученый секретарь ФГБУН КНИИГПК

к.м.н., доцент

М.Е.Ковтунова

