

НАЦИОНАЛНА НАУЧНА ПРОГРАМА
„РАЗРАБОТВАНЕ НА МЕТОДОЛОГИЯ ЗА ВЪВЕЖДАНЕ НА NAT ТЕХНОЛОГИЯ ЗА
ДИАГНОСТИКА НА ДАРЕНАТА КРЪВ В ТРАНСФУЗИОННАТА СИСТЕМА НА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ“

1. НЕОБХОДИМОСТ ОТ ПРОГРАМАТА

Трансфузионната система на Република България е съществена част от здравеопазването на страната и състоянието и развитието ѝ се явяват определящ и стратегически компонент и на националната ни сигурност.

Преливането на кръв и кръвни компоненти е в основата на интензивното лечение, което спасява милиони хора всяка година, особено в такива медицински специалности като кардиохирургия, трансплантология, хематология и онкология, спешна медицина и др. Освен в рутинното лечение, приложението на кръвни продукти има при възникнали бедствени ситуации, крупни производствени аварии, катастрофи и др.

Въпреки огромната полза от кръвопреливанията, за съжаление, те създават рискове за пациентите поради трансмисивни инфекции, предадени от донора (вируса на човешкия имунодефицит- HIV, хепатитни вируси, сифилис и др.), случайна трансфузия на погрешна единица кръв или различни други усложнения за пациента (остри и късни).

Понастоящем диагностиката на донорската кръв за трансмисивни инфекции в центровете по трансфузионна хематология (ЦТХ) у нас се извършва чрез серологични тестове за скрининг по два метода: 1) имуноензимен метод (ELISA) и 2) метод на хемилуминисценция (CLIA). Чрез тези методи се откриват антитела срещу вируса на придобития имунен дефицит (HIV- HIV1+HIV2 – Ag/At), на хепатит В (HBV- HBsAg), на хепатит С (HCV Ag/At), както и на причинителя на сифилис (*Treponema pallidum*) чрез ТПХА и ELISA.

Посочените методи на диагностика за трансмисивни инфекции на дарената кръв са чувствителни и специфични, но скритият „прозоречен“ период, в който не може да се открие налична инфекция, е дълъг. Това е и причината, поради която веднъж или два пъти годишно чрез по-чувствителните и специфични молекулярни методи се откриват трансмисивни инфекции кръвни съставка или в пулове човешка плазма въпреки отрицателните резултати на дарената кръв, изследвана чрез имуноензимни или други серологични методи.

Основна цел на всички звена в трансфузионната медицина е да осигурят безопасно, сигурно, евтино, възможно и достъпно снабдяване на пациентите с кръвни продукти, както и запазване на здравето и благополучието на донорите и на медицинския персонал, свързан с лабораторната диагностика и с провеждането на хемотрансфузиите.

Осъществяването на подходяща система за управление на качеството, основана на добрата практика (GP), играе ключова роля в защита и повишаване на сигурността и качеството в цялостния процес – от набирането и подбора на донори (*сигурност на кръвта*) до трансфузията на кръвните компоненти на пациента и оценката на ефекта от тях (*трансфузионна сигурност*).

В европейски и световен план специалността „Трансфузионна медицина“ се разви по отношение на безопасността и сигурността на кръвните продукти чрез въвеждане на съвременни методи и апаратура за кръвовземане, за ранна и точна диагностика на вирусните инфекции, предавани чрез кръвопреливане, за определяне на съвместимостта между кръвта на донор и пациент, за преработване на кръвта на отделни кръвни компоненти, за информационна система, свързваща всички дейности в трансфузионната медицина.

2. ОБЩЕСТВЕНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА, към които е насочена ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“:

- Въвеждането на NAT тестването (Nucleic Acid Testing - техника за амплификация на нуклеиновите киселини) на донорската кръв е за първи път у нас; това е най-новата в световен мащаб технология за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции, поради високата вирулентност и инфекциозност на вирусните причинители на **хепатити тип В (HBV) и тип С (HCV), на вируса на придобития имуноен дефицит (HIV)** и на други **вирусни особено опасни инфекции** - HIV (HIV-1 и HIV-2), HAV, HBV, HCV, HEV, Parvovirus B19, Западно-нилска треска;
- Повишаване на сигурността на дарената кръв и на кръвните компоненти;
- Предотвратяване на случаите на заразяване на пациенти с трансмисивни инфекции;
- Превенцията на трансмисивните инфекции, поради ранно откриване на т.н. вiremия в клинично здрави донори, преди клинична изява на болестта;
- Повишаване на качеството и ефективността на здравните услуги - практиката на центровете по трансфузионна хематология (ЦТХ) за съобщаване на положителните резултати за

трансмисивни инфекции лично на донорите, на личните лекари и на съответната РЗИ е част от системата за „ранно оповестяване на инфекцията“, за провеждане на ранни клинично-лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти;

- Необходимостта от задължително въвеждане на **NAT тестването (Nucleic Acid Testing)** за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции е обсъждана на различни форуми от специалисти в областта на трансфузионната хематология, вирусология, имунология - на I-ва национална конференция по трансфузионна медицина (организирана от Българската асоциация по трансфузионна медицина – БАТМ (2016 г.), Кръгла маса за NAT технологията (2017 г.), Презентация за NAT технологията в НЦЗПБ (2017 г.). Мнението на участниците в тези научнопрактически прояви бе единодушно за скорошно въвеждане на NAT технологията за диагностика на дарена кръв;
- Като резултат от тези научни прояви и обсъждания бе създаден Експертен съвет по трансфузионна хематология към МЗ (2017 г.) и Работна група към МЗ за разработването на Национална програма за развитието на трансфузионната хематология в България (2017 – 2021 г.). Работната група създаде **Проект за национална програма за развитието на трансфузионната система в Република България (2017 – 2021)**. Въвеждането на NAT диагностика на дарената кръв в центровете по трансфузионна хематология у нас е **приоритетна задача на Експертния съвет.**

Настоящата програма включва научноизследователски дейности, резултатите от които ще позволят формиране на визия и научна методология в отговор на предложенията на **Министерството на здравеопазването** за:

- a) *Закупуване на един апарат от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология;*
- b) *Разработване и пилотно въвеждане в практиката на Националния център по трансфузионна хематология – София, на молекулярния метод NAT тестване (Nucleic Acid Testing) на донорската кръв от кръводарители на територията на Софийския регион;*
- c) *Изготвяне на единна методика и процедура за въвеждането на NAT технологията за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система в Република България;*
- d) *Методично обучение на специалисти от трансфузионната система в Република България, за въвеждане на NAT технологията за диагностика на дарената кръв във всички РЦТХ;*

е) Създаване на база данни за разпространението на маркерите на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;

Финансирането на дейностите по Националната програма се извършва от МОН. Средствата за осигуряване изпълнението на дейности по Програмата се разпределят съгласно план-сметка, утвърдена от министъра на образованието и науката.

3. СРОК НА ПРОГРАМАТА - ДО 31.12.2019 год.

4. ОБЩ БЮДЖЕТ НА ПРОГРАМАТА – 5 000 000 лв., разпределен както следва:

- 2018 год. – 3 000 000 лв.

- 2019 год. - 2 000 000 лв.

5. ЦЕЛИ НА ПРОГРАМАТА

5.1. Обща цел

Основна цел на NAT тестването (Nucleic Acid Testing) на дарената кръв в трансфузионната система в страната е повишаване на качеството и безопасността на кръвта и кръвните съставки, чиято сигурност отговаря на най-високите стандарти, съществуващи към момента в световен мащаб.

ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ следва основополагащи документи в областта на трансфузионната система на ниво Европейски съюз - Директивите 2002/98/ЕО, 2004/33/ЕО, 2005/61/ЕО и 2005/62/ЕО за определяне на стандартите за качество и безопасност на човешка кръв и кръвни съставки. Привеждането на законодателството на страните членки на ЕС в съответствие с директивите е основно изискване към тях.

В доклад от 2016 г. на Европейската комисия се съобщава, че повече от 2/3 от страните членки на ЕС използват NAT диагностика (извън задължителните минимални серологични изследвания), вкл. и страни извън ЕС - Турция, Сърбия, Албания, Хърватска, Украйна, Швейцария. Тенденцията е до края на 2018 г. NAT техниката да бъде включена към задължителните минимални изисквания за диагностика на дарената кръв във всички лаборатории на кръвните центрове в страните на ЕС.

В медицински стандарт „Трансфузионна хематология“ (2018 г.) е транспонирана Директива (ЕС) 2016/1214 на ЕК/ 25 юли 2016 г. и са включени изискванията за изследване на инфекциозни маркери чрез NAT на всяка единица дарена кръв.

5.2. Конкретни (специфични) цели

- Предотвратяване на загубите от унищожаване на скъпи преработени кръвни съставки, получени чрез иновативни методи и на заразени сборни пулове от човешка плазма за производство на лекарствени средства;
- Скъсяване на т.н. „прозоречен период“ (времето от заразяването на донора до момента на установяване на тази инфекция в донорската кръв до 3-5 дни за вирусите HIV, HBV и HCV);
- Прекратяване на изследванията на пуловете плазма чрез NAT в чужбина, което спестява финансови средства и време;
- Намаляване на разходите за закупуване на реактиви за серологично изследване на антиген С при HCV инфекция (скъпи китове);
- Предотвратяване на необходимостта от повторни изследвания, извършени чрез серологични методи (също със скъпи китове);
- Предотвратяване на необходимостта от скъпоструващо продължително медикаментозно лечение на пациенти с трансмисивни инфекции от преливане на заразена кръв, особено с хепатит С (HCV);

6. ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ

- Разработване и въвеждане на молекулярния метод NAT (Nucleic Acid Testing) за изследване на донорска кръв за наличие на трансмисивни инфекции;
- Приложение на молекулярния метод NAT тестване за диагностика на дарената кръв;
- Създаване на база данни за разпространението на вирусните маркери на трансмисивни инфекции сред здрави лица – кръводарители;
- Обработване и анализиране на сравнителните данни от диагностика с използваните понастоящем серологични методи (имуноензимен и хемилуминисцентен) и с молекулярния метод NAT – по отношение на специфичност, чувствителност и бързина на теста;
- Повишаване на качеството и ефективността във взаимодействието с други лечебни заведения по отношение на ранно оповестяване от централните по трансфузионна хематология (ЦТХ) на положителните резултати за трансмисивни инфекции, за провеждане на ранни клиничко-лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти (вкл. гастроентеролози);

- Дискусия на получените резултати в професионални среди и с пациентски организации, като пример за социалноангажирани научни изследвания;

7. ОБХВАТ НА ПРОГРАМАТА

Националната научна програма „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ включва следните направления:

- 1) Създаване на Лаборатория за NAT технология в Отделение за изследване на дарената кръв за трансмисивни инфекции на Националния център по трансфузионна хематология;
- 2) Закупуване на апаратура (един апарат от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв) с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология;
- 3) Разработване и пилотно въвеждане в практиката на Националния център по трансфузионна хематология молекулярна технология NAT за задължителната диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции- HIV (HIV-1 и HIV-2), HBV, HCV, Syphilis;
- 4) Провеждане на обучение на специалистите, работещи в трансфузионната система в Република България, по-специално в центровете по трансфузионна хематология (РЦТХ), където се извършва диагностика и преработване на дарената кръв и за въвеждане на NAT технологията в тях;
- 5) Изготвяне на единна методика и процедура за въвеждането на NAT технологията за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система в Република България;

8. ДЕЙНОСТИ ПО ПРОГРАМАТА

8.1. Закупуване на апаратура (един апарат) за извършване на NAT диагностика на дарената кръв с необходимите реактиви, консумативи и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология

Необходимо е трансфузионната система в България да разполага:

- с най-висок клас апаратура за NAT диагностика на дарената кръв - последна генерация в NAT технологията;
- с напълно автоматизирана система - от епруветките с проби до резултатите;

- с възможности в една платформа да се съчетава пулиране, екстракция и тестване, без да има необходимост от предварителна подготовка и намеса на оператор;
- апаратът да работи и с единични проби, и със сборни пулове плазма;
- софтуерът да напътства оператора за всички действия при зареждане на пробите и при обработката им;

8.2. Разработване и пилотно въвеждане в практиката на Националния център по трансфузионна хематология молекулярна технология NAT за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции:

- Проучване на NAT технологията на базата на богата литературна справка и на изискванията на Европейската фармакопея за NAT в кръвните центрове в EU;
- Проучване и избор на вида NAT тестване в трансфузионната практика: 1) тестване на индивидуални проби (IDT) или 2) тестване на пулове от 6 или повече проби. Оценяване на предимствата на IDT за практиката на централните по трансфузионна хематология: най-висока аналитична чувствителност на резултатите; тестване, контролиране и потвърждаване на всяка проба поотделно; вътрешен контрол във всяка епруветка; минимален риск от контаминация и интегрираност на резултатите;
- Разработената методология на техника за амплификация на нуклеинови киселини (NAT тест- NucleicAcidTesting) да бъде въведена в практиката на РЦТХ – Пловдив, РЦТХ – Стара Загора, РЦТХ – Варна и РЦТХ – Плевен;
- Извършване на сравнителни проучвания за резултатите от въвеждането на NAT теста като допълнително, „надграждащо“ изследване в сравнение със серологичните методи на изследване, които се използват в съвременната практика и остават задължителни;
- Създаване на база данни за епидемиологията на изследваните чрез NAT маркери на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;
- Разработване и демонстрация на базови функционалности на системи за електронно здравно досие на дарителите и обмен на данни, включващи електронно направление и изграждане на защитени анонимни бази данни с цел повишаване на качеството на съобщаване на положителните резултати от изследванията на съответните здравни институции;
- Актуализиране на подзаконовите нормативни документи, свързани със съобщаване на положителните резултати на съответните здравни институции, с интегриране на наличната

и традиционно събирана в ЦТХ информация и обмен в рамките на клинично-диагностичния процес;

- Оценяване на качеството и безопасността на кръвните съставки за преливане и на плазмата за производство на лекарствени продукти след въвеждане на диагностика на дарената кръв чрез NAT технология;
- Намаляването на заболяемостта от трансмисивни инфекции, причинени от преливане на заразна кръв и намаляване на средствата за скъпо струващото лечение на пациенти с тези инфекции;

Очаквани резултати:

- За първи път в Република България се въвежда техника за амплификация на нуклеинови киселини (NAT тест - Nucleic Acid Testing) като най-съвременната технология за изследване на дарителската кръв за трансмисивни инфекции;
- Повишаване на качеството и безопасността на кръвните съставки за преливане и на плазмата за производство на лекарствени продукти след въвеждане на диагностиката на дарената кръв чрез NAT технология;
- От друга страна, тази диагностика е част от превенцията на трансмисивните инфекции, поради ранно откриване на т.н. вiremия в клинично здрави донори, преди клинична изява на болестта;
- Практиката в ЦТХ да се съобщават лицата с положителни резултати от изследванията за трансмисивни инфекции лично на донорите, на личните лекари и на съответната РЗИ е част от системата за „ранно оповестяване на инфекцията“, за провеждане на ранни клинично-лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти и възможност лечението да започне веднага след диагностицирането, за да се спре разпространяването на инфекцията и заразяването и на други лица;
- За системата на здравеопазването е от значение намаляването на заболяемостта от трансмисивни инфекции, причинени от преливане на заразна кръв и намаляване на средствата за скъпо струващото лечение на пациенти с тези инфекции;

9. ВЪЗМОЖНИ ПАРТНЬОРИ

- Национален център по трансфузионна хематология (НЦТХ) – София;
- Медицински университет – София;

- Софийски университет, Медицински факултет – София;
- Национален център по заразни и паразитни болести (НЦЗПБ) - София;
- Медицинските факултети в Пловдив, Стара Загора, Варна и Плевен

10. ИНДИКАТОРИ

1. Разработена и пилотно въведена в практиката на Националния център по трансфузионна хематология молекулярна технология NAT (Nucleic Acid Testing) за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции - HIV (HIV-1 и HIV-2), HBV, HCV, Syphilis;
2. Закупена апаратура от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв (един апарат), с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология;
3. Брой обучени лица за извършване на NAT диагностика на дарена кръв от НЦТХ и РЦТХ – 10;
4. Брой извършени изследвания на донорски единици кръв за наличие на трансмисивни инфекции, за двете години от изпълнение на Програмата:

За II полугодие на 2018 г.

- HIV-1 – 700 изследвания
- HIV-2 – 700 изследвания
- HBV – 700 изследвания
- HCV – 700 изследвания
- Syphilis – 700 изследвания

За 2019 г.

- HIV-1 – 1500 изследвания
 - HIV-2 – 1500 изследвания
 - HBV – 1500 изследвания
 - HCV – 1500 изследвания
 - Syphilis – 1500 изследвания
5. Брой публикации в специализирани издания – 5;
 6. Създаване на електронна база данни на изследваните кръводарители за трансмисивни инфекции с NAT технологията и с използваните досега серологични методи за

разпространението на маркерите на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;

7. На базата на създадената от Експертния съвет по трансфузионна хематология на МЗ Национална програма за развитието на трансфузионната система на Република България в периода 2018 – 2022 г. да бъдат закупени апарати и да бъде въведена NAT технологията в другите центрове по трансфузионна хематология.

11. МОНИТОРИНГ

Мониторингът върху изпълнението на програмата се осъществява на две нива:

- проверки, анализи, изготвяне на междинни и финален доклади, базирани на пряката и на обратната връзка между лицата и организациите, имащи отношение по изпълнението на програмата;
- документална или техническа проверка на място от представители на МОН или оценка за изпълнението на програмата от външна организация. Разходите за мониторинг, в случай че са необходими такива, са в рамките на разчетените средства по Програмата.

За мониторинг на изпълнението на ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ се определят администратори на програмата – служители на МОН и МЗ, които периодично на всеки 6 месеца изготвят доклад за резултатите от наблюдението върху изпълнението на Програмата, за степента на достигане на целите и показателите, както и за направените финансови разходи.

За наблюдение на изпълнението на ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ се създава съвместна работна група от МОН и МЗ, която ежегодно изготвя периодичен доклад за резултатите от наблюдението върху изпълнението на Програмата, за степента на достигане на целите и показателите, както и за направените финансови разходи. Работната група при необходимост извършва документална и техническа проверка на място. Ежегодният доклад завършва с препоръки за продължаване или за спиране на изпълнението на Програмата.

12. ДЕМАРКАЦИЯ

Научните организации, отговорни за изпълнение на конкретни задачи от ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“, включват за финансиране само дейности от Програмата, които не се финансират с други средства по европейски или по национални програми.

Средствата по Програмата не могат да се използват за дейности с еднакво предназначение, финансирани от фондовете на Европейския съюз, от друго национално финансиране, както и от други донорски програми.

13. ПРОЦЕДУРА ЗА ФИНАНСИРАНЕ

1) В срок от 2 месеца от получаване на поканата от приемането на ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ водещият партньор предава в МОН споразумение, подписано от асоциирани партньори, в което ясно са определени правилата за разпределение на дейностите за изпълнение на тази програма, за степента на изпълнение на залегналите индикатори и за очакваните резултати, на финансовите средства за първата финансова година, вкл. и правилата за достъп на получените в програмата научни резултати и научна апаратура.

2) Водещият партньор предава ежегоден отчет за извършената работа в МОН в срок до края на месец ноември на текущата година.

3) В двумесечен срок от предаването на отчета МОН оценява изпълнението на дейностите и определя бюджета за следващия програмен период.

4) МОН може да поставя допълнителни изисквания към дейностите, резултатите и целевите индикатори, както и към изпълнението на програмата