

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА»



197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
Тел/факс +7 (812) 702-37-30
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
ОГРН 1037804031011 ИНН 7802030429 КПП 781401001

19.05.2022 № 02-05-5765/2d

на № от

УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора
по научной работе Федерального
государственного бюджетного
учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор
член-корреспондент РАН



А.О. Конради

« 19 мая 2022 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Кробинец Ирины Ивановны на тему: «Медико-биологические аспекты обеспечения иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологическими заболеваниями», представленной на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Несмотря на безусловные успехи, достигнутые в последние годы в лечении и диагностике гематологических заболеваний и позволившие значительно повысить результаты помощи гематологическим больным, трансфузионная терапия по-прежнему остается важной составляющей комплексного лечения. Широкое использование эритропоэз-стимулирующих агентов и других стимуляторов гемопоэза позволило отказаться или сократить трансфузионную зависимость у ряда пациентов, однако, при

проводении высокодозной химиотерапии и трансплантации стволовых клеток сохраняется высокая потребность в заместительной терапии компонентами крови. Главной опасностью, возникающей на фоне трансфузий, являются осложнения, как гемолитического, так и негемолитического типа, вызванные антиэритроцитарными и анти-HNA антителами.

Одним из таких осложнений является острое повреждение легких, обусловленное трансфузиями компонентов крови (TRALI), к этиологии и патогенезу которого в последние годы отмечается огромный интерес исследователей, что связано с широким распространением высокодозной химиотерапии. Это осложнение, по данным ряда авторов, приводит к смерти в 1-10% случаев. Доказана связь с наличием в переливаемых компонентах крови антител системы HLA и HNA. И если антигены HLA и связанные с ними проблемы широко изучены, то проблемы, связанные с антигенами системы HNA (нейтрофилов) до сих пор остаются малоизученными в зарубежной практике и практически неизученными в Российской Федерации.

Организация обеспечения иммунологической безопасности трансфузионной помощи за последние 10 лет претерпела ряд существенных изменений. Обязательными исследованиями стали скрининг аллоантител и фенотипирование антигенов эритроцитов системы Rh - C, c, E, e. Все принятые меры, безусловно, снижают уровень аллоиммунизации, однако, могут быть неэффективны из-за неправильной интерпретации результатов иммуногематологических исследований. Особенно это актуально для пациентов с гематологическими заболеваниями, для которых характерны как иммунодефицитные состояния, так и патологическая активация иммунной системы. Более того, многократные трансфузии компонентов донорской крови приводят к развитию трансфузионного химеризма, в связи с чем правильность интерпретации результатов предтрансфузионных тестов является ключевым фактором профилактики ПТО. Существующие в настоящее время методы и технологии не всегда эффективно решают поставленные задачи.

Таким образом, поставленные задачи направлены на решение важной проблемы здравоохранения – совершенствования системы обеспечения иммунологической безопасности, которое возможно только путем разработки новых и модернизации уже имеющихся научно-методических подходов с учетом современных знаний и умений в области иммуногематологии. Тема диссертационного исследования соответствует избранной отрасли науки и практической деятельности.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертационная работа имеет неоспоримую научную новизну, теоретическую и практическую значимость. Впервые получены новые данные об особенностях распределения антигенов системы HNA нейтрофилов, установлен уровень HNA-аллоиммунизации у доноров и реципиентов крови, разработан алгоритм диагностики иммунных конфликтов, связанных с антигенами HNA.

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

Впервые разработан алгоритм скрининга антиэритроцитарных антител у пациентов с множественной миеломой, получающих терапию моноклональным антителом, направленным против CD38 даратумумабом, с использованием диагностического реагента моноклональных антител (MA) CD38, позволяющего сохранить экспрессию антигенов эритроцитов и выявить в непрямом антиглобулиновом тесте клинически значимые антитела к трансфузционно опасным антигенам систем групп крови эритроцитов.

Установлено, что у реципиентов с трансфузионным химеризмом достоверность определения групп крови эритроцитов с применением молекулярно-генетического типирования выше, чем при использовании серологического типирования.

Выводы и рекомендации диссертационной работы имеют важное значение как для науки, так и для клинической деятельности.

Структура и содержание 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.

Целью работы являлась разработка и обоснование научно-методических и молекулярно-биологических подходов к выявлению антигенов и антител к эритроцитам и нейтрофилам для обеспечения безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологическими заболеваниями. Для решения поставленной цели были поставлены семь задач.

Обзор литературы содержит сведения о современных представлениях, касающихся медико-биологических аспектов обеспечения иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови. Подробно отражены иммуногематологические характеристики нейтрофилов и их роль в аллоиммунных конфликтах. Представлен анализ существующих методических подходов по профилактике посттрансфузионных осложнений гемолитического типа.

В главе Материалы и методы представлены сведения о донорах и реципиентах (пациентах), включенных в исследование, диагностических методах, способах обработки полученных данных. Подробно описаны методики проведения иммуногематологических, молекулярно-генетических

исследований, проточной цитометрии и молекулярно-генетического типирования генов.

Результаты собственных исследований изложены в соответствии с задачами. Так, третья глава посвящена разработке метода типирования HNA и изучению особенностей распределения HNA в исследуемой популяции. На основании полученных данных оценен риск HNA-аллоиммунизации, что является актуальным как для формирования «популяционного портрета», так и для прогнозирования развития аллоиммунных конфликтов, включая посттрансфузионные осложнения негемолитического типа.

Нередким проявлением гематологической патологии является нейтропения, которая затрудняет проведение программной химиотерапии, а аллоиммунные анти-HNA антитела, содержащиеся в донорской плазме, могут стать причиной развития TRALI. Решению вопросов, связанных с этим синдромом, в том числе определению уровня иммунизации антигенами HNA, посвящена четвертая глава диссертации. Автором разработан новый методический подход к выявлению антинейтрофильных антител, что является особенно актуальным для пациентов с гематологическими заболеваниями.

В пятой главе автор устанавливает причины возможных ошибок при определении групп крови эритроцитов и антиэритроцитарных антител у пациентов с гематологическими заболеваниями и предлагает пути решения установленных проблем.

После введения в широкую клиническую практику анти-CD38 моноклональных антител (дарatumумаб, изотуксимаб), обладающих высокой клинической эффективностью при множественной миеломе, клиницисты столкнулись с проблемой интерпретации результатов скрининга антиэритроцитарных антител после их использования в случае переливания эритроцит-содержащих сред. В шестой главе автором показано, что обработка диагностическим реагентом моноклональных антител анти-CD38 сохраняет экспрессию антигенов эритроцитов, позволяя обнаруживать в НАГТ клинически значимые антитела к трансфузионно опасным антигенам

групп крови эритроцитов, что является несомненным преимуществом в сравнении с общепринятой технологией обработки дитиотреитолом (ДТТ). Так, обработка ДТТ нарушает экспрессию эритроцитов, вызывая денатурацию антигенов систем Kell, Dombrock, Yt и Lutheran, что требует дополнительной подготовки контрольных образцов в процессе исследования, а также подбора гемокомпонентов, с учетом разрушенных антигенов. Более того, ДТТ относится к группе детергентов и обладает высокой токсичностью.

Все разработанные методические подходы основываются на использовании современного технического оснащения и являются высокоинформативными.

В заключении проводится подробное обсуждение и оценка полученных собственных результатов и данных, полученных другими исследователями.

Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Кробинец И.И. грамотно спланирована, выполнена на высоком методическом уровне с решением всех задач исследования и достижением поставленной цели. Сформулированная научная новизна и выводы являются обоснованными и полностью соответствуют содержанию работы.

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов определяется достаточным количеством материала, использованием современных методов лабораторных исследований, а также использованием адекватных статистических методов.

Материалом исследования являлись образцы крови, полученные от 2610 пациентов с гематологическими заболеваниями и от 3500 доноров крови и ее компонентов. Всего было выполнено 12571 исследование образцов крови пациентов и 36585 исследований образцов крови доноров.

Статистическую обработку результатов проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Уровнем статистической значимости различий считали $p < 0,05$.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах, а также нашли свое отражение в создании методических документов и обучающих программ.

Вопросы и замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертации и автореферату, которые бы повлияли на позитивную оценку данной работы, нет. Диссертация написана хорошим языком и выполнена на высоком научно-методическом уровне. Обнаруженные погрешности оформительского характера не влияют на положительную оценку в целом.

Заключение

Диссертационная работа Кробинец Ирины Ивановны на тему: «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 законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, сформулировано и обосновано решение актуальной научной проблемы, а именно разработаны научно-методические и молекулярно-биологические подходы к выявлению антигенов и антител к эритроцитам и нейтрофилам, что имеет важное значение для развития отечественной трансфузиологии, а также позволит внести значительный вклад в обеспечение иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови у пациентов с гематологической и онкогематологиченской патологией.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, методическому уровню, научной новизне и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Кробинец Ирины Ивановны соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (в актуальной редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры факультетской терапии с клиникой Института медицинского образования Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол №4 от 17.05.2022г.

Доцент кафедры факультетской
терапии с клиникой
Института медицинского
образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук , доцент

Г.Н. Салогуб

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул.
Аккуратова, д. 2
e-mail: fmrc@almazovcentre.ru
Адрес в сети Интернет: <http://www.almazovcentre.ru/>

Подпись доктора медицинских наук Салогуб Галины Николаевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



А.О. Недошивин