

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Кробинец Ирины Ивановны на тему «Медико-биологические аспекты обеспечения иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологическими заболеваниями», представленную к официальной защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность диссертационной темы

Деятельность службы крови, прежде всего, направлена на развитие и повышение доступности трансфузиологической помощи населению, обеспечение качества и безопасности донорской крови и ее компонентов. Однако переливание компонентов донорской крови сопряжено с риском неблагоприятных посттрансфузионных реакций и осложнений (ПТО) у реципиентов, возникающих как вследствие организационных, методических и технических недостатков и ошибок, так и по причине сложного, часто непрогнозируемого взаимодействия составных частей донорской крови и организма реципиента. Особенно это актуально для пациентов с гематологическими заболеваниями. Правильность интерпретации результатов предтрансфузионных тестов у таких пациентов является ключевым фактором профилактики аллоиммунизации и гемолиза, обусловленного трансфузиями компонентов крови. В современных нормативных документах не представлены алгоритмы индивидуального подбора гемокомпонентов и проведения исследований антигенов эритроцитов и антиэритроцитарных антител у гематологических пациентов в сложных случаях.

Не менее важными являются осложнения негемолитического типа, обусловленные, в том числе, анти-HNA антителами. Поиску путей профилактики ПТО предшествует большая исследовательская работа, которая начинается с изучения частоты встречаемости данных антигенов и выяснения особенностей их распределения в популяции. И если антигены эритроцитов,

лимфоцитов, тромбоцитов и связанные с ними проблемы достаточно широко изучены, то проблемы, связанные с антигенами системы HNA (нейтрофилов) до сих пор остаются малоизученными в зарубежной практике и практически неизученными в Российской Федерации. Методики типирования HNA и определения HNA-иммунизации в нашей стране не используются вообще в связи с отсутствием регламентирующих документов, тест-систем для типирования HNA от отечественных производителей, а также в связи с отсутствием доступных методик и алгоритмов определения HNA-иммунизации.

Таким образом, обеспечение иммунологической безопасности переливаний компонентов крови невозможно без постоянного совершенствования уже известных, а также разработки новых оригинальных методик и методических подходов к выявлению возможных иммунологических конфликтов, так как их своевременная диагностика и прогнозирование остаются актуальной научной и клинической проблемой. В связи с несомненной актуальностью соискателем сформулирована цель исследования – разработка научно-методических и молекулярно-биологических подходов к выявлению антигенов и антител к эритроцитам и нейтрофирам для обеспечения безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологическими заболеваниями.

Научная новизна результатов исследования не вызывает сомнения.

Автором разработана и апробирована методика генотипирования, предназначенная для выполнения исследований по HNA-типированию у доноров крови (компонентов крови) и пациентов с гематологическими заболеваниями, основанная на полимеразной цепной реакции с детекцией результатов в режиме реального времени.

Получены новые данные об особенностях распределения антигенов систем HNA у доноров крови и пациентов с гематологическими заболеваниями, расширяющие представления о медико-биологических

основах обеспечения безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов.

Разработан новый методический подход к выявлению HNA иммунизации, позволивший впервые оценить уровень аллоиммунизации у доноров и реципиентов крови и ее компонентов.

Доказано, что основными причинами сложности интерпретации результатов исследований антигенов эритроцитов систем ABO и Rh и антител к ним у пациентов с гематологическими заболеваниями являются снижение экспрессии антигенов эритроцитов систем ABO, Rh и концентрации анти-А, анти-В антител, наличие двойных популяций, аллоиммунных, аутоиммунных и перекрестно-реагирующих антител.

Установлено, что применение молекулярно-генетического типирования групп крови эритроцитов у реципиентов с трансфузионным химеризмом позволяет достоверно определить группы крови эритроцитов, в случаях, когда результаты серологического типирования невозможно интерпретировать.

Впервые разработан методический подход к определению антител с использованием моноклональных антител (МА) CD38, позволяющий сохранить экспрессию антигенов эритроцитов и выявить в непрямом антиглобулиновом teste клинически значимые антитела к трансфузионно опасным антигенам систем групп крови эритроцитов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Практическая значимость исследования состоит в том, что применение разработанных методических приемов позволило повысить качество иммуногематологического обследования доноров и реципиентов крови и ее компонентов, а также повысить эффективность подбора гемокомпонентов.

Внедрение современных высокотехнологичных методов исследования в рутинную практику иммуногематологических лабораторий повышает достоверность полученных результатов. Так, предложенный методический подход к выявлению антител к антигенам систем HNA позволяет профилактировать ПТО негемолитического типа, а также выделить группы

риска по развитию аллоиммунизации. Показана необходимость использования молекулярно-генетических методов типирования групп крови эритроцитов у реципиентов с трансфузионными химеризмами, что позволяет обеспечить иммунологическую безопасность гемотрансфузионной терапии.

Разработанные алгоритмы скрининга антиэритроцитарных антител позволяют выявить антитела в сложных случаях, дифференцировать перекрестно-реагирующие антитела, не имеющие клинического значения, и аутоиммунные и/или аллоиммунные антитела, имеющие клиническое значение, в том числе у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию моноклональными антителами анти-CD38.

Исследование имеет не только практическую, но и теоретическую значимость – впервые представлена характеристика распределения антигенов нейтрофилов (HNA) в популяции доноров и пациентов Северо-западного региона России, что является важным для формирования «популяционного портрета» региона.

Степень достоверности результатов обусловлена выбором обширного материала для исследования (выполнено 12571 исследование образцов крови пациентов и 36585 исследований образцов крови доноров), использованием современных информативных методов лабораторных исследований, статистической обработкой полученных результатов, адекватной задачам исследования.

Основные результаты исследования нашли свое отражение в создании методических документов, имеющих важное значение для развития отечественной трансфизиологии.

Теоретические положения и практические результаты диссертационного исследования используются в образовательной деятельности ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах.

Полнота изложения материалов диссертации обеспечена публикацией 34 печатных работ, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований. По теме диссертации получено одно ноу-хау и поданы две заявки о выдаче патента на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 216 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части, включающей в себя обзор литературы, материалы и методы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы, содержащего 266 источников, из которых 59 отечественных и 207 зарубежных. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 40 таблицами.

Основные результаты диссертационного исследования, полученные соискателем, позволяют оценить масштабность проведенной работы.

Разработанная методика, основанная на полимеразной цепной реакции, для HNA-типирования обладает высокой аналитической чувствительностью и специфичностью и позволяет определять частоту встречаемости антигенов системы HNA и оценивать риск HNA-аллоиммунизации у пациентов с гематологическими заболеваниями.

Разработанный метод выявления антител, основанный на технологии проточной цитофлуориметрии, дает возможность оценить уровень аутосенсибилизации и аллоиммунизации к антигенам систем HNA у доноров и реципиентов крови и ее компонентов. Предложенный алгоритм диагностики иммунных нейтропений позволяет выявлять различия в генотипах систем HNA и дифференцировать аутоиммунные и аллоиммунные антитела к антигенам систем HNA.

Снижение экспрессии антигенов эритроцитов систем АВО и Rh, концентрации анти-А, анти-В антител, наличие двойных популяций, алло-, ауто- и перекрестно-реагирующих антител являются основными причинами

ошибок при интерпретации результатов серологических исследований у пациентов с гематологическими заболеваниями.

Молекулярно-генетическое типирование групп крови эритроцитов реципиентов с трансфузионным химеризмом является эффективным методом для подбора совместимых донорских эритроцитных компонентов для трансфузий.

Разработанные алгоритмы проведения скрининга антиэритроцитарных аллоантител у больных с заболеваниями системы крови позволяют выявлять аллоиммунные антитела, имеющие клиническое значение, в сложных случаях.

Предложенный методический подход для скрининга и идентификации антиэритроцитарных аллоиммунных антител у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию анти-CD-38 моноклональными антителами, позволяет повысить эффективность подбора эритроцитных компонентов.

Замечания по диссертационной работе

Диссертация написана хорошим языком и выполнена на высоком научно-методическом уровне. Принципиальных замечаний по методологии, научной новизне и обоснованности выводов нет.

Заключение

Диссертационная работа Кробинец Ирины Ивановны «Медико-биологические аспекты обеспечения иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологическими заболеваниями», представленная к официальной защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови является законченным научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для развития отечественной трансфузиологии и обеспечении иммунологической безопасности.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кробинец Ирины Ивановны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в редакции Постановления Правительства № 335 от 21.04.2016), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук. Автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21. – гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

Директор ФГБУН

«Кировский научно-исследовательский
институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»,
доктор медицинских наук
(шифр специальности: 14.01.21 –
гематология и переливание крови)


И.В. Парамонов

610027, Киров, Красноармейская, 72

e-mail: niigpk@fmbamail.ru

Тел./факс: +7 (8332) 54-97-31

