

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБУН «КИРОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГЕМАТОЛОГИИ И ПЕРЕЛИВАНИЯ КРОВИ ФМБА РОССИИ»



УТВЕРЖДАЮ

Директор института

И.В. Парамонов

« 25 » 09 2017 г.

АНАЛИТИЧЕСКАЯ СПРАВКА-ДОКЛАД
С ОТРАЖЕНИЕМ СОВРЕМЕННОГО РАЗВИТИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ И
ЗАРУБЕЖНОЙ НАУКИ И ТЕХНИКИ
по теме «Стандартизация методов контроля качества компонентов крови»
(шифр: «Стандартизация - 17»)

Зам. директора по научной
работе
д.м.н.

А.В. РЫЛОВ

« 25 » 09 2017 г.

Зам. директора по научной
работе
д.м.н.

А.В. РЫЛОВ

« 25 » 09 2017 г.

Киров, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

Список исполнителей	3
Список сокращений и обозначений	4
Введение	5
Основная часть	6
Заключение	11
Литература	12

СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Руководитель темы:
Заместитель директора
по научной работе
д.м.н.



А.В.Рылов

Ответственный исполнитель:
ученый секретарь
к.м.н., доцент



М.Е. Ковтунова

Исполнители:
Младший научный сотрудник
лаборатории препаратов крови



Н.С. Никулина

Начальник отдела обеспечения
качества



Е.Н. Калинина

Список сокращений и обозначений

РФ – Российская Федерация;

НИР - научно-исследовательская работа;

ПЦР – полимеразная цепная реакция;

СПК – станция переливания крови;

СЗП – плазма свежезамороженная – компонент крови, получаемый из цельной крови или плазмы, заготовленной с помощью афереза, и замороженной при температуре, достаточной для сохранения в функциональном состоянии лабильных факторов свертывания крови;

СОП – стандартная операционная процедура;

Тромбоконцентрат – компонент крови, получаемый из свежей цельной крови, который содержит большую часть исходных тромбоцитов.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие современной медицины обусловило повышение требований к качеству донорской крови и ее компонентов. Значительный рост трансфузионной активности в течение последних лет неизбежно привел к росту посттрансфузионных осложнений. Обеспечение необходимым уровнем безопасности жизни и здоровья граждан, а также окружающей среды, источником заражения которых может стать донорская кровь и ее компоненты является важной задачей.

В настоящее время в Российской Федерации (РФ) отсутствуют нормативные акты, устанавливающие перечень показателей качества и периодичность контроля компонентов крови. Не определены метрологические характеристики методик оценки показателей качества компонентов крови и их стандартизации. Лаборатории, осуществляющие контроль их качества, обязаны использовать методики, предназначенные для проведения прямых измерений, либо аттестованные методики. Вместе с тем, значительная доля применяемых методик предусматривает использование оборудования, не являющегося, согласно технической документации, средствами измерения. То есть такие методики как, например, оценка содержания остаточных лейкоцитов в плазме методом проточной цитометрии нельзя рассматривать как прямые измерения. Кроме того, ни одна из методик, используемых для контроля качества компонентов крови, не прошла установленную процедуру аттестации. Не определены нормы точности проводимых измерений в специфических образцах – компонентах крови, в результате чего отсутствует нормативная база для внутрилабораторного контроля качества методик при реализации в лаборатории.

Установление приписанных метрологических характеристик методик анализа показателей качества и проведение их валидации и аттестации является острой необходимостью в РФ.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В Российской Федерации основным документом, устанавливающим требования к безопасности донорской крови и ее компонентов, правила идентификации донорской крови и ее компонентов, требования к упаковке и маркировке донорской крови и ее компонентов, является Технический регламент, утвержденный постановлением Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии [1]. Однако, указанный документ не определяет методики контроля качества донорской крови и ее компонентов и их метрологические характеристики. Вместе с тем, значительная доля применяемых методик предусматривает использование оборудования, не являющегося, согласно технической документации, средствами измерения (например, методики определение гемолиза, гематокрита и гемоглобина, методика определения показателя «остаточные клетки»). Такие методики нельзя рассматривать как прямые измерения. Кроме того, ни одна из методик, используемых для контроля качества компонентов крови, не прошла установленные процедуры валидации и аттестации. Не охарактеризованы их метрологические характеристики при контроле качества компонентов крови, в результате чего отсутствует нормативная база для внутрилабораторного контроля качества методик при реализации в лаборатории.

В международной практике приготовление, использование и обеспечение качества компонентов крови регулируется «Руководством по приготовлению, использованию и обеспечению качества крови» Совета Европы [2]. В данном документе также не установлены методики контроля качества компонентов крови, не определена его периодичность. Следовательно, установление приписанных метрологических характеристик

методик анализа показателей качества и проведение их валидации и аттестации является своевременным.

Главной задачей производственной и клинической трансфузиологии является обеспечение максимальной безопасности гемокомпонентной терапии. С позиций современной медицины решение данной задачи невозможно без обеспечения качества компонентов крови. В настоящее время усиливается роль отдела контроля качества службы крови. В соответствии с Техническим регламентом сотрудники названного отдела учреждений, заготавливающих кровь и ее компоненты, контролируют некоторые показатели компонентов крови [1]. Так, в эритроцитной массе контролируются уровень гематокрита, гемоглобина, наличие гемолиза в конце срока хранения (соответственно от 0,65 до 0,75, не менее 45 г в дозе, 08% от массы эритроцитов). При содержании в дозе эритроцитов гемоглобина в указанном количестве в полной мере восполняется кислородная емкость крови в организме реципиента. Повышение концентрации свободного гемоглобина приводит к уменьшению количества сохранных эритроцитов, и возможно развитие посттрансфузионных осложнений [3].

Для концентрата тромбоцитов важны такие показатели как уровень рН в конце срока хранения - от 6,4 до 7,4, а также примесь лейкоцитов. Основным анализируемым параметром плазмы свежемороженой является уровень фактора VIII, который должен быть не менее 70 процентов исходного уровня. Кроме этого в плазме определяется число клеток-контаминантов, которые несут на себе целый ряд антигенов, не свойственных реципиентам и приводящих к аллосенсибилизации: эритроцитов должно быть не более $6 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов – не более $0,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – не более $50 \times 10^9/\text{л}$, не должно быть аномального цвета и сгустков [3]. Минимальное число лейкоцитов в дозе трансфузионной среды, вызывающее развитие алооиммунизации у реципиента, по данным Совета Европы (1995 г.), составляет 1×10^6 [4]. Лейкоциты также создают дополнительный риск возникновения негемолитических посттрансфузионных осложнений, а

протеолитические ферменты, освобождающиеся из клеток, могут влиять на стабильность белков плазмы.

Качество компонентов крови является одним из основных показателей уровня оказания трансфузиологической помощи населению. При этом внедрение в практику службы крови новых аппаратных методов заготовки компонентов крови естественно приводит к повышению их качества. В связи с этим возникают новые задачи по созданию системы контроля качества компонентов крови, соответствующей уровню развития производства.

Анализ данных литературы отражает изменения, происходящие в службе крови в последнее десятилетие [5 - 8]. Отмечено, что возросла частота выявления маркеров вирусных инфекций (риск выявления маркеров вирусных инфекций) в плазме донорской крови на станциях переливания крови (СПК). Зарегистрировано стабильное снижение с каждым годом суммарного риска выявления маркеров вирусных инфекций. Во многом это связано с использованием ИФА-тест-систем нового поколения, внедрением тестирования мини-пулов методом ПЦР. Эта тенденция является результатом введения требований по карантинизации заготовленной плазмы крови, выбраковки всех продуктов крови при получении первично-положительных результатов, а также применением методов вирусинактивации.

Внимание специалистов обращают на тот факт, что для получения достоверных результатов показателей контроля должны существовать аттестованные (унифицированные) методики и методы, а также должны быть установлены и утверждены критерии оценки качества [9]. Большинство методов контроля нельзя реализовать без отбора пробы из анализируемого контейнера, при этом возможен только выборочный контроль, поэтому желательно разрабатывать новые методы, которые позволяли бы оценивать функциональное состояние клеток крови бесконтактно, т.е. без вскрытия контейнера. Создание соответствующей аппаратуры и внедрение в практику службы крови таких методов позволило бы перейти от выборочного контроля

к тотальному. При этом один и тот же контейнер может быть проверен много раз, в том числе и непосредственно перед применением.

Опыт организации региональной системы контроля качества показал, что, несмотря на возникающие трудности и определенные проблемы в этой области, проведение данной работы позволяет объективно оценить работу учреждений службы крови, уровень профессионализма персонала, уровень оснащенности оборудованием и т.д. По качеству готового продукта можно судить о процессе производства в целом. Контроль качества компонентов крови - это, прежде всего контроль стабильности и стандартности производственного процесса изготовления компонентов крови, включающие все этапы деятельности СПК от отбора доноров до клинического применения компонентов крови.

Задача производителя состоит в том, чтобы на основании полученных заключений о качестве компонента, выявить причины несоответствий и устранить их. Для этого необходимо строго регламентировать все этапы изготовления продукта, а также оценить все, что требуется для обеспечения качества готового продукта во всех звеньях технологической цепи.

В 2011 г. в отчет о состоянии трансфузиологической помощи США впервые включили раздел «Менеджмент крови пациента». Это – основанный на доказательствах мультидисциплинарный подход оказания помощи пациенту, которому, возможно, понадобится переливание крови. Он включает в себя все аспекты диагностики и лечения, сопровождающие процесс принятия решения о переливании крови, включая определение показаний, минимизацию кровопотери, оптимизацию эритрона и гемостаза пациента [10]. По данным Е.Б.Жибурта [11] некоторые элементы менеджмента крови пациента есть у 31% госпиталей и 11% центров крови. У 15% госпиталей есть офицер по безопасности трансфузий (из них у 61% - на полную ставку). Формальный тренинг по менеджменту крови пациента проводится в 9% госпиталей.

Правила назначения компонентов крови используют 92% госпиталей, 85% из этих правил базируются на национальных правилах: Американской ассоциации банков крови – 50%, Коллегии американских патологов – 25,3%, Американского Красного Креста – 8,6%, Американского общества анестезиологов – 1,3%, других – 14,8%. В 57% госпиталей есть программа лечения пациентов, отказывающихся от переливания любых компонентов аллогенной крови. В 2008 г. таких госпиталей было 15%. В 19% госпиталей есть формальная программа оказания помощи пациентам с анемией до операции.

Среди внедривших менеджмент крови пациента госпиталей такая программа есть у 33%. Компьютерная система заказа компонентов крови врачом имеется в 52% госпиталей, из них в 46,4% госпиталей в эту систему встроена проверка на соответствие правилам, или алгоритм, позволяющий сделать заказ надлежащим образом.

В рамках выполнения исследований по теме «Стандартизация методов контроля качества компонентов крови» (шифр «Стандартизация-17» частично проведены исследования методик контроля качества для СЗП и тромбоконцентрата. С целью установления приписанных характеристик методик проведен ряд валидационных экспериментов по определению показателей качества компонентов крови. На основании «Руководства по приготовлению, использованию и обеспечению качества крови» Совета Европы был определен «Порядок контроля качества компонентов крови в ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России», утвержденный приказом директора института. Данный приказ определяет контролируемые параметры качества компонентов крови и периодичность их контроля.

В проекте постановления Правительства РФ Правила заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов установлены показатели качества и периодичность их контроля. При этом лаборатории, осуществляющие контроль качества компонентов крови, обязаны использовать методики, предназначенные для

проведения прямых измерений, либо аттестованные/ валидированные методики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализированы отечественные и зарубежные данные литературы, касающиеся стандартизации методов контроля качества компонентов крови. За рубежом контроль качества гемокомпонентов начали активно проводить в учреждениях, занимающихся их заготовкой около 10 лет назад. Традиционно в странах зарубежья такой контроль осуществляется на основании разработанных в каждом учреждении СОПов и Руководства Совета Европы по приготовлению, применению и обеспечению качества компонентов крови.

В России до настоящего времени отсутствуют утвержденные нормативные акты как по приписанным характеристикам, которые необходимо оценивать в каждом из компонентов крови, так и по методам их выявления и аппаратуре, наиболее соответствующей для этой цели. Опыт, имевшийся в учреждениях службы крови на этапе применения для заготовки компонентов крови дискретного метода, не пригоден для новых условий, ориентированных как на получение гемокомпонентов из консервированной крови, так и на использование аппаратных способов. Внедрение вирусинактивации, лейкодеплеции при заготовке компонентов крови также может повлиять на качественные и количественные характеристики готового продукта.

Таким образом, исследование, посвященное установлению метрологических характеристик методик оценки показателей качества компонентов крови и их стандартизации, в том числе с учетом современного состояния производственной трансфузиологии, является чрезвычайно актуальным. Разработка и внедрение системы менеджмента крови и ее компонентов будет способствовать повышению безопасности и эффективности гемотрансфузий.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Технический регламент о требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии.- 26.10.2010 г. № 29, утв. постановлением Правительства РФ.
2. Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови.- Рекомендация №R (95) 15, 16 изд.
3. Контроль качества компонентов крови/Т.Д.Невзорова, Э.М.Бурлаева, В.Ф.Зеленцова, О.Б.Базарова//Бюллетень ВСНЦ СЦ РАМН.- 2007.- № 5 (57).- С.138-139.
4. Руководство по приготовлению, применению и обеспечению качества компонентов крови/ Совет Европы.- 2001. С.71. Правила контроля качества и безопасности донорской крови и ее компонентов РК№ 000 от 01.01.2001.
5. Постановление Правительства РФ от 21.06.2008 №465 «О финансовом обеспечении в 2008 году за счет ассигнований федерального бюджета мероприятий по развитию службы крови»/Справка по анализу деятельности учреждений и подразделений службы крови России в 2010 г., Российский НИИ гематологии и трансфузиологии; 2011.
6. Карякин, А.В. Организация карантинного хранения плазмы для переливания и производства препаратов крови в Российской Федерации в 2000 - 2006 гг. /А.В.Карякин, Е.Д.Скоцеляс, Л.А.Терентьева// Трансфузиология 2008; 9(2): 26—36.
7. Карякин, А.В. Мониторинг безопасности донорского контингента России. В сб.: Материалы VI съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». Минск; 2007.
8. Карякин, А.В. Анализ организации деятельности станции переливания крови при заготовке плазмы для переливания и плазмы для фракционирования/ А.В. Карякин, Е.Д. Скоцеляс, Л.А. Терентьева //Гематол. и трансфузиол., 2012, т. 57, № 4.- С.37-40.
9. Опыт организации региональной системы контроля качества донорской крови и её компонентов /Н.А. Патракова, Н.Г. Попкова, А.Ф. Соловьев, Н.И. Смирнова// Трансфузиология.- 2010.- Т.11, № 1.- С.16-28.
10. Развитие службы крови США/Е.Б.Жибурт, С.Р.Мадзаев, М.В.Зарубин//Гематология и трансфузиология.- 2014 .- Т. 59, № 3.- С. 49-54.
11. Жибурт, Е.Б. Менеджмент крови пациента. Здравоохранение.- 2014.- № 4.- С. 58—67. [Zhiburt E.B. Patient blood management. Zdravookhranenie. 2014